

ISSN 0507-3758

ЖУРНАЛ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫХ НАУЧНЫХ ИЗДАНИЙ ВАК

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

4-2017

TOM 63 VOL. 63

PROBLEMS
IN ONCOLOGY

VOPROSY ONKOLOGII

ВОПРОСЫ ОНКОЛОГИИ

ТОМ 63 – 2017

4

*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

4

ТОМ 63
2017

Problems in oncology / Voprosy onkologii

ОСНОВАН В ЯНВАРЕ 1955 ГОДА



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), М.И. Давыдов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.В. Демин (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), М.А. Забежинский (д-р мед. наук) (Санкт-Петербург), А.Д. Каприн (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), О.И. Кит (д-р мед. наук, проф., чл.-корр. РАН) (Ростов-на-Дону), 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., академик 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., академик РАН) (Москва), В.И. Чиссов (д-р мед. наук, проф., академик РАН) (Москва), Е.Л. Чойнзонов (д-р мед. наук, проф., академик 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. Зикирходжаев (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*), 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*), A.D. Kaprin (Dr. Med. Sc., Prof., Acad. RAS) (*Moscow*), O.I. Kit (Dr. Med. Sc., Prof., Ass. Member RAS) (*Rostov-on-Don*), 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.Choizonov (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. Gagaa (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

Обзоры

Банов С.М., Голанов А.В., Ильялов С.Р.,
Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Бекашев А.Х.,
Потапов А.А.

Современные стратегии лечения пациентов
с метастазами в головной мозг

Друй А.Е., Папуша Л.И., Сальникова Е.А.,
Ольшанская Ю.В., Масчан А.А.

Молекулярно-биологические характеристики
медуллобластомы и их прогностическое значение

Оськина Н.А., Щербаков А.М., Овчинникова Л.К.,
Филипенко М.Л., Кушлинский Н.Е.

Роль фосфатидилинозитол-3-киназы
в канцерогенезе

Статистика

Барчук А.А., Арсеньев А.И., Беляев А.М.,
Гомболевский В.А., Нефедова А.В., Канаев С.В.,
Барчук А.С., Щербаков А.М., Нефедов А.О.,
Тарков С.А., Гагуа К.Э., Костицын К.А.

Эффективность скрининга онкологических
заболеваний

Аксенова И.А., Доможирова А.С., Важенин А.В.,
Новикова Т.С.

Опыт вступления Челябинского популяционного
ракового регистра в международную систему
раковых регистров МАИР

Кайдарова Д.Р., Кайрбаев М.Р., Болатбекова Р.О.
Эпидемиология рака шейки матки в Республике
Казахстан за 10 лет (2007-2016 гг.)

Олексенко В.В., Акиншевич И.Ю., Алиев К.А.,
Ефетова Т.С., Долгополова О.И.

Онкологическая статистика рака молочной железы
в Республике Крым

Оригинальные статьи

А. Клинические исследования

Ткачев С.И., Назаренко А.В., Тимошкина Е.В.,
Соболевский В.А., Трофимова О.П., Иванов С.М.,
Глебовская В.В., Борисова Т.Н., Хайленко В.А.

Предварительные результаты комплексного
лечения больных раком молочной железы,
включающего реконструктивно-пластическую
операцию, химиотерапию и конформную лучевую
терапию

Зикиряходжаев А.Д., Волченко Н.Н.,
Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А.

Поражение сосково-ареолярного комплекса
у больных раком молочной железы

Исмагилов А.Х., Камалетдинов И.Ф.,
Афанасьева З.А.

Применение оригинального метода восстановления
инфрамаммарной складки при двухэтапной
реконструкции молочной железы

Хамитов А.Р., Исмагилов А.Х., Афанасьева З.А.

Оценка вероятности поражения проекционного
лоскута кожи над опухолью при хирургическом
лечении рака молочной железы

CONTENTS

Reviews

523 *Banov S.M., Golanov A.V., Iliylov S.R., Vetlova E.R.,
Antipina N.A., Bekyashev A.Kh., Potapov A.A.*

Modern strategies for treatment of patients
with brain metastases

536 *Druy A.E., Papusha L.I., Salnikova E.A.,
Olshanskaya Yu.V., Maschan A.A.*

Molecular-biological features of medulloblastoma
and their prognostic significance

545 *Oskina N.A., Shcherbakov A.M., Ovchinnikova L.K.,
Filipenko M.L., Kushlinsky N.E.*

The role of phosphatidylinositol-3-kinase
in carcinogenesis

Statistics

557 *Barchuk A.A., Arseniev A.I., Belyaev A.M.,
Gombolevisky V.A., Nefedova A.V., Kanaev S.V.,
Barchuk A.S., Shcherbakov A.M., Nefedov A.O.,
Tarkov S.A., Gagua K.E., Kostitsyn K.A.*

The effectiveness of screening for cancer

568 *Aksenova I.A., Domozhirova A.S., Vazhenin A.V.,
Novikova T.S.*

The experience of the entry of the Chelyabinsk
Population-based Cancer Registry into the IARC
International Association of Cancer Registries

572 *Kaidarova D.R., Kairbaev M.R., Bolatbekova R.O.*
Epidemiology of cervical cancer in the Republic
of Kazakhstan for 10 years (2007-2016)

580 *Oleksenko V.V., Akinshevich I.Yu., Aliiev K.A.,
Efetova T.S., Dolgopolova O.I.*

Breast cancer statistics in the Crimea Republic

Original research

A. Clinical research

587 *Tkachev S.I., Nazarenko A.V., Timoshkina E.V.,
Sobolevsky V.A., Trofimova O.P., Ivanov S.M.,
Glebovskaya V.V., Borisova T.N., Khailenko V.A.*

Preliminary results of complex treatment of breast
cancer patients including reconstructive-plastic
surgery, chemotherapy and conformal radiotherapy

593 *Zakiryakhodzhaev A.D., Volchenko N.N.,
Saribekyan E.K., Rasskazova E.A.*

Changes in the nipple-areola complex in patients
with breast cancer

598 *Ismagilov A.Kh., Kamaletdinov I.F., Afanasieva Z.A.*

The use of the original method of restoring
the inframammary fold during two-stage breast
reconstruction

606 *Khamitov A.R., Ismagilov A.Kh., Afanasieva Z.A.*
Estimation of probability of a lesion of the projection
skin flap over tumor during breast cancer surgery

Берлев И.В., Бондарев Н.Э., Урманчиева А.Ф., Микая Н.А., Мищенко А.В., Петрова А.С., Семиглазова Т.Ю., Артемьева А.С., Башлык В.О., Ульрих Е.А., Гусейнов К.Д., Бежанова Е.Г., Мкртчян Г.Б., Некрасова Е.А., Смирнова О.В.
Дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: опыт и перспективы

Алиев Д.А., Исаев И.Г., Акперов К.С., Гулиев Э.Г.
Результаты сочетанной конкурентной лучевой терапии больных раком шейки матки IIА-IIIB стадий с использованием внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии

Иванова Т.И., Сыченкова Н.И., Хорохорина В.А., Рябченко Н.И., Иванов С.А., Крикунова Л.И.
Ассоциация аллеля E4 (rs 429358) гена аполипопротеина E (APOE) с серозной аденокарциномой яичников

Борисова Т.Н., Назаренко А.В., Ткачев С.И., Иванов С.М., Алиева С.Б., Лактионов К.К., Бредер В.В., Долгушин М.Б., Мещерякова Н.А., Герасимов Ю.А., Лораева С.А., Аллаhverдиев А.К.
Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия больных раком легкого I-IIa клинической стадии: роль оценки SUVmax при ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ для контроля за результатами лечения

Солодкий В.А., Сотников В.М., Троценко С.Д., Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Панышин Г.А., Нуднов Н.В., Моргунов А.А.
Характеристика рецидивов после хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого

Б. Экспериментальные исследования

Крылов В.Н., Лобкаева Е.П., Федотов В.Д., Ошевенский Л.В., Шабалин М.А.
Нарушения регуляции вегетативного тонуса у крыс с перевитой опухолью РС-1

Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Попович И.Г., Панченко А.В., Тындык М.Л., Забежинский М.А., Клименко В.В., Стуков А.Н., Анисимов В.Н.
Влияние метформина, мелатонина и их комбинаций с паклитакселом на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у самок мышей FBV/N

Опыт работы онкологических учреждений

Нефедов А.О., Тюрин В.И., Имянитов Е.Н., Митюшкина Н.В.
Использование молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза первично-множественного рака легкого (ПМРЛ): описание клинического случая

Мирюсупова Г.Ф., Хакимов Г.А., Шаюсупов Н.Р.
Клинические характеристики HER2-позитивного рака молочной железы

614 Berlev I.V., Bondarev N.E., Urmancheeva A.F., Mikaya N.A., Mishchenko A.V., Petrova A.S., Semiglazova T.Yu., Artemieva A.S., Bashlyk V.O., Ulrikh E.A., Guseinov K.D., Bezhanova E.G., Mkrтчyan G.B., Nekrasova E.A., Smirnova O.V.
Dose-intensive neoadjuvant chemotherapy in combined treatment for locally advanced cervical cancer: the experience and perspectives

622 Aliev D.A., Isaev I.G., Akperov K.S., Guliev E.G.
Results of combined competitive radiotherapy of IIА – IIIB stage cervical cancer patients using intracavitary and interstitial brachytherapy

627 Ivanova T.I., Sychenkova N.I., Khorokhorina V.A., Ryabchenko N.I., Ivanov S.A., Krikunova L.I.
The association of the apolipoprotein E4 allele (rs 429358) with ovarian serous adenocarcinoma

632 Borisova T.N., Nazarenko A.V., Tkachev S.I., Ivanov S.M., Alieva S.B., Laktionov K.K., Breder V.V., Dolgushin M.B., Meshcheryakova N.A., Gerasimov Yu.A., Loraeva S.A., Allakhverdiev A.K.
Stereotactic hypo-fractional radiotherapy of patients with lung cancer I-IIa clinical stage: the role of SUVmax assessment in 18F-FDG PET/CT for monitoring treatment outcomes

639 Solodky V.A., Sotnikov V.M., Trotsenko S.D., Kharchenko V.P., Chkhikvadze V.D., Panshin G.A., Nudnov N.V., Morgunov A.A.
Characteristics of relapses after surgical and combined treatment for non-small cell lung cancer

В. Experimental research

645 Krylov V.N., Lobkaeva E.P., Fedotov V.D., Oshevensky L.V., Shabalin M.A.
Autonomic tonus regulation disorders in rats with a transplanted tumor PC-1

650 Osipov M.A., Semiglazova T.Yu., Popovich I.G., Panchenko A.V., Tyndyk M.L., Zabezhinsky M.A., Klimenko V.V., Stukov A.N., Anisimov V.N.
Effect of metformin, melatonin and their combinations with paclitaxel on the growth of transplantable HER2-positive breast tumor in female FBV/N mice

Oncology clinics practices

655 Nefedov A.O., Tyurin V.I., Imyanitov E.N., Mityushkina N.V.
The use of molecular-genetic testing to confirm the diagnosis of primary-multiple lung cancer (PMLC): a description of the clinical case

657 Miryusupova G.F., Khakimov G.A., Shayusupov N.R.
Clinical characteristics of HER2-positive breast cancer

Лекции по онкологии

Тюряева Е.И.
Роль брахитерапии в лечении рака пищевода

Солодкий В.А., Паньшин Г.А., Ивашин А.В.
Клинико-топометрическая подготовка к проведению современной конформной дистанционной радиотерапии (практические аспекты)

История онкологии

Плисс Г.Б.
Онкологические этюды

Lectures on Oncology

660 *Tyuryaeva E.I.*
The role of brachytherapy in treatment for esophageal cancer

666 *Solodky V.A., Panshin G.A., Ivashin A.V.*
Clinical-topometric preparation for modern conformal external-beam radiotherapy (practical aspects)

The history of Oncology

673 *Pliss G.B.*
Oncological etudes

*С.М. Банов, А.В. Голанов, С.Р. Ильялов, Е.Р. Ветлова, Н.А. Антипина,
А.Х. Бекяшев, А.А. Потапов*

Современные стратегии лечения пациентов с метастазами в головной мозг

ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» МЗ России, Москва

Несмотря на существенные успехи в лечении пациентов со злокачественными новообразованиями, лечение пациентов с метастазами в головном мозге остается серьезной проблемой. В большинстве случаев эти пациенты требуют мультидисциплинарного подхода в лечении, который включает нейрохирургическое лечение, радиотерапию и лекарственное лечение (химиотерапия и таргетная терапия).

Лекарственное лечение пациентов с метастазами в головном мозге имеет низкую эффективность, однако, в связи с достижениями в изучении биологии опухоли, выявлением молекулярно-генетических мишеней, появлением таргетной терапии и ингибиторов точек иммунного ответа роль лекарственного лечения в этой группе пациентов постепенно изменяется.

В течение многих лет хирургический метод считался лишь способом паллиативного лечения, однако современные исследования показали, что большое значение в увеличении выживаемости после хирургического лечения имеет тщательный отбор больных. Новейшие технологии хирургического лечения значительно расширили показания к проведению нейрохирургической операции и снизили послеоперационную летальность, связанную с удалением метастазов из головного мозга. Несмотря на то, что проведение облучения всего головного мозга после проведения хирургического лечения снижает риск развития интракраниальных рецидивов, имеется тенденция к отказу от облучения всего головного мозга в пользу проведения локальной стереотаксической радиотерапии ложа удаленного метастатического очага.

Развитие методик радиохирургического лечения с использованием аппаратов «Гамма нож», «Кибер Нож» и линейных ускорителей с микро-многолепестковыми коллиматорами существенно изменило результаты лечения пациентов с метастазами в головном мозге, что позволило сформулировать новые принципы лечения этой популяции пациентов.

Радиохирургия обеспечивает стабильные результаты с воспроизводимым локальным контролем как в случае одиночных, так и в случае множественных метастазов в головном мозге. В настоящее время радиохирургическое лечение применяется у пациентов с множественными метастазами в головном мозге.

Многочисленные исследования свидетельствуют о высоком показателе локального контроля опухоли после радиохирургического лечения у этой когорте пациентов. Высокая локальная эффективность, сохранение когнитивных функций мозга, амбулаторного лечения и возможность продолжения системного лечения в запланированном объеме являются факторами в пользу малоинвазивного подхода к лечению МГМ с применением радиохирургических методик.

Настоящий обзор подводит итог текущих литературных данных, посвященным результатам хирургического, радиохирургического и лекарственного лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга с акцентом на выживаемость, локальный контроль, дистантное метастазирование, качество жизни, а также на потенциальные комбинации существующих методов лечения

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, хирургическое и лучевое лечение

Метастазы в головной мозг (МГМ) злокачественных опухолей — наиболее часто встречающиеся интракраниальные новообразования. В связи с успехами онкологии в целом длительность жизни пациентов увеличивается и, следовательно, частота регистрации МГМ возрастает. Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ составляет только 51 день. Поэтому, эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеет первостепенное значение для прогноза и качества жизни пациентов [3, 38].

В настоящее время, локальное лечение (стереотаксическая радиотерапия и хирургическое

лечение) являются важнейшими компонентами мультидисциплинарного подхода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга. Системная химиотерапия у пациентов с МГМ, учитывая наличие гематоэнцефалического барьера и особенности кровоснабжения головного мозга, носит дополнительный характер.

В данной статье представлен обзор основных методов лечения пациентов с МГМ.

Эпидемиология

Метастазы в головной мозг встречаются в 10 раз чаще, чем все первичные опухоли головного мозга. Различные исследования показывают, что симптоматические метастазы в головном мозге выявляются у 8-10% всех онкологических пациентов. В результате увеличения общей выживаемости онкологических пациентов благодаря успехам лекарственного лечения, а также улучшению диагностики, частота выявления МГМ увеличивается [46].

Источником МГМ у взрослых чаще всего является рак легких (40%), рак молочной железы (10-20%), рак почки (5-7%), меланома (от 3 до 15% в разных странах Европы), рак желудочно-кишечного тракта (4-6%) и рак матки (5%). В 5% случаев при появлении МГМ первичный очаг не выявляется [10].

Наиболее высокий метастатический потенциал распространения в головной мозг имеет меланома и мелкоклеточный рак легкого. Метастазы меланомы в головной мозг на фоне экстракраниальной диссеминации процесса ко второму году наблюдения развиваются у 80% пациентов. Приблизительно в 37-50% всех случаев метастатическое поражение головного мозга проявляется в виде солитарного очага, в 50-63% случаев метастазы имеют множественный характер [40].

Патогенез

Мозг — это уникальный «орган-мишень», который характеризуется наличием гематоэнцефалического барьера и отсутствием лимфатического дренажа. Развитие МГМ происходит вследствие гематогенной диссеминации опухолевых клеток из первичного очага, с последующей фиксацией на эндотелии микрососудистого русла, проникновением в паренхиму мозга, что сопровождается неоангиогенезом и клеточной пролиферацией.

Высокое содержание хлорида в межклеточной жидкости препятствует образованию клонов из клеток эпителиального происхождения. Вероятно, что особая среда мозга привлекает клетки нейроэпителиального происхождения,

такие как клетки рака легкого или меланомы. Это объясняет различия в частоте регистрации МГМ различных по морфологии первичных опухолей. Клетки метастатической меланомы и клетки нейронных субпопуляций имеют общий эмбриогенез, что обуславливает высокую частоту развития метастазирования меланомы в головной мозг [49].

Интракраниальные метастазы могут локализоваться в разных анатомических образованиях мозга. Супратенториальные метастазы составляют 80-85%, метастазы в мозжечок — 10-15%, в ствол мозга — 3-5%, поражение мозговых оболочек — 1-2%. Такое распределение, вероятно, зависит от особенностей кровоснабжения. Чаще опухолевые клетки фиксируются на эндотелии капилляров на границе серого и белого вещества головного мозга [10].

Диагностика и визуализация

Основанием заподозрить метастатическое поражение головного мозга у онкологического больного является появление неврологической симптоматики. Основными клиническими проявлениями метастазирования в головной мозг являются головная боль, неврологический дефицит и эпилептические приступы. Нейропсихологическое тестирование выявляет когнитивные нарушения в 65% случаев, в основном у пациентов с множественными метастазами [19].

Стандартом нейровизуализации МГМ является магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастированием препаратами гадолиния. Обычно на МРТ метастазы не визуализируются в T1 режиме без контрастного усиления, но выявляются как очаги повышенного сигнала в T1 режиме после контрастного усиления. МГМ часто имеют округлую форму, нередко с зоной некроза внутри, обычно хорошо отграничены от мозгового вещества. В МГМ меланомы, рака почки, колоректального рака и хориокарциномы нередко выявляются как интра- так и экстракраниальные кровоизлияния, определяемые как очаги гиперинтенсивного сигнала в T1 режиме без контрастного усиления. Часто вокруг МГМ наблюдается перифокальный отек в виде зон повышенного сигнала в T2 режиме и FLAIR, иногда значительно выраженный даже при небольших метастатических узлах, с формированием масс-эффекта [7].

Применение МРТ с увеличенными дозами контрастирования у пациентов со стереотаксической рамой позволяет визуализировать на 34-40% больше метастатических очагов, чем на предшествующих диагностических МРТ [30].

Имеются данные, показывающие, что у 6% пациентов визуализировались дополнительные метастатические очаги на МРТ, выполненной в

день радиохирургии при толщине среза 1–2 мм в сравнении с ранее выполненной диагностической МРТ с толщиной среза 3–5 мм [47].

Контрастирование метастатических очагов — динамический процесс. Задержка сканирования на 10–25 минут после введения контрастного вещества позволяет визуализировать дополнительные метастатические очаги и провести радиохирургическое лечение всех выявленных очагов. Между 1-м и 2-м сканированием с интервалом 15 минут после введения контраста у 41,2% пациентов выявлялись от 1 до 14 дополнительных МГМ [41].

Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является одним из основных методов лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Совершенствование технологий хирургического лечения значительно расширило возможности метода в лечении пациентов с метастатическим поражением головного мозга [2]. Длительное время хирургическое лечение МГМ ограничивалось только рамками паллиативной помощи, однако, в последнее время в нескольких проспективных исследованиях были определены группы пациентов, для которых проведение хирургического лечения обеспечивает увеличение общей выживаемости [70].

Основными целями хирургического вмешательства наряду с установлением (или подтверждением) гистологического диагноза, являются локальный контроль интракраниальных метастазов, уменьшение неврологической симптоматики, сохранение функционального статуса, улучшение качества жизни и увеличение выживаемости [8, 61].

Локализация МГМ вне функциональных зон мозга, возможность тотального удаления, проведения послеоперационной визуализации для оценки степени радикальности удаления опухоли и дальнейшего послеоперационного наблюдения являются наиболее важными прогностическими факторами достижения хорошего локального контроля МГМ [59].

Факторы прогноза лучшей выживаемости пациентов с МГМ включают: наличие одиночного МГМ, доступного для тотального хирургического удаления, отсутствие экстракраниальной прогрессии, высокий функциональный статус пациента, отсутствие лептопахименингеальной диссеминации, а также отсутствие или минимальные проявления неврологических расстройств.

В рандомизированном исследовании R.A. Patchell [52] показано преимущество комбинированного лечения (хирургического лечения и облучения всего головного мозга) в сравнении

с биопсией и облучением всего головного мозга (ОВГМ) у пациентов с одиночным МГМ. Выживаемость пациентов после хирургического лечения составила 40 недель в сравнении с пациентами после биопсии и ОВГМ (15 недель). Также в группе хирургического лечения у пациентов были более высокие показатели локального контроля и длительности сохранения высокого функционального статуса.

Позднее, в рандомизированном исследовании, сравнивающим эффективность комбинированного лечения (хирургического лечения и ОВГМ) и только хирургического лечения у пациентов с одиночным МГМ, R.A. Patchell et al. [51] показали лучший интракраниальный контроль в группах комбинированного лечения в сравнении с только хирургическим лечением, однако показатели общей выживаемости и длительность сохранения высокого функционального статуса в обеих группах были идентичны.

Для метастатических очагов, вызывающих нарастающую неврологическую симптоматику, хирургическое удаление очага является единственным эффективным методом обеспечения немедленной помощи и ликвидации угрожающих жизни симптомов.

У пациентов с наличием резистентных к лекарственной терапии судорожных приступов, ассоциированных с наличием метастатического очага, проведение хирургического лечения может обеспечить быструю ликвидацию судорожной активности [57].

Поскольку крупные очаги (максимальный диаметр очага более 2,5 см в диаметре или более 10 см³) чаще всего вызывают неврологическую симптоматику, то применение хирургического лечения в этой клинической ситуации является оправданным [48].

Относительным противопоказанием для хирургического лечения является наличие множественных МГМ. Хотя в отдельных клинических ситуациях пациенты могут получить улучшение качества жизни от проведения хирургического лечения, однако достижение увеличения общей выживаемости в этой группе пациентов представляется сомнительным [55].

У пациентов с интракраниальными рецидивами МГМ, стабилизацией экстракраниальной болезни и высоким функциональным статусом можно достичь увеличения общей выживаемости после хирургического удаления рецидива МГМ [15]. Хирургическое лечение, безусловно, является важной лечебной опцией для пациентов с наличием проявлений симптоматического радионекроза после стереотаксической радиотерапии [67].

Таким образом, основными целями хирургического лечения пациентов с МГМ являются

улучшение неврологического, функционального статуса, качества жизни, морфологическая верификация процесса, а также увеличение общей выживаемости в отдельных клинических ситуациях.

Локальный контроль является важным аспектом в лечении пациентов с МГМ. По данным T.R. Patel et al. [53], у 46% пациентов после хирургического лечения развивается локальный рецидив. Поэтому хирургическая методика удаления МГМ оказывает существенное влияние на частоту локального рецидива. Применение методики удаления очага единым блоком позволяет снизить частоту локального рецидива до 14%.

Однако, такой подход, обоснованный с точки зрения общей онкологии, далеко не всегда применим в нейрохирургической практике вследствие необходимости особо деликатных манипуляций на головном мозге. Удаление метастаза единым блоком может быть более обосновано в случае его локализации в задней черепной ямке, когда имеется риск лептоменингеального распространения или нарушения ликвородинамики [22].

Для снижения риска локального рецидива H. Yoo et al. [72] предложили методику микроскопической тотальной резекции, когда нормально выглядящая перифокальная паренхима мозга удаляется вокруг очага на глубину 5 мм с помощью ультразвукового аспиратора. В проспективном исследовании микроскопическое тотальное удаление очага привело к снижению локального рецидива на сроке 12 мес. с 59% при фрагментарной полной резекции до 29% в случае микроскопической тотальной резекции.

Таким образом, удаление МГМ единым блоком и применение микроскопической тотальной резекции являются весьма эффективными в снижении риска локального рецидива после хирургического лечения.

С учетом высокого риска локальных рецидивов после хирургического лечения проведение лучевой терапии в послеоперационном периоде является стандартной лечебной опцией.

В ретроспективном исследовании S.R. Smalley [64] проведена оценка эффективности облучения всего головного мозга у пациентов после хирургического лечения с одиночным МГМ. Частота локальных рецидивов в группах послеоперационного ОВГМ и в группе наблюдения составила 21% и 85%, соответственно ($p < 0,0001$). Медиана общей выживаемости была больше в группе комбинированного лечения в сравнении с группой наблюдения (21 месяцев и 11,5 месяцев соответственно).

В рандомизированном исследовании EORTC 22952-26001 показали снижение частоты локальных рецидивов (с 59% до 27%) и дистантных

метастазов (с 42% до 23%) в группе хирургического лечения и ОВГМ в сравнении с только хирургическим лечением, однако показатели общей выживаемости в группах были идентичны [34].

Таким образом, несмотря на явное уменьшение частоты интракраниальных рецидивов, а также учитывая риск нейрокогнитивных нарушений после ОВГМ, роль этого метода в увеличении общей выживаемости еще предстоит уточнить [50].

Альтернативой ОВГМ являются методы стереотаксической радиотерапии ложа МГМ после хирургического лечения. Это лечение показывает меньшую токсичность и более высокий локальный контроль метастатических очагов [1, 23].

В ряде исследований показано преимущество стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования перед радиохирургическим лечением для облучения ложа удаленного МГМ, так как объем облучаемой послеоперационной полости достаточно большой, что требует снижения дозы при радиохирургии, что в свою очередь приводит к неудовлетворительному локальному контролю [23].

Таким образом, хирургическое лечение у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии 1–2 очагов с максимальным диаметром 2,5 см и более;
- при наличии очагов любого размера с выраженным перифокальным отеком и/или симптоматическим масс-эффектом, при угрозе блокирования ликворных путей;
- для морфологической верификации диагноза;
- при наличии интракраниальных рецидивов после ОВГМ или радиохирургии;
- при наличии симптоматического радионекроза, резистентного к проводимой терапии;
- при нарастающей неврологической симптоматике (включая судорожные припадки).

Радиотерапия у пациентов с метастазами в головной мозг

Радиотерапия является, наряду с хирургическим лечением, основным методом лечения пациентов с метастазами в головной мозг. Развитие радиотерапии начинается с основополагающих работ J. Chao [20], который в 1954 году опубликовал первые результаты облучения всего головного мозга у 38 пациентов с интракраниальными опухолями и L. Leksell, опубликовавшего в 1951 году в журнале «Acta chirurgica scandinavica» методику «стереотаксической радиохирургии в мозге». В настоящее время радиотерапия пациентов с МГМ существенно эволюционировала

от методики облучения всего головного мозга до стереотаксической радиотерапии (в режиме радиохирургии или гипофракционирования) и её комбинации с другими лечебными опциями.

Облучение всего головного мозга

Длительное время ОВГМ было основным методом лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга. В современную эпоху ОВГМ по-прежнему применяется в определенных клинических ситуациях, когда проведение хирургической резекции или стереотаксической радиотерапии не представляется возможным или целесообразным [27].

Стандартным режимом фракционирования ОВГМ считается 30 Гр за 10 фракций или 37,5 Гр за 15 фракций. При плохом прогнозе общей выживаемости, низком функциональном статусе пациента или в случае повторного проведения ОВГМ оптимальным режимом фракционирования является схема 20 Гр за 5 фракций [58].

В случае множественных МГМ применение ОВГМ в самостоятельном варианте лечения, как правило, является оптимальной лечебной опцией, так как направлено на ликвидацию как визуализируемых МГМ, так и микрометастазов. Исследования показали улучшение клинической симптоматики у 64–83% больных и увеличение медианы общей выживаемости с 1 месяца без лечения до 3–7 месяцев после применения ОВГМ в самостоятельном варианте лечения [20, 27].

У пациентов с мелкоклеточным раком легкого ОВГМ применяется в случае полной (или частичной) регрессии первичного и других экстракраниальных метастатических очагов после химиотерапии с целью профилактики развития новых МГМ [63].

В исследовании RTOG 0214 сообщили о снижении риска развития МГМ после профилактического ОВГМ у больных немелкоклеточным раком легкого, однако не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости [29].

Другие исследования показали положительный эффект от ОВГМ в виде снижения риска интракраниальной прогрессии, однако это не привело к статистически значимому улучшению выживаемости и не дало преимуществ с точки зрения качества жизни [35]. Негативным фактором при выборе опции ОВГМ у пациентов с хорошим прогнозом общей выживаемости является недостаточный интракраниальный контроль метастатических очагов. ОВГМ может быть сомнительной опцией при радиорезистентных метастазах, при этом 12-месячный локальный контроль не превышает 15% [60]. ОВГМ

ухудшает качество жизни, увеличивает риск нейрокогнитивных расстройств, а также может быть причиной развития лейкоэнцефалопатии и социальной дезадаптации пациента. Риск лейкоэнцефалопатии возрастет с увеличением разовой дозы радиации и возрастом пациента [24].

В рандомизированном исследовании QUARTZ у пациентов с метастатическими очагами, не подходящими для проведения локальных методов лечения (хирургия или стереотаксическая радиотерапия), в группе ОВГМ (20 Гр за 5 фракций) и стероидной терапии в сравнении с проведением только стероидной терапии не было выявлено статистически значимых различий в общей выживаемости. Результаты исследования подчеркивают необходимость уточнения группы пациентов, где симптоматическая терапия будет являться оптимальным решением [45].

В настоящее время проведение ОВГМ в самостоятельном варианте должно рассматриваться как недостаточное лечение у пациентов с МГМ и хорошим прогнозом, так как проспективные, рандомизированные исследования показали, что ОВГМ обеспечивает недостаточный по величине и ограниченный по времени контроль МГМ, без увеличения общей выживаемости.

Таким образом, облучение всего головного мозга у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии экстракраниальной прогрессии и ограниченных резервов системного лечения;
- при наличии множественных МГМ (10 и более очагов);
- при наличии лептоменингеального поражения;
- при наличии крупных МГМ (более 2,5 см в диаметре) и противопоказаниях к проведению хирургического лечения и стереотаксической радиотерапии;
- после хирургического лечения одиночного МГМ;
- при наличии интракраниальных рецидивов после хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

Стереотаксическая радиотерапия пациентов с МГМ

Стереотаксическая радиотерапия – вариант дистанционной лучевой терапии с использованием методов стереотаксической навигации и соответствующего технического оборудования, обеспечивающие прецизионное подведение высокой дозы ионизирующего излучения к четкой отграниченной мишени за минимально возможное число фракций. Величина дозы ионизирующего излучения ограничивается риском развития постлучевых осложнений. Стереотаксическая

радиотерапия может быть реализована в режиме радиохирургии, когда доза ионизирующего излучения подводится за одну фракцию и в режиме гипофракционирования, когда доза ионизирующего излучения подводится за несколько (от 2 до 7) фракций.

Радиохирургия

В последние десятилетия стереотаксическая радиохирургия стала рассматриваться в качестве первой линии терапии пациентов с МГМ. Имеющиеся клинические данные подтверждают важную роль стереотаксической радиохирургии в достижении высокого локального контроля метастазов в головном мозге [4, 6, 40].

Ранние клинические исследования эффективности комбинации радиохирургии и ОБГМ в сравнении с применением только ОБГМ у пациентов с ограниченными (4 и менее) метастазами в головном мозге показали преимущество комбинированного лечебного подхода, обеспечивающего лучший интракраниальный контроль, более длительное сохранение высокого функционального статуса в сравнении с только ОБГМ. Однако, увеличения общей выживаемости в группе комбинированного лечения в сравнении с применением только ОБГМ достичь не удалось [12, 36].

Повторный анализ результатов исследования RTOG 9805, проведенный через 10 лет, показал преимущество общей выживаемости в группе комбинированного лечения у пациентов с RPA 1 классом или с одиночным МГМ [65].

В более поздних исследованиях проводилась оценка эффективности комбинированного лечения (радиохирургия и ОБГМ) в сравнении с применением только радиохирургического лечения. Одной из причин смещения акцентов исследований стала высокая частота нейрокогнитивных расстройств у пациентов после проведения комбинированного лечения [14, 18].

В рандомизированном исследовании EORTC 22952-26001 показано снижение частоты локальных рецидивов (с 31% до 19%) и дистантных метастазов (с 48% до 33%) в случае добавления к радиохирургии ОБГМ, однако увеличения общей выживаемости в группе комбинированного лечения в сравнении с только радиохирургическим лечением достичь не удалось [35].

Несмотря на споры вокруг результатов представленных исследований, отсутствие преимуществ в выживаемости, увеличение риска радионекроза и потенциально худшего когнитивного результата в группе комбинированного лечения (радиохирургии и ОБГМ) сделали применение радиохирургии в самостоятельном варианте лечения предпочтительным первоначальным ва-

риантом лечения у больных с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и максимальным диаметром очагов менее 2,5-3 см [68].

Для радиорезистентных опухолей до 2,5 см в диаметре, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак, саркома, радиохирургия становится основным лечебным подходом, поскольку применение ОБГМ в лечении таких опухолей имеет низкую эффективность и высокую нейротоксичность [43].

Становится более определенной роль радиохирургии в лечении пациентов с множественными (5 и более очагов) метастазами в головном мозге. В проспективном многоцентровом когортном исследовании JLKG0901 сообщили, что применение радиохирургии в группах пациентов с 2-4 и 5-10 МГМ обеспечивает эквивалентные показатели общей выживаемости. Тем не менее, у пациентов с 5-10 МГМ было отмечено увеличение числа случаев развития новых (дистантных) МГМ, что определяет необходимость проведения повторного локального лечения [71].

Роль радиохирургии для лечения пациентов с МГМ до 2,5 см в диаметре значительно расширилась в последнее десятилетие. Радиохирургия может использоваться в самостоятельном варианте лечения, в комбинации с ОБГМ, до или после проведения ОБГМ. Радиохирургия дает высокие показатели локального контроля МГМ, особенно в случае радиорезистентных опухолей. Несмотря на то, что радиохирургия позволяет избежать ухудшения нейрокогнитивных функций, она не влияет на риск развития новых (дистантных) МГМ, что может потребовать проведения повторного локального лечения (хирургического лечения, радиохирургии, ОБГМ).

В ретроспективном исследовании А.В. Голанова и др. [5] представлены результаты радиохирургического лечения 572 пациентов с первично выявленными МГМ. Медиана общей выживаемости пациентов в исследовании составила 10,5 месяцев, а общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяцев — 46,1% и 27,9% соответственно. Медиана развития дистантных метастазов составила 8,8 месяцев с выживаемостью без развития дистантных метастазов на сроке 12 и 24 месяцев — 37,8% и 24,1%. С учетом высокого риска развития дистантных метастазов, проведение МРТ мониторинга головного мозга и повторного локального лечения (радиохирургия, операция, ОБГМ) приводит к увеличению общей выживаемости: 74,1% и 44,0% на сроке 12 и 24 месяцев. Исходя из полученных данных, наиболее оптимальной опцией для пациентов с МГМ является радиохирургическое лечение с последующим проведением локального лечения в случае развития интракраниальных рецидивов.

Таким образом, стереотаксическую радиотерапию в режиме радиохирургии у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии множественных МГМ (до 10 очагов) с максимальным диаметром до 2,5 см без проявлений масс-эффекта и гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии;
- после хирургического лечения крупного МГМ и наличии до 10 оставшихся после операции метастатических очагов, пригодных для проведения радиохирургического лечения;
- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОВГМ, хирургического лечения или стереотаксической радиотерапии.

Гипофракционирование

Стереотаксическая лучевая терапия (СРТ) в режиме гипофракционирования имеет несколько потенциальных преимуществ, включающих: снижение токсичности лечения, особенно в случае крупных метастазов или тех очагов, которые локализируются в критических структурах мозга, улучшение локального контроля за счет увеличения общей суммарной дозы радиации. СРТ в режиме гипофракционирования является лучшей альтернативой ОВГМ, поскольку ОВГМ в этой клинической ситуации имеет сомнительную эффективность и отчетливую нейротоксичность [1, 62].

Результаты ряда исследований показывают эффективность и приемлемую токсичность стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования у пациентов с крупными МГМ (более 2,5 см в диаметре) и/или очагами, расположенными в непосредственной близости от критических структур мозга [33, 37].

Симптоматические метастазы в головной мозг часто имеют крупные размеры. С одной стороны, увеличение размеров МГМ требует увеличения дозы ионизирующего излучения, что приводит к увеличению риска развития постлучевых осложнений после проведения радиохирургии. С другой стороны, снижение дозы ниже 20 Гр, по данным М. Shehata [62] приводит к ухудшению локального контроля метастатических очагов. Именно это делает сомнительным применение стереотаксической радиохирургии для лечения крупных (более 2,5 см в диаметре) МГМ.

Имеющиеся ретроспективные исследования показали лучшие показатели локального контроля и неврологической токсичности режима гипофракционирования в сравнении с радиохирургией, даже несмотря на то, что у пациентов в группе гипофракционирования, как правило, преобладали очаги большего объема или локализованные в критических структурах мозга [44].

Перспективные исследования сравнения стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования и радиохирургии метастатических очагов, потенциально пригодных для проведения радиохирургии не показали очевидных преимуществ гипофракционирования. Однако, режим гипофракционирования стереотаксической радиотерапии имеет преимущество при облучении крупных очагов [31].

В исследовании Н. Аоуама [13] изучалась эффективность и токсичность стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования. Локальный контроль метастатических очагов составил 85%, 81% и 69% на сроке 6, 12 и 24 месяцев соответственно. В многофакторном анализе прогностическим фактором локального рецидива был объем очага более 3 см³.

В 2014 М. Ammirati [11] опубликовал результаты II фазы проспективного исследования стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования симптоматических метастазов, с использованием режима 30 Гр за 5 фракций. Исследование подтвердило приемлемую токсичность и эффективность этого режима радиотерапии.

Выбор оптимальной дозы и числа фракций при проведении гипофракционирования является предметом текущих исследований. В настоящее время в ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» проводится рандомизированное исследование II фазы оценки эффективности и токсичности эквивалентных по биологической эффективной дозе режимов: 3 фракции (до 24 Гр), 5 фракций (до 30 Гр) и 7 фракций (до 35 Гр).

Из 72 пролеченных пациентов у 16 (22,2%) развился локальный рецидив. Локальный контроль на сроке 6 и 12 месяцев составил 94,2% и 69,7% соответственно. Медиана локального рецидива составила 19,8 мес. (95% ДИ 15,0-41,9). Показатель 12 месячного локального контроля был 90,9%; 84,6% и 45,9% в группе 3 фракции, 5 фракций и 7 фракций соответственно (p=0,07). Локальный контроль у пациентов с очагами 7 см³ и менее и более 7 см³ составил 77,8% и 61,5% соответственно. (p=0,34).

Новые метастазы в головном мозге развились у 21 (29%) пациентов. Выживаемость без развития новых МГМ составила 63,5% и 38,3% на сроке 12 и 24 месяцев с медианой развития 18,4 месяцев.

Лучевые повреждения в виде нарастания перифокального отека и лучевого некроза зарегистрированы у 13 (18%) из 72 пациентов: у 10% пациентов сопровождалось симптомами нейротоксичности 2-3 степени, а у 8% были асимптоматическими. Радионекрозы выявлены у 3 (20%), 6 (24%) и 4 (13,3%) пациентов в

группе 3 фракций, 5 фракций и 7 фракций соответственно ($p=0,38$). Статистического различия исследуемых клинических событий между группами фракционирования не выявлено.

Полученные результаты показывают эффективность и приемлемую токсичность режимов гипофракционирования стереотаксической радиотерапии у пациентов с крупными метастазами в головном мозге [1].

Таким образом, стереотаксическую радиотерапию в режиме гипофракционирования у пациентов с МГМ целесообразно проводить:

- при наличии крупных (более 2,5 см в диаметре) метастатических очагов без проявлений масс-эффекта, гидроцефалии с признаками внутричерепной гипертензии и наличием противопоказаний к хирургическому лечению;

- после хирургического лечения крупного МГМ с целью облучения ложа удаленного МГМ для снижения риска локального рецидива;

- при наличии интракраниальных рецидивов МГМ после ОБГМ, хирургического лечения или радиохирургии;

- при наличии очагов, расположенных в функционально значимых и критических зонах мозга (центральные извилины, ствол мозга, хиазма и пр.).

Побочные эффекты лучевой терапии

МГМ нередко сами по себе вызывают нейрокognитивные нарушения и снижают качество жизни пациентов. В этом случае довольно тяжело оценить влияние облучения на дальнейшее когнитивное ухудшение, особенно у длительно живущих пациентов.

В рандомизированных исследованиях с использованием дополнительных тестов были подтверждены ранее полученные данные о негативном влиянии ОБГМ на нейрокognитивные функции и качество жизни.

В III фазе клинического исследования EORTC отмечены более высокие показатели качества жизни у пациентов в группе наблюдения после хирургического лечения или радиохирургии в сравнении с пациентами, которым дополнительно проводилось ОБГМ. Это позволяет отложить ОБГМ и, как следствие, избежать осложнений, включая когнитивные нарушения, алопецию, усталость и связанные с ними психологический стресс, снижение ролевого функционирования, а также предотвратить задержку проведения системной терапии [34].

В исследовании E. Junko [24] отмечалось возникновение лейкоэнцефалопатии у пациентов после проведения ОБГМ на сроках 6, 12, 24 и 36 месяцев у 34,4%, 42,9%, 66,7% и 100% пациентов соответственно. Пожилой возраст явил-

ся важным фактором увеличения риска развития лейкоэнцефалопатии.

Таким образом, с учетом нейротоксичности ОБГМ исключение его из плана лечения, при условии тщательного МРТ мониторинга головного мозга, является оптимальной стратегией для сохранения качества жизни пациента.

Наиболее частым встречающимся осложнением стереотаксической радиотерапии является радиационный некроз, который, как правило, сопровождается отеком окружающих тканей. Частота развития симптоматического некроза зависит от локализации, объема облучения и подведенной дозы. J. Flickinger [26] сообщил о повышении риска развития радионекроза, связанного с увеличением дозы и объема облученной нормальной ткани мозга.

Помимо ограничений доза-объем при проведении радиохирургии, установлено, что локализация МГМ, возможно, является предиктором постлучевых осложнений. Наибольшей толерантностью к облучению обладают полушария головного мозга и мозжечка, затем — структуры среднего мозга, а самый высокий риск лучевого повреждения — в стволе головного мозга. Зрительные нервы и хиазма в большинстве случаев толерантны к дозам радиации 8 Гр и менее, но с увеличением дозы радиации от 8 до 12 Гр риск постлучевых осложнений возрастает [55].

Увеличение дозы ионизирующей радиации при радиохирургии пропорционально увеличению размеров метастатического очага коррелирует с увеличением риска симптоматических перифокальных отеков и радионекрозов [62]. Таким образом, при выявлении очагов свыше 2,5 см в диаметре, рекомендуется рассмотреть применение стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования как оптимальную опцию лечения.

Таргетная терапия

За некоторыми исключениями МГМ малочувствительны к проведению системной химиотерапии [21]. Однако, таргетная терапия показала определенную эффективность в отношении МГМ с наличием специфических генетических мутаций. Одним из таких примеров является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) с наличием активирующей EGFR мутацией [56].

Полная и частичная частота ответа на терапию ингибиторами тирозинкиназы была изучена в клинических исследованиях: показатель регрессии метастатических очагов на терапию гефитинибом колебался от 10% до 38%, с медианой длительности от 9 до 13,5 месяцев. Аналогичные результаты показали в случае терапии эрлотинибом [17].

У пациенток с Her2-положительным раком молочной железы в исследовании III фазы показано снижение частоты развития МГМ в группе терапии лапатинибом и капецитабином, в сравнении с монотерапией капецитабином (4% против 13%, соответственно, $p = 0,045$) [16].

В исследовании CEREBEL (EGF111438) изучали частоту возникновения МГМ у больных с Her2 положительным РМЖ в группах лапатиниб плюс капецитабин и трастузумаб плюс капецитабин. Частота метастазирования в исследуемых группах не отличалась ($p = 0,360$) и составила 3% и 5%, соответственно [54]. Кроме того, у значительного числа пациенток с HER2 положительным раком молочной железы отмечалась регрессия МГМ на терапию лапатинибом.

В последние годы прогресс в области иммунотерапии обеспечил большие терапевтические возможности для больных меланомой. Ипилимумаб, моноклональное антитело, которое блокирует рецепторы цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулирует Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ, позволяет достичь интракраниальный контроль у 24% пациентов с бессимптомными и у 10% с симптоматическими МГМ меланомы без существенных побочных эффектов [39]. Проведение терапии дабрафенибом и вемурафенибом у больных с МГМ В-raf-мутированной меланомой обеспечивает интракраниальный контроль у 30% — 39% пациентов [42].

До сих пор существует мало данных об эффективности таргетной терапии у пациентов с МГМ рака почки. Имеющиеся серии ретроспективных исследований показали безопасность таргетной терапии, а также увеличение выживаемости за счет продолжения таргетной терапии после локального лечения [29].

Были первоначальные опасения в отношении применения бевацизумаба, ингибитора эндотелиального фактора роста, у пациентов с МГМ из-за повышенного риска интракраниальных кровоизлияний, но в дальнейшем была доказана его безопасность [32]. Небольшие перспективные исследования бевацизумаба в сочетании с другими лекарственными препаратами, продемонстрировали его активность при МГМ рака молочной железы [25], мелкоклеточного рака легкого [25], меланомы [28].

Бевацизумаб является перспективным средством для лечения радионекрозов после стереотаксической радиотерапии. Опубликованные данные сообщали впечатляюще высокую частоту рентгенографической (97%) и клинической (79%) регрессии проявлений радионекроза [69].

Хотя в настоящее время эффективность таргетной терапии остается скромной, имеющиеся результаты являются обнадеживающими.

Системное лечение у больных с МГМ целесообразно проводить:

- у всех больных с первично выявленными МГМ для контроля экстракраниальной болезни с целью профилактики развития новых (дистантных МГМ);

- при выявлении МГМ у больных в процессе химиотерапии. В этой клинической ситуации химиотерапия продолжается для оценки чувствительности МГМ к проводимому лечению;

- при наличии молекулярно-генетических изменений, определяющих возможность проведения таргетной терапии;

- при невозможности проведения других вариантов лечения и наличии резервов системного лечения;

Симптоматическое лечение больных с МГМ целесообразно проводить:

- у больных с низким функциональным статусом (индекс Карновского <70, RPA 3 класса, GPA 0-1 балл), не связанным с неврологической симптоматикой;

- при наличии экстракраниальной прогрессии болезни и отсутствии резервов системного лечения.

Перспективы дальнейших исследований

Одним из направлений дальнейших исследований является создание лечебных стратегий профилактики МГМ у пациентов с высоким риском их развития. Ряд лекарственных препаратов может потенциально предотвратить развитие метастазов в головном мозге (темозоломид, пазопаниб, вортиент) [66].

Результаты экспериментальных исследований показали, что темозоломид может предположительно уменьшить риск развития метастазов в головном мозге при раке молочной железы и мелкоклеточном раке легких. Однако применение темозоломида после окончания локорегионарного лечения у пациентов с распространенным НМРЛ не привело к снижению риска развития новых МГМ [9].

Другой подход, который набирает обороты в последние годы, заключается в проведении профилактики развития новых (дистантных) МГМ, когда пациенту (как правило с ограниченными МГМ) после радиохирургического лечения первично выявленных МГМ назначают таргетную терапию. При этом можно исключить из плана лечения ОБГМ у пациентов с высоким функциональным статусом и низким риском интракраниальных рецидивов.

В рамках этой стратегии продолжают исследования II фазы эффективности комбинаций: дабрафениба и радиохирургии у пациентов с BRAFV600E — мутированной меланомой

(NCT01721603), ниволумаба и радиохирургии (NCT02978404), ипилимумаба с последующей радиохирургией у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг (NCT02097732). Продолжается пилотное исследование комбинации пембролизумаба и радиохирургии при меланоме и немелкоклеточном раке легких (NCT02858869).

Кроме того, применение аппарата «NovoTTF», который был одобрен FDA для использования в лечении рецидивирующей глиобластомы, рассматривается у пациентов с МГМ. В настоящее время проводится спонсируемое компанией производителем исследование эффективности «NovoTTF» у пациентов с 1-10 метастазами немелкоклеточного рака легкого в головной мозг после радиохирургического лечения [9].

Значительный интерес сохраняется к минимизации последствий ОВГМ. Получены обнадеживающие результаты использования мемантина, а также исключение из объема облучения гиппокампа для сохранения нейрокогнитивных функций. В рандомизированном исследовании RTOG 0614 проводилась оценка эффективности мемантина для профилактики нейрокогнитивных расстройств после ОВГМ. Препарат назначался в дозе 20мг/день в течение 24 недель с начала ОВГМ. У пациентов в группе применения мемантина статистически достоверно реже наступало ухудшение когнитивных функций в сравнении с группой плацебо. Ожидаются результаты исследования 2 фазы сравнения ОВГМ с исключением из объема облучения зон гиппокампа и традиционного ОВГМ у пациентов с 1-4 МГМ (NCT02147028).

Продолжаются исследования результатов исключения ОВГМ у пациентов с ограниченными и множественными МГМ. В исследовании 3 фазы проводится сравнение эффективности ОВГМ и радиохирургии у пациентов с 4-10 МГМ. Основная цель исследования — сравнение качества жизни и нейрокогнитивные нарушения пациентов в исследуемых группах. Дополнительная цель — общая выживаемость, длительность сохранения функционального статуса и нейротоксичность. Результаты исследования ожидаются в апреле 2018 года (NCT02353000).

Чрезвычайно интересным представляется развитие методик неoadьювантной радиохирургии с последующим (в течение 48 часов) хирургическим удалением облученного очага. Продолжается набор пациентов в исследование 1-2 фазы неoadьювантной радиохирургии резектабельных метастазов. Основная цель исследования — нейротоксичность лечения и определение оптимальной радиохирургической дозы (NCT01891318). Прекращен набор пациентов в проспективное когортное исследование эскалации дозы неoadьювантной радиохирургии. Па-

циенты с размером очага от 2 до 4 см облучались дозой 15 Гр, а с размером очага от 4 до 6 см — дозой 12 Гр. Результаты исследования ожидаются в октябре 2017 года (NCT01252797).

Заключение

Лечение больных с метастазами в головной мозг требует мультидисциплинарного подхода, когда рекомендации по лечению (хирургия, ОВГМ, радиохирургия и системная терапия) основываются на клинических факторах пациента (функциональный статус, возраст, интракраниальная и экстракраниальная распространенность болезни) и генетических изменениях в опухоли.

Персонализированные подходы в лечении пациентов с МГМ являются оптимальными и улучшают результаты лечения. Выделение групп пациентов на основе определения молекулярно-генетических изменений и применения таргетных и иммунных препаратов будет способствовать дальнейшему улучшению результатов лечения пациентов с метастазами в головной мозг. ОВГМ сохраняет важное место в лечении этой группы пациентов, но его применение и роль в настоящее время пересматриваются.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ветлова Е.Р., Антипина Н.А., Голанов А.В., Банов С.М. Роль лучевой терапии в лечении метастатического поражения головного мозга // Медицинская физика. — 2016. — №4. — С. 108–118.
2. Виртуальные нейрохирургические операции / Пицхелаури, Д.И., Галатенко, В.В., Баяковский, Ю.М., Самборский, Д.Я. Пицхелаури, Д.И., Галатенко, В.В., Баяковский, Ю.М., Самборский, Д.Я. — http://www.graphicon.ru/2008/proceedings/Russian/SR5/Paper_4.pdf: In GraphiCon, 2008.
3. Голанов А., Банов С., Ветлова Е. Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 530–545.
4. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Ветлова Е. и др. Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. — 2014. — Т. 3(10). — С. 137–140.
5. Голанов А., Банов С., Ильялов С., Трунин Ю. и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии имени Н.Н. Бурденко. — 2016. — Т. 80. — № 2. — С. 35–46.
6. Канаев С., Гиршович М., Мельник Ю. Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. — 2016. — № 2. — Т. 2. — С. 258–264
7. Магнитно-резонансная томография в нейрохирургии / Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. Коновалов А.Н., Корниенко В.Н., Пронин И.Н. — Москва: VIDAR, 1997. — 471 с.

8. Современные технологии и клинические исследования в нейрохирургии / Лошаков В.А., Кобяков Г.Л., Ветлова Е.Р, Голанов А.В. – Москва, 2012.
9. Ahluwalia M., Vogelbaum M., Chao S., Mehta M. Brain metastasis and treatment // F1000prime reports. — 2014. — Vol. 6. — P. 114.
10. Alexandru D., Bota D., Linskey M. Epidemiology of central nervous system metastases // Progress in neurological surgery. — 2012. — Vol. 25. — P. 13–29.
11. Ammirati M., Kshetry V., Lamki T., Wei L. et al. A Prospective Phase II Trial of Fractionated Stereotactic Intensity Modulated Radiotherapy with or Without Surgery in the Treatment of Patients with 1 to 3 Newly Diagnosed Symptomatic Brain Metastases // Neurosurgery. — 2014. — Vol. 74. — № 6. — P. 586–594.
12. Andrews D., Scott C., Sperduto P., Flanders A. et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial // Lancet (London, England). — 2004. — Vol. 363. — № 9422. — P. 1665–1672.
13. Aoyama H., Shirato H., Onimaru R., Kagei K. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy alone without whole-brain irradiation for patients with solitary and oligo brain metastasis using noninvasive fixation of the skull // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics. — 2003. — Vol. 56. — № 3. — P. 793–800.
14. Aoyama H., Shirato H., Tago M., Nakagawa K. et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial // JAMA. — 2006. — Vol. 295. — № 21. — P. 2483–2491.
15. Bhangoo S., Linskey M., Kalkanis S. Evidence-based guidelines for the management of brain metastases // Neurosurgery clinics of North America. — 2011. — Vol. 22. — № 1. — P. 97.
16. Cameron D., Casey M., Press M., Lindquist D. et al. A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // Breast cancer research and treatment. — 2008. — Vol. 112. — № 3. — P. 533–543.
17. Ceresoli G., Cappuzzo F., Gregorc V., Bartolini S. et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. — 2004. — Vol. 15. — № 7. — P. 1042–1047.
18. Chang E., Wefel J., Hess K., Allen P. et al. Neurocognition in patients with brain metastases treated with radiosurgery or radiosurgery plus whole-brain irradiation: a randomised controlled trial // The Lancet. Oncology. — 2009. — Vol. 10. — № 11. — P. 1037–1044.
19. Chang E., Wefel J., Maor M., Hassenbusch S. et al. A pilot study of neurocognitive function in patients with one to three new brain metastases initially treated with stereotactic radiosurgery alone // Neurosurgery. — 2007. — Vol. 60. — № 2. — P. 277–83. — discussion 283–4.
20. Chao J., Phillips R., Nickson J. Roentgen-ray therapy of cerebral metastases // Cancer. — 1954. — Vol. 7. — № 4. — P. 682–689.
21. Chen G., Huynh M., Chen A., Fehrenbacher L., et al., Chemotherapy for brain metastases in small-cell lung cancer // Clinical lung cancer. — 2008. — Vol. 9. — № 1. — P. 35–38.
22. Dima Suki, Hiba Abouassi, Akash J. Patel, Raymond Sawaya, Jeffrey S. Weinberg, Morris D. Groves. Comparative risk of leptomeningeal disease after resection or stereotactic radiosurgery for solid tumor metastasis to the posterior fossa // Journal of neurosurgery. — 2008. — Vol. 108. — № 2. — P. 248–257.
23. Eaton B., Gebhardt B., Prabhu R., Shu H.-K. et al. Hypofractionated radiosurgery for intact or resected brain metastases: defining the optimal dose and fractionation // Radiation oncology (London, England). — 2013. — Vol. 8. — P. 135.
24. Ebi J., Sato H., Nakajima M., Shishido F. Incidence of leukoencephalopathy after whole-brain radiation therapy for brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2013. — Vol. 85. — № 5. — P. 1212–1217.
25. Falchook G., Moulder S., Wheeler J., Jiang Y. et al. Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. — 2013. — Vol. 24. — № 12. — P. 3004–3011.
26. Flickinger J., Lunsford L., Kondziolka D. Dose-Volume Considerations in Radiosurgery // Stereotactic and Functional Neurosurgery. — 2004. — Vol. 57. — № 1-2. — P. 99–105.
27. Gaspar L., Scott C., Rotman M., Asbell S. et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 1997. — Vol. 37. — № 4. — P. 745–751.
28. Gonzalez-Cao M., Viteri S., Diaz-Lagares A., Gonzalez A. et al. Preliminary results of the combination of bevacizumab and weekly Paclitaxel in advanced melanoma // Oncology. — 2008. — Vol. 74. — № 1-2. — P. 12–16.
29. Gore E., Bae K., Wong S., Sun A. et al. Phase III comparison of prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with locally advanced non-small-cell lung cancer: primary analysis of radiation therapy oncology group study RTOG 0214 // Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. — 2011. — Vol. 29. — № 3. — P. 272–278.
30. Hanssens P., Karlsson B., Yeo T., Chou N. et al. Detection of brain micrometastases by high-resolution stereotactic magnetic resonance imaging and its impact on the timing of and risk for distant recurrences // Journal of neurosurgery. — 2011. — Vol. 115. — № 3. — P. 499–504.
31. Inoue H., Sato H., Suzuki Y., Saitoh J.-i. et al. Optimal hypofractionated conformal radiotherapy for large brain metastases in patients with high risk factors: a single-institutional prospective study // Radiation oncology (London, England). — 2014. — Vol. 9. — P. 231.
32. Khasraw M., Holodny A., Goldlust S., DeAngelis L. Intracranial hemorrhage in patients with cancer treated with bevacizumab: the Memorial Sloan-Kettering experience // Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. — 2012. — Vol. 23. — № 2. — P. 458–463.
33. Kim Y.-J., Cho K., Kim J.-Y., Lim Y. et al. Single-dose versus fractionated stereotactic radiotherapy for brain metastases // International journal of radiation oncology, biology, physics. — 2011. — Vol. 81. — № 2. — P. 483–489.
34. Kocher M., Soffietti R., Abacioglu U., Villà S., et al., Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after

- radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2011. — Vol. 29. — № 2. — P. 134–141.
35. Kocher M., Wittig A., Piroth M., Treuer H. et al. Stereotactic radiosurgery for treatment of brain metastases // *Strahlentherapie und Onkologie*. — 2014. — Vol. 190. — № 6. — P. 521–532.
 36. Kondziolka D., Patel A., Lunsford L., Kassam A., et al., Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 1999. — Vol. 45. — № 2. — P. 427–434.
 37. Kwon A., Dibiase S., Wang B., Hughes S. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for the treatment of brain metastases // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115. — № 4. — P. 890–898.
 38. Langley R., Stephens R., Nankivell M., Pugh C. et al. Interim data from the Medical Research Council QUARTZ Trial: does whole brain radiotherapy affect the survival and quality of life of patients with brain metastases from non-small cell lung cancer? // *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. — 2013. — Vol. 25. — № 3. — e23-30.
 39. Lin N., Lee E., Aoyama H., Barani I. et al. Response assessment criteria for brain metastases // *The Lancet Oncology*. — 2015. — Vol. 16. — № 6. — e270-e278.
 40. Lippitz B., Lindquist C., Paddick I., Peterson D. et al. Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // *Cancer Treatment Reviews*. — 2014. — Vol. 40. — № 1. — P. 48–59.
 41. Lippitz B. State of the Art of Gamma Knife Radiosurgery // *Overview of Current Practice and Review of the 17th International Leksell Gamma*. — p.10.
 42. Long G., Trefzer U., Davies M., Kefford R. et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) // *The Lancet Oncology*. — 2012. — Vol. 13. — № 11. — P. 1087–1095.
 43. Marchan E., Sheehan J. Stereotactic radiosurgery of brain metastasis from melanoma // *Progress in neurological surgery*. — 2012. — Vol. 25. — P. 176–189.
 44. Marchetti M., Milanese I., Falcone C., Santis M. de et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy for oligometastases in the brain // *Neurological Sciences*. — 2011. — Vol. 32. — № 3. — P. 393–399.
 45. Mulvenna P., Nankivell M., Barton R., Faivre-Finn C. et al. Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ) // *The Lancet*. — 2016. — Vol. 388. — № 10055. — P. 2004–2014.
 46. Nabors L., Portnow J., Ammirati M., Brem H., et al., Central nervous system cancers, version 2.2014. Featured updates to the NCCN Guidelines // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*. — 2014. — Vol. 12. — № 11. — P. 1517–1523.
 47. Nagai A., Shibamoto Y., Mori Y., Hashizume C. et al. Increases in the number of brain metastases detected at frame-fixed, thin-slice MRI for gamma knife surgery planning // *Neuro-oncology*. — 2010. — Vol. 12. — № 11. — P. 1187–1192.
 48. Narita Y., Shibui S. Strategy of surgery and radiation therapy for brain metastases // *International journal of clinical oncology*. — 2009. — Vol. 14. — № 4. — P. 275–280.
 49. Nathoo N., Chahlavi A., Barnett G., Toms S. Pathobiology of brain metastases // *Journal of clinical pathology*. — 2005. — Vol. 58. — № 3. — P. 237–242.
 50. Patchell R. The management of brain metastases // *Cancer Treatment Reviews*. — 2003. — Vol. 29. — № 6. — P. 533–540.
 51. Patchell R., Tibbs P., Regine W., Dempsey R. et al. Post-operative Radiotherapy in the Treatment of Single Metastases to the Brain // *JAMA*. — 1998. — Vol. 280. — № 17.
 52. Patchell R., Tibbs P., Walsh J., Dempsey R. et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain // *The New England journal of medicine*. — 1990. — Vol. 322. — № 8. — P. 494–500.
 53. Patel T., Knisely J., Chiang V. Management of brain metastases: surgery, radiation, or both? // *Hematology/oncology clinics of North America*. — 2012. — Vol. 26. — № 4. — P. 933–947.
 54. Pivot X., Manikhas A., Zurawski B., Chmielowska E. et al. CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2015. — Vol. 33. — № 14. — P. 1564–1573.
 55. Pollock B., Brown P., Foote R., Stafford S. et al. Properly selected patients with multiple brain metastases may benefit from aggressive treatment of their intracranial disease // *Journal of neuro-oncology*. — 2003. — Vol. 61. — № 1. — P. 73–80.
 56. Porta R., Sanchez-Torres J., Paz-Ares L., Massuti B. et al. Brain metastases from lung cancer responding to erlotinib: the importance of EGFR mutation // *The European respiratory journal*. — 2011. — Vol. 37. — № 3. — P. 624–631.
 57. Ranasinghe M., Sheehan J. Surgical management of brain metastases // *Neurosurgical FOCUS*. — 2007. — Vol. 22. — № 3. — E2.
 58. Regine W., Scott C., Murray K., Curran W. Neurocognitive outcome in brain metastases patients treated with accelerated-fractionation vs. accelerated-hyperfractionated radiotherapy // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics*. — 2001. — Vol. 51. — № 3. — P. 711–717.
 59. Roberge D., Petrecca K., El Refae M., Souhami L. Whole-brain radiotherapy and tumor bed radiosurgery following resection of solitary brain metastases // *Journal of neuro-oncology*. — 2009. — Vol. 95. — № 1. — P. 95–99.
 60. Sahgal A., Soliman H., Larson D. Whole-brain radiation therapy of brain metastasis // *Progress in neurological surgery*. — 2012. — Vol. 25. — P. 82–95.
 61. Shaffrey M., Mut M., Asher A., Burri S. et al. Brain metastases // *Current problems in surgery*. — 2004. — Vol. 41. — № 8. — P. 665–741.
 62. Shehata M., Young B., Reid B., Patchell R. et al. Stereotactic radiosurgery of 468 brain metastases \leq 2 cm: implications for SRS dose and whole brain radiation therapy // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2004. — Vol. 59. — № 1. — P. 87–93.
 63. Slotman B., Mauer M., Bottomley A., Faivre-Finn C. et al. Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Disease

- Small-Cell Lung Cancer // *Journal of Clinical Oncology*. — 2008. — Vol. 27. — № 1. — P. 78–84.
64. Smalley S., Schray M., Laws E., O'Fallon J. Adjuvant radiation therapy after surgical resection of solitary brain metastasis // *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*. — 1987. — Vol. 13. — № 11. — P. 1611–1616.
65. Sperduto P., Shanley R., Luo X., Andrews D. et al. Secondary analysis of RTOG 9508, a phase 3 randomized trial of whole-brain radiation therapy versus WBRT plus stereotactic radiosurgery in patients with 1-3 brain metastases; poststratified by the graded prognostic assessment (GPA) // *International journal of radiation oncology, biology, physics*. — 2014. — Vol. 90. — № 3. — P. 526–531.
66. Steeg P., Camphausen K., Smith Q. Brain metastases as preventive and therapeutic targets // *Nature reviews. Cancer*. — 2011. — Vol. 11. — № 5. — P. 352–363.
67. Truong M., St Clair E., Donahue B., Rush S. et al. Results of surgical resection for progression of brain metastases previously treated by gamma knife radiosurgery // *Neurosurgery*. — 2006. — Vol. 59. — № 1. — P. 86–97.
68. Tsao M., Xu W., Sahgal A. A meta-analysis evaluating stereotactic radiosurgery, whole-brain radiotherapy, or both for patients presenting with a limited number of brain metastases // *Cancer*. — 2012. — Vol. 118. — № 9. — P. 2486–2493.
69. Tye K., Engelhard H., Slavin K., Nicholas M. et al. An analysis of radiation necrosis of the central nervous system treated with bevacizumab // *Journal of neuro-oncology*. — 2014. — Vol. 117. — № 2. — P. 321–327.
70. Vogelbaum M., Suh J. Resectable brain metastases // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2006. — Vol. 24. — № 8. — P. 1289–1294.
71. Yamamoto M., Kawabe T., Sato Y., Higuchi Y. et al. Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: a case-matched study comparing treatment results for patients with 2-9 versus 10 or more tumors // *Journal of neurosurgery*. — 2014. — Vol. 121 Suppl. — P. 16–25.
72. Yoo H., Kim Y., Nam B., Shin S. et al. Reduced local recurrence of a single brain metastasis through microscopic total resection // *Journal of neurosurgery*. — 2009. — Vol. 110. — № 4. — P. 730–736.

S.M. Banov, A.V. Golanov, S.R. Iliyaylov, E.R. Vetlova, N.A. Antipina, A.Kh. Bekyashev, A.A. Potapov

Modern strategies for treatment of patients with brain metastases

N.N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery
Moscow

Brain metastases are the most common intracranial malignancy accounting for significant morbidity and mortality in cancer patients. The current treatment paradigm for brain metastasis depends on patient's overall health status, the primary tumor pathology and the number and location of brain lesions. Treatment of brain metastases should be individualized for each patient: in case of single brain metastasis surgery or radiosurgery should be considered as first options of treatment; in case of multiple lesions whole-brain radiotherapy is the standard of care in association with systemic therapy or surgery/radiosurgery. Herein, we review the modern management options for these tumors including surgical resection, radiotherapy. In the last decades TKIs or monoclonal antibodies have showed an increase in overall response rate and overall survival in Phase II-III trials. The aim of this paper is to make an overview of the current approaches in management of patients with brain metastases.

Key words: brain lesions, surgical and radiation treatment

Поступила в редакцию 09.03.2017 г.

А.Е. Друй^{1,2}, Л.И. Папуша¹, Е.А. Сальникова¹, Ю.В. Ольшанская¹, А.А. Масчан¹

Молекулярно-биологические характеристики медуллобластомы и их прогностическое значение

¹ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава Российской Федерации, Москва

²ГАУЗ Свердловской области «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург

Медуллобластома – наиболее распространенная злокачественная опухоль центральной нервной системы у детей, клинические проявления, ответ на проводимую терапию и прогноз которой значительно варьибельны. В многочисленных работах была продемонстрирована прогностическая значимость различных клинических, морфологических, цитогенетических и молекулярно-биологических характеристик заболевания. С внедрением в исследовательскую практику высокопроизводительных молекулярно-генетических технологий удалось идентифицировать четыре независимые подгруппы медуллобластомы, имеющие различный источник гистогенеза, молекулярный патогенез, клинические проявления и исход. Данный обзор посвящен молекулярно-биологическим свойствам медуллобластомы, лежащим в основе ее клинической гетерогенности и создающим основы стратификации пациентов для проведения риск-адаптированного и таргетного лечения.

Ключевые слова: медуллобластома; молекулярно-генетические подгруппы WNT, SHH, группа 3, группа 4; прогноз

Введение

Медуллобластома является самой распространенной злокачественной опухолью центральной нервной системы у детей, составляя около 15-20% от всех интракраниальных опухолей и до 40% опухолей задней черепной ямки. При этом, заболевание не строго специфично для педиатрической когорты и встречается также у подростков и взрослых, преимущественно до 40 лет (до 30% случаев медуллобластомы). Уровень заболеваемости медуллобластомой составляет 0,49 на 100 000 человек [11, 41, 43, 55].

Медуллобластома в большинстве случаев является спорадическим заболеванием, однако в ряде случаев (до 5%) она ассоциирована с наследственными синдромами предрасположенности к опухолям: семейным аденоматозным полипозом (синдром Тюрко), синдромом невоидных

базальноклеточных карцином (синдром Горлина) и синдромом развития сарком, опухолей молочных желез, лейкозов и опухолей надпочечников (SBLA, синдром Ли-Фраумени) [15, 43].

Неблагоприятными клиническими прогностическими факторами медуллобластомы являются наличие лептоменингеального распространения и опухолевых клеток в ликворе, степень радикальности резекции и увеличенное время до проведения лучевой терапии. С точки зрения патоморфологии, крупноклеточное анапластическое строение опухоли также признано прогностически неблагоприятным [8]. Значительная варибельность клинических проявлений и исходов у пациентов с медуллобластомой, в том числе, с одинаковым гистологическим строением опухоли, позволили предположить наличие гетерогенности медуллобластомы на молекулярном уровне. Изучение молекулярных маркеров различными исследователями позволили выделить четыре независимые подгруппы (WNT, SHH, группа 3 и группа 4), которые в 2010 году были закреплены в виде консенсуса. В последующих исследованиях было продемонстрировано, что принадлежность к молекулярно-генетической подгруппе является мощным прогностическим критерием и дальнейший поиск биологических маркеров, определяющих прогноз, целесообразен внутри соответствующих подгрупп [20, 57, 66].

В настоящее время схемы лечения пациентов с медуллобластомой включают все терапевтические опции: резекцию опухоли, лучевую и полихимиотерапию. Агрессивное лечение, в первую очередь, высокие дозы краниоспинального облучения, сопровождается значительной частотой отсроченных неблагоприятных эффектов (нарушение интеллекта, эндокринопатии и вторичные опухоли) [34]. Соответственно, редукция интенсивности лечения пациентов с прогностически благоприятными опухолями с сохранением эффективности представляется целесообразной. В настоящее время проводятся два зарубежных исследования PNET5 (Германия) и SJMB12 (США), где оценивается безопасность и эффективность редукции дозы краниоспинального облучения с

23,4 до 18 Гр и 15 Гр, соответственно, в группах пациентов с медуллобластомой низкого риска.

Напротив, высокоагрессивные прогностически-неблагоприятные опухоли требуют активной тактики и применения всех доступных терапевтических технологий. Вышесказанное определяет необходимость корректной стратификации больных медуллобластомой на группы риска с целью проведения риск-адаптированного лечения.

В 2016 году была опубликована обновленная классификация опухолей центральной нервной системы Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). Нозологическая форма «медуллобластома» была впервые систематизирована на основании сведений о молекулярной биологии опухоли, а также данных о ее морфологическом строении. Данный подход позволил осуществлять диагностику и классификацию медуллобластомы в лабораториях, имеющих различный доступ к анализу молекулярно-генетических повреждений в опухолевых клетках. В то же время сохраняется возможность для дополнения формулировки диагноза при проведении более углубленного исследования, а разделение на группы в соответствии с генетическими критериями отражает не только молекулярный патогенез опухоли, но и соотносится с прогнозом заболевания [42].

Данный обзор посвящен биологическим характеристикам медуллобластомы, многие из которых лежат в основе современной молекулярно-генетической классификации, а также методам, применяемым для их определения. Представлены алгоритмы стратификации пациентов внутри молекулярно-генетических подгрупп, которые представляются перспективными для создания прецизионных риск-адаптированных схем терапии.

Подгруппа WNT

Медуллобластомы подгруппы WNT составляют около 10% всех случаев. Опухоль развивается из производных нижней ромбической губы и имеет центральное расположение, примыкая к стволу мозга [22]. Наиболее часто медуллобластома данной подгруппы встречается у детей старшего возраста, подростков и взрослых. В редких случаях – у детей раннего возраста [50].

Гистологическое строение опухоли подгруппы WNT в подавляющем большинстве случаев представлено классическим вариантом медуллобластомы. В очень редких случаях возможна морфология опухоли, соответствующая крупноклеточному анапластическому варианту. Наличие метастатической диссеминации нетипично для данного типа медуллобластомы [21, 50].

Основной молекулярно-генетической характеристикой WNT медуллобластомы является гиперактивация соответствующего сигнального пути. В норме данный каскад вовлечен в регуляцию энергетического метаболизма и пролиферации клетки, в процессы самоподдержания и дифференцировки стволовых клеток, а также принимает участие в посттравматической регенерации тканей [4, 26, 27, 35, 46]. Герминальные мутации гена *APC* приводят к потере его онкосупрессорной функции и активации сигнального каскада в отсутствие лиганда WNT [44, 69]. Это приводит к развитию полипоза толстой кишки со склонностью к трансформации в колоректальный рак и повышенному риску развития медуллобластомы, из чего и состоят клинические проявления синдрома Тюрко [30]. Соматические мутации при медуллобластоме подгруппы WNT определяются в подавляющем большинстве случаев (85%) в гене *CTNNB1*, кодирующем эффекторный белок сигнального пути WNT – β-катенин. Аминокислотная замена S33P приводит к ингибированию его убиквитин-зависимой протеасомной деградации и ядерной аккумуляции, которая выявляется с помощью иммуногистохимии и служит дифференциально-диагностическим критерием медуллобластомы подгруппы WNT [21, 50]. Кроме того, соматические мутации в гене *DDX3X* (50%) - позитивном регуляторе сигнального пути WNT и *TP53* (13%) описаны у пациентов данной подгруппы [10, 33, 58, 62]. При этом мутации *TP53* не ассоциированы с синдромом Ли-Фраумени и, в отличие от пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH, не ухудшают прогноз заболевания [21, 75]. Также в значительном количестве случаев (49,5%) в клетках выявляются мутации в генах ремоделирования хроматина, наиболее часто в генах *SMARCA4* (25%) и *MLL2* (12,5%) [21].

Моносомия 6, выявляемая у пациентов детского возраста, служит маркером опухоли подгруппы WNT, и определяется с частотой до 80%. При этом потеря хромосомы 6 у взрослых пациентов не является патогномичной для WNT варианта медуллобластомы и может выявляться в подгруппах SHH и 4. Другие аномалии числа копий генов и хромосомных регионов редко встречаются в опухолях подгруппы WNT и не имеют диагностического значения [50, 61, 73].

Прогноз у пациентов с WNT вариантом медуллобластомы благоприятный, долгосрочная выживаемость больных превышает 90% [50, 57, 66]. Известные молекулярно-биологические факторы не ухудшают прогноз в данной когорте пациентов. Неблагоприятные события представлены в основном осложнениями проводимо-

го лечения и развитием вторичных опухолей в зоне, подвергшейся воздействию ионизирующего излучения в процессе лучевой терапии [18, 13, 14]. Соответственно, дальнейшая стратификация пациентов с медуллобластомой подгруппы WNT не оправдана, а отнесение пациента в данную подгруппу может служить показанием для деэскалации терапии, в том числе, снижения дозы краниоспинального облучения, в рамках предстоящих клинических исследований. При этом корректная классификация пациента приобретает принципиальное значение [21, 66]. Таргетная терапия, направленная на мутантный белок TP53 или на ингибирование aberrантной активности сигнального пути WNT (блокаторы APC, эффективные при колоректальном раке) не продемонстрировала эффективности при медуллобластоме подгруппы WNT [50]. Проводятся доклинические испытания норкантаридина, ингибитора фосфатазы, который способствует утилизации внутриядерного β -катенина [6, 9]. Была выявлена способность ресвератрола *in vitro* препятствовать взаимодействию β -катенина и TCF4, необходимого для запуска транскрипции эффекторных генов. Однако *in vivo* она ничтожна из-за крайне низкой биодоступности вещества [5].

Подгруппа SHH

В 25-30% случаев медуллобластомы опухоль развивается из клеток-предшественниц нейронов гранулярного слоя коры мозжечка и локализуется в его полушариях [22]. Данные опухоли характеризуются чрезмерной активацией эмбрионального сигнального пути SHH, онкогенная роль которого реализуется через индукцию экспрессии генов, стимулирующих деление клетки (*MYC*, циклины D, E) и блокирующих апоптоз (*BCL2*) [3, 16]. Медуллобластомы подгруппы SHH встречаются преимущественно у детей раннего возраста и взрослых, при этом опухоли, развивающиеся у пациентов разных возрастных групп, имеют значительные клинические и молекулярно-биологические различия [38]. Молекулярно-генетическими аномалиями, встречающимися в значительном количестве медуллобластом подгруппы SHH вне зависимости от возраста, являются мутации или делеции в генах *PTCH1* и *SUFU* [21, 50]. *PTCH1* - трансмембранный белок-рецептор, лигандами которого являются факторы паракринной регуляции системы hedgehog (IHH, DHH и SHH) [1, 3, 74]. Мутации в гене *PTCH1* приводят к снятию репрессии с трансмембранного белка SMO, опосредующего эффекты сигнального пути SHH [45, 72]. Основу синдрома Горлина составляют герминальные мутации в гене *PTCH1*, которые приводят к развитию базальноклеточных карцином и склонно-

сти к возникновению медуллобластомы [50, 74]. Однако в большинстве случаев развитие опухоли носит спорадический характер, а мутация в гене *PTCH1* является соматической [69, 73].

SUFU является ключевым внутриклеточным регулятором сигнального пути, модифицирующим эффекторные компоненты каскада – белки семейства GLI [3, 67, 70, 74]. При его активации афферентным сигналом или в результате мутации происходит дифференциальное фосфорилирование белков GLI1/2 и приобретение ими свойств транскрипционных факторов. В отсутствие активации *SUFU* образуется вариант эффекторной молекулы GLI3, служащей ингибитором сигнального пути [1, 32]. Мутации в генах, кодирующих различные компоненты сигнального каскада SHH, определяются с неодинаковой частотой у пациентов разного возраста. В группе пациентов до 4 лет наиболее часто выявляются делеции или мутации гена *SUFU* (32%), тогда как среди больных 4-17 лет аномалии данного гена обнаруживаются только у 3%. В то же время, в 48% случаев присутствуют мутации в гене *TP53* (являющиеся герминальными в большинстве случаев), амплификация генов *MYCN* (42%) и *GLI2* (30%) [21]. Среди взрослых больных SHH медуллобластомой с одинаковой частотой (около 30%) выявляются мутации гена *SMO* – внутриклеточного мессенджера каскада SHH и аномалии компонентов сигнальных путей PI3K и mTOR, регулирующих пролиферацию и энергетический метаболизм клеток [21, 38]. Среди всех больных медуллобластомой данной подгруппы 21% имеют мутации в генах ремоделирования хроматина, наиболее часто в гене *MLL2* [21]. Типичными несбалансированными генетическими aberrациями в подгруппе SHH являются увеличение генетического материала длинного плеча хромосомы 3 и делеция длинного плеча хромосомы 9 [50].

До половины всех случаев SHH медуллобластомы имеют нодулярно-десмопластическое гистологическое строение или представлены формой медуллобластомы с обширной нодулярностью. Кроме того, ряд опухолей данной подгруппы имеют классическую гистологию и в редких случаях – крупноклеточную анапластическую форму. В то же время, в большинстве случаев десмопластической медуллобластомы молекулярным вариантом является SHH [36, 50].

Прогноз у пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH варьирует в широких пределах. Больные раннего возраста имеют хороший прогноз при проведении только химиотерапии без применения лучевой терапии, отказ от которой важен для сокращения числа отдаленных побочных эффектов лечения и инвалидизации пациентов [64]. Пациенты средней возрастной группы

(4-17 лет), имеющие мутации в гене *TP53*, напротив, отличаются наихудшим прогнозом среди всех больных с SHH медуллобластомой. Долгосрочная бессобытийная выживаемость среди взрослых пациентов с SHH вариантом опухоли не превышает 40% [21,37].

Учитывая значительную клиническую гетерогенность и различный прогноз у пациентов с медуллобластомой подгруппы SHH Shih et al. предложили модель, позволяющую оценить степень риска в данной когорте пациентов. В случае выявления амплификации гена *GLI2* пациент относился в группу высокого риска. При отсутствии – анализировалось наличие делеции длинного плеча хромосомы 14 (14q). В случае обнаружения данной аберрации и наличия метастатического распространения больной также был стратифицирован в группу высокого риска. При наличии делеции 14q и отсутствии метастазов и наоборот риск оценивался как промежуточный, а при отсутствии обоих факторов – как низкий [66]. Амплификация гена *MYCN*, выявляемая у 42% пациентов средней возрастной группы, делеция длинного плеча хромосомы 10, включающая ген *SUFU*, также ухудшают прогноз в подгруппе SHH [21, 66].

Для таргетной терапии опухолей подгруппы SHH предложено наибольшее количество препаратов по сравнению с другими вариантами медуллобластомы [9]. Наиболее перспективными представляются ингибиторы SMO первого (висмодегид, сонидегид) и второго поколения (саридегид), которые находятся в I, II фазах клинических испытаний или на стадии доклинических исследований, соответственно [19, 39, 59, 63, 65]. Препараты лития блокируют гликоген синтазу-киназу 3, вызывают стабилизацию цитоплазматического β -катенина и переключение клеточного сигнализирования с SHH на WNT путь [76]. Ингибиторы BET бромодомена уменьшает экспрессию эффекторов каскада SHH – белков *GLI1* и 2 (бромодомен *BRD4* связывается с промоторными регионами данных генов) и, следовательно, генов, активированных *GLI1/2* [2, 68]. Препараты для эпигенетической терапии, как и стабилизаторы β -катенина, находятся на стадии доклинических испытаний [9].

Подгруппа 3

Среди всех больных медуллобластомой пациенты подгруппы 3, составляющие 25%, имеют наиболее неблагоприятный прогноз, несмотря на проведение высокоагрессивной терапии. Данный вариант опухоли встречается исключительно в педиатрической популяции, редко отмечается у подростков и никогда – у взрослых, что рядом авторов объясняется отсутствием у них субстрата

гистогенеза данной опухоли, который в настоящее время остается неясным [48, 61]. Гистологическое строение опухолей подгруппы 3 соответствует крупноклеточному анапластическому либо классическому варианту. Большинство пациентов на момент первичной диагностики имеют метастатическое распространение опухоли, что иногда рассматривается как косвенный признак медуллобластомы данной подгруппы [50].

К молекулярно-генетическим аберрациям, характерным для подгруппы 3 следует отнести хромосомные перестройки с участием эмбриональных протоонкогенов *GFI1* и *GFI1B* (41%), сопровождающиеся их гиперэкспрессией в результате попадания под действие активных энхансеров; образование изохромосомы 17q (26%), с утратой гена-супрессора опухолевого роста *TP53* и дупликацией гена топоизомеразы *TOP2A* [21, 53, 57]. Кроме того, выявляются амплификации генов *MYC* (17%), *OTX2* (8%) и аномалии количества копий компонентов сигнального пути *TGF β* (20%) [47, 49, 52]. Следует отметить, что вышеуказанные цитогенетические аберрации, за исключением изохромосомы 17q, со значительно более низкой вероятностью встречаются среди пациентов с медуллобластомой подгруппы 4. Напротив, образование изохромосомы 17q наиболее характерно для подгруппы 4 [21]. Большинство опухолей подгруппы 3 характеризуются гиперэкспрессией гена *MYC*, в том числе те, где он представлен в нормальном количестве копий. У пациентов подгруппы 3 в редких случаях отмечаются амплификации генов *MYCN* (4%) и *CDK6* (1%). Среди генов, подвергающихся мутациям в опухолях данного типа, следует выделить *PVT1* (12%), *DDX3X* (3%) и гены ремоделирования хроматина, наиболее часто из которых – *SMARCA4* (10,5%) [21].

Прогноз у больных медуллобластомой подгруппы 3 значительно хуже, чем при других молекулярных вариантах. Вместе с тем, пациенты, не имеющие амплификации гена *MYC*, изохромосомы 17q или метастатического распространения опухоли характеризуются значительно более высокими показателями выживаемости. В противном случае прогноз пациентов, страдающих медуллобластомой подгруппы 3, остается крайне неблагоприятным. При этом, делеция длинного плеча хромосомы 8 или увеличение генетического материала длинного плеча хромосомы 1 рассматривается как маркер более благоприятного исхода заболевания [66].

Подгруппа 4

Опухоль подгруппы 4 является наиболее распространенным вариантом медуллобластомы, составляя 35% всех случаев. Он встречается в раз-

личных возрастных группах, однако не типичен для детей раннего возраста. Медуллобластомы данной подгруппы нечасто демонстрируют метастатическое распространение на момент инициальной диагностики и в большинстве случаев имеют классическое гистологическое строение, а в редких случаях – крупноклеточное анапластическое [50]. В течение длительного времени источник гистогенеза медуллобластомы подгруппы 4 остается неизвестным. Однако современные исследования регуляции экспрессии онкогенов методом высокопроизводительного секвенирования ДНК иммунопреципитированного хроматина (ChIP-seq) позволили обнаружить сходство энхансерных элементов в опухоли и в дериватах верхней ромбической губы. Это позволило предположить, что клетки данных структур могут быть источником гистогенеза медуллобластомы подгруппы 4 [40].

Молекулярно-генетические характеристики медуллобластом подгрупп 3 и 4 различны, однако частично перекрываются. Наиболее частой хромосомной аберрацией у пациентов с медуллобластомой подгруппы 4 является изохромосома 17q (80%). Также определяются амплификации генов *OTX2* (5,5%), *MYCN* (5%), *CDK6* (5%), *MYC* (1%) и тандемные дубликации гена *SNCAIP* (10%) [21]. При этом, гиперэкспрессия генов семейства *MYC* для подгруппы 4 не характерна [50]. Аналогично подгруппе 3 выявляются мутации в генах *GFII/IB*, но со значительно меньшей частотой (10%). У трети пациентов присутствуют мутации генов ремоделирования хроматина, наиболее часто *KDMA6A* (13%) [21].

Прогноз у различных больных с медуллобластомой подгруппы 4 неодинаков. У взрослых пациентов он хуже, чем в педиатрической когорте. Больные с высокой экспрессией белка *FSTL5* по данным иммуногистохимического исследования имеют худший прогноз по сравнению с пациентами, у которых экспрессия данного протеина не выявляется [50, 61]. Моносомия 11 и трисомия 17, напротив, являются маркерами благоприятного исхода. В модели, предложенной D. Shih et al., пациенты с указанными аберрациями относились к группе низкого риска, а оставшиеся были дополнительно стратифицированы на основании наличия метастатического распространения опухоли [66].

Исследования таргетной терапии медуллобластомы подгрупп 3 и 4 представлены очень малым количеством препаратов, относящихся к группам ингибиторов ВЕГ бромодомена, гистон-деацетилазы и Аюгога-киназ, находящимся на стадии доклинических исследований [9]. Химических веществ, позволяющих эффективно блокировать сигнальный путь *MYC*, равно как и

других потенциальных мишеней для направленной терапии медуллобластомы подгрупп 3 и 4, в настоящее время не выявлено [9, 50].

Молекулярно-биологические методы исследования медуллобластомы

Значительная вариабельность клинических характеристик опухоли и прогноза заболевания в зависимости от принадлежности к молекулярно-генетической подгруппе и дополнительных прогностических биомаркеров открывает перспективы более прецизионной стратификации пациентов на группы риска и проведения риск-адаптированного лечения. Это, в свою очередь, делает критически важным корректное отнесение пациента к соответствующей подгруппе.

До внедрения в исследовательскую и клиническую практику высокопроизводительных технологий, позволяющих оценивать молекулярно-генетические события на уровне совокупностей генов или целого генома, были предприняты успешные попытки идентифицировать прогностические биологические маркеры медуллобластомы стандартными морфологическими (гистологическое строение, экспрессия β -катенина, TP53, ERBB2, TRKC), цитогенетическими (аберрации хромосомы 17, моносомия 6) и молекулярно-генетическими методами (мутации в гене *CTNNB1*, амплификация генов *MYCN* и *MYC*). Были выявлены ассоциации ядерного накопления β -катенина с мутациями в его кодирующей последовательности (ген *CTNNB1*) и моносомией 6; десмопластического гистологического строения с делециями 10q и 14q; анапластического варианта с наличием амплификации гена *MYC* [7, 12, 17, 24, 25, 27, 29, 55, 56, 60]. Значительное количество выявленных генетических аномалий продемонстрировало прогностическое значение [17, 28]. P.A. Northcott et al. представили результаты исследования экспрессии 84 генов, которые после проведения иерархической кластеризации позволили выделить четыре неперекрывающиеся группы [48]. С этого момента стало очевидно, что нозологическая единица «медуллобластома» включает четыре формы, отличающиеся друг от друга не только молекулярно-генетическими характеристиками, но также эпидемиологическими, клиническими и морфологическими. Дальнейшие работы по выявлению прогностических биологических маркеров медуллобластомы были наиболее успешны при их анализе применительно к молекулярно-генетическим подгруппам [8, 66].

Основным методом разделения пациентов на подгруппы остается анализ экспрессии генов (microarray), который позволяет получать надежные и воспроизводимые результаты [21,

50, 57, 66]. В то же время, технология имеет существенное ограничение – она чрезвычайно чувствительна к качеству РНК, выделенной из опухоли. Это накладывает ограничения на ее использование для анализа ткани, фиксированной в формалине и залитой в парафиновый блок.

Технология исследования экспрессии генов «NanoString» лишена этапа предварительной амплификации нуклеиновых кислот и предъявляет значительно меньшие требования к качеству исходной РНК. При сопоставлении величин экспрессии генов, полученных при анализе нативных и фиксированных образцов ткани легких и почек, были определены высокие значения коэффициентов корреляции (0,91 и 0,96, соответственно). Результаты, полученные при использовании в качестве исходного материала РНК, выделенной из ткани, залитой в парафиновый блок и лизата соответствующей ткани после депарафинизации коррелировали полностью ($R^2=0.999$) [23]. В исследовании Р.А. Northcott и соавторов было показано, что для корректного разделения образцов медуллобластомы на молекулярно-генетические подгруппы достаточно информации об уровнях экспрессии 22 генов [51, 57]. Таким образом, анализ экспрессии генов с помощью технологии NanoString может служить надежным инструментом для классификации архивных образцов.

Альтернативой исследования экспрессии генов является полногеномный анализ метилирования ДНК. Наиболее распространенная технология 450k Illumina основана на исследовании статуса метилирования 485000 CpG регионов, равномерно распределенных по геному. Более современная технология 850k осуществляет анализ более 850 тысяч сайтов метилирования. Результаты разделения образцов медуллобластомы на подгруппы на основании полногеномного исследования метилирования полностью соответствуют данным, полученным с помощью анализа экспрессии генов, что позволяет рассматривать технологии как равнозначные [31, 57]. При этом методика лишена ограничений, связанных с низкой стабильностью РНК *ex vivo*, так как основана на использовании ДНК и может быть применена для исследования архивных образцов ткани из парафиновых блоков, а также проводится в параллели с анализом аномалий числа копий генов и хромосомных регионов [31].

Высокопроизводительные технологии позволяют уверенно классифицировать пациента с медуллобластомой в ту или иную молекулярно-генетическую подгруппу. Вместе с тем, в большинстве патологических и молекулярно-биологических лабораторий они недоступны. В отсутствие доступа к данным методикам стандартные морфологические и генетические

методы могут оказать помощь в разделении пациентов на подгруппы. Сочетание ядерной аккумуляции β -катенина и однонуклеотидной замены в экзоне 3 гена *CTNNB1*, которые выявляются с использованием иммуногистохимии и секвенирования по Сэнгеру, соответственно, является необходимыми и достаточными признаками медуллобластомы подгруппы WNT [57]. Результат может быть дополнен определением моносомии 6, но данный маркер абсолютной специфичностью не обладает [21, 66]. Выявление амплификации гена *MYC* методом флуоресцентной *in situ* гибридизации (FISH) может служить маркером подгруппы 3, особенно в сочетании с анапластическим гистологическим строением и наличием лептоменингеальной диссеминации опухоли. Однако в данном случае чувствительность признаков невысока [21, 57]. Наряду с FISH для анализа количества копий генов может быть применен метод множественной лигазно-зависимой амплификации зондов (MLPA), позволяющий выявлять аномалии локусов, наиболее часто задействованных в молекулярном патогенезе медуллобластомы. При этом необходимо подчеркнуть, что aberrации, связанные с изменением числа копий гена или хромосомного региона (делеции или амплификации), с одной стороны, не являются строго специфичными для той или иной подгруппы, а, с другой – даже наиболее специфичные мутации не выявляются в абсолютном числе образцов соответствующего молекулярно-генетического варианта. Поэтому ни одна из указанных aberrаций не может служить основанием для однозначной классификации опухоли в какую-либо подгруппу, а для точной интерпретации должны быть применены современные высокопроизводительные технологии, в особенности для разделения пациентов 3 и 4 подгрупп, экспрессионный и мутационный спектр которых частично перекрывается (медуллобластома «не-WNT/не-SHN, согласно классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года).

Все вышесказанное указывает на то, что медуллобластома представляет собой чрезвычайно гетерогенное заболевание, характеризующееся различными механизмами онкогенеза, прогнозом и ответом на проводимую терапию. Подобная гетерогенность нашла отражение в обновленной классификации опухолей ЦНС ВОЗ 2016 года. Корректная интерпретация молекулярно-генетических aberrаций в клетках опухоли и инициальная стратификация пациентов на группы риска являются перспективными с целью проведения индивидуализированного лечения, включающего деэскалацию терапии у больных с прогностически-благоприятной опухолью (медуллобластома подгрупп WNT с классическим гистологическим строением и SHN без мутаций

в гене *TP53* у детей раннего возраста), и поиска новых терапевтических опций, в том числе таргетной терапии, у пациентов с опухолью стандартного (медуллобластома SHH без мутаций в гене *TP53*, подгрупп 3 и 4 с классическим гистологическим строением) и высокого риска (медуллобластома SHH с мутацией в гене *TP53*, подгруппы 3 с крупноклеточным или анапластическим гистологическим строением) [42].

ЛИТЕРАТУРА

1. Beachy P.A., Hymowitz S.G., Lazarus R.A. et al. Interactions between Hedgehog proteins and their binding partners come into view // *Genes. Dev.* – 2010. – Vol. 24. – № 18. – P. 2001-2012.
2. Belkina A.C., Denis G.V. BET domain co-regulators in obesity, inflammation and cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – № 7. – P. 465-477.
3. Briscoe J., Théron P.P. The mechanisms of Hedgehog signalling and its roles in development and disease // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* – 2013. – Vol. 14. – № 7. – P. 416-429.
4. Cadigan K.M. TCFs and Wnt/ β -catenin signaling: more than one way to throw the switch // *Curr. Top. Dev. Biol.* – 2012. – Vol. 98. – P. 1-34.
5. Chen H.J., Hsu L.S., Shia Y.T. et al. The β -catenin/TCF complex as a novel target of resveratrol in the Wnt/ β -catenin signaling pathway // *Biochem Pharmacol.* – 2012. – Vol. 84. – № 9. – P. 1143-1153.
6. Cimmino F., Scoppettuolo M.N., Carotenuto M. et al. Norcantharidin impairs medulloblastoma growth by inhibition of Wnt/ β -catenin signaling // *J. Neurooncol.* – 2012. – Vol. 106. – № 1. – P. 59-70.
7. Clifford S.C., Lusher M.E., Lindsey J.C. et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis // *Cell Cycle.* – 2006. – Vol. 5. – № 22. – P. 2666-2670.
8. Clifford S.C., Lannering B., Schwalbe E.C. et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial // *Oncotarget.* – 2015. – Vol. 6. – № 36. – P. 38827-38839.
9. Coluccia D., Figuereido C., Isik S. et al. Medulloblastoma: Tumor Biology and Relevance to Treatment and Prognosis Paradigm // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2016. – Vol. 16. – № 5. – P. 43-54.
10. Cruciat C.M., Dolde C., de Groot R.E. et al. RNA helicase DDX3 is a regulatory subunit of casein kinase 1 in Wnt/ β -catenin signaling // *Science.* – 2013. – Vol. 339. – № 6126. – P. 1436-1441.
11. Dhall G. Medulloblastoma // *J. Child Neurol.* – 2009. – Vol. 24. – № 11. – P. 1418-1430.
12. Ellison D.W., Onilude O.E., Lindsey J.C. et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – № 31. – P. 7951-7957.
13. Ellison D.W., Dalton J., Kocak M. et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups // *Acta. Neuropathol.* – 2011. – Vol. 121. – № 3. – P. 381-396.
14. Ellison D.W., Kocak M., Dalton J. et al. Definition of disease-risk stratification groups in childhood medulloblastoma using combined clinical, pathologic, and molecular variables // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 11. – P. 400-407.
15. Evans G., Burnell L., Campbell R. et al. Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma // *Med. Pediatr. Oncol.* – 1993. – Vol. 21. – № 6. – P. 433-434.
16. Falkenstein K.N., Vokes S.A. Transcriptional regulation of graded Hedgehog signaling // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2014. – № 33. – P. 73-80.
17. Gajjar A., Hernan R., Kocak M. et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 22. – № 6. – P. 984-993.
18. Gajjar A., Chintagumpala M., Ashley D. et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7. – № 10. – P. 813-820.
19. Gajjar A., Stewart C.F., Ellison D.W. et al. Phase I study of vismodegib in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a pediatric brain tumor consortium study // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – № 22. – P. 6305-6312.
20. Gajjar A.J., Robinson G.W. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside // *Nat. Rev. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 11. – № 12. – P. 714-722.
21. Gajjar A., Bowers D.C., Karajannis M.A. et al. Pediatric Brain Tumors: Innovative Genomic Information Is Transforming the Diagnostic and Clinical Landscape // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 27. – P. 2986-2998.
22. Gibson P., Tong Y., Robinson G. et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins // *Nature.* – 2010. – Vol. 468. – № 7327. – P. 1095-1099.
23. Geiss G.K., Bumgarner R.E., Birditt B. et al. Direct multiplexed measurement of gene expression with color-coded probe pairs // *Nat. Biotechnol.* – 2008. – Vol. 26. – № 3. – P. 317-325.
24. Gilbertson R.J., Perry R.H., Kelly P.J. et al. Prognostic significance of HER2 and HER4 coexpression in childhood medulloblastoma // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. – № 15. – P. 3272-3280.
25. Gilbertson R., Wickramasinghe C., Hernan R. et al. Clinical and molecular stratification of disease risk in medulloblastoma // *Br. J. Cancer.* – 2001. – Vol. 85. – № 5. – P. 705-712.
26. Gougelet A., Colnot S. A Complex Interplay between Wnt/ β -Catenin Signalling and the Cell Cycle in the Adult Liver // *Int. J. Hepatol.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 1-7.
27. Grotzer M.A., Janss A.J., Phillips P.C., Trojanowski J.Q. Neurotrophin receptor TrkC predicts good clinical outcome in medulloblastoma and other primitive neuroectodermal brain tumors // *Klin. Padiatr.* – 2000. – Vol. 212. – № 4. – P. 196-199.
28. Grotzer M.A., Hogart M.D., Janss A.J. et al. MYC messenger RNA expression predicts survival outcome in childhood primitive neuroectodermal tumor/medulloblastoma // *Clin. Cancer Res.* – 2001. – Vol. 7. – № 8. – P. 2425-2433.
29. Hadjihannas M.V., Bernkopf D.B., Brückner M., Behrens J. Cell cycle control of Wnt/ β -catenin signalling by con-

- ductin/axin2 through CDC20 // *EMBO Rep.* – 2012. – Vol. 13. – № 4. – P. 347-354.
30. Hamilton S.R., Liu B., Parsons R.E. et al. The molecular basis of Turcot's syndrome // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – № 13. – P. 839-847.
 31. Hovestadt V., Remke M., Kool M. et al. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays // *Acta Neuropathol.* – 2013. – Vol. 125. – № 6. – P. 913-916.
 32. Hui C.C., Angers S. Gli proteins in development and disease // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 513-537.
 33. Jones D.T., Jäger N., Kool M. et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma // *Nature.* – 2012. – Vol. 488. – № 7409. – P. 100-105.
 34. Jozwiak J., Grajkowska W., Wlodarski P. Pathogenesis of medulloblastoma and current treatment outlook // *Med. Res. Rev.* – 2007. – Vol. 27. – № 6. – P. 869-890.
 35. Komiya Y., Habas R. Wnt signal transduction pathways // *Organogenesis.* – 2008. – Vol. 4. – № 2. – P. 68-75.
 36. Kool M., Korshunov A., Remke M. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 123. – № 4. – P. 473-484.
 37. Kool M., Korshunov A., Pfister S.M. Update on molecular and genetic alterations in adult medulloblastoma // *Memo.* – 2012. – Vol. 5. – № 3. – P. 228-232.
 38. Kool M., Jones D.T., Jäger N. et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition // *Cancer Cell.* – 2014. – Vol. 25. – № 3. – P. 393-405.
 39. Lee M.J., Hatton B.A., Villavicencio E.H. et al. Hedgehog pathway inhibitor saridegib (IPI-926) increases lifespan in a mouse medulloblastoma model // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2012. – Vol. 109. – № 20. – P. 7859-7864.
 40. Lin C.Y., Erkek S., Tong Y. et al. Active medulloblastoma enhancers reveal subgroup-specific cellular origins // *Nature.* – 2016. – Vol. 530. – № 7588. – P. 57-62.
 41. Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D. et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system // *Acta Neuropathol.* – 2007. – Vol. 114. – № 2. – P. 97-109.
 42. Louis D.N., Perry A., Reifenberger G. et al. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary // *Acta Neuropathol.* – 2016. – Vol. 131. – № 6. – P. 803-820.
 43. Millard N.E., De Braganca K.C. Medulloblastoma // *J. Child Neurol.* – 2015. – Vol. 2. – P. 1-13.
 44. Minde D.P., Anvarian Z., Rüdiger S.G., Maurice M.M. Messing up disorder: how do missense mutations in the tumor suppressor protein APC lead to cancer? // *Mol. Cancer.* – 2011. – Vol. 10. – P. 101-110.
 45. Ng J.M., Curran T. The Hedgehog's tale: developing strategies for targeting cancer // *Nat. Rev. Cancer.* – 2011. – Vol. 11. – № 7. – P. 493-501.
 46. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signaling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2012. – Vol. 13. – № 12. – P. 767-79.
 47. Northcott P.A., Nakahara Y., Wu X. et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma // *Nat. Genet.* – 2009. – Vol. 41. – № 4. – P. 465-472.
 48. Northcott P.A., Korshunov A., Witt H. et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 11. – P. 1408-1414.
 49. Northcott P.A., Jones D.T., Kool M. et al. Medulloblastomics: the end of the beginning // *Nat. Rev. Cancer.* – 2012. – Vol. 12. – № 12. – P. 818-834.
 50. Northcott P.A., Korshunov A., Pfister S.M., Taylor M.D. The clinical implications of medulloblastoma subgroups // *Nat. Rev. Neurol.* – 2012. – Vol. 8. – № 6. – P. 340-351.
 51. Northcott P.A., Shih D.J., Remke M. et al. Rapid, reliable, and reproducible molecular sub-grouping of clinical medulloblastoma samples // *Acta Neuropathol.* – 2012. – Vol. 123. – № 4. – P. 615-626.
 52. Northcott P.A., Shih D.J., Peacock J. et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes // *Nature.* – 2012. – Vol. 488. – № 7409. – P. 49-56.
 53. Northcott P.A., Lee C., Zichner T., Stutz A.M. et al. Enhancer hijacking activates GF11 family oncogenes in medulloblastoma // *Nature.* – 2014. – Vol. 511. – № 7510. – P. 428-434.
 54. Ostrom Q.T., de Blank P.M., Kruchko C. et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011 // *Neuro Oncol.* – 2015. – Vol. Suppl. 10. – P. 1-36.
 55. Pan E., Pellarin M., Holmes E. et al. Isochromosome 17q is a negative prognostic factor in poor-risk childhood medulloblastoma patients // *Clin. Cancer Res.* – 2005. – Vol. 11. – № 13. – P. 4733-4740.
 56. Pfister S., Remke M., Benner A. et al. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – № 10. – P. 1627-1636.
 57. Pietsch T., Schmidt R., Remke M. et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort // *Acta Neuropathol.* – 2014. – Vol. 128. – № 1. – P. 137-149.
 58. Pugh T.J., Weeraratne S.D., Archer T.C. et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations // *Nature.* – 2012. – Vol. 488. – № 7409. – P. 106-110.
 59. Ransohoff K.J., Sarin K.Y., Tang J.Y. Smoothed Inhibitors in Sonic Hedgehog Subgroup Medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 24. – P. 2692-2694.
 60. Ray A., Ho M., Ma J. et al. A clinicobiological model predicting survival in medulloblastoma // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10. – № 22. – P. 7613-7620.
 61. Remke M., Hielscher T., Korshunov A. et al. FSTL5 is a marker of poor prognosis in non-WNT/non-SHH medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2011. – Vol. 29. – № 29. – P. 3852-3861.
 62. Robinson G., Parker M., Kranenburg T.A. et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma // *Nature.* – 2012. – Vol. 488. – № 7409. – P. 43-48.
 63. Robinson G.W., Orr B.A., Wu G. et al. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B

- and PBTC-032 // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – № 24. – P. 2646-2654.
64. Rutkowski S., Bode U., Deinlein F. et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – № 10. – P. 978-986.
 65. Sekulic A., Migden M.R., Oro A.E. et al. Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 366. – № 23. – P. 2171-2179.
 66. Shih D.J., Northcott P.A., Remke M. et al. Cytogenetic prognostication within medulloblastoma subgroups // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32. – № 9. – P. 886-896.
 67. Slade I., Murray A., Hanks S. et al. Heterogeneity of familial medulloblastoma and contribution of germline PTCH1 and SUFU mutations to sporadic medulloblastoma // *Fam. Cancer.* – 2011. – Vol. 10. – № 2. – P. 337-342.
 68. Tang Y., Gholamin S., Schubert S. et al. Epigenetic targeting of Hedgehog pathway transcriptional output through BET bromodomain inhibition // *Nat. Med.* – 2014. – Vol. 20. – № 7. – P. 732-740.
 69. Taylor M.D., Mainprize T.G., Rutka J.T. Molecular insight into medulloblastoma and central nervous system primitive neuroectodermal tumor biology from hereditary syndromes: a review // *Neurosurgery.* – 2000. – Vol. 47. – № 4. – P. 888-901.
 70. Taylor M.D., Liu L., Raffel C. et al. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma // *Nat. Genet.* – 2002. – Vol. 31. – № 3. – P. 306-310.
 71. Taylor M.D., Northcott P.A., Korshunov A. et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus // *Acta. Neuropathol.* – 2012. – Vol. 123. – № 4. – P. 465-472.
 72. Teglund S., Toftgard R. Hedgehog beyond medulloblastoma and basal cell carcinoma // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2010. – Vol. 1805. – № 2. – P. 181-208.
 73. Thompson E.M., Whitney N.L., Wu Y.J., Neuwelt E.A. The effect of alpha-v integrin inhibition on the malignant characteristics of medulloblastoma // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2013. – Vol. 11. – № 1. – P. 60-67.
 74. Wilson C.W., Chuang P.T. Mechanism and evolution of cytosolic Hedgehog signal transduction // *Development.* – 2010. – Vol. 137. – № 13. – P. 2079-2094.
 75. Zhukova N., Ramaswamy V., Remke M. et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – № 23. – P. 2927-2935.
 76. Zinke J., Schneider F.T., Harter P.N. et al. β -Catenin-Gli1 interaction regulates proliferation and tumor growth in medulloblastoma // *Mol Cancer.* – 2015. – Vol. 14. – № 1. – P. 17-26.

*A.E. Druy^{1,2}, L.I. Papusha¹, E.A. Salnikova¹,
Yu.V. Olshanskaya¹, A.A. Maschan¹*

Molecular-biological features of medulloblastoma and their prognostic significance

¹D. Rogachev Federal Research and Clinical Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

²Research Institute of Medical Cell Technologies, Ekaterinburg

Medulloblastoma is more frequent central nervous system malignancy in childhood. It is characterized by wide range of clinical heterogeneity, response to therapy and outcome. Many authors demonstrated prognostic significance of clinical, morphological, cytogenetic and molecular-biological features of the tumor. Implementation of high-throughput molecular-genetic techniques allows the medulloblastoma patients discrimination into 4 independent subgroups with distinct source of histogenesis, molecular pathogenesis, clinical manifestation and outcome. This review is devoted to molecular-biological features of medulloblastoma, underlying its clinical heterogeneity and forming the basis for individualized risk adapted and targeted treatment.

Key words: medulloblastoma, molecular-genetic subgroups WNT, SHH, group 3, group 4, prognosis

Поступила в редакцию 10.06.2016 г.

Н.А. Оськина¹, А.М. Щербаков², Л.К. Овчинникова², М.Л. Филипенко^{1,3}, Н.Е. Кушлинский²

Роль фосфатидилинозитол-3-киназы в канцерогенезе

¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск;²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва;³Новосибирский государственный университет, Новосибирск

В настоящее время общепринятой считается мутационная теория канцерогенеза, согласно которой в основе злокачественной трансформации лежит изменение генома клетки. Сигнальный каскад PI3K/Akt/mTOR является важным регулятором клеточного роста и метаболизма, а его патологическая активация обнаружена при различных онкологических заболеваниях. В данном обзоре рассмотрены изменения в PI3K сигнальном каскаде при различных онкопатологиях и обсуждается возможность их практического применения в диагностике и терапии.

Ключевые слова: фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), каталитическая α -субъединица фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата-3-киназы (PIK3CA), PI3K/Akt/mTOR сигнальный каскад, апоптоз, канцерогенез

PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь является одним из ключевых внутриклеточных каскадов, регулирующих клеточный рост и метаболизм. Первые работы, демонстрирующие роль фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PI3P) в канцерогенезе, относятся к 80-м гг. прошлого столетия и связаны с изучением полиомавирусов [81]. К настоящему времени установлен значимый вклад данного сигнального каскада в неопластическую трансформацию клеток. При широком спектре злокачественных новообразований выявляется хотя бы один молекулярный механизм, приводящий к активации сигнального пути PI3K/Akt [44, 62]. Например, это может быть обусловлено активирующими соматическими мутациями в гене *PIK3CA*. Впервые данные мутации описаны в 2004 г. для различных солидных новообразований, в частности, для рака молочной железы (РМЖ) [68].

Сигнальный путь PI3K/Akt

Фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) — семейство ферментов, фосфорилирующих фосфатидилинозитол в положении 3D инозитольного кольца, играющих центральную роль в PI3K/Akt сигнальном пути [44]. Данное семейство представлено 8-ю каталитическими субъединицами,

которые в зависимости от структуры и субстратной специфичности разделены на три основных класса. Представители I класса в зависимости от типа субъединиц подразделяются на подклассы IA и IB (рис. 1) [28]. Киназы подкласса IA являются гетеродимерами и состоят из одной регуляторной и одной каталитической субъединицы. Каждая субъединица представлена несколькими изоформами, кодируемыми различными генами. Так, каталитические субъединицы p110 α , p110 β и p110 δ кодируются генами *PIK3CA*, *PIK3CB* и *PIK3CD* соответственно [23] (рис. 1). Каталитические субъединицы p110 α и p110 β присутствуют в большинстве клеток организма, в то время как p110 δ экспрессируется преимущественно в лейкоцитах [51].

Для канцерогенеза основной интерес представляет подкласс IA. В данном обзоре мы сфокусируемся на каталитической α -субъединице фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата-3-киназы (*PIK3CA*). Ген *PIK3CA* локализован на хромосоме 3q26 [78]. Данная субъединица является важным компонентом киназы PI3K, которая через PI3K/Akt сигнальный путь обеспечивает выживание опухолевых клеток, пролиферацию, адгезию и метастазирование [67].

Сигнальный каскад PI3K/Akt запускается при активации рецепторов факторов роста с тирозинкиназной активностью (RTK, рецепторные тирозинкиназы), включая рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), инсулиновый рецептор и G-белок связанные рецепторы (GPCR) (рис. 2). В результате связывания экстрацеллюлярного домена рецепторов (EGFR, HER2, VEGFR, FGFR2, IGF1R, PDGFR и др.) с соответствующим лигандом происходит активация внутриклеточного тирозинкиназного домена, что служит отправной точкой для запуска сигнальных каскадов через фосфорилирование белков-переносчиков, в частности активируется PI3K IA. Как отмечалось выше, данный комплекс состоит из двух белков — каталитической субъединицы p110 α и регуляторной — p85 α (кодируемыми генами *PIK3CA* и *PIK3RI*, соответственно) (рис. 1). В результате активации RTK, PI3K перемещается к внутренней поверхности цитоплазматической мембраны, где активируется за счет снятия ин-

гибирующего влияния регуляторной субъединицы p85 α на каталитическую субъединицу p110 α [22]. Помимо RTK, RAS белки (являются триггером для MAPK сигнального каскада) могут напрямую связываться с PI3K, приводя к ее активации [22].

Активная PI3K IA класса катализирует образование фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3), фосфорилируя фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2) [60]. В норме внутриклеточная концентрация PIP3 тщательно регулируется фосфатазой PTEN, которая катализирует обратный переход PIP3 в PIP2 [22]. PTEN — фосфатаза с двойной субстратной специфичностью (субстратами могут выступать как белки, так и фосфатидилинозитол-фосфаты). Данная фосфатаза является негативным регулятором сигнального каскада PI3K/Akt, поскольку превращает PIP3 обратно в PIP2, блокируя тем самым передачу сигнала на Akt [10]. PIP3 активирует серинтреониновую киназу Akt (известную также как протеинкиназа B или RAC-PK- α), участвующую через последующие эффекторные молекулы в регуляции апоптоза (BAD, BIM, FAS и каспаза 9), ангиогенеза (HIF-1 α , VEGF), миграции клеток и их инвазии (MMP), клеточного цикла (p21 и p27) и роста (mTOR) [60]. Это происходит в результате накопления PIP3 в районе внутренней поверхности цитоплазматической мембраны и связывания с плекстрин-подобным доменом киназы Akt, затем киназа перемещается в плазматическую мембрану, где фосфорилируется ферментами PDK1 (3-phosphoinositide-dependent protein kinase 1) [87]. Семейство Akt включает в себя три внутриклеточных белка — Akt1, Akt2 и Akt3, кодируемых соответствующими генами и имеющих 80%-ю аминокислотную гомологию. Ряд данных указывает на то, что изоформы Akt оказывают различные эффекты, в частности, Akt1 промотирует клеточный рост и выживаемость, а Akt2 контролирует мезенхимальные характеристики и инвазию [38].

Активированная протеинкиназа Akt фосфорилирует различные внутриклеточные белки-мишени, среди которых регуляторы митохондриального пути апоптоза; TSC2 (tuberous sclerosis protein2) — регулятор активности mTORC1; MDM2 (murine double minute2) — регулятор активности p53; транскрипционный фактор FoxO (forkhead box subclass O) — регуляторы пролиферации, апоптоза, аутофагии и метаболизма клеток [65]; помимо этого, фосфорилирует ключевой опухолевый супрессор BRCA1 [2].

Описано 8 ключевых признаков неопластической трансформации: 1) поддержание пролиферативного сигнала, 2) подавление механизмов супрессии клеточного роста, 3) уход от апоптоза, 4) репликативное бессмертие, 5) индукция анги-

огенеза, 6) активация инвазии и метастазирования, 7) перепрограммирование энергетического метаболизма и 8) ускользание от иммунологического контроля организма [32]. Большинство этих процессов опосредуется через PI3K/Akt сигнальный путь.

PI3K/Akt и регуляция молекулярных путей апоптоза

Взаимодействие Akt с ее многочисленными субстратами (рис. 3) определяет устойчивость клеток к апоптозу и действию повреждающих и цитостатических агентов [44]. Наиболее важные участники этого сигнального каскада — белок Bad и группа транскрипционных факторов FoxO.

Снижение апоптоза, индуцированное Akt, непосредственно связано с инактивацией белка Bad, который относится к семейству Bcl-2 [19]. Повышение активности Akt приводит к фосфорилированию Bad по Ser-136 и его ингибированию (инактивации), что способствует защите клеток от апоптоза, а направленное подавление Akt и, соответственно, восстановление активности Bad, напротив, вызывает их гибель [73]. Фосфорилированный Bad не образует комплексы с другим белком из семейства Bcl-2 — Bcl-X_L, который в свободном состоянии обладает антиапоптотическими свойствами. На культуре клеток РМЖ MCF-7 продемонстрировано, что блокирование (инактивация) Bad специфическими олигонуклеотидами приводит к уменьшению эффективности проапоптотического воздействия фактора некроза опухолей альфа (TNF α) [26]. R. Fernando и J. Wimalasena обнаружили, что в контрольных клетках уровень апоптоза, индуцированного TNF α , превышал 18%, а введение в клетки MCF-7 олигонуклеотидов, подавляющих экспрессию Bad (BAD Antisense), снижало уровень гибели до 4-5% [26]. Позже эти наблюдения были подтверждены для другого индуктора апоптоза, Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC), в исследовании, выполненном на модели рака кишечника SW480: в опухолевых клетках, обработанных siRNA к BAD, вдвое снижался уровень апоптоза, вызванного THC. Обработка клеток SW480 THC приводила к подавлению уровня фосфорилирования Akt с параллельным снижением фосфо-BAD [31]; этот факт указывает на координированное участие белков Akt и Bad в ответе клеток опухоли на действие апоптотических стимулов. Кроме того, обнаружен второй сайт, важный для инактивации Bad — Ser-112 [25]. Фосфорилирование Bad по Ser-112 выявлено при индукции сигнального пути Ras-MAPK, что свидетельствует о роли Bad в координации взаимодействия Ras-MAPK с PI3K/Akt [25]. Ги-

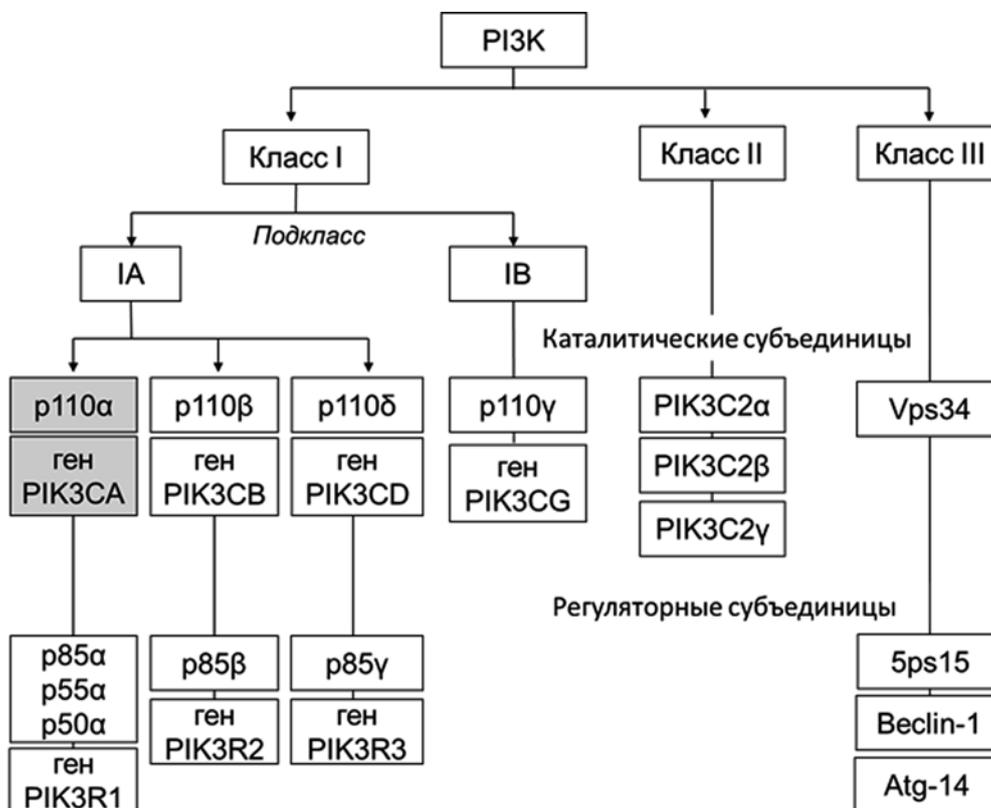


Рис. 1. PI3K/Akt сигнальный путь

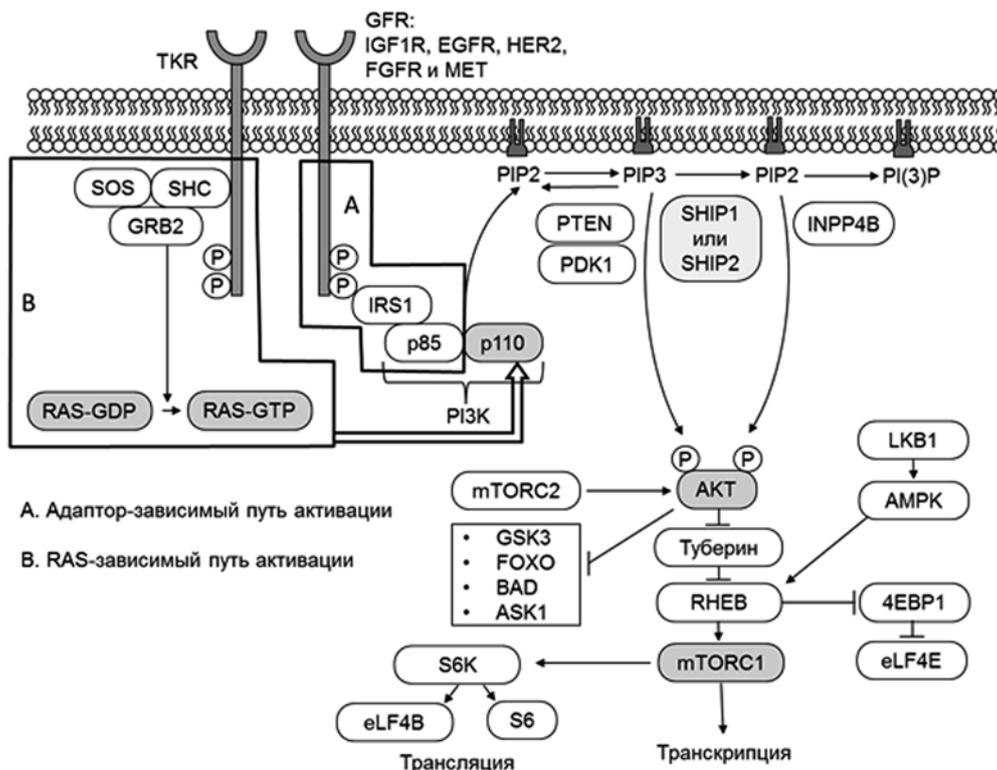


Рис. 2. Схема активации PI3K/Akt пути. Каталитическая субъединица p110 содержит пять структурных доменов – домен связывания с адапторными белками (adaptor binding domain ABD; а.к.1–108), домен связывания с белком (Ras binding domain RBD; 191–291), домен C2 domain (а.к. 330– 480), спиральный домен (а.к. 525–696), и киназный домен (а.к. 697–1068) [82]. Субъединица p85 также содержит пять структурных доменов — SH3 домен, GAP домен, два SH2 домена (nSH2 и cSH2) и iSH2 домен [52]. Активность каталитической субъединицы p110 в норме регулируется субъединицей p85. Ее SH2 домен взаимодействует со спиральным доменом p110, ингибируя каталитическую активность. Ассоциация N-терминального SH2 домена с фосфорилированным тирозином YXXM мотива стимулированно-го лигандом тирозинкиназного рецептора или адапторной молекулы (например, IRS1, Grb2) ведет к изменению конформации и снятию ингибирования. Стимуляция каталитической активности может также происходить в результате прямого взаимодействия активированно-го RAS белка с RBD доменом субъединицы p110

перэкспрессия формы Bad с функциональными мутациями в сайтах фосфорилирования приводит к блокированию внутриклеточного сигнала от Akt и Ras; это значительно увеличивает чувствительность опухолевых клеток легкого к рапамицину — ингибитору киназы mTOR [53]. Таким образом, разобщение белков Akt и Bad может быть рассмотрено как возможный подход при сенсбилизации опухолевых клеток к ингибиторам mTOR, в том числе при развитии резистентных форм заболевания. Протеинкиназа Akt играет весьма значимую роль при формировании устойчивости опухолевых клеток к лекарственным средствам. В экспериментах, выполненных на модели рака молочной железы MCF-7, мы показали, что длительное культивирование клеток с бигуанидом метформинном приводит к развитию резистентности к этому препарату [70]. При этом устойчивые к действию метформина клетки характеризовались конститутивной активацией Akt. Чувствительность клеток MCF-7 к метформину удалось восстановить с помощью специфического ингибитора PI3K/Akt молекулярного пути — глицеролипида эдельфозина [70]. Работы по этому направлению были поддержаны из средств гранта РФФИ 14-15-00362.

Инактивация группы транскрипционных факторов FoxO (Forkhead box) считается одним из основных этапов в передаче протективного сигнала PI3K в клетку. FoxO относятся к семейству Forkhead box факторов, которые характеризуются наличием консервативного ДНК-связывающего домена FOX [17]. Эти факторы регулируют широкий спектр внутриклеточных процессов: апоптоз, пролиферацию, дифференцировку, клеточный цикл, метаболизм и устойчивость к различным стрессам [17]. В контексте опухолевых клеток считается крайне важной роль FoxO в усилении экспрессии таких проапоптотических генов как FasL, TRAIL, Vim, PUMA и др. Индукция PI3K/Akt сигнального пути приводит к фосфорилированию (и, таким образом, инактивации) белков FoxO и их связыванию с белком 14-3-3. Комплексы FoxO с 14-3-3 покидают ядро и в дальнейшем деградируют в протеасомах. Группа факторов FoxO состоит из 4 белков: FOXO1 (FKHR), FOXO3 (FKHRL1), FOXO4 (AFX) и FOXO6. Первые три представителя группы Fox экспрессируются в различных тканях, а экспрессия FOXO6 характерна главным образом для центральной нервной системы. Из-за различий в регуляции и экспрессии некоторые исследователи включают в группу FoxO только FOXO1, FOXO3 и FOXO4 — именно эти три белка играют значительную роль в канцерогенезе. Во многих типах опухолей выявляется мутация *PIK3CA* и/или утрата функциональности PTEN, эти события, как правило, являются причиной высокой

активности Akt. В таких новообразованиях факторы FoxO постоянно инактивированы и находятся в цитозоле в неактивном состоянии. Также причиной инактивации FoxO может быть повышенная активность рецепторных тирозин-киназ и/или их мутация. При остром миелолейкозе в 30% случаев выявляется экспрессия мутантного рецептора FLT3-ITD, которая ведет к конститутивной активации PI3K/Akt и соответственно, блокированию функций FoxO3. Показано, что FLT3-ITD-опосредованная инактивация FoxO3 приводит к снижению экспрессии регулятора клеточного цикла p27^{Kip1} и проапоптотического белка Vim в клеточной линии Ba/F3 [69]. Подавление PI3K с помощью малых интерферирующих РНК (siRNA) индуцирует апоптоз в клетках РМЖ, а также вызывает остановку клеточного цикла в фазе G1; при этом факторы FoxO1, FoxO3 и FoxO4 восстанавливают свою активность и направляются в ядро для регуляции транскрипции целевых генов [64]. Непосредственное участие PI3K/FoxO в механизмах запуска апоптоза в РМЖ установили Reagan-Shaw S. и Ahmad N.; авторы сравнивали уровень апоптоза в клетках с подавленной PI3K и в клетках с одновременным ингибированием PI3K и FoxO [64]. Оказалось, что подавление FoxO с помощью специфических siRNA защищает клетки от апоптоза, вызванного снижением PI3K. Также подавление FoxO снимает арест клеточного цикла в фазе G1, инициированный siRNA PI3K. На различных моделях описано участие группы факторов FoxO в формировании резистентности опухоли к химиотерапевтическим препаратам. Вовлеченность этих факторов в ответ опухолевых клеток показана для доксорубина, 5-фторурацила [85], паклитаксела [72] и лапатиниба [56]. Группу белков FoxO рассматривают в качестве возможного посредника в формировании резистентности опухолевых клеток к ингибиторам Akt. На ряде клеточных линий продемонстрировано, что ингибирование Akt может приводить к запуску адаптационных механизмов в опухолевых клетках. В частности, выявлено увеличение экспрессии и активности HER3, IGF1R и рецептора инсулина при воздействии химических ингибиторов Akt на опухолевые клетки. Обнаружено, что ингибирование Akt вызывает FoxO-зависимую индукцию экспрессии рецепторных тирозин-киназ (HER3 и IGF1R), которые поддерживают рост клеток и снижают эффективность анти-Akt терапии [12]. Таким образом, для предотвращения формирования резистентности к ингибиторам Akt целесообразно использовать их в комбинации с препаратами, блокирующими активность рецепторных тирозин-киназ.

На клеточных моделях также показано, что протеинкиназа Akt, как основной нижележа-

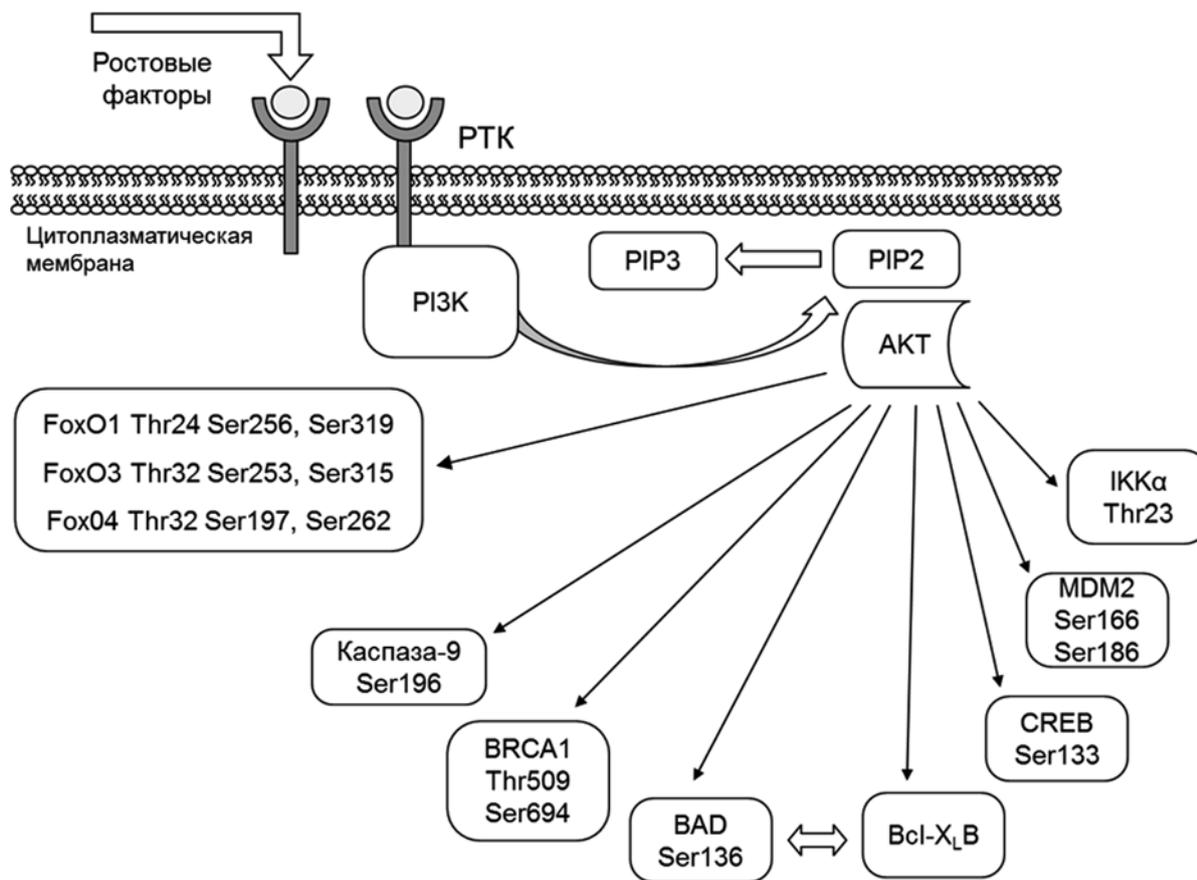


Рис. 3. PI3K/Akt и молекулярные пути апоптоза (PTK – рецепторные тирозинкиназы)

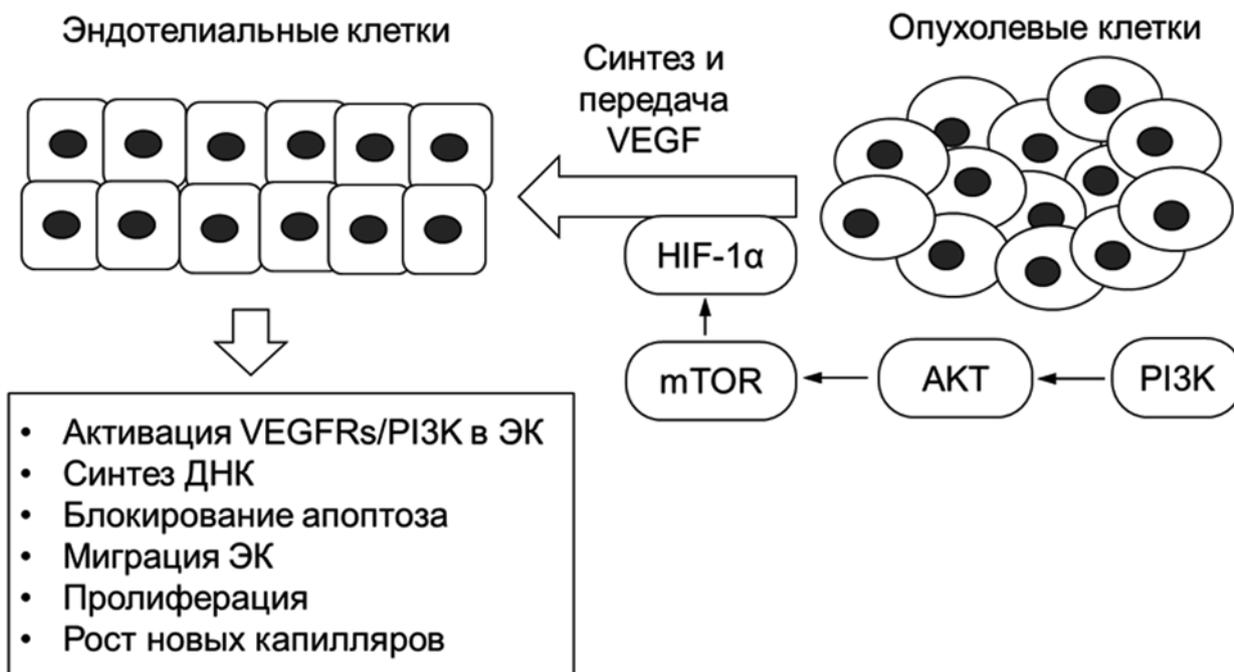


Рис. 4. Активность PI3K и регуляция опухолевого неоангиогенеза

ший эффектор PI3K, регулирует активность рибосомальной киназы S6K/RSK, киназы mTOR/FRAP1 (основная мишень рапамицина), GSK-3 β (glycogen synthase kinase-3 β), транскрипционного фактора CREB, киназы IKK α , MDM2 и других белков-регуляторов апоптоза [62] (рис.3). Описанные выше PI3K/Akt-зависимые молекулярные события определяют повышенную устойчивость клеток к апоптозу и действию повреждающих агентов; и таким образом, путь PI3K/Akt представляет собой универсальный защитный механизм опухолевой клетки при воздействиях химио- и лучевой терапии. Основным событием, определяющим защитные функции PI3K/Akt в опухолевых клетках, является инактивация Bad и FoxO. Участие PI3K-зависимых процессов в опухолевой прогрессии не ограничивается регуляцией апоптоза; было обнаружено, что активация PI3K/Akt в опухоли стимулирует (нео) ангиогенез — образование новых сосудистых капилляров.

Сигнальный путь PI3K/Akt и ангиогенез

Ангиогенез в злокачественных опухолях — один из главных механизмов опухолевой прогрессии. Образование новых капиллярных отростков из уже существующих крупных сосудов обеспечивает опухоль питательными веществами, стимулирует ее активный рост, распространение и последующее метастазирование [45]. Центральная роль в регуляции ангиогенеза принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (VEGF или VEGFA) и его рецепторам VEGFR [47]. Экспериментальные исследования показали, что VEGF является основным индуктором пролиферации клеток эндотелия, увеличивает проницаемость сосудов и участвует в поддержании выживаемости эндотелиальных клеток *in vivo* и *in vitro* [27]. Ряд фактов указывает на то, что синтез VEGF находится под контролем PI3K/Akt-сигнального пути. Первые сведения о таких свойствах PI3K в опухолевых клетках получены Н. Zhong et al. [88]. Авторами доказано, что транскрипционный фактор HIF1 α , главный конститутивный индуктор VEGF, непосредственно регулируется PI3K/Akt. Выявлено, что HIF1 α -зависимая транскрипция генов блокируется доминант-негативными формами PI3K и Akt, а также «дикий» формой PTEN (основного антагониста PI3K). Ингибитор PI3K LY294002 и ингибитор mTOR рапамицин также снижали продукцию VEGF в опухолевых клетках. Эти факты указывают на возможность передачи сигнала по пути от ростовых стимулов к PI3K/PTEN/Akt/mTOR/HIF-1 α ; активация и стабилизация белка HIF-1 α приводит к его транслокации в ядро и дальнейшей индукции синтеза VEGF

[88]. PI3K влияет на уровень белка HIF-1 α и его стабильность и не воздействует на мРНК [41]. Синтезированный в опухолевых клетках VEGF проникает в межклеточное пространство и достигает клеток эндотелия сосудов, где активирует свои специфические рецепторы — VEGFR (рис. 4). Связывание мономеров VEGFR с лигандом приводит к их димеризации и последующему фосфорилированию киназных доменов, что в свою очередь вызывает значительные изменения в активности внутриклеточных сигнальных путей, контролирующих пролиферацию и выживаемость эндотелиальных клеток. В процессах опухолевого ангиогенеза преимущественно принимают участие два типа рецепторов VEGF — VEGFR1/Flt-1 и VEGFR2/Flk-1/KDR [18]. Воздействие VEGF на эндотелиальные клетки приводит к активации в них PI3K/Akt [1] и запуску ряда молекулярных событий. M.R. Abid et al. показали, что в эндотелиальных клетках VEGF ингибирует апоптоз, способствует синтезу ДНК, переходу между фазами клеточного цикла G1 и S, а также снижает экспрессию одного из негативных регуляторов пролиферации P27KIP1 [1].

В целом, в экспериментальных исследованиях прослеживается четкая взаимосвязь системы PI3K с процессами опухолевого ангиогенеза и его ключевыми сигнальными путями: VEGF/VEGFR. Сохраняются ли эти тенденции в результатах клинико-лабораторных исследований? Экспрессия VEGF и трех основных компонентов PI3K пути (PI3K, Akt, mTOR) значительно возрастает в клетках немелкоклеточного рака легкого при сравнении с окружающей опухоль нормальной тканью [86]. Схожие закономерности выявлены и в раке желудка. Анализируя 48 образцов опухолей, X.D. Zhou et al. продемонстрировали, что уровень белка Akt и его фосфорилированной формы pAkt выше в опухолевой ткани, чем в неизменной [89]. Иммуногистохимический анализ показал достоверную взаимосвязь уровней VEGF и pAkt, причем, оба показателя коррелировали с плотностью сосудов в опухоли. Увеличение внутриопухолевого содержания VEGF, Akt, а также PI3K подтверждено в исследовании, опубликованном W.-Y. Tian et al. [76]. Высокий уровень этих показателей обнаруживается в 70-80% опухолей желудка. Анализируя ранее образцы РМЖ, с помощью иммуноферментного анализа мы показали, что содержание VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 увеличено в 73-85% опухолей, тогда как активность Akt возрастает только в 49% случаев. Описанное наблюдение может свидетельствовать о более сложной регуляции VEGF-VEGFR-PI3K/Akt в клинических условиях, чем это наблюдается в системах *in vivo* и *in vitro*. Одна из причин нарушений в передаче сигнала от ростовых фак-

торов (в том числе VEGF) к Akt и другим нижележащим ферментам заключается в aberrантной активности PI3K. В ряде случаев эти нарушения подкреплены генетическими мутациями в гене PIK3CA, продуктом которого является каталитическая субъединица p110 α PI3K.

Мутации в гене PIK3CA и злокачественные новообразования

Мутации в гене *PIK3CA* достаточно часто встречаются при широком спектре онкологических заболеваний, включая глиобластому, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легких, желудка, колоректальный рак, рак молочной железы, рак яичников [54]. Большинство соматических мутаций в гене *PIK3CA* локализуется в двух «горячих точках», кодирующих спиральный домен 9 экзона (E542K или E545K) и киназный домен 20 экзона (H1047R или H1047L) [68]. Данные мутации являются активирующими [39] и рассматриваются как важные биомаркеры течения заболевания и ответа на таргетную терапию. Мутации, локализованные в спиральном домене 9 экзона, позволяют избегать ингибирующего эффекта регуляторной субъединицы p85 [57]. Мутации 20 экзона локализованы рядом с активирующей петлей киназного домена, однако точный механизм активации PI3K сигнального пути при наличии данных мутаций пока неясен [36].

Плоскоклеточный рак головы и шеи. При плоскоклеточном раке головы и шеи мутации в гене *PIK3CA* детектируются в 6–21% наблюдений [13]. Следует отметить, что данные мутации при плоскоклеточном раке головы и шеи отсутствовали в популяции Германии, Греции и Вьетнама [58], что предположительно объясняется этническими и/или средовыми факторами [48]. Так же как и при колоректальном раке (КРР), при плоскоклеточном раке головы и шеи резистентность к анти-EGFR терапии ассоциирована с мутациями в гене *PIK3CA* [84].

Колоректальный рак. При метастатическом КРР частота выявления соматических мутаций в гене *PIK3CA* составляет 15–20% [80]. Данные мутации могут рассматриваться как биомаркеры повышенного риска рецидивирования заболевания, а одновременное наличие мутаций в 9 и 20 экзонах ассоциировано с неблагоприятным прогнозом [34]. Поскольку мутации в гене *PIK3CA* приводят к активации PI3K IA независимо от сигналов, поступающих «сверху» каскада PI3K/AKT, вполне объяснимо наличие резистентности к анти-EGFR терапии у носителей мутаций [55]. Таким образом, данные соматические мутации могут являться предикторами ответа на анти-EGFR терапию.

Экспериментальные данные показали, что активирование PI3K сигнального каскада при КРР ассоциировано с продукцией циклооксигеназы 2 (COX2)/простагландина E2 (PGE₂), что в свою очередь приводит к ингибированию апоптоза [43]. Показано, что регулярный прием аспирина (ингибирует COX2) продлевает выживаемость пациентов, у которых в опухолевых клетках присутствуют мутации в гене *PIK3CA*, в сравнении с пациентами без мутаций [50]. Однако, эти данные необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку они требуют дополнительных подтверждений и в настоящее время не могут являться основанием для клинических рекомендаций.

Интересные данные получены при исследовании колоректальных полипов (без злокачественной трансформации) — соматические мутации в гене *PIK3CA* встречались в 6% случаев, что может свидетельствовать о том, что данные генетические изменения являются первичными в процессе неопластической трансформации клеток [77].

Онкогинекологические заболевания. При онкогинекологических заболеваниях и РМЖ регуляция и функционирование PI3K/AKT/mTOR сигнального пути часто нарушены. Соматические мутации в гене *PIK3CA* встречаются при РМЖ в 30% наблюдений [7], при раке яичников — в 12% [49], при раке эндометрия — в 39% [33], при раке шейки матки — в 36% [40].

Рак молочной железы. Хотя в исследовании Y. Samuels et al. частота соматических мутаций в гене *PIK3CA* при РМЖ составила 10% [68], данные последующих наблюдений свидетельствуют о более высоком уровне этого показателя — порядка 30–40% [66]. Увеличение копияности гена *PIK3CA* при РМЖ составляет 13%, ассоциировано с худшим прогнозом [30] и приводит к «PI3K/Akt-усилению» [83]. Необходимо отметить, что мутации гена *PIK3R1*, кодирующего регуляторную субъединицу p85 α , также могут приводить к гиперактивации PI3K за счет снижения ингибирующего влияния p85 α на p110 α , однако их частота при РМЖ невелика — около 3% [16].

Поскольку мутации в гене *PIK3CA* наиболее часто детектируются в ER-позитивных опухолях, предположили, что «хот-спот» мутации могут выступать предикторами ответа опухоли на эндокринную терапию. В исследованиях *in vitro* показано, что PI3K и AKT могут активировать ER в отсутствие эстрогена и, следовательно, могут быть причиной резистентности к тамоксифену [8]. В дальнейшем получены данные о более частой резистентности к неoadьювантной эндокринной терапии в группе пациенток с му-

тациями в *PIK3CA* относительно группы больных РМЖ с «диким типом» данного гена [21].

Показано, что активированный сигнальный путь PI3K/Akt может быть потенциальной причиной лекарственной резистентности к трастузумабу и/или лапатинибу, а мутации *PIK3CA* могут выступать предикторами резистентности к трастузумабу [79]. Одним из перспективных направлений решения проблемы резистентности является сочетание анти-HER2 препаратов и PI3K-таргетных препаратов у HER2-позитивных пациенток с мутациями в гене *PIK3CA*. Ряд таких соединений проходит доклинические и клинические исследования. Селективный ингибитор PI3K, GDC-0941, показал высокую эффективность в комбинации с трастузумабом в лечении трастузумаб-резистентных опухолей [42].

Мутации в гене *PIK3CA* при РМЖ наиболее вероятны для ER-позитивных/HER2-негативных опухолей и могут сосуществовать с другими механизмами, повышающими активность PI3K сигнального пути, например HER2 амплификация или потеря PTEN. Кроме того, мутации *PIK3CA* потенциально могут являться хорошими прогностическими маркерами у пациентов с начальными формами РМЖ, а также выполнять роль специфических предикторов резистентности к трастузумабу.

Рак яичников. PI3K/Akt/mTOR сигнальный путь является одним из ключевых регуляторов оогенеза, участвуя в процессах роста фолликулов и их дифференцировки [10], связан с репродуктивной функцией, а также с канцерогенезом [11].

Порядка 70% случаев рака яичников характеризуется активацией PI3K сигнального пути, в тоже время, активация данного сигнального каскада ассоциирована с резистентностью к химиотерапии [9]. Активация может быть вызвана амплификацией генов *PIK3CA* или *AKT*, активирующими мутациями в гене *PIK3CA* либо инактивирующими мутациями в гене *PTEN*. Частота активирующих мутаций в гене *PIK3CA* при эпителиальном раке яичников составляет 12% [49], однако наиболее часто встречается при светлоклеточном гистотипе — 33% [46], в то время как при наиболее распространенном серозном гистотипе (на его долю приходится порядка 75% всех эпителиальных опухолей яичников) она невелика и составляет 3% [14]. Инактивирующие соматические мутации в гене *PIK3R1* (кодирует регуляторную субъединицу PI3K) встречаются в 3,8% [63], а мутации в гене *PTEN* в 9,8% случаев рака яичников [61]. В исследовании J. Huang et al. пациенты с изменением копийности или с мутациями в гене *PIK3CA* имели худшую выживаемость в сравнении с пациентами без мутаций и нормальной копийностью гена (28 месяцев

против 59,3) [37]. В эксперименте на клеточных линиях рака яичников (A2780 и SKOV3) показано, что активация PI3K/AKT/mTOR сигнального каскада увеличивала инвазивную и миграционную активность опухолевых клеток [4]. Данные мета-анализа подтвердили ассоциацию высокой экспрессии уровня PI3K при эпителиальном раке яичников с худшей общей выживаемостью (HR 1.44, 95% CI, 1.08–1.91), однако следует отметить высокую гетерогенность включенных в анализ данных ($I^2=53.1\%$, $p=0.144$) [6].

Ингибиторы PI3K и Akt предотвращают рост ксенотрансплантатных моделей рака, а также потенцируют цитотоксический эффект цисплатины и паклитаксела [35]. В настоящее время они рассматриваются как потенциальные таргетные препараты в комбинации с химиотерапией в лечении резистентных форм рака яичников [5]. GDC0941, пероральный селективный ингибитор PI3K I класса, показал обнадеживающие результаты в первой фазе клинических исследований [163]. В другой работе F. Janku et al. проанализировали 60 больных раком яичников, включенных в I фазу клинических исследований, и выявили лучший ответ на терапию у пациентов с мутациями в гене *PIK3CA* в сравнении с пациентами без мутаций [40].

Большинство исследований сфокусировано на мутациях в гене *PIK3CA* как прогностических маркерах ответа на таргетную терапию, однако, как было указано выше, наиболее распространенный вариант рака яичников имеет низкий процент встречаемости данных мутаций, а более распространено изменение копийности гена *PIK3CA*.

Рак эндометрия. Повреждения PI3K — регуляторного пути при раке эндометрия встречаются более чем в 80% наблюдений. Мутации гена *PIK3R1*(p85 α) при этой карциноме встречаются чаще, чем при других формах онкопатологии, а мутации в гене *PIK3R2* (p85 β) обнаружены только в опухолях данной локализации [15]. Наличие этих мутаций ассоциировано с потерей функции PTEN [15], что согласуется с данными, полученными на нокаутных по *PIK3R1* гену мышях, для которых показано повышение активности PI3K сигнального каскада и снижение уровня PTEN [75].

Таргетная терапия и PIK3CA

Поскольку PI3K сигнальный каскад значимо вовлечен в процесс канцерогенеза, его компоненты являются одними из наиболее перспективных мишеней для разработки новых лекарственных препаратов. Таргетная терапия ингибиторами PI3K/Akt (p110 α) была предложена в начале 2000 гг, однако на то время имела мало доказательств в свою поддержку [74]. В последние годы разра-

ботано множество новых препаратов, направленных на PI3K сигнальный каскад, которые проходят доклинические и клинические исследования [24]. Несмотря на большое количество разрабатываемых и тестируемых ингибиторов PI3K, только CAL-101 (иделалисиб), ингибитор p110 δ , одобрен FDA (Food and Drug Administration, Министерство здравоохранения и социальных служб США) для лечения хронического лимфоцитарного лейкоза, В-клеточной лимфомы и фолликулярной лимфомы и только несколько препаратов достигли III фазы клинических исследований. Одной из ключевых причин столь ограниченного внедрения в клиническую практику ингибиторов PI3K является быстрое развитие резистентности к данным препаратам [3]. Изначально предполагали, что ингибирование PI3K приведет к подавлению активности Akt, однако затем обнаружили, что раковые клетки способны находить другие механизмы сохранения активности Akt на фоне ингибирования вышестоящих мишеней [20].

Как упоминалось ранее, все три класса ферментов PI3K участвуют в регуляции клеточных процессов. Ингибиторы киназ I класса, в частности PIK3CA, обладают максимальным терапевтическим потенциалом для пациентов с соматическими мутациями в данном гене, с одной стороны, позволяя избегать побочных реакций связанных с ингибированием других членов семейства, а, с другой стороны, находясь сравнительно близко к началу сигнального пути.

Доклинические исследования свидетельствуют, что мутации гена *PIK3CA* могут выступать предикторами ответа на терапию ингибиторами PI3K, и, напротив, мутации в генах *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* — приводить к резистентности [59]. При РМЖ повышение активности HER3 снижает ответ на терапию ингибиторами PI3K [71]. Потенциально, можно рассматривать эти маркеры в качестве непосредственных кандидатов для оценки приобретенной резистентности к ингибиторам PI3K. Это может быть важно для поиска вариантов применения ингибиторов PI3K вместе с другими препаратами для минимизации развития лекарственной резистентности. Недавно представлены обнадеживающие результаты I фазы клинических исследований (СМЕК162Х2109) терапии ингибиторами PI3K α (BYL719) в комбинации с ингибиторами MEK (биниметиниб, MEK162) у пациентов с мутациями в генах белков семейства RAS или BRAF при различных солидных новообразованиях (более 10 типов). Наилучшие результаты в рамках данного исследования получены для рака яичников при наличии RAS мутаций. Учитывая наличие резервных путей активации сигнального пути и способность раковых клеток к адапта-

ции, комбинированная терапия в настоящее время рассматривается как возможный подход для преодоления первичной и вторичной резистентности к таргетным препаратам. Для этого были предложены различные подходы — таргетные препараты, направленные на один сигнальный путь на различных уровнях (вертикальная комбинация), и на разные сигнальные каскады — PI3K и параллельные каскады (горизонтальная комбинация).

NVP-BYL719 – потенциальный селективный ингибитор p110 α PIK3CA в настоящее время проходит II фазу клинических исследований. Данное соединение показало приемлемый фармакологический ADME (Absorption Distribution Metabolism Excretion) профиль, хорошую эффективность ингибирования роста опухолей на ксенотрансплантатных животных моделях, а также хорошую переносимость [29]. В самое ближайшее время следует ожидать расширения спектра ингибиторов PI3K/Akt сигнального пути и их комбинаций, имеющих регистрацию к клиническому применению.

Заключение

1. Ферменты PI3K IA класса активируются рецепторами факторов роста с тирозинкиназной активностью, в результате чего запускается фосфорилирование PIP2, приводя к продукции фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3).

2. PI3K активирует серин-треониновую протеинкиназу Akt (известную также как протеинкиназа B (PKB) или RAC-PK- α), участвующую в регуляции многочисленных клеточных процессов, включая пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, аутофагию и эпителиально-мезенхимальный переход. BAD, FoxO и MDM2 – основные нижележащие эффекторы PI3K/Akt сигнального пути, определяющие устойчивость опухолевых клеток к повреждающим воздействиям.

3. Мутации гена *PIK3CA* распространены при злокачественных опухолях различной локализации и предложены в качестве прогностических маркеров течения заболевания, а также предикторов ответа на таргетную терапию.

4. NVP-BYL719 – потенциальный селективный ингибитор p110 α , который в настоящее время проходит II стадию клинических исследований при плоскоклеточном раке головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Abid M.R., Guo S., Minami T. et al. Vascular endothelial growth factor activates PI3K/Akt/forkhead signaling in endothelial cells // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 294–300.
2. Altiook S., Batt D., Altiook N. et al. Heregulin induces phosphorylation of BRCA1 through phosphatidylinositol

- 3-Kinase/AKT in breast cancer cells // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274. — P. 32274–32278.
3. Bagrodia S., Smeal T., Abraham R.T. Mechanisms of intrinsic and acquired resistance to kinase-targeted therapies // *Pigment. Cell Melanoma Res.* — 2012. — Vol. 25. — P. 819–831.
 4. Bai H., Li H., Li W. et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is a potential predictor of distinct invasive and migratory capacities in human ovarian cancer cell lines // *Oncotarget.* — 2015. — Vol. 6. — P. 25520–25532.
 5. Banerjee S., Kaye S.B. New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential // *Clin. Cancer Res.* — 2013. — Vol. 19. — P. 961–968.
 6. Cai J., Xu L., Tang H. et al. The role of the PTEN/PI3K/Akt pathway on prognosis in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis // *Oncologist.* — 2014. — Vol. 19. — P. 528–535.
 7. Campbell I.G., Russell S.E., Choong D.Y.H. et al. Mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancer // *Cancer Res.* — 2004. — Vol. 64. — P. 7678–7681.
 8. Campbell R.A., Bhat-Nakshatri P., Patel N.M. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance // *J. Biol. Chem.* -2001. — Vol. 276. — P. 9817–9824.
 9. Carden C.P., Stewart A., Thavasu P. et al. The association of PI3 kinase signaling and chemoresistance in advanced ovarian cancer // *Mol. Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11. — P. 1609–1617.
 10. Cecconi S., Ciccarelli C., Barberi M. et al. Granulosa cell-oocyte interactions // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 2004. — Vol. 115. Suppl. — P. S19–22.
 11. Cecconi S., Mauro A., Cellini V. et al. The role of Akt signalling in the mammalian ovary // *Int. J. Dev. Biol.* — 2012. — Vol. 56. — P. 809–817.
 12. Chandarlapaty S., Sawai A., Scaltriti M. et al. AKT Inhibition Relieves Feedback Suppression of Receptor Tyrosine Kinase Expression and Activity // *Cancer Cell.* — 2011. — Vol. 19. — P. 58–71.
 13. Chang Y.-S., Hsu H.-T., Ko Y.-C. et al. Combined mutational analysis of RAS, BRAF, PIK3CA, and TP53 genes in Taiwanese patients with oral squamous cell carcinoma // *Oral. Surg. Oral. Med. Oral. Pathol. Oral. Radiol.* — 2014. — Vol. 118. — P. 110–116.
 14. Cheaib B., Auguste A., Leary A. The PI3K/Akt/mTOR pathway in ovarian cancer: therapeutic opportunities and challenges // *Chin. J. Cancer.* — 2015. — Vol. 34. — P. 4–16.
 15. Cheung L.W.T., Hennessy B.T., Li J. et al. High frequency of PIK3R1 and PIK3R2 mutations in endometrial cancer elucidates a novel mechanism for regulation of PTEN protein stability // *Cancer Discov.* — 2011. — Vol. 1. — P. 170–185.
 16. Cizkova M., Vacher S., Meseure D. et al. PIK3R1 under-expression is an independent prognostic marker in breast cancer // *BMC Cancer.* — 2013. — Vol. 13. — P. 545.
 17. Coomans de Brachne A., Demoulin J.-B. FOXO transcription factors in cancer development and therapy // *Cell Mol. Life Sci.* — 2016. — Vol. 73. — P. 1159–1172.
 18. Cross M.J., Dixelius J., Matsumoto T. et al. VEGF-receptor signal transduction // *Trends Biochem Sci.* — 2003. — Vol. 28. — P. 488–494.
 19. Datta S.R., Dudek H., Tao X. et al. Akt phosphorylation of BAD couples survival signals to the cell-intrinsic death machinery // *Cell.* — 1997. — Vol. 91. — P. 231–241.
 20. Dufour M., Dormond-Meuwly A., Pythoud C. et al. Re-activation of AKT signaling following treatment of cancer cells with PI3K inhibitors attenuates their antitumor effects // *Biochem Biophys. Res. Commun.* — 2013. — Vol. 438. — P. 32–37.
 21. Ellis M.J., Lin L., Crowder R. et al. Phosphatidylinositol-3-kinase alpha catalytic subunit mutation and response to neoadjuvant endocrine therapy for estrogen receptor positive breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2010. — Vol. 119. — P. 379–390.
 22. Engelman J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. // *Nat. Rev. Cancer.* — 2009. — Vol. 9. — P. 550–562.
 23. Engelman J.A., Luo J., Cantley L.C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism // *Nat. Rev. Genet.* — 2006. — Vol. 7. — P. 606–619.
 24. Faes S., Dormond O. PI3K and AKT: Unfaithful Partners in Cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2015. -Vol. 16. — P. 21138–21152.
 25. Fang X., Yu S., Eder A. et al. Regulation of BAD phosphorylation at serine 112 by the Ras-mitogen-activated protein kinase pathway // *Oncogene.* — 1999. — Vol. 18. — P. 6635–6640.
 26. Fernando R.I., Wimalasena J. Estradiol abrogates apoptosis in breast cancer cells through inactivation of BAD: Ras-dependent nongenomic pathways requiring signaling through ERK and Akt // *Mol. Biol. Cell.* — 2004. — Vol. 15. — P. 3266–3284.
 27. Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // *Nat. Med.* — 2003. — Vol. 9. — P. 669–676.
 28. Fruman D.A., Meyers R.E., Cantley L.C. Phosphoinositide kinases // *Annu. Rev. Biochem.* -1998. — Vol. 67. — P. 481–507.
 29. Furet P., Guagnano V., Fairhurst R.A. et al. Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2013. — Vol. 23. — P. 3741–3748.
 30. Gonzalez-Angulo A.M., Chen H., Karuturi M.S. et al. Frequency of mesenchymal-epithelial transition factor gene (MET) and the catalytic subunit of phosphoinositide-3-kinase (PIK3CA) copy number elevation and correlation with outcome in patients with early stage breast cancer. // *Cancer.* — 2013. — Vol. 119. — P. 7–15.
 31. Greenhough A., Patsos H.A., Williams A.C. et al. The cannabinoid Δ^9 -tetrahydrocannabinol inhibits RAS-MAPK and PI3K-AKT survival signalling and induces BAD-mediated apoptosis in colorectal cancer cells // *Int. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 121. — P. 2172–2180.
 32. Hanahan D., Weinberg R.A. Hallmarks of cancer: the next generation // *Cell.* — 2011. — Vol. 144. — P. 646–674.
 33. Hayes M.P., Wang H., Espinal-Witter R. et al. PIK3CA and PTEN mutations in uterine endometrioid carcinoma and complex atypical hyperplasia // *Clin. Cancer Res.* — 2006. — Vol. 12. — P. 5932–5935.
 34. He Y., Van't Veer L.J., Mikolajewska-Hanclich I. et al. PIK3CA mutations predict local recurrences in rectal cancer patients // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15. — P. 6956–6962.

35. Hu L., Hofmann J., Lu Y. et al. Inhibition of phosphatidylinositol 3'-kinase increases efficacy of paclitaxel in vitro and in vivo ovarian cancer models // *Cancer Res.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1087–1092.
36. Huang C.-H., Mandelker D., Schmidt-Kittler O. et al. The structure of a human p110alpha/p85alpha complex elucidates the effects of oncogenic PI3Kalpha mutations // *Science.* — 2007. — Vol. 318. — P. 1744–1748.
37. Huang J., Zhang L., Greshock J. et al. Frequent genetic abnormalities of the PI3K/AKT pathway in primary ovarian cancer predict patient outcome // *Genes. Chromosomes. Cancer.* — 2011. — Vol. 50. — P. 606–618.
38. Irie H.Y., Pearline R. V, Grueneberg D. et al. Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial-mesenchymal transition // *J. Cell Biol.* — 2005. — Vol. 171. — P. 1023–1034.
39. Isakoff S.J., Engelman J.A., Irie H.Y. et al. Breast cancer-associated PIK3CA mutations are oncogenic in mammary epithelial cells // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 10992–11000.
40. Janku F., Tsimberidou A.M., Garrido-Laguna I. et al. PIK3CA mutations in patients with advanced cancers treated with PI3K/AKT/mTOR axis inhibitors // *Mol. Cancer Ther.* — 2011. -Vol. 10. — P. 558–565.
41. Jiang B.H., Jiang G., Zheng J.Z. et al. Phosphatidylinositol 3-kinase signaling controls levels of hypoxia-inducible factor 1 // *Cell Growth Differ.* — 2001. — Vol. 12. — P. 363–369.
42. Junttila T.T., Akita R.W., Parsons K. et al. Ligand-independent HER2/HER3/PI3K complex is disrupted by trastuzumab and is effectively inhibited by the PI3K inhibitor GDC-0941 // *Cancer Cell.* — 2009. — Vol. 15. — P. 429–440.
43. Kaur J., Sanyal S.N. PI3-kinase/Wnt association mediates COX-2/PGE2 pathway to inhibit apoptosis in early stages of colon carcinogenesis: chemoprevention by diclofenac // *Tumor Biol.* -2010. — Vol. 31.- P. 623–631.
44. Krasilnikov M.A. Phosphatidylinositol-3 kinase dependent pathways: the role in control of cell growth, survival, and malignant transformation // *Biochemistry (Mosc).* — 2000. — Vol. 65. — P. 59–67.
45. Kristensen T.B., Knutsson M.L.T., Wehland M. et al. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer // *Int. J. Mol. Sci.* — 2014. — Vol. 15. — P. 23024–23041.
46. Kuo K.-T., Mao T.-L., Jones S. et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma // *Am. J. Pathol.* — 2009. — Vol. 174. — P. 1597–1601.
47. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S. Role of vascular endothelial growth factor during breast cancer // *Bull. Exp. Biol. Med.* — 2002. — Vol. 133. — P. 521–528.
48. Lai K., Killingsworth M.C., Lee C.S. Gene of the month: PIK3CA // *J. Clin. Pathol.* — 2015. — Vol. 68. — P. 253–257.
49. Levine D.A., Bogomolny F., Yee C.J. et al. Frequent mutation of the PIK3CA gene in ovarian and breast cancers // *Clin. Cancer Res.* — 2005. — Vol. 11. — P. 2875–2878.
50. Liao X., Lochhead P., Nishihara R. et al. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 1596–1606.
51. Liu P., Cheng H., Roberts T.M. et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer // *Nat. Rev. Drug. Discov.* — 2009. — Vol. 8. — P. 627–644.
52. Liu S., Knapp S., Ahmed A.A. The structural basis of PI3K cancer mutations: from mechanism to therapy // *Cancer Res.* — 2014. — Vol. 74. — P. 641–646.
53. Liu Y., Sun S.-Y., Owonikoko T.K. et al. Rapamycin induces Bad phosphorylation in association with its resistance to human lung cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* — 2012. — Vol. 11. — P. 45–56.
54. Lux M.P., Fasching P.A., Schrauder M.G. et al. The PI3K Pathway: Background and Treatment Approaches // *Breast Care.* — 2016. — Vol. 11. — P. 398–404.
55. Mao C., Yang Z.Y., Hu X.F. et al. PIK3CA exon 20 mutations as a potential biomarker for resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies in KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Oncol.* — 2012. — Vol. 23. — P. 1518–1525.
56. Matkar S., Sharma P., Gao S. et al. An Epigenetic Pathway Regulates Sensitivity of Breast Cancer Cells to HER2 Inhibition via FOXO/c-Myc Axis // *Cancer Cell.* — 2015. — Vol. 28. — P. 472–485.
57. Miled N., Yan Y., Hon W.-C. et al. Mechanism of two classes of cancer mutations in the phosphoinositide 3-kinase catalytic subunit // *Science.* — 2007. — Vol. 317. — P. 239–242.
58. Murugan A.K., Hong N.T., Fukui Y. et al. Oncogenic mutations of the PIK3CA gene in head and neck squamous cell carcinomas // *Int. J. Oncol.* — 2008. — Vol. 32. — P. 101–111.
59. Di Nicolantonio F., Arena S., Tabernero J. et al. Deregulation of the PI3K and KRAS signaling pathways in human cancer cells determines their response to everolimus // *J. Clin. Invest.* — 2010. — Vol. 120. — P. 2858–2866.
60. O Farrell F., Rusten T.E., Stenmark H. Phosphoinositide 3-kinases as accelerators and brakes of autophagy // *FEBS J.* — 2013. — Vol. 280. — P. 6322–6337.
61. Obata K., Morland S.J., Watson R.H. et al. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // *Cancer Res.* — 1998. — Vol. 58. — P. 2095–2097.
62. Paplomata E., O'Regan R. The PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: targets, trials and biomarkers // *Ther Adv. Med. Oncol.* — 2014. — Vol. 6. — P. 154–166.
63. Philp A.J., Campbell I.G., Leet C. et al. The phosphatidylinositol 3'-kinase p85alpha gene is an oncogene in human ovarian and colon tumors // *Cancer Res.* — 2001. — Vol. 61. — P. 7426–7429.
64. Reagan-Shaw S. RNA Interference-Mediated Depletion of Phosphoinositide 3-Kinase Activates Forkhead Box Class O Transcription Factors and Induces Cell Cycle Arrest and Apoptosis in Breast Carcinoma Cells // *Cancer Res.* — 2006. — Vol. 66. — P. 1062–1069.
65. Robey R.B., Hay N. Is Akt the 'Warburg kinase'?-Akt-energy metabolism interactions and oncogenesis // *Semin Cancer Biol.* — 2009. — Vol. 19. — P. 25–31.
66. Saal L.H., Holm K., Maurer M. et al. PIK3CA mutations correlate with hormone receptors, node metastasis, and ERBB2, and are mutually exclusive with PTEN loss in human breast carcinoma // *Cancer Res.* — 2005. — Vol. 65. — P. 2554–2559.
67. Samuels Y., Velculescu V.E. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers // *Cell Cycle.* -2004. — Vol. 3. — P. 1221–1224.
68. Samuels Y., Wang Z., Bardelli A. et al. High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers // *Science.* — 2004. — Vol. 304. — P. 554.

69. Scheijen B., Ngo H.T., Kang H., et al. FLT3 receptors with internal tandem duplications promote cell viability and proliferation by signaling through Foxo proteins. // *Oncogene*. -2004.-Vol. 23- P.3338–49.
70. Scherbakov A.M., Sorokin D. V, Tatarskiy V. V, et al. The phenomenon of acquired resistance to metformin in breast cancer cells: The interaction of growth pathways and estrogen receptor signaling. // *IUBMB Life*. -2016.-Vol. 68- P.281–92.
71. Serra V., Scaltriti M., Prudkin L., et al. PI3K inhibition results in enhanced HER signaling and acquired ERK dependency in HER2-overexpressing breast cancer. // *Oncogene*. -2011.-Vol. 30- P.2547–57.
72. Smit L., Berns K., Spence K., et al. An integrated genomic approach identifies that the PI3K/AKT/FOXO pathway is involved in breast cancer tumor initiation. // *Oncotarget*. -2016.-Vol. 7- P.2596–610.
73. Song G., Ouyang G., Bao S. The activation of Akt/PKB signaling pathway and cell survival. // *J Cell Mol Med*. -2005.-Vol. 9- P.59–71.
74. Stein R.C. Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment. // *Endocr Relat Cancer*. -2001.-Vol. 8- P.237–48.
75. Taniguchi C.M., Winnay J., Kondo T., et al. The phosphoinositide 3-kinase regulatory subunit p85alpha can exert tumor suppressor properties through negative regulation of growth factor signaling. // *Cancer Res*. -2010.-Vol. 70- P.5305–15.
76. Tian W.-Y., Chen W.-C., Li R., et al. Markers CD40, VEGF, AKT, PI3K, and S100 correlate with tumor stage in gastric cancer. // *Onkologie*. -2013.-Vol. 36- P.26–31.
77. Velho S., Moutinho C., Cirnes L., et al. BRAF, KRAS and PIK3CA mutations in colorectal serrated polyps and cancer: primary or secondary genetic events in colorectal carcinogenesis? // *BMC Cancer*. -2008.-Vol. 8- P.255.
78. Volinia S., Hiles I., Ormondroyd E., et al. Molecular cloning, cDNA sequence, and chromosomal localization of the human phosphatidylinositol 3-kinase p110 alpha (PIK3CA) gene. // *Genomics*. -1994.-Vol. 24- P.472–7.
79. Wang L., Zhang Q., Zhang J., et al. PI3K pathway activation results in low efficacy of both trastuzumab and lapatinib. // *BMC Cancer*. -2011.-Vol. 11- P.248.
80. Whitehall V.L.J., Rickman C., Bond C.E., et al. Oncogenic PIK3CA mutations in colorectal cancers and polyps. // *Int J Cancer*. -2012.-Vol. 131- P.813–20.
81. Whitman M., Kaplan D.R., Schaffhausen B., et al. Association of phosphatidylinositol kinase activity with polyoma middle-T competent for transformation. // *Nature*. -1985.-Vol. 315- P.239–42.
82. Williams R.L., Walker E.H., Perisic O., et al. Structural insights into phosphoinositide 3-kinase catalysis and signalling. // *Nature*. -1999.-Vol. 402- P.313–20.
83. Wu G., Xing M., Mambo E., et al. Somatic mutation and gain of copy number of PIK3CA in human breast cancer. // *Breast Cancer Res*. -2005.-Vol. 7- P.R609–16.
84. Young N.R., Liu J., Pierce C., et al. Molecular phenotype predicts sensitivity of squamous cell carcinoma of the head and neck to epidermal growth factor receptor inhibition. // *Mol Oncol*. -2013.-Vol. 7- P.359–68.
85. Yu F. Involvement of post-transcriptional regulation of FOXO1 by HuR in 5-FU-induced apoptosis in breast cancer cells. // *Oncol Lett*. -2013.
86. Yue W., Wang X., Wang Y. [The Relationship between the PI3K/Akt/mTOR Signal Transduction Pathway and Non-small Cell Lung Cancer.]. // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. -2009.-Vol. 12- P.312–5.
87. Zhao L., Vogt P.K. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. // *Oncogene*. -2008.-Vol. 27- P.5486–96.
88. Zhong H., Chiles K., Feldser D., et al. Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics. // *Cancer Res*. -2000.-Vol. 60- P.1541–5.
89. Zhou X.D., Chen H.X., Guan R.N., et al. Protein kinase B phosphorylation correlates with vascular endothelial growth factor A and microvessel density in gastric adenocarcinoma. // *J Int Med Res*. -2012.-Vol. 40- P.2124–34.

*N.A. Oskina¹, A.M. Shcherbakov², L.K. Ovchinnikova²,
M.L. Filipenko^{1,3}, N.E. Kushlinsky²*

The role of phosphatidylinositol-3-kinase in carcinogenesis

¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk

²N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

³Novosibirsk State University, Novosibirsk

Currently it is established that cancer is a genetic disease and that somatic mutations are the initiators of the carcinogenic process. The PI3K/AKT/mTOR pathway is an important intracellular signaling pathway regulating the cell growth and metabolic activities. Aberrant activation of the PI3K pathway is commonly observed in many different cancers. In this review we analyze the genetic alterations of PI3K pathway in a variety of human malignancies and discuss their possible implications for diagnosis and therapy.

Key words: phosphatidylinositol-3-kinases (PI3K), phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha (PIK3CA), PI3K/AKT/mTOR pathway, apoptosis, carcinogenesis

*А.А. Барчук¹, А.И. Арсеньев^{1,3}, А.М. Беляев^{1,3}, В.А. Гомболевский², А.В. Нефедова¹,
С.В. Канаев¹, А.С. Барчук¹, А.М. Щербаков¹, А.О. Нефедов¹, С.А. Тарков¹,
К.Э. Гагуа¹, К.А. Костицын¹*

Эффективность скрининга онкологических заболеваний

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

²ГБУЗ «Научно-практический Центр медицинской радиологии Департамента здравоохранения Москвы», Москва

³ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,
Санкт-Петербург

Обобщены данные литературы, посвящённые эффективности скрининга онкологических заболеваний. На основании результатов широкого спектра исследований сделаны выводы о возможностях и ограничениях внедрения различных методов диагностики, а также обсуждены перспективы развития скрининга различных локализаций. Дана качественная оценка исследованиям. Сделаны выводы об эффективности скрининга рака шейки матки, колоректального рака и рака молочной железы. Представлена интерпретация результатов исследований эффективности скрининга рака предстательной железы, рака лёгкого и комбинированной программы скрининга и профилактики рака желудка. Приведены отрицательные результаты исследований скрининга других локализаций, а также обозначены пути развития методов диагностики этих заболеваний с целью создания эффективных программ скрининга.

Ключевые слова: скрининг рака, рак молочной железы, рак легкого, рак шейки матки, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак почки, рак желудка, компьютерная

томография, цитологическое исследование, колоноскопия, маммография, ВПЧ

Онкологические заболевания (ОЗ, рак) являются острой проблемой. Ежегодно в мире выявляется более 14, а умирает свыше 8 миллионов больных ОЗ [74]. В России в 2015 г. было зарегистрировано более 580 000 новых случаев рака, а контингент больных с ОЗ составляет более 3,4 миллиона человек — 2,3% населения страны. Рак занимает второе место в структуре общей смертности, достигая более 15% от всех смертей в России [2]. В целом эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что и в XXI веке рак останется острой медицинской и социальной проблемой [74]. К числу способов разрешения проблемы высокой смертности от рака принадлежат первичная профилактика, ранняя диагностика и скрининг онкологических заболеваний.

Следует различать профилактику (предотвращение рака путем устранения причин его возникновения), скрининг (диагностику с целью выявления опухолей на ранних стадиях, но не имеющих никаких симптомов) и ран-



Рис. 1. Различия профилактики, скрининга и ранней диагностики

ную диагностику (выявление рака на ранних стадиях при появлении первых симптомов и признаков) (рис. 1). В 1968 году Всемирная организация здравоохранения опубликовала критерии целесообразности применения скрининга заболеваний [85], с помощью которых формируется представление о необходимости, целесообразности и возможности применения той или иной программы скрининга. Эти критерии были в дальнейшем расширены за счёт введения таких понятий как контролируемые рандомизированные исследования, экономическая эффективность, право участников исследования на полную информацию о пользе и вреде скрининга.

Концепция скрининга рака основывается на предположении, что выявление и лечение заболевания на бессимптомном этапе снижает смертность. Но выявление при скрининге индолентных (*лат. in – ne + dolere – болеть*) опухолей с низкой степенью злокачественности может быть причиной неоднозначной трактовки его результатов. Моделирование естественной истории опухоли (когда оцениваются сроки существования бессимптомной опухоли, возможности ее регресса) позволяет оценить соотношение вреда и пользы, а также экономическую эффективность скрининга.

Следует отметить, что существование единого метода скрининга всех ОЗ невозможно в связи с гетерогенностью рака даже внутри одной локализации. Скрининг некоторых ОЗ не имеет смысла – например, рак кожи в 99% случаев можно излечить при появлении симптомов. С другой стороны, сложности диагностики рака поджелудочной железы ограничивают создание эффективных методов скрининга этого заболевания. Сложно говорить о скрининге редких ОЗ, поскольку возможный вред от обследования может превышать пользу. Ключевой аспект баланса пользы и вреда любого метода скрининга заключается в том, что огромную пользу (предотвращенная смерть) получает небольшое число пациентов, а небольшой вред от обследования и гипердиагностики — значительное число человек. Таким образом, оценку эффективности скрининга следует производить, исходя из следующих параметров: эффективность в отношении снижения смертности, показанная в клинических исследованиях; баланс пользы и вреда; экономическая эффективность. Такие параметры как выявляемость, доля ранних стадий и выживаемость являются вторичными при оценке скрининга и их следует не принимать во внимание при внедрении скрининга, а использовать только как индикаторы программ.

Скрининг рака шейки матки (РШМ)

РШМ — одна из наиболее часто встречающихся опухолей у женщин; в ближайшие годы ожидается значительный рост заболеваемости и смертности, связанный с ростом инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ). Естественная история опухоли позволяет эффективно выявлять ранние стадии, так как бессимптомный период может длиться долго — более 10 лет, соответственно, возможны удлиненные интервалы между обследованиями — до 3-5 лет [8]. Самостоятельный регресс предопухолевых изменений является одной из проблем, ведущих к гипердиагностике. Цитологическое исследование (Papancoulau test) было внедрено в рамках программы скрининга в 1960-х годах, поэтому основные доказательства его эффективности были получены в нерандомизированных исследованиях [80]. В единственном рандомизированном исследовании в Индии статистически значимого снижения смертности получено не было [61], но во многом это связано с небольшим периодом наблюдения (8 лет) и недостаточным количеством участников исследования, а также качеством единственного цитологического теста. Мета-анализ когортных и случай-контроль исследований показал 75% снижение заболеваемости инвазивным раком при использовании цитологического скрининга [51]. Большое количество исследований в Канаде, Финляндии, Норвегии, Дании, Латинской Америке и Южной Африке (более 400 000 участников в самом крупном из них) показали снижение заболеваемости и смертности от рака шейки матки до 80% [8]. Последние рекомендации предполагают постепенный отказ от классификации цервикальных интраэпителиальных неоплазий (CIN) и переход к единой цитологической и гистологической классификации с использованием терминов «высокая и низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения — HSIL и LSIL». Именно формализация подхода к тестированию и интерпретации результатов определяет качество цитологического скрининга. Также следует отметить однозначную рекомендацию использовать при скрининге окраску по Папаниколу, а не ее модификации. Одно из исследований (случай-контроль) показало отсутствие эффекта в возрасте до 25 лет [63]. Данные о скрининге РШМ в возрасте до 30 лет противоречивы [51]. Наибольший объем данных свидетельствует об эффективности скрининга РШМ в возрастной группе старше 30 лет. Сравнение жидкостной и традиционной цитологии показало, что оба метода в достаточной степени адекватны и эффективны в программах скрининга [5]. Скрининг с помощью первичной диагностики ВПЧ обеспе-

чил снижение смертности за 8 лет наблюдения в индийском рандомизированном исследовании (снижение на 35%), при этом специфичность и чувствительность метода оказались выше, чем при цитологическом исследовании [61]. Четыре европейских исследования, включивших 170 000 женщин, показали общее 40% снижение заболеваемости РШМ в группе женщин, проходивших скрининг с помощью ВПЧ-диагностики и цитологии, по сравнению с только цитологическим методом после 6,5 лет наблюдения [59]. В целом, в настоящий момент рассматриваются несколько стратегий использования ВПЧ-диагностики – первичное тестирование вместе с цитологическим исследованием, первичное тестирование с последующим цитологическим исследованием в случае положительного теста и использование только ВПЧ-диагностики. В крупном исследовании в Финляндии первичное ВПЧ-тестирование с последующим цитологическим исследованием в случае положительного теста сравнивалось с цитологическим исследованием – показано улучшение выявления ранних предопухолевых изменений, однако абсолютный эффект был небольшим [36,40].

Визуальный осмотр шейки матки. Рандомизированные исследования, в которых изучался визуальный осмотр в качестве метода скрининга, имели противоречивые результаты: в одном отмечалось снижение смертности на 35%, а другом – только на 10% и результат был статистически незначимым [60, 61].

В целом, скрининг РШМ является одним из самых эффективных, вред от него минимален, а внедрение его должно стать приоритетом в большинстве стран. Проблема значительного объема гипердиагностики (до 75%) в последние годы решается повышением возраста начала скрининга до 30 лет [18]. Выбор инструмента скрининга РШМ зависит от диагностических возможностей и ресурсов контроля качества. Будущие исследования должны быть направлены на изучение скрининга РШМ при вакцинации против ВПЧ.

Скрининг рака молочной железы (РМЖ)

Возможные варианты скрининга включают маммографию, МРТ, самостоятельный и клинический осмотр молочных желез. **Маммография** 8 рандомизированных исследований в Швеции, США, Канаде, Великобритании и популяционное рандомизированное исследование в Финляндии оценивали влияние маммографии на смертность от РМЖ. Результаты исследований носят противоречивый характер, и их интерпретация вызвала раскол среди ученых, занимающихся проблемой скрининга РМЖ. Шесть из восьми рандомизиро-

ванных исследований продемонстрировали снижение смертности до 20–35% в возрастной группе 50–69 лет, но два канадских исследования не показали различий в смертности между группами [45]. Критика исследований с положительным результатом основана на возможности предвзятого анализа причин смерти и ошибок рандомизации. Основные претензии к канадским исследованиям предъявлялись к качеству проведения маммографии и дизайну, который привел к дисбалансу между группами. Оценка популяционных программ скрининга в Нидерландах, Финляндии, Швеции, Англии, Уэльсе, Италии и Дании показала снижение смертности в диапазоне от 3% до 25% при проведении маммографии раз в два года в возрасте 50–69 лет. Внедрение эффективного адъювантного лечения способно снизить эффект скрининга на популяционном уровне, хотя нельзя исключать синергическое взаимодействие этих двух причин.

Рандомизированные исследования самостоятельного **осмотра молочных желез** в СССР и Китае не показали снижения смертности [66]. Клинический осмотр был частью обследования наряду с маммографией в канадских исследованиях, не показавших эффективность скрининга. Других подобных исследований не было. МРТ скрининг использовался только у женщин из групп высокого риска развития РМЖ, ассоциированного с различными мутациями в генах [70]; его результаты анализируются.

Следует признать, что маммографический скрининг снижает смертность, но абсолютные показатели снижения небольшие. Существуют проблемы гипердиагностики, особенно в отношении *carcinoma in situ*, но возможности современной хирургии снижают негативное воздействие на качество жизни. Внедрение эффективного адъювантного лечения способно снизить эффект скрининга на популяционном уровне, хотя нельзя исключать синергическое взаимодействие этих двух причин.

Скрининг колоректального рака (КРР)

КРР – одно из наиболее распространенных онкологических заболеваний, а смертность от него не уменьшается. Во многом распространенность связана с образом жизни. Методы скрининга включают различные виды анализа кала на скрытую кровь, сигмоскопию, колоноскопию, ДНК-тест и виртуальную КТ-колоноскопию. Три рандомизированных исследования оценивали влияние **анализа кала на скрытую кровь** (FOBT, *faecal occult blood test*) на смертность. Мета-анализ показал 16%-е снижение смертности при использовании метода 1 раз в два года [22]. Доля выполненных колоноскопий среди

обследованных с положительным тестом (комплаентность) составила лишь 50% [14]. Одно из исследований с использованием ежегодного теста показало снижение смертности на 33% в течение 15 лет [67]. С другой стороны, популяционное исследование в Финляндии не обнаружило различий между группами после 4,5 лет наблюдения [56]. Следует отметить, что в рандомизированных исследованиях использовался гваяколовый тест (проба Вебера–Ван Деена) на скрытую кровь в кале. В последнее время несколько исследований показали преимущества над ним иммунохимического теста с точки зрения специфичности и чувствительности, а выбор количественно теста во многом обусловлен возможностью регулировать характеристики программы скрининга, что играет ключевую роль в популяционных программах [35].

Четыре рандомизированных исследования показали общее снижение смертности от КРР на 27% при использовании сигмоскопии, а число участников, которых необходимо пригласить на скрининг, чтобы избежать одну смерть, составило 489 человек в самом крупном из них [39]. Дополнение сигмоскопии тестом на скрытую кровь в кале улучшало результаты скрининга [23].

Несмотря на то, что колоноскопия использовалась во всех исследованиях скрининга с помощью анализа кала на скрытую кровь — ни одного завершенного исследования первичного скрининга пока нет. В настоящее время проводится 3 рандомизированных исследования скрининговой эффективности метода — NordICC, COLONPREV, Confirm (в контрольной группе тест на скрытую кровь). Следует отметить, что при исследовании индикаторов качества было показано, что частота выявления аденом является независимым прогностическим фактором развития колоректального рака — чем она ниже, тем выше риск рака после колоноскопии [29]. Рандомизированных исследований в отношении пальцевого ректального исследования не было.

При изучении возможностей виртуальной колоноскопии, несмотря на чувствительность сопоставимую с традиционной колоноскопией, диапазон результатов был достаточно велик [39], тем не менее, её можно считать альтернативой при невозможности выполнения обычного исследования. Говорить о скрининговом использовании ДНК-теста сложно в связи с его высокой стоимостью, низкой специфичностью и отсутствием исследований эффективности в качестве метода снижения смертности. Только в одном из исследований его применение показало значимое улучшение чувствительности при потере специфичности [25]. В целом разнообразие методов и типов лабораторных тестов, различные интервалы между обследованиями и низкая

компетентность в отношении эндоскопии, а также проблемы с контролем качества затрудняют интерпретацию результатов исследований. Снижение смертности могут обеспечить несколько вариантов обследования; при этом первичное эндоскопическое обследование более перспективно, однако проблемы появляются при получении согласия пациентов на выполнение этой процедуры.

Скрининг рака предстательной железы (РПЖ)

Рост заболеваемости и смертности от РПЖ, а также высокая доступность простого биомаркера — простатического специфического антигена (ПСА), привело к началу исследований эффективности скрининга этого заболевания. Чувствительность ПСА составляет 67-86% при специфичности 90%, однако в исследованиях с биопсией простаты чувствительность снижалась до 30% [8]. На основании информации об активном наблюдении выявляемых с помощью ПСА опухолей, можно сделать вывод, что большинство ранних РПЖ не нуждается в лечении, существенно снижающем качество жизни [19]. Рандомизированное исследование эффективности ПСА в качестве метода скрининга РПЖ в Канаде не показало снижения смертности, однако только 24% пациентов следовали протоколу [34]. Европейское рандомизированное исследование скрининга РПЖ (ERSPC) включило 180 000 участников и показало снижение смертности в группе скрининга на 21% по сравнению с контрольной группой после 13 лет наблюдения [65]. В США в исследовании PLCO с 76 705 участниками снижения смертности выявлено не было после 13 лет наблюдения [4]. Тем не менее, в исследовании отмечалась высокая степень смешения групп — большое число пациентов в контрольной группе выполняло анализ на ПСА, в то время как многие пациенты в группе скрининга не следовали протоколу. При математической коррекции в PLCO эффективность скрининга совпадала с аналогичными результатами европейского исследования. Гипердиагностика при скрининге РПЖ высока и достигает 45%, нередко приводя к калечащему лечению и значительному снижению качества жизни (КЖ), что ограничивает его популяционное внедрение [49]. В проспективном нерандомизированном исследовании шведские ученые показали, что использование более сложных моделей и маркеров скрининга РПЖ помогает снизить гипердиагностику и число ненужных биопсий [17]. Дальнейшего изучения требуют способы формирования групп риска и протоколов наблюдения за ранними формами РПЖ.

Скрининг рака легкого (РЛ)

РЛ является основной причиной смертей от онкологических заболеваний в мире. Несмотря на то, что развитие заболевания можно предотвратить, предпринимаемых попыток борьбы с табакокурением пока недостаточно. У заболевания высокая летальность, а возможности лечения ограничены; поэтому большие надежды возлагаются на скрининг. Основные изучаемые методы скрининга – это рентгенография (РГ), цитологическое исследование мокроты (ЦИМ), исследование выдыхаемого воздуха и низкодозная компьютерная томография.

В прошлом веке четыре основных рандомизированных исследования эффективности использования рентгенографии органов грудной полости (РГ) не показали снижения смертности от РЛ. В 1959 году в Великобритании проведён анализ данных РГ 67 400 человек в возрасте старше 45 лет с интервалом в 6 месяцев (South London Cancer Study) [46]. В ходе исследования было выявлено 234 случая рака легкого, а 4-х летняя выживаемость составила 18% в скрининговой группе по сравнению с 9% в популяции. Предметом другого исследования (Tokyo Metropolitan Government Study) были данные скрининговых РГ более 1 870 000 человек, проводившихся в течение 26 лет. Отмечено увеличение выживаемости для резектабельных опухолей с 20 до 44% [20]. В то же время в двух американских исследованиях, насчитывавших около 20 000 участников, каких-либо преимуществ рентгенологического скрининга РЛ выявлено не было [83]. В последующие годы было проведено несколько крупных исследований эффективности скрининга рака легкого, не показавших влияния РГ на смертность от РЛ [50]. Так, в исследовании, проведенном в клинике Мейо [76], участвовали 9 200 курильщиков. Перед началом исследования и до рандомизации всем участникам были проведены РГ и ЦИМ. Пятилетняя выживаемость больных, выявленных в опытной группе, также была выше (33%), чем в контрольной группе (15%). Смертность от РЛ в обеих группах была одинаковой: 3,2% и 3,0% на 1 тыс. человек соответственно. Исследование в Чехии включало 6 364 человека. Они были рандомизированы в 2 группы (РГ с ЦИМ и контроль). В опытной группе РЛ выявлялся на более ранних стадиях, 5-летняя выживаемость также была выше. Однако анализ смертности от РЛ показал, что смертность в группе, подвергавшейся скринингу, не отличалась от таковой в опытной группе как в первые 3 года, так и после 15 лет наблюдения [33]. Авторы сделали вывод, что «избыток» РЛ в опытной группе по сравнению с контрольной можно объяснить

преобладанием клинически незначимых форм и опухолей с низким потенциалом злокачественности. В исследовании Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial с набором более чем 150 000 участников в 1992-2001 гг. и окончанием периода скрининга в 2006 г. РГ не показала снижения смертности от РЛ по сравнению с группой контроля [48]. Говоря о ранней диагностике рака легкого в России, сотрудниками ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России на базе лечебной сети г. Ленинграда в период 1968 по 1984 гг. проводилась работа по созданию системы раннего выявления РЛ с помощью массовой флюорографии [1]. Следует констатировать, что в настоящий момент на популяционном уровне в России и в мире не существует никаких доказательств эффективности РГ и флюорографии органов грудной полости в снижении смертности от РЛ.

Низкодозная компьютерная томография (НДКТ). Перед запуском крупных рандомизированных НДКТ изучалась в когортных исследованиях. Три японских исследования включили более 15 000 человек в возрасте старше 40 лет. В результате выявлен 71 больной с РЛ, из них 63 (89%) пациента, имеющих I стадию. В ходе повторных исследований было выявлено еще 60 больных РЛ, из них 45 больных с I стадией опухолевого процесса [72]. Эффективность НДКТ для скрининга РЛ также изучалась более чем у 2 тыс. курильщиков [12]. Было показано, что чувствительность НДКТ значительно выше, чем РГ. В 2006 г. в ходе исследования I-ELCAP было описано 484 случая РЛ, диагностированных с помощью НДКТ, из них 412 (85%) с I стадией. В последующем у 411 больных выполнено хирургическое вмешательство. На основании 40 месяцев наблюдения была смоделирована 10-летняя выживаемость, которая составила 80% среди всех больных и 88% — при I стадии опухолевого процесса [26].

В 2011 году были опубликованы первые результаты исследования NLST, которые показали значимое снижение смертности в скрининговой группе как от РЛ, так и причин общего характера. Всего в исследование было включено 53 454 пациента, из них 26 722 выполнялась НДКТ, 26 732 РГ. Было выявлено 247 смертей в группе КТ скрининга и 309 в группе рентгенологического скрининга. При этом смертность от РЛ была ниже в группе КТ на 20%, а общая смертность на 6,7% [78]. При дальнейшем наблюдении пациентов NLST показано 16% снижение смертности от РЛ [41, 53]. Данные о снижении смертности во втором крупном исследовании (Nelson) пока не опубликованы. В нем используется другой алгоритм наблюдения за очагами,

выявленными в легких (скорость увеличения объема наблюдаемых узлов) [24, 43]. Синергия НДКТ и отказа от курения в отношении снижения смертности показана при вторичном анализе данных NLST. Группа людей, которым показан скрининг, включает курильщиков старше 50 лет, при этом критерии включения с учетом анамнеза курения могут быть различными [77]. В 2012 году на основании этих данных скрининг РЛ был рекомендован NCCN, Американской легочной ассоциацией и USPSTF [11]. В качестве альтернативы алгоритму наблюдения в исследовании NLST по аналогии с принципами наблюдения при скрининге РМЖ была предложена система Lung-RADS, позволяющая снизить гипердиагностику с 30% до 6% [54].

Биомаркеры крови и выдыхаемого воздуха

Изученные на текущий момент биомаркеры не показывают необходимой специфичности. Прогностическое значение многих из них спорно и, главным образом, отражает различия в методологии исследований, группах пациентов и интерпретациях [73]. В последние годы особое внимание привлекает использование неинвазивной технологии анализа выдыхаемого воздуха, но пока доказательств скрининговой эффективности этих методик нет. Методы анализа выдоха можно разделить на две группы: 1) позволяющие проводить идентификацию и количественное определение летучих органических соединений (GC-MS, PTR-MS, SIFT-MS) и 2) основанные на алгоритме распознавания образов, без выявления конкретных соединений (E-nose, IMS) [21].

В целом, следует признать, что НДКТ эффективна при скрининге РЛ, но внедрение эффективных скрининговых программ требует наличия высококачественных диагностических ресурсов, квалифицированных специалистов, методов оценки индивидуальных рисков и одновременного проведения программ по отказу от курения.

Скрининг рака желудка (РЖ)

Несмотря на снижение заболеваемости и числа умерших, РЖ остается одной из основных причин онкологической смертности в России. При этом ведущий фактор риска – *Helicobacter Pylori* может быть устранен с помощью профилактических мероприятий. При внедрении рентгеноскопии с барием и теста на пепсиноген в Японии [47] результаты проспективных исследований оказались противоречивыми [38], а рандомизированных исследований не было [31, 38]. Гастроскопия не показала снижения смертности в еще одном исследовании в Китае [58]. Исследования скрининга РЖ планируются в Великобритании, Латвии, Белоруссии и Рос-

сии [37]. Если говорить о профилактике рака желудка, то в Китае рандомизированное исследование, включавшее эрадикацию *H. Pylori*, показало снижение заболеваемости раком желудка на 40% в течение 15 лет наблюдения [86].

Рак полости рта — одна из ведущих причин смерти в некоторых странах, во многом связан с употреблением табака (чаще жевательного) и алкоголя, но в последнее время все чаще выявляются опухоли, ассоциированные с инфекцией ВПЧ, что может увеличить заболеваемость и смертность от опухолей головы и шеи, в том числе и в России. Одно рандомизированное исследование, представленное R. Sankaranarayanan и соавт. (2013 г.), показало снижение смертности после скрининга с помощью визуального осмотра полости рта, однако эффективность была статистически значима только для участников из группы высокого риска (курильщики и те, кто употреблял алкоголь), RR=0.76 (0.60–0.97), а для прочих различия оказались недостоверны — RR=0.88 (0.69–1.12) [62]. Добавление красящих веществ и использование дополнительных технологий пока не повысило эффективность диагностики рака полости рта [15, 75].

Скрининг рака печени

В проспективном исследовании в США были показаны высокая чувствительность и специфичность и улучшение выживаемости при оценке уровня альфа-фетопroteина (АФП) у инфицированных гепатитом В участников при наблюдении в течение 16 лет [42]. Низкая специфичность ультразвукового исследования (УЗИ) является ограничением применения этого метода даже среди групп риска, в частности, у пациентов с циррозом печени [13]. Исследования в Шанхае показали 37% снижение смертности, однако, результат был пограничным с точки зрения статистической значимости, обсуждались также проблемы дизайна исследования. Еще три исследования (Китай, Тайвань и Канада) не показали статистически значимых различий между группами [88]. По всей видимости, чувствительность и специфичность моделей скрининга с АФП и УЗИ недостаточна и требуются более совершенные алгоритмы скрининга [3]. Предполагается, что использование МСКТ может улучшить эти показатели [52].

Скрининг рака пищевода (РП)

Нерандомизированное исследование в регионе Китая с высокой заболеваемостью показало 33% снижение смертности от РП после одного эндоскопического исследования с использованием раствора Люголя и 10 лет наблюдения [81]. В

качестве методов скрининга предлагались «баллонная» цитология [69], браш-цитология [28], абразивная цитология с помощью трубки [79], слепая браш-цитология всего пищевода и эндоскопия с окраской слизистой йодом [7]. Рандомизированных исследований эффективности скрининга РП не проводилось.

Скрининг рак яичников (РЯ)

В крупном исследовании в США скрининг РЯ изучался с помощью СА-125. После 15 лет наблюдения не было получено различий в смертности, а большинство опухолей выявлялись на 3-4 стадии [55]; аналогичные данные получены и другими авторами, даже после добавления дополнительных биомаркеров [32, 44]. В Великобритании рандомизированное исследование скрининга РЯ с помощью комбинации СА-125 и УЗИ показало статистически незначимое снижение смертности в основных группах анализа. При специальном анализе смертности, когда в группе скрининга были исключены опухоли, выявленные при первом раунде, был отмечен статистически значимый результат, но при этом абсолютный эффект был незначительным [27]. Таким образом, на настоящий момент нет доказательств эффективности скрининга РЯ.

Скрининг меланомы и ряда других опухолей

Основные данные получены в исследованиях, проводившихся в Германии. Сравнивались регионы, где был и не был запущен скрининг меланомы с помощью двухэтапного осмотра всего тела [30, 84]. В течение пяти лет на фоне увеличения заболеваемости отмечено снижение смертности. При этом другие исследователи отмечали, что причина может быть в различии, связанном с регистрацией причин смерти, а не с эффектом скрининга [9]. Адекватных данных об эффективности дерматоскопии нет.

Скрининг нейробластом на основе анализа метаболитов норэпинефрина и допамина (ванилилминдальная и гомованилиновая кислоты) в моче не показал значимых результатов в когортных исследованиях в Японии, Канаде и Германии [8, 64, 87]. В Японии наблюдали за опухолями, выявленными при скрининге, и было отмечено, что их спонтанная регрессия является довольно частым явлением [89]. Наблюдение может быть эффективной стратегией ведения бессимптомных нейробластом [10]. Серьезных исследований скрининга рака почки не было, хотя отмечается его потенциальная перспективность с использованием УЗИ и МСКТ [68]. Несколько исследований оценивали толщину эндометрия (более или менее 11 мм) как прогностический фактор раз-

вития **рака эндометрия** у женщин при наличии симптомов с последующим принятием решения о выполнении биопсии [6, 16, 57, 71], убедительных доказательств эффективности, даже при скрининге женщин, получающих гормональную терапию тамоксифеном, при этом не получено [16]. В рамках программ скрининга РШМ рекомендовано сообщать о наличии в цитологических образцах женщин старше 40-50 лет клеток эндометрия [82].

Эффективность скрининга

Скрининг рака и ранняя диагностика не всегда приводят к снижению смертности, а рандомизированных исследований недостаточно, чтобы делать выводы о его эффективности при практическом внедрении. Для получения подтверждений эффективности популяционных скрининговых программ необходим постоянный мониторинг и контроль качества. С точки зрения популяционного внедрения на фоне повышающейся заболеваемости и смертности в России, а также представленных доказательств наиболее перспективен скрининг РШМ. Это во многом связано с разнообразием методов первичной диагностики и возможностью предотвращения заболевания. В России внедрение скрининга РШМ должно стать приоритетом противораковой борьбы в ближайшее время. Скрининг КРР имеет преимущества в связи с возможностью первичной профилактики, но эндоскопическое исследование, как и любая другая методика, основанная на визуальной оценке изображения, весьма субъективна и требует максимальной формализации и объективизации. Скрининг, основанный на использовании рентгенологических методов (маммография при РМЖ и НДКТ при РЛ), имеет достаточный потенциал, но требует не только контроля качества, но и стандартизации подходов к наблюдению за выявленными образованиями. При этом эффект от популяционного внедрения скрининга РЛ требует дальнейшего изучения. ПСА-скрининг РПЖ может быть эффективен и на первом этапе прост в исполнении, но основные проблемы связаны с последующей инвазивной диагностикой и лечением. Убедительных доказательств эффективности скрининга опухолей других локализаций пока не получено, хотя проводятся целые серии подобных исследований, в том числе рандомизированных.

В целом, проблема скрининга ЗН является одной из самых обсуждаемых в современной онкологии. Несомненно, что для принятия конкретных решений требуется завершение и анализ ныне проводимых скрининговых проектов и реализация новых рандомизированных

исследований с использованием современных высокотехнологических диагностических алгоритмов, отвечающих требованиям безопасности, доступности, экономической приемлемости и отличающихся высокой чувствительностью и специфичностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Позмогов А.И., Шумаков А.Г. и др. Организация раннего выявления рака легкого // Вопросы онкологии. — 1982. — № 2 (28). — С. 28–33.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные образования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал, 2017.
3. Aghoram R., Cai P., Dickinson J.A. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for screening of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B // The Cochrane database of systematic reviews. — 2012. — № 9 (22). — P. CD002799.
4. Andriole G.L., Crawford E.D., Grubb R.L. et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial // New England Journal of Medicine. — 2009. — № 13 (360). — P. 1310–1319.
5. Anttila A., Pokhrel A., Kotaniemi-Talonen L. et al. Cervical cancer patterns with automation-assisted and conventional cytological screening: a randomized study // International Journal of Cancer. — 2011. — № 5 (128). — P. 1204–1212.
6. Archer D.F., McIntyre-Seltman K., Wilborn W.W. et al. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women // American journal of obstetrics and gynecology. — 1991. — № 2 (165). — P. 317–20– discussion 320–2.
7. Aste H., Saccomanno S., Munizzi F. Blind pan-esophageal brush cytology. Diagnostic accuracy // Endoscopy. — 1984. — № 5 (16). — P. 165–167.
8. 8. Auvinen A., Hakama M. Cancer Screening: Theory and Applications Elsevier, 2014.
9. Boniol M., Autier P., Gandini S. Melanoma mortality following skin cancer screening in Germany // BMJ open. — 2015. — № 9 (5). — P. e008158.
10. Cozzi D.A., Mele E., Ceccanti S. et al. Long-term follow-up of the “wait and see” approach to localized perinatal adrenal neuroblastoma // World journal of surgery. — 2013. — № 2 (37). — P. 459–465.
11. de Koning H.J., Meza R., Plevritis S.K. et al. Benefits and harms of computed tomography lung cancer screening strategies: a comparative modeling study for the U.S. Preventive Services Task Force // Annals of Internal Medicine. — 2014. — № 5 (160). — P. 311–320.
12. Diederich S., Thomas M., Semik M. et al. Screening for early lung cancer with low-dose spiral computed tomography: results of annual follow-up examinations in asymptomatic smokers // European Radiology. — 2004. — № 4 (14). — P. 691–702.
13. Dodd G.D., Miller W.J., Baron R.L., et al. Detection of malignant tumors in end-stage cirrhotic livers: efficacy of sonography as a screening technique // American Journal of Roentgenology. — 1992. — № 4 (159). — P. 727–733.
14. Faivre J., Dancourt V., Lejeune C., et al. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study // Gastroenterology. — 2004. — № 7 (126). — P. 1674–1680.
15. Fuller C., Camilon R., Nguyen S. et al. Adjunctive diagnostic techniques for oral lesions of unknown malignant potential: Systematic review with meta-analysis // Head & neck. — 2015. — № 5 (37). — P. 755–762.
16. Fung M.F.K., Reid A., Faught W. et al. Prospective longitudinal study of ultrasound screening for endometrial abnormalities in women with breast cancer receiving tamoxifen // Gynecologic Oncology. — 2003. — № 1 (91). — P. 154–159.
17. Grönberg H., Adolffsson J., Aly M. et al. Prostate cancer screening in men aged 50–69 years (STHLM3): a prospective population-based diagnostic study // The Lancet Oncology. — 2015. — № 16 (16). — P. 1667–1676.
18. Hakama M., Pokhrel A., Malila N. et al. Sensitivity, effect and overdiagnosis in screening for cancers with detectable pre-invasive phase // International Journal of Cancer. — 2015. — № 4 (136). — P. 928–935.
19. Hamdy F.C., Donovan J.L., Lane J.A. et al. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer // New England Journal of Medicine. — 2016. — № 15 (375). — P. 1415–1424.
20. Hayata Y., Funatsu H., Kato H. et al. Results of Lung Cancer Screening Programs in Japan Recent Results in Cancer Research. — Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1982. — P. 163–173.
21. Hayes S.A., Haeffliger S., Harris B. et al. Exhaled breath condensate for lung cancer protein analysis: a review of methods and biomarkers // Journal of Breath Research. — 2016. — № 3 (10). -P. 034001.
22. Hewitson P., Glasziou P., Watson E. et al. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update // The American Journal of Gastroenterology. — 2008. — № 6 (103). — P. 1541–1549.
23. Holme ., Lberg M., Kalager M., et al. Effect of Flexible Sigmoidoscopy Screening on Colorectal Cancer Incidence and Mortality: A Randomized Clinical Trial // JAMA. — 2014. — № 6 (312). — P. 606–615.
24. Horeweg N., van der Aalst C.M., Thunnissen E. et al. Characteristics of lung cancers detected by computer tomography screening in the randomized NELSON trial // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2013. — № 8 (187). — P. 848–854.
25. Imperiale T.F., Ransohoff D.F., Itzkowitz S.H. et al. Multi-target stool DNA testing for colorectal-cancer screening // New England Journal of Medicine. — 2014. — № 14 (370). — P. 1287–1297.
26. Investigators T.I.E.L.C.A.P. Survival of Patients with Stage I Lung Cancer Detected on CT Screening. — 2008. — P. 1–9.
27. Jacobs I.J., Menon U., Ryan A. et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial // The Lancet. — 2016. — № 10038 (387). — P. 2603–2604.
28. Jaskiewicz K., Venter F.S., Marasas W.F. Cytopathology of the esophagus in Transkei // JNCI Journal of the National Cancer Institute. — 1987. — № 5 (79). — P. 961–967.
29. Kaminski M.F., Regula J., Kraszewska E. et al. Quality Indicators for Colonoscopy and the Risk of Interval Cancer // N. Engl. J. Med. — 2010. — № 19 (362). — P. 1795–1803.

30. Katalinic A., Waldmann A., Weinstock M.A. et al. Does skin cancer screening save lives?: an observational study comparing trends in melanoma mortality in regions with and without screening // *Cancer*. — 2012. — № 21 (118). — P. 5395–5402.
31. Kitahara F., Kobayashi K., Sato T. et al. Accuracy of screening for gastric cancer using serum pepsinogen concentrations // *Gut*. — 1999. — № 5 (44). — P. 693–697.
32. Kobayashi H., Yamada Y., Sado T. et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan // *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. — 2008. — № 3 (18). — P. 414–420.
33. Kubík A.K., Parkin D.M., Zatloukal P. Czech Study on Lung Cancer Screening: post-trial follow-up of lung cancer deaths up to year 15 since enrollment // *Cancer*. — 2000. — № 11 Suppl (89). — P. 2363–2368.
34. Labrie F., Candas B., Cusan L. et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial // *The Prostate*. — 2004. — № 3 (59). — P. 311–318.
35. Lee J.K., Liles E.G., Bent S. et al. Accuracy of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer // *Annals of Internal Medicine*. — 2014. — № 3 (160). — P. 171–181–35.
36. Leinonen M.K., Nieminen P., Lonnberg S. et al. Detection rates of precancerous and cancerous cervical lesions within one screening round of primary human papillomavirus DNA testing: prospective randomised trial in Finland // *BMJ*. — 2012. — № 3 (345). — P. e7789–e7789.
37. Leja M., You W., Camargo M.C. et al. Implementation of gastric cancer screening — the global experience // *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. — 2014. — № 6 (28). — P. 1093–1106.
38. Leung W.K., Wu M.-S., Kakugawa Y. et al. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice // *The Lancet Oncology*. — 2008. — № 3 (9). — P. 279–287.
39. Lin J.S., Piper M.A., Perdue L.A. et al. Screening for Colorectal Cancer // *JAMA*. — 2016. — № 23 (315). — P. 2576–19.
40. Malila N., Leinonen M., Kotaniemi-Talonen L. et al. The HPV test has similar sensitivity but more overdiagnosis than the Pap test—A randomised health services study on cervical cancer screening in Finland // *International Journal of Cancer*. — 2013. — № 9 (132). — P. 2141–2147.
41. Manser R., Lethaby A., Irving L.B., et al. Screening for lung cancer // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2013. — № 6. — P. CD001991.
42. McMahon B.J., Bulkow L., Harpster A., et al. Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: a 16-year population-based study // *Hepatology (Baltimore, Md.)*. — 2000. — № 4 Pt 1 (32). — P. 842–846.
43. Menezes R.J., Roberts H.C., Paul N.S. et al. Lung cancer screening using low-dose computed tomography in at-risk individuals: The Toronto experience // *Lung Cancer*. 2010. № 2 (67). P. 177–183.
44. Moore L.E., Pfeiffer R.M., Zhang Z., et al. Proteomic biomarkers in combination with CA 125 for detection of epithelial ovarian cancer using prediagnostic serum samples from the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial // *Cancer*. — 2012. — № 1 (118). — P. 91–100.
45. Myers E.R., Moorman P., Gierisch J.M. et al. Benefits and Harms of Breast Cancer Screening: A Systematic Review // *JAMA*. — 2015. — № 15 (314). — P. 1615–1634.
46. Nash F.A., Morgan J.M., Tomkins J.G. South London Lung Cancer Study // *British medical journal*. — 1968. — № 5607 (2). — P. 715–721.
47. Ohata H., Oka M., Yanaoka K., et al. Gastric cancer screening of a high-risk population in Japan using serum pepsinogen and barium digital radiography // *Cancer science*. — 2005. — № 10 (96). — P. 713–720.
48. Oken M.M., Hocking W.G., Kvale P.A., et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial // *JAMA*. — 2011. — № 17 (306). — P. 1865–1873.
49. Palma A., Lounsbury D.W., Schlecht N.F., et al. A System Dynamics Model of Serum Prostate-Specific Antigen Screening for Prostate Cancer // *American Journal of Epidemiology*. — 2016. — № 3 (183). — P. 227–236.
50. Patz E.F., Goodman P.C., Bepler G. Screening for lung cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2000. — № 22 (343). — P. 1627–1633.
51. Peirson L., Fitzpatrick-Lewis D., Ciliska D. et al. Screening for cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // *Systematic Reviews*. — 2013. — № 1 (2). — P. 35.
52. Peterson M.S., Baron R.L., Marsh J.W., et al. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation // *Radiology*. — 2000. — № 3 (217). — P. 743–749.
53. Pinsky P.F., Church T.R., Izmirlian G. et al. The National Lung Screening Trial: Results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology // *Cancer*. — 2013. — № 22 (119). — P. 3976–3983.
54. Pinsky P.F., Gierada D.S., Black W. et al. Performance of Lung-RADS in the National Lung Screening Trial: a retrospective assessment // *Annals of Internal Medicine*. — 2015. — № 7 (162).- P. 485–491.
55. Pinsky P.F., Yu K., Kramer B.S. et al. Extended mortality results for ovarian cancer screening in the PLCO trial with median 15years follow-up // *Gynecologic Oncology*. — 2016. — № 2 (143). — P. 270–275.
56. Pitkaniemi J., Seppä K., Hakama M. et al. Effectiveness of screening for colorectal cancer with a faecal occult-blood test, in Finland // *BMJ open gastroenterology*. — 2015. — № 1 (2). — P. e000034.
57. Pritchard K.I. Screening for endometrial cancer: is it effective? // *Annals of Internal Medicine*. — 1989. — № 3 (110). — P. 177–179.
58. Riecken B., Pfeiffer R., Ma J.L. et al. No impact of repeated endoscopic screens on gastric cancer mortality in a prospectively followed Chinese population at high risk // *Preventive medicine*. — 2002. — № 1 (34). — P. 22–28.
59. Ronco G., Dillner J., Elfström K.M. et al. Efficacy of HPV-based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials // *Lancet (London, England)*. — 2014. — № 9916 (383). — P. 524–532.
60. Sankaranarayanan R., Esmy P.O., Rajkumar R., et al. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised

- trial // *Lancet* (London, England). — 2007. — № 9585 (370). — P. 398–406.
61. Sankaranarayanan R., Nene B.M., Shastri S.S. et al. HPV screening for cervical cancer in rural India // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — № 14 (360). — P. 1385–1394.
 62. Sankaranarayanan R., Ramadas K., Thara S., et al. Long term effect of visual screening on oral cancer incidence and mortality in a randomized trial in Kerala, India // *Oral oncology*. — 2013. — № 4 (49). — P. 314–321.
 63. Sasieni P., Castanon A., Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data // *BMJ*. — 2009. — № 2 (339). — P. b2968–b2968.
 64. Schilling F.H., Spix C., Berthold F., et al. Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated results of the population based controlled trial in Germany // *Cancer letters*. — 2003. — № 1-2 (197). — P. 19–28.
 65. Schröder F.H., Hugosson J., Roobol M.J. et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up // *Lancet* (London, England). — 2014. — № 9959 (384). — P. 2027–2035.
 66. Semiglazov V.F., Sagaidak V.N., Moiseyenko V.M. et al. Study of the role of breast self-examination in the reduction of mortality from breast cancer. The Russian Federation/World Health Organization Study. // *European Journal of Cancer*. — 1992. — № 14 (29). — P. 2039–2046.
 67. Shaukat A., Mongin S.J., Geisser M.S. et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer // *New England Journal of Medicine*. — 2013. — № 12 (369). — P. 1106–1114.
 68. Shea M.W. A proposal for a targeted screening program for renal cancer // *Frontiers in oncology*. — 2013. — Vol. 3. — P. 207.
 69. Shen O., Liu S.F., Dawsey S.M. et al. Cytologic screening for esophageal cancer: results from 12,877 subjects from a high-risk population in China // *International Journal of Cancer*. — 1993. — № 2 (54). — P. 185–188.
 70. Shieh Y., Eklund M., Madlensky L. et al. Breast Cancer Screening in the Precision Medicine Era: Risk-Based Screening in a Population-Based Trial // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. — 2017. — № 5 (109). — P. djw290.
 71. Smith-Bindman R., Weiss E., Feldstein V. How thick is too thick? When endometrial thickness should prompt biopsy in postmenopausal women without vaginal bleeding // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. — 2004. — № 5 (24). — P. 558–565.
 72. Sone S., Li F., Yang Z.G. et al. Results of three-year mass screening programme for lung cancer using mobile low-dose spiral computed tomography scanner // *British Journal of Cancer*. — 2001. — № 1 (84). — P. 25–32.
 73. Sozzi G., Boeri M. Potential biomarkers for lung cancer screening // *Translational lung cancer research*. — 2014. — № 3 (3). — P. 139–148.
 74. Stewart B., Wild, C.P. (eds.) *International Agency for Research on Cancer, WHO World Cancer Report 2014* 2014.
 75. Su W.W.-Y., Yen A.M.-F., Chiu S.Y.-H. et al. A community-based RCT for oral cancer screening with toluidine blue // *Journal of dental research*. — 2010. — № 9 (89). — P. 933–937.
 76. Swensen S.J., Jett J.R., Hartman T.E. et al. Lung cancer screening with CT: Mayo Clinic experience // *Radiology*. — 2003. — № 3 (226). — P. 756–761.
 77. Tanner N.T., Kanodra N.M., Gebregziabher M. et al. The Association between Smoking Abstinence and Mortality in the National Lung Screening Trial // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2016. — № 5 (193). — P. 534–541.
 78. Team T.N.L.S.T.R. *Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening*, 2011. — P. 1–15.
 79. Tim L.O., Leiman G., Segal I. et al. A suction-abrasive cytology tube for the diagnosis of esophageal carcinoma // *Cancer*. — 1982. — № 4 (50). — P. 782–784.
 80. van der Aa M.A., Pukkala E., Coebergh J.W.W. et al. Mass screening programmes and trends in cervical cancer in Finland and the Netherlands // *International Journal of Cancer*. — 2007. — № 8 (122). — P. 1854–1858.
 81. Wei W.-Q., Chen Z.-F., He Y.-T. et al. Long-Term Follow-Up of a Community Assignment, One-Time Endoscopic Screening Study of Esophageal Cancer in China // *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. — 2015. — № 17 (33). — P. 1951–1957.
 82. Weiss V.L., Cate F., Bloom L. et al. Age cut-off for reporting endometrial cells on a Papanicolaou test: 50 years may be more appropriate than 45 years // *Cytopathology*. — 2016. — № 4 (27). — P. 242–248.
 83. Weiss W., Boucot K.R. The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project. Early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma // *Archives of internal medicine*. — 1974. — № 2 (134). — P. 306–311.
 84. Wernli K.J., Henrikson N.B., Morrison C.C. et al. Screening for Skin Cancer in Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force // *JAMA*. — 2016. — № 4 (316). — P. 436–447.
 85. Wilson J.M.G., Jungner G. Principles and practice of screening for disease // *WHO. Public Health Paper*. — 1968. — № 34.
 86. Wong B.C.-Y., Lam S.K., Wong W.M. et al. Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial // *JAMA*. — 2004. — № 2 (291). — P. 187–194.
 87. Woods W.G., Tuchman M., Robison L.L. et al. A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma // *The Lancet*. — 1996. — № 9043 (348). — P. 1682–1687.
 88. Wun Y.T., Dickinson J.A. Alpha-fetoprotein and/or liver ultrasonography for liver cancer screening in patients with chronic hepatitis B // *The Cochrane database of systematic reviews*. — 2003. — № 2. — P. CD002799.
 89. Yamamoto K., Hanada R., Kikuchi A. et al. Spontaneous regression of localized neuroblastoma detected by mass screening // *Journal of Clinical Oncology*. — 1998. — № 4 (16). — P. 1265–1269.

Поступила в редакцию 10.04.2017 г.

*A.A. Barchuk¹, A.I. Arseniev^{1,3}, A.M. Belyaev^{1,3},
V.A. Gombolevsky², A.V. Nefedova¹, S.V. Kanaev¹,
A.S. Barchuk¹, A.M. Shcherbakov¹, A.O. Nefedov¹,
S.A. Tarkov¹, K.E. Gagua¹, K.A. Kostitsyn¹*

The effectiveness of screening for cancer

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg

²Scientific and Practical Center for Medical Radiology of the Department of Health of Moscow, Moscow

³I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg

Cancer screening literature was discussed in this review publication. Broad spectrum of studies was used to make conclusion about effectiveness of screening methods in reaching its major objectives, perspective of screening methods for several cancer types were also discussed. Qualitative assessment of studies was done. Cervical cancer, breast cancer and colorectal cancer screening was proved to be effective. Effectiveness of prostate and lung cancer screening as well as population-based stomach cancer prevention is also discussed. Negative and inconclusive results of screening studies of the other cancer types were also mentioned and perspectives for future diagnostics option for cancer screening were given.

Key words: cancer screening, breast cancer, lung cancer, cervical cancer, prostate cancer, colorectal cancer, kidney cancer, stomach cancer, computed tomography, cytology, colonoscopy, mammography, HPV

И.А. Аксенова^{1,2}, А.С. Доможирова^{1,2}, А.В. Важенин^{1,2}, Т.С. Новикова^{1,2}

Опыт вступления Челябинского популяционного ракового регистра в международную систему раковых регистров МАИР

¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»,
²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Челябинск

Система регистрации случаев злокачественных новообразований во всем мире формируется и совершенствуется на протяжении более полувека. Унифицированные подходы к регистрации случаев рака, высокое качество данных ракового регистра являются залогом формирования достоверных эпидемиологических показателей в онкологии. На их основе разрабатываются мероприятия противораковой борьбы. Любые отклонения в подходах к регистрации случаев рака приводят к искажению эпидемиологической картины, неправильной расстановке приоритетов и нерациональному использованию ресурсов. В Российской Федерации имеет место ряд проблем в системе регистрации рака, которые требуют вдумчивых организационных решений по их устранению.

Ключевые слова: популяционный раковый регистр, регистрация рака, Международная ассоциация раковых регистров, МАИР

Роль популяционного ракового регистра

Популяционный раковый регистр (ПРР) является единственным и важнейшим источником для онкологических эпидемиологических исследований населения той или иной территории [2]. Планирование противораковых мероприятий не представляется возможным без использования данных ПРР. Высокое качество информации является ключевым условием. Напротив, использование недостоверных, неполных данных чревато неправильной расстановкой приоритетов и нерациональным использованием ресурсов системы здравоохранения [4]. В свете реализуемой Всемирной организацией здравоохранения глобальной стратегии по профилактике и борьбе с хроническими инфекционными заболеваниями от 2007 года [6], а также глобального плана действий ВОЗ 2015 года по профилактике хронических инфекционных заболеваний и борьбе с ними [5] роль ПРР усиливается и приобретает колоссальное значение, как основа для планирования меро-

приятий, нацеленных на снижение смертности от ЗНО, эффективную вторичную профилактику ЗНО.

Система регистрации онкологических заболеваний начала формироваться в 30-40 годах прошлого столетия. По всему миру на протяжении около 50 лет ПРР играет решающую роль в проведении эпидемиологических исследований и разработке противораковых мероприятий. В течение этого времени система регистрации онкологических заболеваний совершенствовалась, накапливалась база данных на разных территориях земного шара с разными климатическими условиями, структурой населения, а также с разным уровнем дохода.

В 1966 году на Девятом Международном Онкологическом Конгрессе (Токио) основано профессиональное сообщество — Международная ассоциация раковых регистров (МАИР). Она имеет официальные отношения со Всемирной организацией здравоохранения, представляет научные и профессиональные интересы раковых регистров. В состав МАИР входят члены, заинтересованные в развитии и совершенствовании системы по регистрации ЗНО, которые, в свою очередь, имеют возможность обучаться в рамках данной ассоциации. Миссия МАИР заключается в повышении качества баз данных отдельно взятых регистров земного шара с применением разработанных стандартов, а также путем выявления ошибок с помощью программного обеспечения [9]. Вся информация из разных ПРР собирается в МАИР с последующим анализом этих данных и сопоставлением с данными других регистров. Вся полученная информация находит отражение в очередных томах монографии Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах» («Cancer Incidence in Five Continents») [7], а также других публикациях. В последнем X томе монографии «Рак на пяти континентах» Российскую Федерацию представлял только один раковый регистр г. Санкт-Петербурга (представлен в томах указанной монографии с 1985 года) [1]. Этот факт послужил пусковым моментом к последующим событиям.

Опыт Челябинского популяционного ракового регистра

В июне 2016 года руководством Челябинского областного клинического онкологического диспансера, при методической поддержке Научного отдела по организации противораковой борьбы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова», было принято решение о подаче материалов в Международное агентство по изучению рака для включения в XI том монографии «Рак на пяти континентах». Сотрудниками Челябинского ПРР была подана заявка в МАИР. В ответ был получен подробный алгоритм действий и требования к базе данных для представления и рассмотрения редакционным советом вопроса о включении в монографию. С этого момента стартовал сложный процесс по совершенствованию существующей базы данных онкологических пациентов, который длился несколько месяцев.

В первую очередь, при обработке базы данных обострился и все время сопровождал процесс конфликт системы регистрации ЗНО, рекомендуемым МАИР и ВОЗ, и системы регистрации ЗНО, используемой в РФ. Это заключалось, прежде всего, в «подмене» некоторых кодов МКБ-10 [3]. Например, С45 «Мезотелиома...», С46 «Саркома Капоши» рекомендовано не использовать. С45 «Мезотелиома...» рекомендовано относить к ЗНО плевры (С38.4), брюшины (С48.1, С48.2) и пр. С46 «Саркома Капоши» переходила в С44 «ЗНО кожи» или в С49 «ЗНО мягких тканей». Данные заболевания «перешифровывались» и относились к другим кодам, искусственно завышая количество заболеваний в других рубриках.

Во-вторых, проблемой оказалось использование МКБ-О (второе издание) в онкологической службе РФ. В 2000 году ВОЗ рекомендовала к использованию МКБ-О (третье издание) [8], в котором появилась более подробная информация по морфологическим типам опухолей лимфатической и кроветворной систем, нервной системы и прочих опухолей. В силу технического прогресса в методиках патологоанатомического верифицирования, используемого морфологами оборудования, на протяжении нескольких лет выдаются морфологические заключения с использованием кодов МКБ-О (третье издание). Этот факт значительно усложняет работу сотрудников ПРР, вынуждая проводить искусственную «перекодировку» морфологического типа опухоли и, зачастую, кода диагноза. Вследствие этого происходит вынужденное искажение регистрируемых в ПРР данных, регистрируется больше диагнозов «прочих» и «неуточненных».

В-третьих, сотрудники МАИР указали на отсутствие сведений о верификации диагноза у

части пациентов, в особенности, на отсутствие морфологического типа опухоли у умерших пациентов. Здесь уместно упомянуть о назревших проблемах в отечественном здравоохранении, а именно в отношении сотрудничества онкологической службы с патолого-анатомической службой, а также с бюро судебно-медицинской экспертизы региона. Имеет место тот факт, что зачастую патологоанатомы, судмедэксперты не заполняют и не присылают «Извещения» при выявлении диагноза ЗНО при вскрытии. В некоторой доле вскрытий, диагноз ЗНО устанавливается макроскопически или «визуально» без проведения гистологического исследования, что нарушает существующую нормативно-правовую базу.

Также, при экспертизе документации на умерших пациентов выявляются случаи выдачи свидетельств о смерти с кодом С 00-97 без верификации и без проведения аутопсии; ответственность в данном случае лежит на руководстве медицинских организаций, которое нарушает ст. 67 Федерального Закона № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». В некоторых случаях это обусловлено территориальной труднодоступностью патолого-анатомического отделения для проведения вскрытия, порой дефицитом денежных средств у медицинской организации и даже попыткой возложить денежные затраты на родственников умершего за транспортировку и проведение вскрытия. К сожалению, упомянутые проблемы – это реалии для многих регионов РФ.

Самая главная проблема, касающаяся умерших онкологических пациентов, это отсутствие официального доступа сотрудников ПРР к массиву персонифицированных свидетельств о смерти, что крайне затрудняет работу по сбору и регистрации полноценной и достоверной информации на умерших онкологических пациентов. Это неизбежно приводит к несоответствию количества умерших, зарегистрированных в органах государственной статистики, и количеству умерших в ПРР. МАИР акцентирует особое внимание на внесении информации в ПРР именно со свидетельств о смерти, в которых содержится вся необходимая информация.

В процессе работы над проверкой качества базы данных мы получили еще одно письмо из МАИР с предложением включить данные онкологических пациентов Челябинской области от 0 до 19 лет в монографию «Заболеваемость детей раком во всем мире» (перевод) том 3. Но, к нашему большому удивлению в письме было указано, что несколько лет назад к ним поступила база данных из Челябинской областной детской больницы, которая обозначила себя как детский раковый регистр Челябинской области.

Отметим, что данная медицинская организация не полномочна формировать ПРР любого уровня. Это было полной неожиданностью для сотрудников Челябинского ПРР как единственного легитимного регистра онкологических больных Челябинской области. При сравнении сотрудниками МАИР нашей базы данных и базы данных Челябинской областной детской больницы был выявлен целый перечень несоответствий, каждое из которых нам следовало пояснить. После этого была проведена тотальная сверка каждого случая ЗНО пациентов 0-19 лет за период с 2008 по 2012 годы. В результате данной проверки было установлено, что база данных Челябинской областной детской больницы включала сведения на пациентов, которые прошли лечение в данной медицинской организации, но являются резидентами других субъектов РФ, а также иностранными гражданами. Также имелись случаи, когда диагноз ЗНО не был подтвержден, но программное обеспечение не позволяло удалить информацию из базы данных. Частой ошибкой было неправильное шифрование диагноза в соответствии с МКБ-10. Вдобавок, пациенты, которые получали лечение в других медицинских организациях, отсутствовали в данной базе. Особенно следует добавить, что случаи смерти пациентов никогда не сверялись с официальными источниками, а отмечались после сообщения родственниками по телефону.

Официальный ПРР Челябинской области, в соответствии с существующими нормативно-правовыми документами, находится на базе Челябинского областного клинического онкологического диспансера, который содержит информацию о всех онкологических пациентах Челябинской области. В МАИР были направлены обстоятельный ответ с разъяснениями всех выявленных разногласий и проверенная база данных. Это обстоятельство легло дополнительным бременем на работу сотрудников ПРР Челябинского областного клинического онкологического диспансера ввиду проведения исследования по поиску причин каждого случая несоответствия. Но, безусловно, это был необходимый опыт, который положительно повлиял на качество базы данных Челябинского ПРР. Описанная ситуация, с одной стороны, может говорить о некой неорганизованности системы учета ЗНО в Челябинской области, а, с другой стороны, такая самостоятельность и некорпоративная работа отдельных медицинских организаций может нарушить глобальные планы и может случиться в любом регионе.

В результате долгой и кропотливой работы база данных Челябинского ПРР была оценена как качественная и принята к публикации в мо-

нографию XI тома «Рак на пяти континентах» и в монографию по детскому раку. На сегодняшний день Челябинский ПРР является членом МАИР, что является показателем высокого уровня организации работы сотрудников регистра. Челябинский ПРР является надежной базой для проведения анализа и разработки мероприятий противораковой борьбы.

Полученный опыт показал, что на сегодняшний день остаются проблемы различия систем регистрации случаев ЗНО в РФ и во всем мире. Имеется необоснованное отставание, заключающееся в использовании устаревших документов и инструкций. Острой проблемой является отсутствие официального доступа к свидетельствам о смерти онкологических больных сотрудникам ПРР. Эти назревшие проблемы требуют рациональных незамедлительных организационных решений, потому как изначально обрекают на формирование недостоверных сведений об онкологических больных и влекут за собой ошибки при разработке противораковых мероприятий, некорректной оценке эффективности онкологической службы, неправильной расстановке приоритетов и использования ресурсов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мерабишвили В.М., Forman D., Bray F., Brewster D.H. et al. Cancer incidence in Five Continents Vol.X. – Lyon: IARC. Sci.Publ. № 164, 2014. – 1365 p // Вопросы онкологии. – 2016. – № 4 (62). – С. 546-548.
2. Старинский В.В., Грецова О.П., Петрова Г.В. и др. Оценка качества онкологической службы в территориях с использованием возможностей раковых регистров // Практическая медицина. – 2007. – № 2 (21). – С. 3-4.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. – М.: ФГУ «МНИОИ им.П.А.Герцена Росмедтехнологий», 2009. – 192 с.
4. Брей Ф., Знаор А., Куева П. и др. Планирование и развитие системы популяционной регистрации злокачественных новообразований в странах с низким и средним уровнем доходов. – Техническая публикация МАИР. Номер 43, 2016. – 43 с.
5. Глобальный план действий по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними на 2013-2020 гг. – Женева: ВОЗ, 2014.
6. Профилактика неинфекционных болезней и борьба с ними: осуществление глобальной стратегии. – ВОЗ, 2007.
7. Cancer Incidence in Five Continents. Vol.X. Ed. D.Forman, F.Bray, D.H.Brewster, C.Gombe Mbalawa, B.Kohler, M.Pineros, E.Steliarova-Foucher, R.Swaminathan and J. Ferlay. -Lion: IARC. Sci Publ.№ 164, 2014. — 1365 p.
8. International classification of diseases for oncology (ICD-O) – 3rd edition, 1st revision. WHO, 2013.
9. URL:http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=89&Itemid=439 (на 05.02.2017 г.)

Поступила в редакцию 07.02.2017 г.

*I.A. Aksenova^{1,2}, A.S. Domozhirova^{1,2}, A.V. Vazhenin^{1,2},
T.S. Novikova^{1,2}*

**The experience of the entry of the Chelyabinsk
Population-based Cancer Registry into
the IARC International Association of Cancer
Registries**

¹Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center

²South Ural State Medical University
Chelyabinsk

The registration system of cancer cases has been established and perfected over the last half a century across the world. A unified approach to the registration of cancer cases and provision of high quality cancer registry data are the key to reliable epidemiological indicators in oncology as the essential basis for development of cancer control programs. Any deviations in the approach to registration of cancer cases can distort the epidemiological pattern and lead to incorrect prioritization and misallocation of resources. The Russian Federation has experienced a number of problems in the cancer registry system that requires thoughtful organizational solutions. Possible improvements are here addressed on the background of the application of Chelyabinsk Population-based Cancer Registry for inclusion in Cancer in Five Continents and other IARC publications.

Keywords: population-based cancer registry, cancer registry system, International Association of Cancer Registries, IARC

Д.Р. Кайдарова¹, М.Р. Кайрбаев², Р.О. Болатбекова³

Эпидемиология рака шейки матки в Республике Казахстан за 10 лет (2007–2016 гг.)

¹ Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии,
² Казахский Национальный Медицинский Университет им. С.Д. Асфендиярова
г. Алматы, Республика Казахстан

В Казахстане инвазивный рак шейки матки (РШМ) является наиболее частой формой злокачественных опухолей гениталий, занимая 5-ю ранговую позицию среди всех неоплазий и занимая 10-е место по смертности в общей популяции. Национальная программа цервикального скрининга в Республике Казахстан использует цитологическое исследование (пап-тест), которое проводится бесплатно у женщин в возрасте от 30 до 60 лет с интервалом в 5 лет с 2008 года. При анализе грубых интенсивных показателей заболеваемости РШМ отмечается увеличение частоты выявления данного заболевания за период с 2007 по 2016 годы: в 2007 году показатели заболеваемости составили 15,3 на 100 000 женского населения, а в 2016 году 19,1 на 100 000 женского населения. Проведенный анализ возрастных показателей заболеваемости выявил значительный риск заболевания уже в молодом возрасте и заметное увеличение его к 40-44 годам. При анализе РШМ в разрезе стадий отмечается увеличение частоты выявления данного заболевания в первой стадии за период с 2007 по 2016 годы.

Ключевые слова: рак шейки матки, заболеваемость, смертность, скрининг

Рак шейки матки (РШМ) является одной из самых распространенных форм онкологического заболевания, занимающее четвертое место среди онкологических заболеваний у женщин и седьмое место среди всех злокачественных новообразований в Республике Казахстан [7]. По данным Globocan (2012) было зарегистрировано 528 000 новых случаев РШМ. Более 70% случаев РШМ выявляется в развивающихся странах, где является третьей ведущей причиной смерти женщин от злокачественных новообразований [6, 7, 9]. На сегодняшний день, существующие методы первичной профилактики оказывают влияние на динамику развития РШМ, отмечается тенденция к уменьшению, но в ряде стран сохраняется тенденция к росту заболеваемости [7].

Цель: проанализировать показатели заболеваемости и смертности от РШМ за 10 лет (2007–2016 гг.) в Республике Казахстан.

Материалы и методы

Использованы основные медицинские отчетные и учетные формы (Ф. № 7, № 35, № 090/У) и база данных электронного регистра стационарных больных (ЭРСБ) по злокачественным новообразованиям и раку шейки матки, а также сведения о численности всего женского населения и его состава по возрасту. Интенсивные и стандартизованные показатели по общему, так и по возрастные рассчитаны по общепринятой методике санитарной статистики. При стандартизации использован мировой стандарт [1, 2].

Результаты исследования

В Республике Казахстан показатели заболеваемости за 2012 год колеблются от 17‰ до 20‰, приведенном по возрастной структуре к мировому стандарту World (табл. 1). В странах Европы, Северной Америки, Азии заболеваемость РШМ в несколько раз ниже значений заболеваемости в Республике Казахстан. Показатели с низкими уровнями заболеваемости находятся на северо-американском континенте, в странах западной Европы. Высокие показатели заболеваемости отмечаются в таких странах как Россия, Латвия, Литва, Украина и близлежащие страны Средней Азии, куда входит и Казахстан. Прогнозные данные ВОЗ, Globocan 2012 выше показателей канцер-регистра Республики Казахстан, при этом отмечается небольшая разница показателей смертности между прогнозными данными Globocan (2012) и реальными данными канцер – регистра [7]. Это связано с сохраняющимися темпами роста заболеваемости за последние 10 лет.

Показатели смертности также имеют существенные различия по странам: от 1,0 на 100 000 женского населения в Финляндии до 12,43 на 100 000 женского населения в Индии, также как и отношении смертности к заболеваемости [3]. Показатель отношения смертности к заболеваемости очень высок в Казахстане (41,3%), что в полтора-два раза выше чем в Дании (17,9%),

Таблица 1. Заболеваемость и смертность от рака шейки матки в отдельных странах мира в 2012 году (на 100 000 женского населения, данные GLOBOCAN 2012)

Страна	Заболеваемость	Смертность	Отношение смертности к заболеваемости, %
Республика Казахстан, по данным ВОЗ, GLOBOCAN 2012	29,4	9,8	33,4
Республика Казахстан, по данным канцер-регистра РК	18,7	7,7	41,2
Республика Казахстан, интенсивные (грубые) показатели на 100 000 женщин	18,7	7,7	41,2
Республика Казахстан, стандартизованные показатели на 100 000 мужчин	17,9	7,4	41,3
Азербайджан	9,8	3,9	39,8
Беларусь	13,2	4,7	35,6
Кыргызстан	23,7	11,2	47,3
Узбекистан	13,5	6,4	47,3
Великобритания	7,1	1,8	25,4
Германия	8,2	1,7	20,7
Дания	10,6	1,9	17,9
Латвия	17,3	6,3	36,4
Литва	26,1	7,5	28,7
Нидерланды	6,8	1,6	23,5
Польша	12,2	5,4	44,3
Российская Федерация	15,3	6,1	39,9
Словакия	16,1	5,2	32,3
Украина	16,6	6,4	38,6
Финляндия	4,3	1,0	23,3
Франция	6,8	1,9	27,9
Швейцария	3,6	1,1	30,6
Швеция	7,4	1,9	25,7
Эстония	19,9	4,5	22,6
Канада	6,3	1,7	27,0
США	6,6	2,7	40,9
Корея	9,5	2,5	26,3
Япония	10,9	2,8	25,7
Индия	21,9	12,43	56,8

Германии (20,7%), Финляндии (23,3%), но ниже чем в Кыргызстане (47,3%) и Индии (56,8%). Данные высокие показатели характеризуют актуальность проблемы по раннему выявлению и лечению злокачественных новообразований шейки матки.

В Казахстане инвазивный РШМ является наиболее частой формой злокачественных опухолей гениталий, занимая 5-ю ранговую позицию среди всех неоплазий и 10-е место по смертности в общей популяции [4]. Национальная программа цервикального скрининга в Республике Казахстан использует цитологическое исследование (пап-тест), которое проводится бесплатно у женщин в возрасте от 30 до 60 лет с интервалом в 5 лет с 2008 года. Внедрение данной программы началось поэтапно, начиная с обучения специалистов, организации женских кабинетов, оснащения кольпоскопами кабинетов женских консультаций [8]. Тривжды в данную программу вносились дополнения и изменения с целью ее совершенствования и в целях улучшения качества, с 2011 года внедряется жидкостная цито-

логия [5]. Только в 2016г доля РШМ в общей заболеваемости онкологической патологией составила 10,6%.

При анализе интенсивных показателей заболеваемости РШМ отмечается увеличение частоты выявления данного заболевания за период с 2007 по 2016 годы (рис. 1). В 2007 году показатели заболеваемости составили 15,3 на 100 000 женского населения, а в 2016 году 19,1 на 100 000 женского населения. Аналогичную тенденцию подтвердили и стандартизованные показатели. Резкое увеличение заболеваемости связано с увеличением выявления рака шейки матки после введения скрининговой программы.

При проведении анализа по возрастных показателей заболеваемости определяется риск заболевания РШМ уже в молодом возрасте (рис. 2) и заметное увеличение его к 40-44 годам. Отмечается сдвиг пика заболеваемости к «омоложению» за последние 5 лет по сравнению с первым пятилетним периодом, общее увеличение заболеваемости произошло за счет женщин в возрасте от 35 до 55 лет. Данный показатель

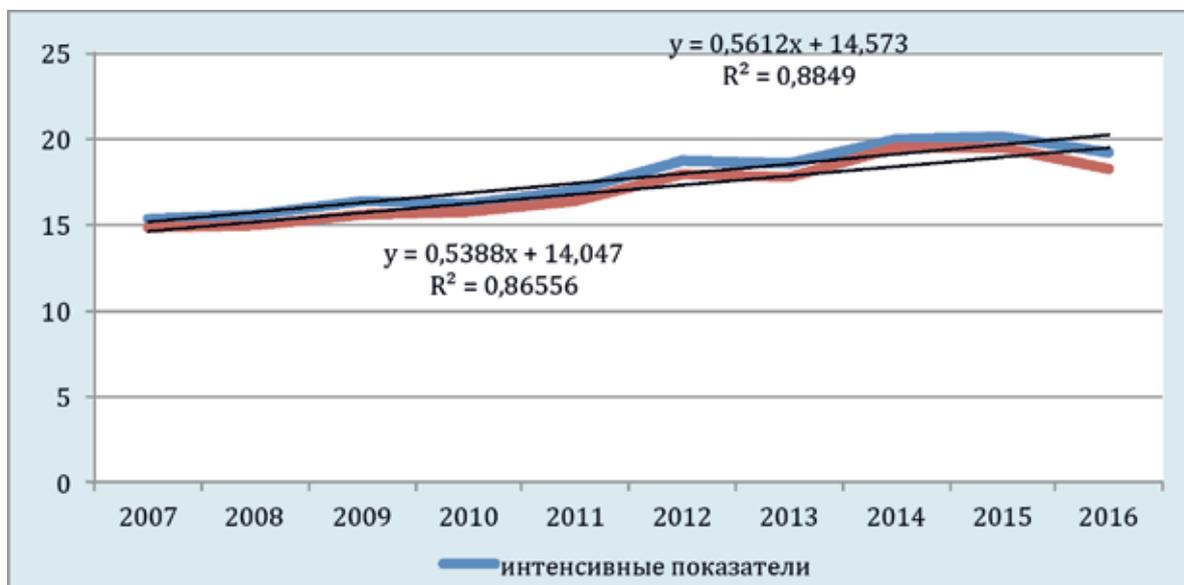


Рис. 1. Динамика интенсивных и стандартизованных World показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки на 100 000 женского населения Республики Казахстан за период 2007-2016 гг.

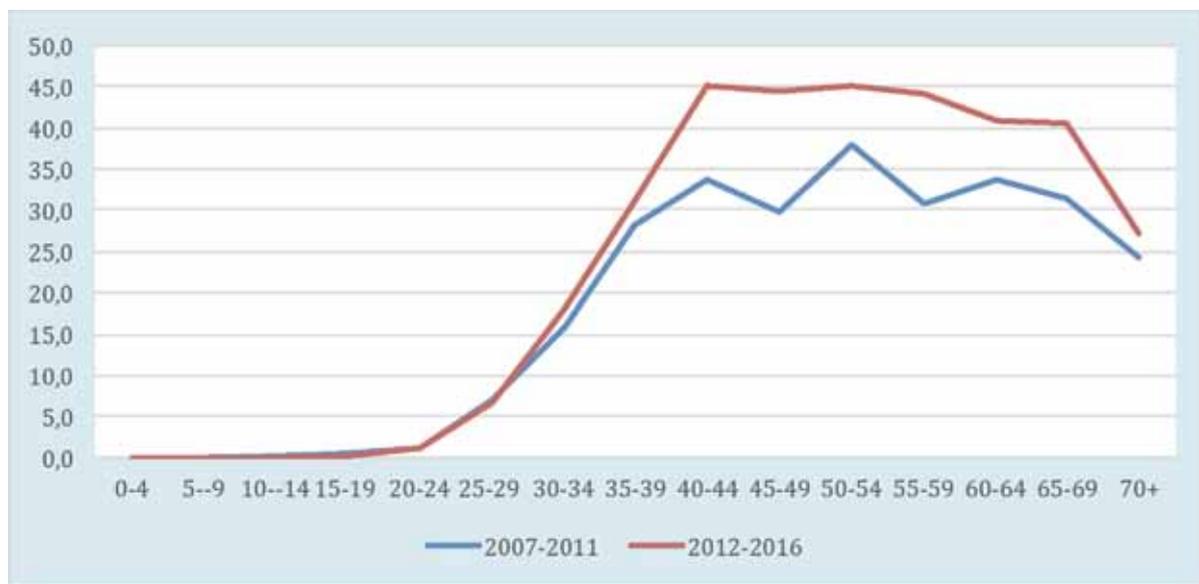


Рис.2. Возрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями шейки матки женщин Республики Казахстан (средние показатели на 100 000 женского населения соответствующего возраста за 2007-2011 и 2012-2016 годы)

и тенденция к «омоложению» показывают необходимость усовершенствования скрининга, а именно расширение целевого охвата населения, сокращения периодичности скрининга среди женщин репродуктивного возраста.

Первичный РШМ характеризуется определенным различием в выявлении по различным регионам Республики (рис. 3, 4). Анализ первого пятилетнего периода показал высокие показатели заболеваемости в Атырауской, Костанайской, Павлодарской, Акмолинской, Карагандинской и Актюбинской областях, данные показатели были выше среднереспубликанских показателей (рис. 3). За последние 5 лет самый наибольший удельный вес больных был установлен в г. Алматы,

Костанайской и Атырауской областях, а самые низкие показатели заболеваемости в южных регионах Казахстана: в Южно-Казахстанской, Жамбылской и Кызылординской областях (статистически значимые отличия от среднереспубликанских значений) (рис. 4).

При анализе РШМ в разрезе стадий отмечается увеличение частоты выявления данного заболевания в первой стадии за период с 2007 по 2016 годы (рис. 5). В 2007 году было выявлено 888 женщин со злокачественными новообразованиями шейки матки в первой стадии, а в 2016 году 1484 женщин, что составляет почти двукратное увеличение выявления РШМ. Данная тенденция связана с успешным внедрением



Рис. 3. Картограмма заболеваемости женщин Республики Казахстан злокачественными новообразованиями шейки матки (средние стандартизованные показатели World на 100 000 женского населения) за 2007-2011 годы

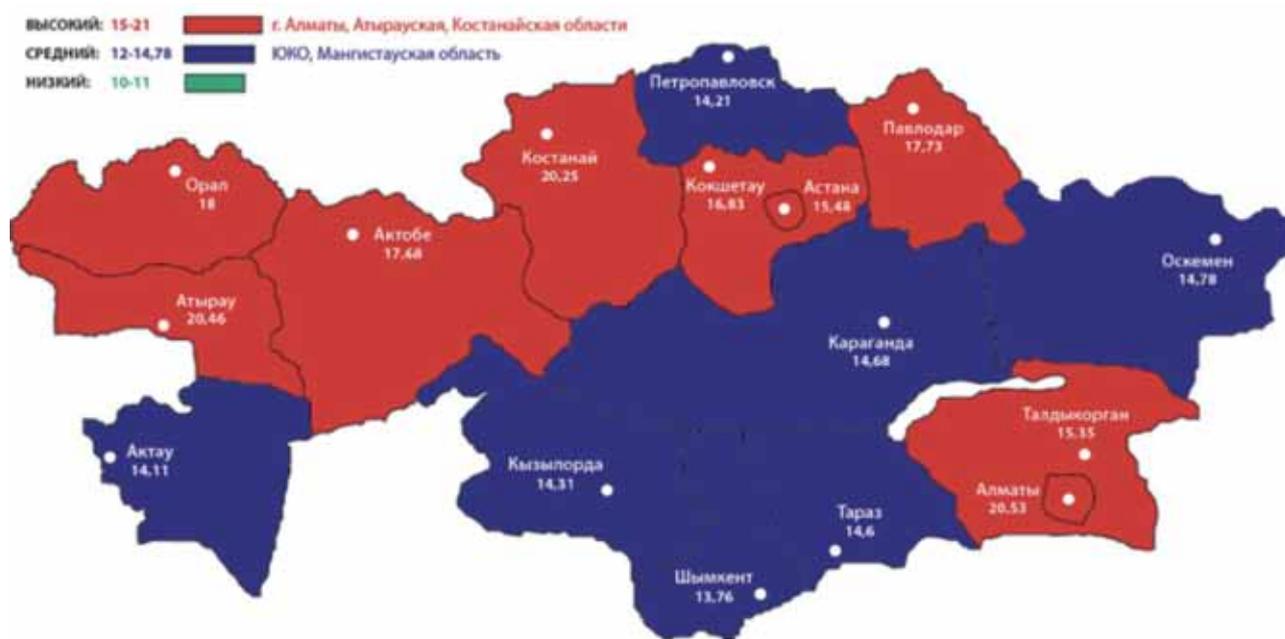


Рис. 4. Картограмма заболеваемости женщин Республики Казахстан злокачественными новообразованиями шейки матки (средние стандартизованные показатели World на 100 000 женского населения) за 2012-2016 годы

национальной скрининговой программы раннего выявления РШМ. Также можно заметить снижение обнаружения рака шейки матки в третьей стадии, что нельзя сказать об обнаружении данной патологии в запущенной форме.

В табл. 2 представлены основные статистические показатели, характеризующие состояние онкологической помощи пациенткам со злокачественными новообразованиями шейки матки. Отмечается увеличение числа вновь зарегистри-

рованных пациентов в 2016 году по сравнению с 2011 годом на 16,2%, что составило 1732 пациента. Диагноз был подтвержден морфологически в 2016 году в 99,01% случаев. Согласно данным канцер-регистра в 2016 г. 85,68% женщин с РШМ были выявлены на ранних стадиях, из них 39,9% были выявлены при профосмотрах. Отмечается заметное увеличение выявления рака шейки матки в начальных стадиях в 2016 году по сравнению с 2011 годом на 7,71%, что



Рис. 5. Удельный вес I-II, III и IV стадий вновь выявленных случаев рака шейки матки населения Республики Казахстан (%)

Таблица 2. Основные статистические показатели. Злокачественные новообразования шейки матки

Показатель	2011	2016
Число вновь выявленных случаев заболевания	1452	1732
Заболеваемость на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	16,9	19,1
Заболеваемость на 100 000 населения (стандартизованный WORLD показатель)	16,4	18,2
Диагноз установлен в I и II стадии заболевания (% к выявленным случаям)	78,51	85,68
Выявлено при профосмотрах с I и II стадией заболевания (в % к числу всех вновь выявленных случаев)	26,1	34,23
Подтверждено морфологически (% к вновь выявленным случаям)	99,24	99,01
Прожили менее года с момента установления диагноза из числа зарегистрированных в предыдущем году (одногодичная летальность в %)	2,04	2,03
Получили лечение по радикальной программе (% к вновь выявленным случаям)	61,36	68,3
Отказались от лечения (% из числа вновь заболевших)	1,92	1,09
Имели противопоказания к лечению (% из числа вновь заболевших)	3,37	1,38
Пятилетняя скорректированная выживаемость (все стадии в %)	60,21	53,67
Умерло от злокачественных новообразований	617	647
Смертность на 100 000 населения (грубый интенсивный показатель)	7,2	7,1
Смертность на 100 000 населения (стандартизованный WORLD показатель)	6,9	6,8
Отношение смертности к заболеваемости в % (интенсивные показатели)	42,6	37,2
Отношение смертности к заболеваемости в % (стандартизованные показатели)	42,1	37,4
Число пациентов, состоящих на учете на конец года	10601	11926
Из них состоящих на учете 5 лет и более	6383	6401

связано с эффективной работой скрининговой программы. Тем не менее остаются высокими показатели одногодичной летальности, за 2016 год показатель одногодичной летальности составил 2,03%.

Вместе с тем, остается низким процент пациентов подлежащих радикальному лечению, в 2016 г. он составил 68,3%, что нельзя признать удовлетворительным при современном развитии

здравоохранения. Нужно отметить снижение числа отказов пациенток от лечения в 2016 по сравнению с 2011 — 1,09% из вновь заболевших. Также отмечается заметное снижение общих противопоказаний к проведению специализированного лечения на 2%.

Тем не менее, период с 2007 года по 2016 годы характеризовался определенными успехами в улучшении медицинской помощи женщи-

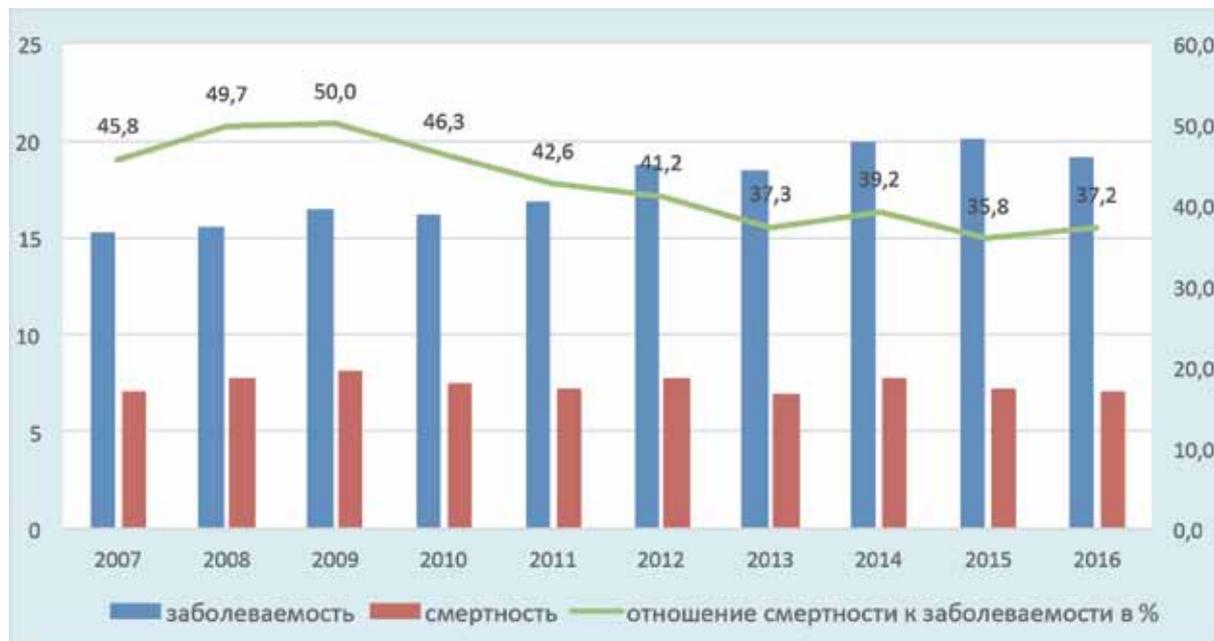


Рис. 6. Злокачественные новообразования шейки матки: заболеваемость, смертность (грубые интенсивные показатели на 100 000 женского населения Республики Казахстан), отношение показателей смертности к заболеваемости (%)

Таблица 3. Показатель работы скрининга рака шейки матки за период с 2011 по 2015 годы

Наименование областей, городов	Скрининг РШМ									
	I-II стадия					IV стадия				
	2011	2012	2013	2014	2015	2011	2012	2013	2014	2015
Республика Казахстан	88,7	91,2	95,2	95,4	95,3	1,2	1,5	0,5	0,8	0,0
Акмолинская	88,9	66,7	100	93,3	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Актюбинская	100	100	100	100	85,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Алматинская	50,0	60,0	100	90,5	92,3	8,3	10,0	0,0	0,0	0,0
Атырауская	100	100	100	100	10	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Восточно-Казахстанская	100	93,8	90,9	100	93,8	0,0	3,1	0,0	0,0	0,0
Жамбылская	100	100,0	100	100	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Западно-Казахстанская	100	100,0	100,0	76,9	100	0,0	0,0	0,0	7,7	0,0
Карагандинская	71,4	73,7	84,6	92,6	90,9	7,1	5,3	0,0	3,7	0,0
Костанайская	87,5	91,7	100	100	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Кызылординская	16,7	66,7	100	75,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Мангистауская	100	100,0	100	100	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Павлодарская	88,9	88,9	77,8	83,3	83,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Северо-Казахстанская	100	100,0	100	100	83,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Южно-Казахстанская	97,4	97,4	97,0	95,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
г.Алматы	100	100	100	100	88,9	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
г.Астана	-	100	50,0	90,0	100	-	0,0	50,0	0,0	0,0

нам со злокачественными новообразованиями шейки матки, о чем говорит снижение отношения смертности к заболеваемости с 45,8 до 37,2 (рис. 6).

Отмечается незначительное увеличение наблюдаемых диспансерами пациенток в 2016 г. — 11 926, из которых 53,67% состоят на учете 5 лет и более.

РШМ является одним из заболеваний, отвечающих всем требованиям популяционного скрининга: имеет длительный период развития от преинвазивных форм до инвазивного процесса, его можно обнаружить на преинвазивной стадии, эффективно поддается лечению. Соответственно, правильно организованный скрининг должен снизить бремя от данного заболевания.

Анализ скрининговой работы за период с 2011 по 2015 годы показал улучшение в выявлении РШМ в I-II стадиях, с 88,7 в 2011 г. до 95,3 в 2015 г., а также существенное различие в обнаружении в запущенной стадии, 1,2 в 2011 году и 0,0 за 2015 год, что говорит об эффективной работе скрининговой программы (табл. 3).

Выводы

За последние 10 лет в Республике Казахстан было зарегистрировано 15265 новых случаев РШМ, а также 6382 случаев летального исхода женщин от данного заболевания.

Анализ распространенности РШМ как в целом по Республике, так и по регионам показал рост заболеваемости этой онкопатологией среди женского населения. При сравнении первого пятилетнего периода (2007-2011) со вторым (2012-2016), отмечается увеличение показателей заболеваемости на 20%. Отмечается заметное увеличение выявления РШМ в начальных стадиях в 2016 году, во втором пятилетнем периоде по сравнению с первым пятилетним периодом, что связано с эффективной работой скрининговой программы. Тем не менее, стабильно высокие показатели одногодичной летальности свидетельствуют о фактической запущенности опухолевого процесса, а также качестве лечения.

Также за последние 5 лет имеется тенденция к «омоложению» РШМ. Возрастное распределение подтверждает необходимость усовершенствования скрининга и его усиление среди женщин репродуктивного возраста.

За последние 5 лет высокая заболеваемость была выявлена в г. Алматы, Костанайской, Атырауской, Акмолинской, Павлодарской областях, а самые низкие показатели заболеваемости в южных регионах Казахстана. Общая 5-летняя выживаемость при РШМ за 2016 год составила 53,67%. В течение последнего десятилетия от-

мечается рост заболеваемости РШМ: среднегодовой прирост составил 3,38%.

Полученные результаты заболеваемости РШМ, а также его территориального распределения позволяют органам здравоохранения целенаправленно организовывать и усилить меры первичной и вторичной профилактики РШМ, а именно расширить целевые группы для скрининга и ввести вакцинацию против РШМ.

Казахский научно-исследовательский институт онкологии и радиологии при поддержке Министерства Здравоохранения Республики Казахстан ведет активную работу по улучшению качества скрининга, разрабатываются стандарты качества, проводится организационно-методическая работа, в том числе подготовка специалистов, ведется разработка национальных руководств и инструкции по организации скрининговых программ. В перспективе — расширение целевых групп для скрининга РШМ, а также введение вакцинации против вируса папилломы человека высокого риска девочек-подростков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кучеренко В.З. Применение методов статистического анализа: учебное пособие. – Москва, РФ, 2004. – 188 с.
2. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. – Ленинград, СССР, 1974. – 211 с.
3. Океанов А. Е., Моисеев П. И., Левин Л. Ф. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь (2004-2013). – Минск, Республика Беларусь, 2014. – 258 с.
4. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2008 год / Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Д., Игисинов С.И., Ажмагамбетова А.Е., Махатаева А.Ж., Сейсенбаева Г.Т. — Алматы, Республика Казахстан, 2008. – 101 с.
5. Показатели онкологической службы Республики Казахстан за 2011 год / Нургазиев К.Ш., Сейтказина Г.Д., Байпеисов Д.М., Сейсенбаева Г.Т., Ажмагамбетова А.Е. — Алматы, Республика Казахстан, 2012. – 108 с.
6. Bray F., Ren J.S., Masuyer E., Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 // *Int. J. Cancer.* – 2013. – Vol. 132. – P. 1133-1145.
7. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136 (5). – P. 359-386.
8. Rogovskaya S.I., Shabalova I.P., Mikheeva I.V. et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution, cervical cancer screening practices and current status of vaccination implementation in Russian Federation, the Western countries of the former Soviet Union, Caucasus region and Central Asia // *Vaccine.* – 2013. – Vol. 31 (7). – P. 46-58.
9. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2012 // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – Vol. 65. – P. 87-108.

Поступила в редакцию 05.04.2017 г.

D.R. Kaidarova¹, M.R. Kairbayev², R.O. Bolatbekova³

**Epidemiology of cervical cancer in the
Republic of Kazakhstan for 10 years (2007-
2016)**

¹Kazakh Research Institute of Oncology and Radiology

²S.D. Asfendiyarov Kazakh National Medical University
Almaty, Republic of Kazakhstan

Invasive cervical cancer is the most common form of gynecological cancer in Kazakhstan, which occupies the 5th position among all neoplasias and the 10th place in mortality of the general population. The national cervical screening program in the Republic of Kazakhstan uses cytology (Pap test) from 2008, which is free of charge for women aged 30 to 60 years with an interval of 5 years. In the analysis of intensive incidence rates of cervical cancer it is noted an increase in the detection rate of this disease in the period from 2007 to 2016: in 2007 the incidence was 15.3 per 100 000 female population, and in 2016 to 19.1 per 100 000 female population. The analysis of age in incidence rates showed a significant risk of the disease at a young age and a noticeable increase it to 40-44 years. In the analysis of cervical cancer in the context of the stages it is marked an increase in the detection rate of the disease in the first stage, for the period from 2007 to 2016.

Key words: cervical cancer, incidence, mortality, screening

В.В. Олексенко¹, И.Ю. Акиншевич², К.А. Алиев¹, Т.С. Ефетова², О.И. Долгополова¹

Онкологическая статистика рака молочной железы в Республике Крым

¹ Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

ФГАОУ ВО «Крымский Федеральный Университет имени В.И. Вернадского»,

² ГБУЗРК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова»,
г. Симферополь

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемой онкопатологией и ведущей причиной летальности от злокачественных новообразований у женщин во всем мире. Проведен структурный анализ эпидемиологической картины РМЖ населения Республики Крым, сравнительная оценка с общероссийскими показателями. Согласно представленным данным заболеваемость РМЖ в Республике Крым имеет четкую тенденцию к росту. Рост заболеваемости происходит, в основном, за счет женской части населения среди «работоспособного» контингента, что, свою очередь, требует проведения регулярной диспансеризации и скринингов этой категории. По прогностическим оценкам, к 2020 г. показатели заболеваемости РМЖ в женской популяции увеличатся на 10% по сравнению с 2015 г. Рост показателя распространенности, индекса накопления контингентов, доли больных наблюдавшихся 5 лет и более, а также снижение летальности наблюдаемого контингента больных, свидетельствует о лучших показателях оказания онкологической помощи пациентам РМЖ в Республике Крым, по сравнению с общероссийскими данными.

Ключевые слова: рак молочной железы, Республика Крым, женщины, мужчины, эпидемиология

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто диагностируемой онкопатологией и ведущей причиной летальности от злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин во всем мире, так в 2012 г. этот показатель составлял 15% (более 521 тысяч) среди всех причин смерти от ЗНО. На экономически развитые страны приходится около половины всех случаев РМЖ и 38% канцероспецифической смертности. Наиболее высокие эпидемиологические показатели РМЖ сохраняются в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и странах Северной и Западной Европы (Дания, Франция, Нидерланды) [8].

В 2014 г. в структуре онкологической заболеваемости женского населения Российской Федерации (РФ) РМЖ являлся ведущей патологи-

ей (21,2%), опередив такие ЗНО, как рак кожи (14,6%, с меланомой 16,6%), рак тела и шейки матки (7,7% и 5,2%, соответственно), рак ободочной кишки (7,0%), рак желудка (5,4%). В 2014 году в РФ выявлено 65678 новых случаев РМЖ, в том числе, 65088 случаев в женской части населения и 590 случаев у мужчин. «Грубый» показатель заболеваемости для женщин составил 82,99 на 100 тыс. населения. Стандартизированный показатель заболеваемости среди женского населения увеличился с 40,82 на 100 тыс. населения в 2004 г. до 48,85 на 100 тыс. населения в 2014 г., при этом прирост и среднегодовой темп прироста составили 19,79% и 1,78%, соответственно [1].

В структуре смертности от ЗНО среди женщин РФ наибольший удельный вес также имеют злокачественные новообразования молочной железы (16,7%), доминируя практически во всех «работоспособных» возрастных группах, начиная с 30 лет: 30-39 лет — 19,5%; 40-49 лет — 23,7%; 50-59 лет — 22,8%; 60-69 лет — 18,1% [1].

Зачастую уровень заболеваемости РМЖ и её структура носят территориальный характер и зависят от этногеографических особенностей региона, экологических условий жизни населения, образа жизни, о чем свидетельствуют фундаментальные исследования онкологической статистики населения большинства стран мира проводимые Международным агентством по изучению рака (МАИР) [6]. Совершенно очевидно, что проблема РМЖ актуальна и для Крымского региона. В ежегодном отчете МНИОИ имени П.А. Герцена посвященному анализу заболеваемости, смертности и состоянию онкологической помощи населению РФ, в 2014 году впервые были опубликованы данные по Крымскому Федеральному Округу [1, 2, 3], что делает актуальным продолжение дальнейших исследований направленных на изучение и детализацию эпидемиологической составляющей РМЖ в различных группах населения Крымского региона и в дальнейшем, подводит необходимость разработки региональных и общегосударственных противораковых программ, что, собственно, и определило актуальность настоящего исследования.

Цель исследования: анализ и оценка особенностей эпидемиологической картины рака молочной железы среди населения Республики Крым и её соответствие общероссийским трендам.

Материалы и методы

Информационно-документальной базой для эпидемиологического анализа послужили данные территориального популяционного ракового регистра ГБУЗРК «Крымский республиканский онкологический клинический диспансер имени В.М. Ефетова», Федеральной службы государственной статистики РФ по Республике Крым (Крымстат) о численности населения за период с 2004 по 2015 гг. Регистр охватывает территорию Республики Крым, без включения данных по городу Севастополь.

Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым методом (world standard), что позволило провести сопоставление с общими показателями по РФ, а также анализировались некоторые показатели состояния онкологической помощи в Республике Крым [4, 5, 6].

С целью анализа изменений показателей заболеваемости в кратковременной перспективе проводилось построение линейных уравнений тренда с расчетом коэффициентов аппроксимации. Для прогнозирования заболеваемости РМЖ на временной промежутке до 2020 года использовались линейные регрессионные уравнения следующего вида:

$$y = ax \pm b,$$

где y – прогнозируемое значение заболеваемости РМЖ; x – порядковый номер года наблюдения (начиная с 2004 г.); a – коэффициент, отражающий среднее изменение y при увеличении x на одну единицу; b – коэффициент регрессии.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи программного обеспечения Microsoft Office Excel

2007, Statistica v.6.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали W-тест Шапиро-Уилка. Для анализа зависимости количественных признаков выборочных данных из совокупностей с нормальным распределением применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

В ходе анализа установлено, что за период с 2004 по 2015 гг. на территории Республики Крым было зарегистрировано 8730 пациентов с впервые выявленными ЗНО молочной железы, среди которых в 99% (8647) случаев в женской части населения.

В структуре общей онкологической заболеваемости (оба пола) населения Республики Крым в 2014 г. РМЖ составил 14,11%, в женской популяции – 25,37%.

Расчет показателей заболеваемости и смертности

Как в других регионах РФ и большинстве стран мира, частота РМЖ имела четкую тенденцию к росту [1, 7]. Абсолютное число случаев ЗНО молочной железы ежегодно выявляемых в Республике Крым увеличилось с 707 в 2004 г. до 741 в 2015 г. (табл. 1, рис. 1). Причем, число ежегодно выявляемых новых случаев ЗНО молочной железы у женщин, имея незначительный рост в первой половине исследуемого периода, стало существенно увеличиваться и расти с 2008 года, с периодом плато 2009-2010

Таблица 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями молочной железы в Республике Крым

Годы	Абсолютное число		«Грубый» показатель, на 100 тыс. населения		Стандартизованный показатель, на 100 тыс. населения		Кумулятивный риск развития злокачественного новообразования, %
	женщины (Ж)	мужчины (М)	Ж	М	Ж	М	
2004	701	6	65,23	0,66	38,66	0,70	4,14
2005	689	8	64,39	0,88	38,83	0,73	4,18
2006	659	7	61,75	0,77	36,03	0,49	4,05
2007	671	6	63,03	0,67	37,24	0,41	4,14
2008	704	5	66,24	0,56	37,76	0,35	4,26
2009	749	5	70,56	0,56	39,72	0,41	4,47
2010	688	8	64,91	0,89	36,80	0,53	4,11
2011	735	5	69,41	0,56	38,97	0,28	4,27
2012	791	6	74,68	0,67	41,66	0,43	4,14
2013	763	13	72,03	1,45	40,71	0,76	4,60
2014	760	10	74,14	1,15	40,53	0,67	4,68
2015	737	4	71,54	0,46	40,16	0,31	4,60
Темп ¹	3,27	-0,18	0,57	-0,02	0,14	-0,04	
Прирост ²	0,07	-0,04	0,09	-0,03	0,04	-0,07	

1 — Среднегодовой темп прироста (убыли), %;

2 — Прирост (убыль), %.

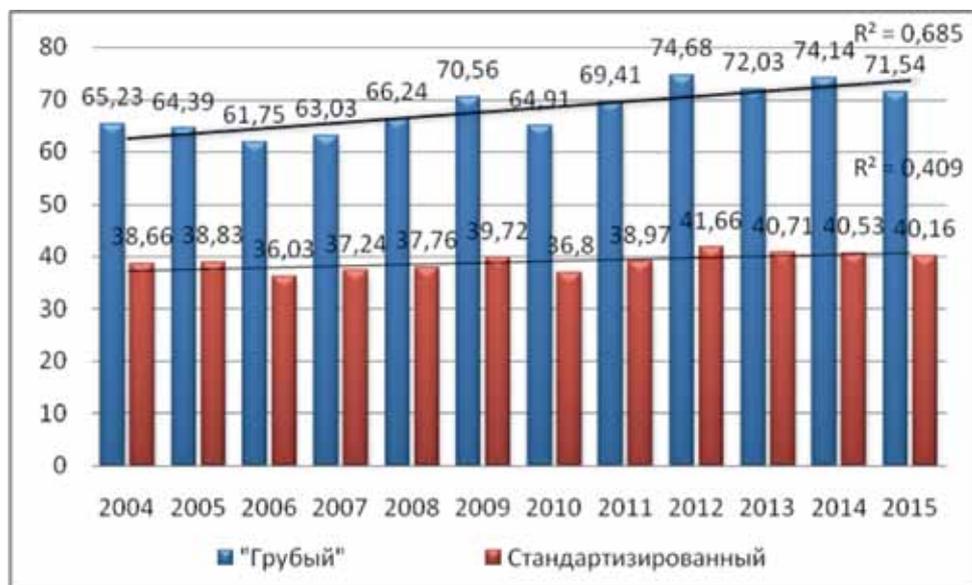


Рис. 1. Динамика заболеваемости РМЖ в Республике Крым в 2004-2015 гг. («грубый» и стандартизованные показатели на 100 тыс. населения)

гг. При сопоставлении стандартизованных показателей по РФ и Республики Крым среди женского населения в 2004 и в 2014 году [1], уровень общероссийской заболеваемости был несколько выше данных по Республике Крым: 2004 г. — 40,82 против 38,66 на 100 тыс. населения; 2014 г. — 48,85 против 40,53 на 100 тыс. населения (рис. 2).

В 2014 году кумулятивный риск для женского населения, то есть, риск развития злокачественного новообразования, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет, при условии отсутствия всех причин смерти, в Крыму составил – 4,68%, при этом среднероссийский показатель был равен — 5,63% (2004 г. для Республики Крым – 4,14%, для РФ – 4,53%).

Для получения прогноза уровня заболеваемости в динамике до 2020 года рассчитаны линейные уравнения тренда, из которых наиболее значимый уровень показателя коэффициента аппроксимации имел уравнение: $y=1,0178x-1977,2$ ($r_s=0,83$). Коэффициент аппроксимации составил $R^2=0,6851$, что указывает на достаточно высокую прогностическую способность (68,51%) вышеописанного уравнения. При валидации данного прогностического алгоритма «грубый» показатель уровня заболеваемости РМЖ среди женского населения Республики Крым к 2020 году может составить 78,75 на 100 тыс. населения, что на 10% выше по отношению с 2015 годом.

Далее была проанализирована динамика заболеваемости РМЖ по возрастным показателям для женской и мужской популяции населения.



Рис. 2. Повозрастные показатели заболеваемости РМЖ в 2014 г. по Российской Федерации и Республике Крым

Среди женской части населения максимальные показатели заболеваемости в 2004 г. наблюдались для возрастных групп 50-54, 55-59, 75-79, 80-84 лет (131,96; 152,53; 161,10; и 171,11 на 100 тыс. населения, соотв.); в 2005 г.- группа 45-49 лет (108,91 на 100 тыс.); в 2007 г.- группа 35-39 лет (41,71 на 100 тыс.); в 2008 г.- группа 50-54 лет (124,80 на 100 тыс.); в 2009 г.- группа 80-84 лет (182,29 на 100 тыс.); в 2011 г. — группа 40-44, 80-84 и 85 лет и старше (69,65; 171,23 и 213,14 на 100 тыс., соотв.); в 2012 г. — группа 60-64, 65-69 и 75-79 лет (159,08; 186,51 и 169,88 на 100 тыс., соотв.); в 2013 г. — группа 45-49, 65-69, 70-74 и 85 лет и старше (103,14; 204,38; 192,80 и 154,86 на 100 тыс., соотв.); в 2014 г. — группа 40-44, 60-64 и 70-74 лет (76,00; 158,50 и 180,26 на 100 тыс., соотв.); в 2015 г. — группа 35-39 лет (44,62 на 100 тыс.), то есть, большая часть «работоспособных» возрастных групп, а также пациенты пожилого и старческого возраста (рис. 2). Обращает на себя внимание повышение заболеваемости практически во всех возрастных группах, кроме групп 15-19; 20-24 и 25-29 лет, особенно в период 2011-2015 гг.

Среди мужчин Республики Крым наиболее высокая по возрасту заболеваемость в 2004–2015 гг. приходилась на возрастные группы 55–59, 70–74 и 75–79 лет. Следует отметить скачок роста заболеваемости в период 2012–2014 гг.

Устойчивый суммарный рост заболеваемости РМЖ у женщин в Крымском регионе обеспечил прирост общего показателя заболеваемости по итогам периода наблюдения.

При сопоставлении показателей по Республике Крым за 2014 г. с общероссийскими данными, при сравнительно одинаковых показателях с 15 до 44 лет, в возрастных группах от 45 до 85 лет и старше по женскому населению Республики Крым имеются более низкие показатели заболеваемости.

Таблица 2. Показатели смертности в Республике Крым от злокачественных новообразований молочной железы

Годы	Абсолютное число (оба пола)	«Грубый» показатель (оба пола)
2004	363	18,1
2005	323	16,3
2006	327	16,6
2007	308	15,7
2008	289	14,7
2009	345	17,6
2010	279	14,3
2011	302	15,5
2012	383	19,6
2013	309	15,8
2014	305	16,1
2015	325	17,2

При анализе показателей смертности за исследуемый период времени, не было выявлено определенных тенденций, в целом, «грубый» показатель смертности при РМЖ за период 2004-2015 гг. колебался в пределах 16-18 на 100 тыс. населения, что существенно ниже общероссийского показателя смертности (2014 г. в РФ – 29,08 на 100 тыс.) (табл. 2).

Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ЗНО молочной железы в Республике Крым

Средний возраст заболевших в 2014 году для Крымского региона составил 61,6 года, для мужчин — 62,4, для женщин — 61,8 года (в 2004 г. — 59,8; 69,6; 59,8 года соотв.) (табл.3). За отчетный период установлен некоторый рост среднего возраста заболевших среди женского населения, и «омоложение» показателей у мужчин.

Таблица 3. Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ЗНО молочной железы в Российской Федерации и в Республике Крым в 2004 г. и 2014 г.

	Годы/пол							
	2004 г.				2014 г.			
	М	Ж	оба пола	Разность среднего возраста М и Ж	М	Ж	оба пола	Разность среднего возраста М и Ж
Российская Федерация	-	60,0	-	-	-	61,4	-	-
Республика Крым	69,6	59,7	59,8	9,9	62,4	61,8	61,6	0,6

Показатели состояния онкологической помощи больным с ЗНО молочной железы в Республике Крым

Показатели качества учета

Одним из основных показателей качества учета заболеваемости является индекс достоверности учета, то есть, отношение числа умерших к числу заболевших ЗНО (при величине равной или превышающей 1 или 100%, он указывает на недоучет заболевших). В 2015 году в Республике Крым для больных с ЗНО молочной железы индекс достоверности учета составил 0,43, или 43,8%, тогда как в 2004 году его величина составляла — 0,51, что косвенно может свидетельствовать об улучшении специализированного лечения в регионе.

Диагностика ЗНО молочной железы в Республике Крым

Доля больных с диагнозом РМЖ I–II стадии характеризует раннюю диагностику и своевре-

менность выявления пациентов с ЗНО. В 2014 году этот показатель в Республике Крым составлял 72,92% (РФ — 68,2% [2, 3]), в 2015 году 75,79% (РФ — 69,5%), соответственно. В целом, этот показатель, находясь на уровне 74,68% в 2004 г. в Республике Крым, имел положительную тенденцию и увеличился на 10% в 2013 г., составив 82,21%, что выше общероссийского показателя (2004 г. — 61,6%; 2013 г. — 66,7%).

Одним из основных критериев оценки эффективности своевременной диагностики больных в учреждениях общей лечебной сети административной территории является показатель запущенности ЗНО. Удельный вес больных с запущенным злокачественным процессом (IV стадия) от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом ЗНО молочной железы в РФ в 2013 г. составлял 8,7%, в 2014 г. — 8,4%, в 2015 г. сохранялся на уровне 8,1%, однако реальный показатель запущенности следует считать выше, так как следует учитывать и новообразования визуальных локализаций, диагностированные в III стадии (в 2014 г. — 22,5%, в 2015 г. — 21,9%) [2]. В Республике Крым колебания показателя поздней диагностики (IV стадия) в течение 12 лет характеризовались максимальным значением в 2012 г. (6,27%) и минимальным — в 2013 г. (3,35%). При анализе данных по Республике Крым настораживает тот факт, что показатель запущенности (III и IV ст.) стал расти, так в 2013 г. эта величина составляла 16,24%, в 2014 г. — 19,62%, в 2015 г. — 24,08%, приближаясь к общероссийским.

В виду особенностей внесения данных во всеукраинский канцер-регистр (саркома молочной железы, рак Педжета не стадировались по системе TNM), до 2015 года доля пациентов с неустановленной стадией ЗНО молочной железы практически не менялась, составляя от 1,25 до 3,32%, с пиком в 2014 г. — 7,46%. При валидации показателей онкологической статистики в систему российского здравоохранения, со стадированием с последующей стратификацией всех морфологических форм, этот показатель в 2015 году составил менее 1% (0,13%).

В период с 2008 по 2015 гг. индекс однолетней летальности от ЗНО в Республике Крым незначительно варьировал в пределах 4,73-6,96%, при этом величина индекса однолетней летальности в 2004 г. составляла 12,87% (РФ — 11,5%), а к концу 2015 г. этот показатель сократился почти вдвое, достигнув 6,75% (РФ — 6,6%) (табл. 4).

Анализ показателей активной диагностики ЗНО молочной железы за период с 2004 по 2015 гг., указывает на сравнительно высокие показатели выявляемости при профилактических осмотрах в Республике Крым по сравне-

нию с общероссийскими показателями: 2013 г. — 50,8% (РФ — 30,1%); 2014 г. — 51,0% (РФ — 33,2%); 2015 г. — 45,3% (РФ — 37,2%), что, в свою очередь, свидетельствует о хорошей работе системы профилактических и скрининговых обследований населения в Республике Крым (табл. 4).

Несмотря на то, что в последние годы наблюдается рост общероссийского показателя морфологической верификации — 90,4% по основным локализациям [2], в Республике Крым удельный вес морфологически верифицированного, впервые выявленного РМЖ несколько ниже (86,8%) общероссийского (97,5%) показателя (табл. 4).

Специализированное лечение ЗНО молочной железы в Республике Крым

За исследуемый временной промежуток показатель доли больных, закончивших специальное лечение практически не изменился, варьируя в пределах 66,3-77,4%, с максимальным показателем в 2007 г. и минимальным в 2009 г. (табл. 5).

Состояние онкологической службы в Республике Крым в целом

На величину показателя распространенности ЗНО молочной железы влияет большое количество факторов, таких как уровень заболеваемости, качество диагностики и лечения. В динамике с 2004 года отмечается стабильное повышение показателя распространенности РМЖ в Республике Крым (за счет женского населения), коррелируя с ростом интенсивных и экстенсивных показателей заболеваемости: в 2004 г. показатель распространенности ЗНО молочной железы составлял 320,76 на 100 тыс. населения, в 2015г. — 458,00 на 100 тыс. населения (табл. 6).

Индекс накопления контингентов, показатель зависящий, в первую очередь, от уровня летальности. В период с 2004 по 2015 гг. индекс накопления контингентов в Республике Крым увеличился с 9,47 до 12,63. Положительная динамика этой величины, опережающая рост заболеваемости, свидетельствует об улучшении состояния онкологической помощи (табл. 6).

Доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более, величина, характеризующая уровень раннего выявления и эффективности проведенного специализированного лечения. Данный показатель онкологической статистики при ЗНО молочной железы в Республике Крым выше общероссийских показателей: 2004 г. — 61,26% (РФ — 55,1%), 2015 г. — 64,57% (РФ — 59,8%) (табл. 6).

Таким образом, в результате проведенного эпидемиологического анализа ЗНО молочной

Таблица 4. Динамика некоторых показателей состояния онкологической помощи больным с злокачественные новообразования молочной железы в Республике Крым (2004-2015 гг.)

Годы	Распределение вновь выявленных больных по стадиям, %				Выявлено при профилактических осмотрах, %	Морфологическая верификация диагноза, %	Летальность на первом году, %
	I-II	III	IV	Стадия не установлена			
2004	74,68	19,66	3,96	1,70	31,3	81,9	12,87
2005	74,71	19,25	4,32	1,72	34,0	87,2	9,90
2006	73,72	18,92	5,11	2,25	36,2	85,4	7,81
2007	78,59	14,62	4,28	2,51	34,2	86,0	7,98
2008	75,60	18,05	4,09	2,26	35,0	83,1	6,06
2009	76,26	14,59	5,83	3,32	38,0	80,1	5,84
2010	79,31	15,52	3,74	1,43	36,5	81,0	5,60
2011	78,92	13,91	5,68	1,49	36,0	81,9	4,73
2012	78,80	13,68	6,27	1,25	36,7	82,8	5,77
2013	82,21	12,89	3,35	1,55	50,8	84,0	6,96
2014	72,92	13,87	5,75	7,46	51,0	82,4	5,57
2015	75,79	19,11	4,97	0,13	45,3	86,8	6,75

Таблица 5. Методы лечения больных РМЖ в Республике Крым в 2004–2015 гг.

Год	Количество больных, закончивших специальное лечение, %	Методы лечения				
		Хирургическое, %	Лучевое, %	Лекарственное, %	Комбинированное или комплексное (кроме химиолучевого), %	Химиолучевое, %
2004	69,3	13,1	4,3	18,0	61,5	3,2
2005	72,6	11,6	6,6	12,0	66,8	2,9
2006	73,6	14,5	4,5	13,6	65,4	1,9
2007	77,4	12,7	7,4	8,9	68,8	2,2
2008	70,0	12,9	7,4	6,6	72,0	1,1
2009	66,3	10,9	3,4	8,8	74,7	2,1
2010	67,7	13,5	1,6	8,2	74,7	2,1
2011	66,7	15,9	2,8	11,0	69,7	0,6
2012	68,7	14,7	3,3	13,0	67,3	1,7
2013	71,2	22,9	2,1	14,6	58,7	1,7
2014	69,4	30,1	1,4	16,5	51,0	1,0
2015	76,5	28,4	1,0	22,9	47,2	0,6

Таблица 6. Ведущие показатели оценивающие состояние онкологической службы в Республике Крым и РФ по ЗНО молочной железы (2004-2015 гг.)

Годы	Распространенность, на 100 тыс. населения		Индекс накопления контингентов		Доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более		Летальность наблюдаемого контингента для РК
	РК	РФ	РК	РФ	РК	РФ	
2004	320,76	286,2	9,47	8,4	61,26	55,1	5,68
2005	328,18	297,0	9,81	8,8	60,83	55,8	4,96
2006	337,88	307,2	10,59	9,0	61,33	55,9	4,91
2007	349,06	318,9	10,55	9,1	61,25	56,3	4,49
2008	363,85	328,8	10,58	9,3	62,04	56,0	4,05
2009	375,94	341,5	10,28	9,3	61,95	56,7	4,69
2010	387,97	355,7	11,72	9,2	62,47	57,0	3,68
2011	395,76	366,8	11,10	9,5	62,89	57,6	3,90
2012	408,20	366,8	10,61	9,7	63,15	57,9	4,80
2013	419,71	391,7	11,26	9,8	63,33	58,5	3,76
2014	446,22	410,3	11,78	9,8	63,49	59,5	3,61
2015	458,00	426,4	12,63	10,0	64,57	59,8	3,75

железы в Республике Крым за период с 2004 по 2015 год выявлены следующие тренды: по сравнению с 2004 годом, отмечается умеренная тенденция к росту числа случаев ЗНО молочной железы. Рост заболеваемости происходит, в основном, за счет женской части населения, а именно, среди «работоспособного» контингента, что, свою очередь, требует проведение регулярной диспансеризации и скринингов этой категории пациентов. По прогностическим оценкам, к 2020 году показатели заболеваемости РМЖ в женской популяции населения увеличатся на 10% по сравнению с 2015 годом. Рост показателя распространенности, индекса накопления контингентов, доли больных, наблюдавшихся 5 лет и более, а также снижение летальности наблюдаемого контингента больных свидетельствует о лучших показателях оказания онкологической помощи пациентам РМЖ в Республике Крым по сравнению аналогичными общероссийскими данными.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена», 2016. – 250 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 236 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. – 236 с.
- Мерабишвили В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. Издание второе, дополненное. – Ч. I., 2015. – 223 с.
- Характеристики и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии / Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. и др. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2005. – 39 с.
- Cancer incidence in five continents Vol. I-IX (URL: <http://www.ci5.iarc.fr/C151-IX/C15i-ix.htm> 02.11.2015).
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. et al. Cancer Statistics, 2016 // CA CANCER J. CLIN. – 2016. – № 66. – P. 7-30.
- Torre L. A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics, 2012 // CA CANCER J. CLIN. – 2015. – № 65. – P. 87-108.

Поступила в редакцию 14.02.2017 г.

*V.V. Oleksenko¹, I.Yu. Akinshevich², K.A. Aliev¹,
T.S. Efetova², O.I. Dolgopolova¹*

Breast cancer statistics in the Crimea Republic

¹ S.I. Georgievsky Medical Academy
V.I. Vernadsky Crimea Federal University
² V.M. Efetov Crimea State Oncology Clinic
Simferopol

Breast cancer (BC) is the most common diagnosed cancer and the leading cause of cancer mortality in women worldwide. The epidemiological picture of BC among the population of the Crimea Republic is analyzed with a comparative evaluation with nation-wide rates. According to the presented data the incidence of BC in the Crimea Republic has a clear upward trend. Incidence growth is mainly due to the female population among the «employable» contingent that requires regular clinical examination and screening these patients. In prognostic estimates by 2020 the incidence rates of BC in female population will increase by 10% compared to 2015. The increase of the prevalence, contingent accumulation index, the proportion of patients experiencing more than 5 years, and reduction in mortality of the observed patient cohort shows better results of BC treatment in the Crimea Republic as compared to the All-Russian data.

Key words: breast cancer, Crimea Republic, women, men, epidemiology

*С.И. Ткачёв^{1,2}, А.В. Назаренко¹, Е.В. Тимошкина¹, В.А. Соболевский¹, О.П. Трофимова¹,
С.М. Иванов¹, В.В. Глебовская¹, Т.Н. Борисова¹, В.А. Хайленко^{1,2}*

Предварительные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы, включающего реконструктивно-пластическую операцию, химиотерапию и конформную лучевую терапию

¹ФГБУ РОНЦ имени Н.Н.Блохина Минздрава РФ,
²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова²,
Москва

В статье представлены предварительные результаты комплексного лечения 58 больных раком молочной железы I-III стадий (T1-4N0-3M0), которым была проведена радикальная мастэктомия с реконструкцией молочной железы в различных её вариантах и конформная лучевая терапия в адъювантном режиме на пекторальную область и зоны регионарного лимфооттока. Отмечен невысокий уровень частоты осложнений со стороны реконструированной молочной железы: два (7%) случая удаления импланта — в связи с выраженной капсулярной контрактурой и в связи с инфицированием ложа импланта. При сроке наблюдения за больными от 11,5 до 158,9 месяцев, медиана 18,6 месяцев, у 3 (5%) пациенток был выявлен клинически значимый лучевой пневмонит. Общая двухлетняя выживаемость составила 97%, выживаемость без прогрессирования — 90%. У 6 (10%) пациенток были выявлены отдалённые метастазы, у 1 (2%) — рецидив заболевания в области послеоперационного рубца. Таким образом, реконструктивно-пластическая операция может быть интегральной частью комплексного противоопухолевого лечения, включающего проведение лучевого лечения при прямых показаниях к нему в полном объёме и дозе.

Ключевые слова: рак молочной железы, комплексное лечение, реконструктивно-пластическая операция, химиотерапия, конформная лучевая терапия

Рак молочной железы является наиболее распространённым онкологическим заболеванием среди женского населения Российской Федерации: в 2012 году данная локализация составила 20,7% от всех случаев заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин с тенденцией к всё более частой выявляемости на

ранних стадиях [1]. В 2015 году рак молочной железы составил 20,7% от всех злокачественных новообразований [2], а в 21,9% случаев заболевания было диагностировано на III стадии, что ограничивало возможность проведения органосохраняющего лечения. Кроме того, в определённых клинических ситуациях, например при центральном расположении опухоли, при наличии выраженного внутривнутрипротокового компонента, при микро- или макромастии (что делает невозможным достижение хорошего косметического эффекта), при наличии мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и CHEK также требуется радикальная мастэктомия. Не поддаётся сомнению, что радикальная мастэктомия при всей её онкологической обоснованности и адекватности степени распространения заболевания, воспринимается значительной частью пациенток, особенно молодых, как калечащая, ухудшая психофизическое состояние и, как следствие, качество жизни. Благоприятным моментом в данной ситуации могла бы быть реконструкция молочной железы, проведенная одновременно с радикальной мастэктомией или после завершения комплексного лечения [13, 14]. Данные литературы противоречивы, однако в некоторых из них показано, что одномоментная реконструктивно-пластическая операция при адекватном комплексном лечении не оказывает существенного влияния на сроки проведения адъювантной терапии [9], а также на онкологический результат [11].

Целью данной работы является предварительная оценка онкологических результатов и негативных побочных эффектов среди 58 больных раком молочной железы I-III стадий, которым была проведена радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией молочной железы в различных её вариантах в составе комплексного лечения в ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.

Материалы и методы

В исследование включено 58 больных раком молочной железы I-III стадий, получивших комплексное лечение, включавшее реконструктивно-пластическую операцию, лучевую терапию и химиотерапию (табл. 1). Из данных, представленных в таблице, видно, что преобладали молодые больные – группа в возрасте до 40 лет состояла из 32 человек (55%), группа в возрасте от 41 до 50 представлена 17 (29%), группа в возрасте от 51 до 60 более малочисленна – 7 (14%), и всего одна больная была на момент начала лечения старше 60 (2%). В табл. 1 представлено распределение больных по стадиям заболевания. При этом I стадия была выявлена у 3 пациенток (5%), IIА – у 6 (10%), IIВ – у 9 (15%), IIIА – у 18 (32%), IIIВ – у 7 (12%), IIIС – у 15 (26%) (табл. 2). Таким образом, преобладали больные местнораспространёнными формами.

Только у 7 пациенток (14%) отсутствовало метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. Размер первичной опухоли варьировался от 1,5 до 7 см, медиана 2,5 см. У 17 (29%) пациенток при маммографии были выявлены множественные микрокальцинаты, у 15 (26%) – мультицентрический рост опухоли. В 25 случаях опухолевый узел располагался в наружных квадрантах (43%), в 9

(16%) – во внутренних и в 20 (35%) – в центральных. У 5 пациенток не было таких данных в связи с проведенной по месту жительства радикальной или секторальной резекцией и отсутствием данной информации в выписке.

Наиболее часто встречающимся гистологическим типом опухоли был протоковый рак (43; 74%), молекулярным подтипом – люминальный А (31; 53%). Значительная часть больных — 24 (41%) — имела признаки лимфоваскулярной инвазии.

У 29 (50%) пациенток в качестве первого этапа лечения выступал хирургический (преимущественно мастэктомия (95%); в отдельных случаях – радикальная либо секторальная резекция, при которой были выявлены опухолевые клетки в краях резекции, и потребовалось проведение радикальной мастэктомии). Части больных — 28 пациенткам (49%) — проводилась неоадьювантная химиотерапия. У 1 (2%) комплексное лечение было начато с гормонотерапии. В 9 (16%) случаях при гистологическом исследовании послеоперационного материала был отмечен лечебный патоморфоз IV степени.

Почти половине — 27 (47%) женщинам была проведена кожесохраняющая мастэктомия, 31 (53%) – простая мастэктомия с сохранением обеих грудных мышц. Реконструктивно-пластическая операция в 11 (19%) случаях проводилась с применением собственных тканей, в 32 (55%) – синтетическими материалами (преимущественно экспандером-эндопротезом Беккера), в 15 (26%) случаях выполнялась комбинированная пластика (преимущественно экспандером и торакодорсальным лоскутом) (рис. 1). Во время операции удалялось от 4 до 40 регионарных лимфатических узлов, медиана 12.

Количество курсов как неоадьювантной, так и адьювантной химиотерапии составило от 4 до 17, медиана 8. Самыми распространёнными оказалась схема, включающая антрациклины (CAF, AC) – её применяли у 41 (71%) больной, а также терапия препаратами таксанового ряда (42 больных; 72%). У 9 (16%) пациенток проводилось введение герцептина. Только у 9 (16%) проводилась гормонотерапия в адьювантном режиме.

Всем 58 больным лучевая терапия проводилась по методике конформной лучевой терапии (3D CRT) с использованием фотонов с энергией 6 и 18 МэВ (рис. 2, 3). Пациенткам с левосторонней локализацией лечение проводилось в оптимальной фазе дыхания. Облучаемая область включала только реконструированную молочную железу у 5 (9%) пациенток, реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока – у 13 (22%), реконструированную молочную железу с зоной регионарного лимфооттока и ипсилатеральными парастеральными лимфоузлами – у 40 (69%). Разовая доза составила 2 Гр, суммарная доза на реконструированную молочную железу и зону регионарного лимфооттока составила 46-50 Гр. Парастеральные лимфоузлы были включены в 85%-90% изодозу.

Результаты

Больные находились под наблюдением от 11,5 до 158,9 месяцев, медиана 18,6 месяцев. Местный рецидив в области послеоперационного рубца после проведения лучевого лечения был отмечен у одной пациентки в срок 14 месяцев после завершения лучевой терапии. Отдалённые метастазы выявлены у 6 (10%) в срок от 5 до 20 месяцев с момента окончания лучевой терапии: основной их локализацией был головной мозг (3 пациентки; 6%). Кроме этого, оказывались поражены кости (2 пациентки), контралатераль-

Таблица 1. Основные характеристики пациенток (N=58)

	Абсолютное число	%
Возраст		
до 40 лет	32	55%
от 41 до 50 лет	17	29%
от 51 до 60 лет	7	14%
старше 60 лет	1	2%
Поражение регионарных лимфоузлов		
N0	7	14%
N1-3	51	86%
Расположение опухолевого узла		
наружные квадранты	25	43%
внутренние квадранты	9	16%
центральное расположение	20	35%
нет данных	5	6%
Гистологический подтип		
Протоковый рак	43	74%
Дольковый рак	10	16%
Смешанный рак	3	5%
Редкие формы рака	3	5%
Молекулярный подтип		
люминальный А	31	53%
люминальный В	4	7%
тройной негативный	17	29%
Her2	5	6%
нет данных	1	2%
Первый этап лечения		
Хирургический	29	50%
Химиотерапия	28	48%
Гормонотерапия	1	2%
Всего	58	100%

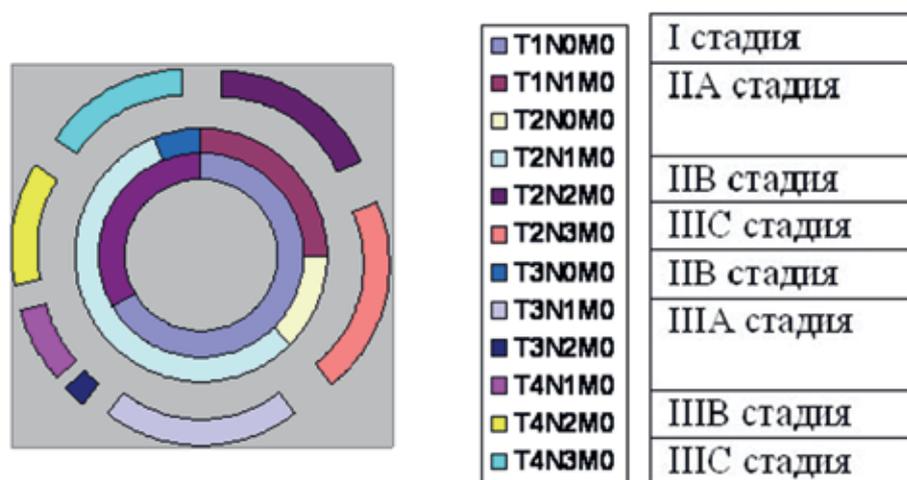


Рис. 1. Распределение пациенток по типам выполненной реконструктивно-пластической операции

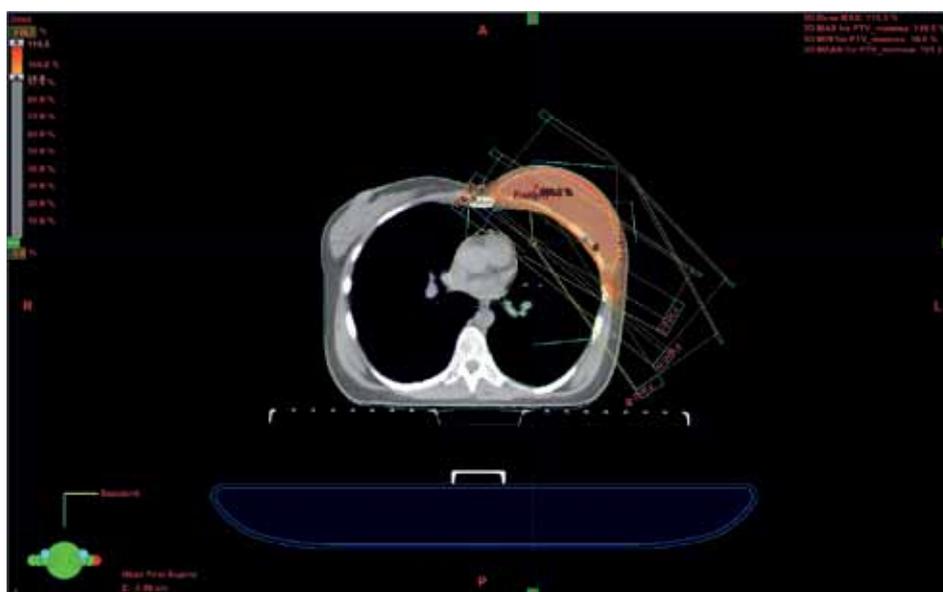


Рис. 2. Дозное распределение выбранного плана лечения пациентки с одномоментной реконструкцией левой молочной железы экспандером. В CTV входит реконструированная молочная железа и зоны регионарного лимфооттока. На данном срезе CTV выделен красным внутренним контуром. Оранжевым цветом выделен облучаемый объём, входящий в 95% изодозу

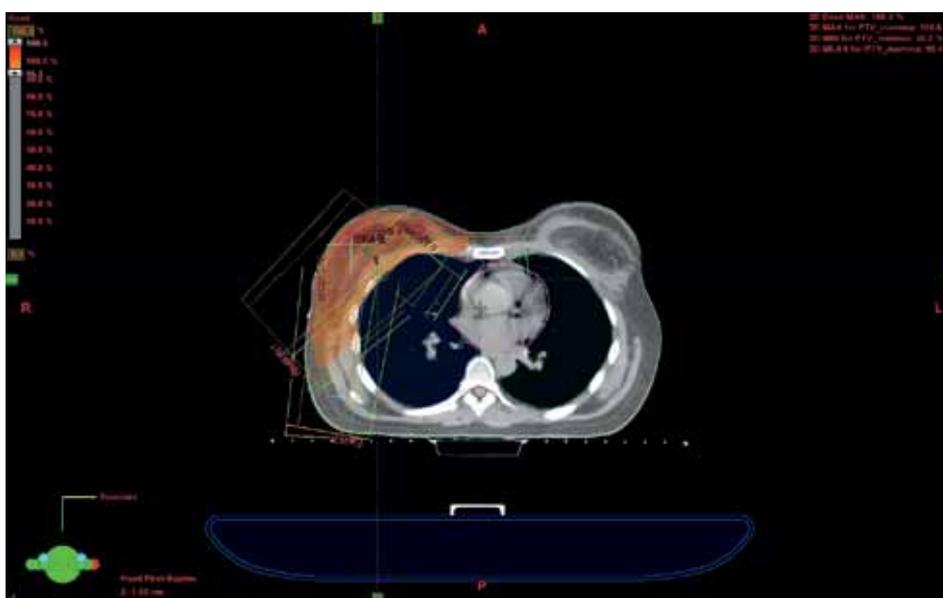


Рис. 3. Дозное распределение выбранного плана лечения пациентки с одномоментной реконструкцией правой молочной железы TRAM-лоскутом. В CTV входит реконструированная молочная железа и зоны регионарного лимфооттока. На данном срезе CTV выделен красным внутренним контуром. Оранжевым цветом выделен облучаемый объём, входящий в 95% изодозу

ные лимфатические узлы (2 пациентки), лёгкие (1 пациентка) и печень (1 пациентка). Две пациентки умерли из-за прогрессирования основного заболевания. Показатели общей двухлетней выживаемости составили 97%, выживаемости без прогрессирования заболевания – 90%.

В течение всего срока наблюдения 7 пациенткам (14%) был по плану проведен второй этап реконструкции – замена экспандера на постоянный имплант (3 пациентки) или TRAM-лоскут (4 пациентки). Осложнений при их проведении не отмечено.

Осложнения

У всех пациенток были отмечены ранние острые лучевые повреждения со стороны кожи I степени по RTOG/EORTC (эритема), у 9 (16%) – лучевая реакция со стороны слизистой глотки, которые были купированы симптоматическим лечением в течение двух недель после завершения лучевого лечения. Двум (7%) пациенткам потребовалось удаление импланта — одной по причине выраженной капсулярной контрактуры и одной по причине инфицирования ложа импланта. Помимо указанного случая, было выявлено ещё одно инфекционное осложнение, потребовавшее длительного противовоспалительного лечения, включавшего антибиотикотерапию (сначала пероральную, далее внутривенную), в результате чего реконструированную молочную железу удалось сохранить. Других случаев капсулярной контрактуры, потребовавшей оперативного вмешательства, отмечено не было. У всех остальных пациенток, которым была выполнена реконструктивная операция с применением экспандера, была отмечена капсулярная контрактура I типа или не отмечена вовсе. Из поздних лучевых реакций у 3 (5%) пациенток был выявлен клинически значимый лучевой плеврит, потребовавший терапии глюкокортикостероидными препаратами и антибиотиками, проведенной с положительным эффектом в виде исчезновения симптоматики и выявленного при КТ органов грудной клетки уменьшения очагов лучевого плеврита.

Дискуссия

Несмотря на то, что лучевая терапия является неотъемлемой интегральной частью комбинированного лечения больных раком молочной железы, большинство авторов сходятся во мнении, что доказательная база для стандартизации проведения лучевой терапии до или после реконструктивной операции на молочной железе на данный момент недостаточна [5, 7, 10, 11]. В современных стандартах лучевой терапии у боль-

ных раком молочной железы после проведения радикальной мастэктомии должны подвергаться только мягкие ткани передней грудной стенки при невовлечённых аксиллярных лимфатических узлах, размере опухоли более 5 см в диаметре и с чистыми краями резекции менее 1 мм. При вовлечённых краях резекции, поражённых аксиллярных лимфоузлах лучевому воздействию подвергаются мягкие ткани передней грудной стенки, шейно-над-подключичная область и парастернальные лимфатические узлы [12]. В современных руководствах лучевая терапия на область реконструированной молочной железы рассматривается как допустимая и, вместе с тем, необходимая. Так, в руководстве NCCN 2016 года (версия 2.2016) указывается, что в случае местнораспространённого процесса лучевая терапия должна проводиться безотносительно типа и сроков выполнения реконструктивной операции [12]. На симпозиуме St. Gallen 2015 года большинство экспертов сошлись во мнении, что после одномоментной реконструкции молочной железы в большинстве случаев необходимо включать в облучаемую область как молочную железу, так и регионарные лимфатические узлы [6]. Согласно руководству Американского Общества Пластических Хирургов, необходимость проведения лучевой терапии в адьювантном режиме не является противопоказанием к выполнению реконструктивной операции [8].

В литературе приводятся данные о том, что у больных раком молочной железы, прошедших этап реконструктивно-пластической операции, отмечаются случаи как локорегионарного рецидива, так и появления отдалённых метастазов после проведенного комплексного лечения, включавшего химиотерапию, оперативное лечение и лучевую терапию. Так, Но et al. получили 7-летний локорегионарный контроль равный 100%, но было отмечено два случая локального рецидива в срок, превышающий 7 лет. Семилетняя выживаемость без прогрессирования составила 81% (всего отдалённые метастазы были отмечены у 29 пациенток), семилетняя общая выживаемость – 93% [10]. В работе A. Carnevale и соавт. локорегионарный контроль достиг 96% при медиане прослеженности 19 месяцев (диапазон 1-39 мес) [5].

В изученной литературе имеется достаточно много сообщений, указывающих на достоверное увеличение частоты поздних серьёзных осложнений, вызванных использованием лучевой терапии в комплексном лечении больных. Наиболее значимым поздним лучевым повреждением является фиброз мягких тканей и подкожно-жировой клетчатки. Ретроспективное исследование, проведенное Ascherman et al., показало, что у больных, подвергнутых лучевой терапии, ослож-

нения развились у 40.7% пациентов, а в группе без лучевой терапии — у 16.7% ($p < 0.01$) [3].

При реконструкции экспандером наиболее частым осложнением комбинированного лечения является капсулярная контрактура – образование фиброзной оболочки вокруг имплантатов. Всего выделяют 4 степени капсулярной контрактуры, причём 1 и 2 степень не требуют хирургического лечения, а 3 и 4 являются достаточно выраженными и обычно являются показанием к капсулотомии или капсулоэктомии. Так, в работе A. Carnevale et al. из 29 пациенток с реконструкцией синтетическими материалами у 5 (17%) не было признаков капсулярной контрактуры, у 9 (65%) – контрактура 2 степени по Бекеру, у 3 (11%) – 3 степени, у двух (7%) – 4 степени [5]. Среди пациенток, описанных в статье Но et al., всего было отмечено 21 (17.1%) случай замены и 17 (13.3%) случаев удаления импланта у 35 (4,6%) пациенток, из них у 3 были как замена, так и удаление импланта, в срок от 3 нед. до 9 мес. после окончания лучевого лечения. Причинами замены импланта послужили инфицирование ложа, развитие капсулярной контрактуры IV степени по Беккеру. Причиной удаления импланта послужила его экструзия. При этом 2-летняя частота замены или потери импланта составила 8% и 17,1%, соответственно, а 7-летняя составила 9% и 13,1% соответственно. Авторы рассматривают негативные события, приведшие к замене или удалению импланта, как результат многофакторного воздействия, включающего как лучевое лечение, так и проведенную химиотерапию, гормонотерапию и характеристики самих пациенток (возраст, сопутствующие заболевания, курение) [10]. Mongilal et al. при многолетнем наблюдении 210 женщин с комбинированной пластикой выявили довольно большую частоту осложнений, возникших в срок 30 дней после операции. Было выявлено 46 случаев осложнений (21,9%), которые включали в себя некроз, инфицирование и гематомы, а в более поздние сроки указанные осложнения были отмечены ещё у 45 пациенток (26,2%). В основном возникновение вышеуказанных осложнений было связано с наличием импланта (капсулярная контрактура, инфицирование ложа импланта, смещение импланта) [11]. С другой стороны, Behranwala et al., сравнив группы пациенток, получавших лучевую терапию в адьювантном режиме и не получавшую её, установили, что образование капсулы было обнаружено как у 13 пациенток из 92 (14.1%), получавших лучевое лечение, так и у 17 пациенток из 44 (38.6%), которым не проводилась лучевая терапия. Хотя существуют данные, показывающие, что образование капсулы наблюдается в три раза чаще в облучённой области и возникает в более ранние

сроки, авторы отмечают, что в рамках их собственных наблюдений более чем у 60% пациенток капсула не развивается вовсе в течение 4 лет с момента проведения лучевой терапии, поэтому такой подход к лечению можно полагать безопасным. Авторы связывают полученные результаты лечения с тщательным отбором пациенток для одномоментной реконструктивно-пластической операции и использованием протеза определённого типа и необходимого размера, благодаря чему происходит ранняя адгезия импланта и тканей, что, в свою очередь, приводит к минимизации миграции импланта и отложения дефектного коллагена, ответственного за образование капсулы [4].

Заключение

Таким образом, все больные раком молочной железы, которым показано комплексное противоопухолевое лечение, включающее лучевую терапию и химиотерапию, должны получать его в полном объёме вне зависимости от варианта хирургического вмешательства, в том числе и реконструктивно-пластического. Важно помнить, что реконструктивно-пластическая операция направлена в первую очередь на эстетический эффект и не может быть и не должна быть препятствием к проведению лучевого лечения при показаниях к его выполнению в полном объёме вне зависимости от имеющейся в распоряжении радиологического отделения 2D или 3D технологии лучевого лечения. Использование новейших 3D и 4D технологий лучевой терапии позволяет уменьшить количество и выраженность негативных последствий комплексного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. — М., 2014.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2016.
3. Ascherman J.A., Hanasono M.M., Newman M.I. et al. Implant reconstruction in breast cancer patients treated with radiation therapy // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117. – P. 359-365.
4. Behranwala K.A., Dua R.S., Ross G.M. et al. The influence of radiotherapy on capsule formation and aesthetic outcome after immediate breast reconstruction using bi-dimensional anatomical expander implants // *JPRAS.* – 2006. – Vol. 59. – P. 1043-1051.
5. Carnevale A., Scaringi C. et al. Radiation therapy after breast reconstruction: outcomes, complications and patient satisfaction // *Radiol. Med.* – 2013. – Vol. 118 (7). – P. 1240-50.
6. Coates A.S., Winer E.P., Goldhirsch A. et al. Tailoring therapies — improving the management of early breast

- cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015 // *Ann. Oncol.* – 2015. – Vol. 26 (9).
7. Daisuke Ota, Atsushi Fukuuchi, Yoshiko Iwahira et al. Clinical Outcome of Reconstruction With Tissue Expanders for Patients With Breast Cancer and Mastectomy // *Clinical Breast Cancer.* – 2014. – Vol. 14. – № 5. – P. 339-345.
 8. Evidence-Based Clinical Practice Guideline: Breast Reconstruction with Expanders and Implants. — American Society of Plastic Surgeons, 2013.
 9. Harmeling J. Xavier, Casimir A.E. Kouwenberg, Eveline Bijlard et al. The effect of immediate breast reconstruction on the timing of adjuvant chemotherapy: a systematic review // *Breast Cancer Res Treat.* – 2015. – Vol. 153 (2). – P. 241–251.
 10. Ho A., Cordeiro P., Disa J. et al. Long-Term Outcomes in Breast Cancer Patients Undergoing Immediate 2-Stage Expander/Implant Reconstruction and Postmastectomy Radiation // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118. – P. 2552-2559.
 11. Monrighal E., Dauplat J., Gimbergues P. et al. Mastectomy with immediate breast reconstruction after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. A new option for patients with operable invasive breast cancer. Results of a 20 years single institution study // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2011. – Vol. 37(10). – P. 864-870.
 12. NCCN Guideline for breast cancer. Version 01.2016.
 13. Warren Matthew Rozen, Mark W. Ashton, G. Ian Taylor. Defining the Role for Autologous Breast Reconstruction After Mastectomy: Social and Oncologic Implications // *Clinical Breast Cancer.* – 2008. – Vol. 8. – № 2. – P. 134-142.
 14. Tsoi B., Ziolkowski N.I., Thoma A. et al. Systematic Review on the Patient-Reported Outcomes of Tissue-Expander/Implant vs Autologous Abdominal Tissue Breast Reconstruction in Postmastectomy Breast Cancer Patients // *J. Am. Coll. Surg.* – 2014. – Vol. 218. — Issue 5. – P. 1038–1048.

S.I. Tkachev^{1,2}, A.V. Nazarenko¹, E.V. Timoshkina¹, V.A. Sobolevsky¹, O.P. Trofimova¹, S.M. Ivanov¹, V.V. Glebovskaya¹, T.N. Borisova¹, V.A. Khailenko^{1,2}

Preliminary results of complex treatment of breast cancer patients including reconstructive-plastic surgery, chemotherapy and conformal radiotherapy

¹N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University
 Moscow

Preliminary results of complex treatment of 58 patients with I-IIIC breast cancer (T1-4N0-3M0) who underwent radical mastectomy with reconstruction of the breast in its various variants and conformal radiotherapy in adjuvant mode to the pectoral region and regional lymph drainage are presented in the article. A low incidence of complications from the reconstructed breast was noted: two (7%) cases of implant removal due to pronounced capsular contracture and in connection with infection of the implant bed. At the time of observation of patients from 11.5 to 158.9 months, median 18.6 months, in 3 (5%) patients clinically significant radiation pneumonitis was detected. The overall two-year survival was 97% and progression-free survival was 90%. In 6 (10%) patients distant metastases were detected, in 1 (2%) — recurrence of the disease in the area of postoperative scar. Thus reconstructive-plastic surgery can be an integral part of complex anti-tumor treatment including radiotherapy with direct indications to it in full volume and dose.

Key words: breast cancer, complex treatment, reconstructive-plastic surgery, chemotherapy, conformal radiotherapy

Поступила в редакцию 13.12.2016 г.

А.Д. Зикиряходжаев^{1,2,3}, Н.Н. Волченко¹, Э.К. Сарибекян¹, Е.А. Рассказова¹

Поражение сосково-ареолярного комплекса у больных раком молочной железы

¹ МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ,

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ,

³ Российский Университет Дружбы Народов (РУДН),
г. Москва

В статье представлены данные о поражении сосково-ареолярного комплекса при раке молочной железы, а именно, данные литературы и собственное исследование. В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2015-16 гг. у 101 больной РМЖ выполнено хирургическое лечение, разное по объему, но с обязательным удалением сосково-ареолярного комплекса (САК). Проанализированы зависимость поражения САК от гистологических видов рака молочной железы, от молекулярных подтипов, мультицентричности, локализации опухолевого узла в молочной железе. Наиболее значимой оказалась зависимость поражения САК от расстояния опухолевого узла до соска.

Ключевые слова: рак молочной железы, хирургическое лечение, поражение сосково-ареолярного комплекса

Введение

В лечении рака молочной железы (РМЖ) ведущим методом остается хирургический, особенно при начальных стадиях. РМЖ занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин в мире и в РФ. В 2014 г. РМЖ выявлен у 65088 женщин в РФ, что составляет 21,2% в структуре заболеваемости злокачественной патологии [1].

В последние годы отмечен рост органосохраняющих операций при РМЖ, что коррелирует с увеличением начальных стадий. Актуальными остаются также радикальные подкожные или кожесохраняющие мастэктомии с разными вариантами реконструкции. В большинстве случаев возможно сохранение сосково-ареолярного комплекса (САК), что позволяет получить отличные и хорошие косметические результаты. Следует учитывать, что в случае сохранения САК возможен рецидив в данной зоне, что соответственно ухудшает онкологические показатели. Поэтому вопрос о сохранении или удалении САК весьма актуален.

Так исследование М. D'Alonzo выявило в 14% поражение САК среди 100 пациенток, кото-

рым выполнена радикальная мастэктомия. Однофакторный анализ показал, что ассоциированы с вовлечением САК в опухолевый процесс — стадия заболевания, локализация опухолевого образования в центральных отделах, втяжение соска и расстояние от опухоли. Мультифакторный анализ показал, что только расстояние опухоли от соска можно рассматривать как фактор прогноза поражения соска [7].

В исследовании J.A. Billar (238 операций) вовлечение САК в опухолевый процесс выявлено в 16% случаев по данным планового патоморфологического исследования. Интересно, что среднее расстояние опухолевого узла от САК при вовлечении последнего в процесс по данным морфологического исследования составило 2 см, при отсутствии его поражения — 4,7 см [2].

K. Gulben et al. считает, что локализация опухоли, поражение лимфатических узлов, лимфоваскулярная инвазия являются наиболее значимыми факторами риска; у пациентов с 2, или 3 подобными факторами риск вовлечения САК в опухолевый процесс достигает 50%, по сравнению с 8% при только одном признаке [9].

J.J. Vyas et al. сообщает о том, что расстояние от опухоли до соска менее 2,5 см повышает риск вовлечения САК в опухолевый процесс [23]. Известно, что рецидивы в области САК развивались реже у пациентов с ранней стадией заболевания и при расстоянии опухоли от соска более 2 см [4].

В проспективном клиническом исследовании Z. Vljacic у 108 больных инвазивным РМЖ выполнено хирургическое лечение. По данным планового гистологического исследования поражение САК выявлено у 23,1% пациенток. В 4,6% случаев вовлечение САК в опухолевый процесс не было диагностировано до операции в ходе рутинного обследования, а также срочного интраоперационного морфологического исследования. Авторы рекомендуют сохранение САК при размере опухолевого узла <2,5 см, расстоянии от опухоли до соска >4 см, отсутствии поражения лимфатических уз-

лов регионарной клетчатки, лимфоваскулярной инвазии [21].

В случае сохранения САК необходимо проведение интраоперационного морфологического исследования ткани под соском, а при выявлении опухолевых клеток, необходимо изменить объем операции [6, 8, 23].

Размер, локализация опухоли и состояние лимфатических узлов – факторы, ассоциированные с поражением САК [5, 11, 19]. M. Lagios et al. согласны с этим утверждением для инвазивного рака молочной железы, но не при случаях DCIS [10].

Необходимо отметить, что всегда САК вовлекается в опухолевый процесс при раке Педжета, и, безусловно, сохранение САК невозможно [3, 13, 17].

J. Luttes et al. делают вывод, что мультицентричный и мультифокальный рост также ассоциированы с поражением САК [12]. Данный факт подтвержден также E.F. Brachtel et al. [3].

Учитывая небольшое число случаев вовлечения САК в опухолевый процесс, подкожная мастэктомия представляется в настоящее время онкологически безопасной операцией при соответствующем отборе пациентов [12, 14-17, 20-24]. При проведении планового гистологического исследования выявлено, что в большинстве случаев в опухолевый процесс вовлекается только сосок, а не ареола. В связи с этим R. Simmons et al. предлагают выполнять подкожную мастэктомию с сохранением ареолы и удалением соска [8]. Но для того, чтобы исключить наличие опухолевых клеток в зоне САК необходимо интраоперационное гистологическое исследование ретроареолярной зоны [5, 16].

Цель исследования. Изучить поражение сосково-ареолярного комплекса при инвазивном раке молочной железы.

Материалы и методы

В МНИОИ им. П.А. Герцена в 2015-16 гг. у 101 больной РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции), разное по объему, но с обязательным удалением сосково-ареолярного комплекса. У двух пациенток был диагностирован синхронный РМЖ и, соответственно, выполнена двухсторонняя радикальная мастэктомия.

Средний возраст больных составил 57,9 года (от 37 до 78 лет). На I этапе 70 больным выполнено хирургическое лечение, у 31 больной лечение начато с НАПХТ, во 2 этапе – хирургическое лечение. Объем хирургических вмешательств – радикальная мастэктомия у 72, кожносохранная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией у 20, радикальная резекция у 11 больных. Во всех 103 операциях выполнено удаление сосково-ареолярного комплекса.

Распределение больных в зависимости от стадии представлено в табл. 1. Стадирование проводили по Международной классификации TNM (7 издание, 2009).

Таблица 1. Распределение больных по стадиям

Стадия	pTNM	Абсолютное число больных	%
I	T1N0M0	18	17,5
IIA	T2N0M0	26	25,2
	T1N1M0	9	8,7
IIБ	T2N1M0	17	16,5
IIIA	T2N2M0	9	8,7
	T1N2M0	3	2,9
IIIB	T4N0-2M0	11	10,7
IIIC	T1-4N3M0	8	7,8
Рецидив РМЖ		2	2,0
Всего:		103*	100

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Локализация опухолевого узла в разных квадрантах молочной железы представлена в табл.2. Наиболее частая локализация опухолевого узла в верхне-наружном квадранте, что составило 32,0%.

Таблица 2. Локализация опухолевого узла по квадрантам молочной железы

Квадрант молочной железы	Абсолютное число больных	%
Верхне-наружный	33	32,0
граница нижних	8	7,8
центральный	12	11,6
граница внутренних	2	2,0
граница верхних	15	14,6
Нижне-внутренний	6	5,8
Нижне-наружный	11	10,7
граница наружных	10	9,7
Верхне-внутренний	6	5,8
Всего:	103*	100

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Гистологическая характеристика опухолевых узлов представлено в табл. 3.

Наиболее частым гистологическим вариантом РМЖ в исследовании был – инвазивный рак без признаков специфичности, инвазивный дольковый рак – на втором месте, что также соответствует данным литературы.

Таблица 3. Гистологическая характеристика РМЖ

Гистологическая структура	Абсолютное число больных	%
Инвазивный рак без признаков специфичности 2 ст.зл	29	28,1
Инвазивный рак без признаков специфичности 3 ст.зл	30	29,1
Инвазивный рак без признаков специфичности с лечебным патоморфозом	28	27,2
Инвазивный дольковый рак	8	7,8
Инвазивный дольковый рак с лечебным патоморфозом	2	2,0
Слизистый рак	3	2,9
Комбинированный (инвазивный без признаков специфичности рак +слизистый)	3	2,9
Всего	103*	100

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Таблица 4. Молекулярный подтип опухолевых узлов в молочной железе

Молекулярный подтип опухоли	Абсолютное число больных	%
Люминальный А	32	32,0
Люминальный В Her2 негативный	39	39,0
Тройной негативный тип	13	13,0
Her2 позитивный	7	7,0
Люминальный В Her2 позитивный	9	9,0
Всего	100*	100

* исследование было выполнено у 100 пациенток

Молекулярные подтипы опухолевых узлов представлены в табл. 4. Наиболее часто встречались люминальный А и В Her2 негативный — 71%.

Мультицентричность опухолевых узлов выявлена в 14 (13,6%) случаях. При этом в 8 случаях патоморфологически диагностированы 2 узла, в 3 случаях — три узла, в 1 случае — 4 узла, и в 2 случаях — 5 узлов.

Хирургическое лечение не всегда выполняют на первом этапе, что связано, во-первых, со стадией болезни, а во-вторых, с возможностью после неoadъювантной химиотерапии выполнения органосохраняющих операций.

Неoadъювантная ПХТ проведена 31 больной. Число курсов НАПХТ от 6 до 8.

В неoadъювантном режиме 7 пациенток получали также и таргетную терапию (трастузумабом).

В отделении патоморфологии при плановом исследовании удаленной молочной железы измеряли расстояние от опухолевого узла до соска линейкой и отмечали в патоморфологическом заключении. Обязательно микроскопически исследовали сосок и ареолу, вне зависимости от локализации и расстояния до опухолевого узла. Расстояние от опухоли до ареолы представлено в табл. 5.

Таблица 5. Расстояние от ареолы до опухолевого узла

Расстояние от соска до опухолевого узла, см	Абсолютное число больных	%
0-1	11	10,7
1,1-2	30	29,1
2,1-2,5	9	8,7
2,6-3	14	13,6
3,1-4	22	21,4
4,1-5	3	2,9
5,1-6	7	6,8
6,1-8	5	4,9
8,1-10	2	1,9
Всего	103*	100,0

*101 пациентка РМЖ (у 2 пациенток синхронный РМЖ) выполнено хирургическое лечение (103 операции)

Результаты

Поражение САК опухолевым процессом диагностировано в 19 случаях из 103, что составляет 18,5±3,9%. В 17 случаях диагностировано поражение протоков соска, в 2 случаях наличие опухолевых клеток выявлено только в области ареолы, а именно *in situ* в проекции подсосковой области.

Зависимость поражения САК от стадий РМЖ представлено в табл. 6.

Проанализирована зависимость поражения САК от стадии РМЖ, разница статистически достоверна, Хи-квадрат 3,919 ($p \leq 0,05$), коэффициент Пирсона 0,275, выявлена корреляция поражения САК с увеличением стадии.

Таблица 6. Распределение больных с поражением САК в зависимости от стадии рака молочной железы

Стадия	Поражение САК	
	Абсолютное число больных	%
I	3/17	17,6
IIA	3/35	8,6
IIB	4/17	23,5
IIIA	3/12	25,0
IIIB	3/11	27,3
IIIC	3/8	37,5

Мы проанализировали поражение САК в зависимости от локализации опухолевого узла. Так при локализации опухолевого узла в верхне-наружном квадранте в 7 наблюдениях из 33 (21,2±7,0%) выявлено поражение САК, в центральном квадранте в 4 из 12 (33,3±14,2%).

Таким образом, сохранять САК при локализации опухолевого узла в центральном квадранте нельзя — высок риск поражения.

Поражение САК в зависимости от гистологической формы опухоли представлено в табл. 7. Инвазивный дольковый рак часто ассоциирован с мультицентричностью, в нашем исследовании инвазивный дольковый рак диагностирован в 10 случаях, при этом процент поражения САК был выявлен в 30%, но небольшая группа не позволяет сделать выводы. При мультицентричном расположении опухолевых узлов, что диагностировано в 13,6%, в 2 случаях было поражение САК, относительный риск 0,748, ДИ (0,193-2,892).

Таблица 7. Поражение САК и гистологическая характеристика опухолевого узла

Гистологическая структура	Поражением САК	
	Абсолютное число больных	%
Инвазивный рак без признаков специфичности 2 ст.зл.	6/28	21,4
Инвазивный рак без признаков специфичности 3 ст.зл.	5/30	16,6
Инвазивный рак без признаков специфичности с лечебным патоморфозом	5/28	17,9
Инвазивный дольковый рак	2/8	25
Инвазивный дольковый рак с лечебным патоморфозом	1/2	50

Поражение САК при тройном негативном подтипе выявлено в 15,4%, при Her2 позитив-

ном в 14,3%, при люминальном А в 25%, при люминальном В в 21,0%. Статистически различия между Her2 позитивным и люминальными подтипами не выявлено (Хи-квадрат 0,254, $p > 0,05$, коэффициент Пирсона 0,081), между тройным негативным и люминальными не выявлено (Хи-квадрат 0,334, $p > 0,05$, коэффициент Пирсона 0,089).

Основная зависимость поражения САК связана с расстоянием опухолевого узла до соска (табл. 8). Статистически значимым явилось расстояние от соска до опухолевого узла $< 2,5$ см (критерий хи-квадрат 5,895, $p \leq 0,05$, коэффициент Пирсона 0,329).

Таблица 8. Поражение САК в зависимости от расстояния до опухолевого узла

Расстояние от соска до опухолевого узла, см	Поражение САК	
	Абсолютное число больных	%
0-1	4/11	36,4
1,1-2	10/30	33,3
2,1-2,5	9	-
2,6-3	2/14	14,3
3,1-4	2/22	9,1
4,1-5	3	-
5,1-6	7	-
6,1-8	1/5	20
8,1-10	2	-
Всего	19/103	18,5

Обсуждение результатов

1) Отсутствие клинических данных о поражении САК не может полностью исключить его поражение, что в свою очередь может привести к выбору неадекватного объема оперативного вмешательства;

2) расстояние $\leq 2,5$ см опухолевого узла от соска является показанием к его удалению (критерий хи-квадрат 5,895, $p \leq 0,05$, коэффициент Пирсона 0,329);

3) при локализации опухолевого узла в центральном квадранте необходимо удалять САК, так как в $33,3 \pm 13,6\%$ выявляется его поражение;

4) отмечается относительный риск поражения соска при мультицентричной форме роста.

ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). — М., 2016. — 250 с.
- Billar J.A., Dueck A.C., Gray R.J. et al. Preoperative predictors of nipple-areola complex involvement for patients undergoing mastectomy for breast cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18 (11). — P. 3123-3128. — doi: 10.1245/s10434-011-2008-5.

- Brachtel E.F., Rusby J.E., Michaelson J.S. et al. Occult nipple involvement in breast cancer: clinicopathologic findings in 316 consecutive mastectomy specimens // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — Vol. 27. — P. 4948-4954. — doi: 10.1200/JCO.2008.20.8785.
- Caruso F., Ferrara M., Castiglione G. et al. Nipple sparing subcutaneous mastectomy: sixty-six months follow-up // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2006. — Vol. 32. — P. 937-940. — doi: 10.1016/j.ejso.2006.05.013.
- Cense H.A., Rutgers E.J., Lopes Cardozo M. et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 2001. — Vol. 27. — P. 521-526. — doi: 10.1053/ejso.2001.1130.
- Crowe J.P., Jr Kim J.A., Yetman R. et al. Nipple-sparing mastectomy: technique and results of 54 procedures // *Arch Surg.* — 2004. — Vol. 139. — P. 148-150.
- D'Alonzo M.1., Martincich L., Biglia N. et al. Clinical and radiological predictors of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients // *R. Eur. J. Cancer.* — 2012. — Vol. 48 (15). — P. 2311-2318. — doi: 10.1016/j.ejca.2012.04.017.
- Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 238. — P. 120-127.
- Gulben K., Yildirim E., Berberoglu U. Prediction of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients // *Neoplasma.* — 2009. — Vol. 56. — P. 72-75. — doi: 10.4149/neo_2009_01_72.
- Jensen J.A., Orringer J.S., Giuliano A.E. Nipple-sparing mastectomy in 99 patients with a mean follow-up of 5 years // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — Vol. 18. — P. 1665-1670. — doi: 10.1245/s10434-010-1475-4.
- Laronga C., Kemp B., Johnston D. et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy // *Ann. Surg. Oncol.* — 1999. — Vol. 6. — P. 609-613. — doi: 10.1007/s10434-999-0609-z.
- Luttges J., Kalbfleisch H., Prinz P. Nipple involvement and multicentricity in breast cancer. A study on whole organ sections // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 1987. — Vol. 113. — P. 481-487. — doi: 10.1007/BF00390043.
- Menon R.S., Geel A.N. Cancer of the breast with nipple involvement // *Br. J. Cancer.* — 1989. — Vol. 59. — P. 81-84. — doi: 10.1038/bjc.1989.15.
- Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R. et al. Nipple sparing mastectomy with nipple areola intraoperative radiotherapy: one thousand and one cases of a five years experience at the European institute of oncology of Milan (EIO) // *Breast Cancer Res Treat.* — 2009. — Vol. 117. — P. 333-338. — doi: 10.1007/s10549-008-0304-y.
- Rusby J.E., Smith B.L., Gui G.P. Nipple-sparing mastectomy // *Br. J. Surg.* — 2010. — Vol. 97. — P. 305-316. — doi: 10.1002/bjs.6970.
- Sacchini V., Pinotti J.A., Barros A.C. et al. Nipple-sparing mastectomy for breast cancer and risk reduction: oncologic or technical problem? // *J. Am. Coll. Surg.* — 2006. — Vol. 203. — P. 704-714. — doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.07.015.
- Schecter A.K., Freeman M.B., Giri D. et al. Applicability of the nipple-areola complex-sparing mastectomy: a prediction model using mammography to estimate risk of nipple-areola complex involvement in breast cancer patients // *Ann. Plast. Surg.* — 2006. — Vol. 56 (5). — P. 498-504. — discussion 504.

18. Simmons R.M., Brennan M., Christos P. et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 165–168. — doi: 10.1007/BF02557369.
19. Stoller A.J., Sullivan S.K., Dellacroce F.J. Technical considerations in nipple-sparing mastectomy: 82 consecutive cases without necrosis // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 1341–1347. — doi: 10.1245/s10434-007-9753-5.
20. Verma G.R., Kumar A., Joshi K. Nipple involvement in peripheral breast carcinoma: a prospective study // *Indian J. Cancer.* – 1997. – Vol. 34. – P. 1–5.
21. Vlajic Z., Zic R., Stanec S. et al. Nipple-areola complex preservation: predictive factors of neoplastic nipple-areola complex invasion // *Ann. Plast. Surg.* – 2005. – Vol. 55 (3). – P. 240–244.
22. Voltura A.M., Tsangaris T.N., Rosson G.D. et al. Nipple-sparing mastectomy: critical assessment of 51 procedures and implications for selection criteria // *Ann. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 3396–3401.
23. Vyas J.J., Chinoy R.F., Vaidya J.S. Prediction of nipple and areola involvement in breast cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 1998. – Vol. 24. – P. 15–16. — doi: 10.1016/S0748-7983(98)80117-0.
24. Wertheim U., Ozzello L. Neoplastic involvement of nipple and skin flap in carcinoma of the breast // *Am. J. Surg. Pathol.* – 1980. – Vol. 4. – P. 543–549. — doi: 10.1097/00000478-198012000-00005.

*A.D. Zikiryakhodzhaev^{1,2,3}, N.N. Volchenko¹,
E.K. Saribekyan¹, E.A. Rasskazova¹*

Lesion of the nipple-areola complex in patients with breast cancer

¹P.A. Herzen Moscow Oncological Research Center – branch of National Medical Research Radiological Center

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
³RUDN University
Moscow

The article presents data about the lesion of the nipple-areola complex in breast cancer. In 2015-2016 surgical treatment was performed in 101 breast cancer patients, different in size but with the mandatory removal of the nipple-areola complex. There are analyzed the dependence of the lesion of the nipple-areola complex from histological types of breast cancer, molecular subtypes, multicentricity, the location of tumor in the breast. The most significant criterion was the dependence of the lesion of the nipple-areola complex from the distance between tumor node and the nipple.

Key words: breast cancer, surgical treatment, lesion of the nipple-areola complex

Поступила в редакцию 15.03.2017 г.

А.Х. Исмагилов¹, И.Ф. Камалетдинов², З.А. Афанасьева¹

Применение оригинального метода восстановления инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы

¹Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
²ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ,
г. Казань

Инфрамаммарная складка (ИМС) является важным компонентом привлекательного и нормального внешнего вида груди и немаловажной структурой, влияющей на получение оптимального эстетического результата при ее аугментации и реконструкции. В случае отсутствия ИМС, во время реконструкции молочной железы, необходимо ее восстановление, что позволяет добиться результата, близкого к естественному виду груди. Существующие методы формирования ИМС, наряду со своими преимуществами, обладают некоторыми недостатками, наиболее частыми из которых являются малая проекция, плохо формируемое состояние птоза, умбиликации в проекции наложенных швов, наличие дополнительных рубцов при применении наружного доступа, в результате чего нельзя с уверенностью склониться к выбору определенного способа ее восстановления. Учитывая определенные недостатки существующих методов восстановления ИМС, проф. Исмагиловым А.Х. с соавт. был разработан новый метод формирования ИМС с применением заднего листка капсулы эндопротеза. В этой статье представлен опыт применения оригинальной техники за 4 года.

Ключевые слова: инфрамаммарная складка, реконструкция молочной железы, торакомаммарный угол, реконструкция инфрамаммарной складки

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующую позицию в структуре онкологической заболеваемости женского населения. В лечении данного заболевания применяется комплексный подход, при этом хирургический этап, в большинстве случаев поражения молочной железы раком, является основным [10]. В современной хирургии рака груди, при наличии соответствующих показаний, все больше применяются органосохранные и онкопластические операции, при этом достаточно большой группе пациентов необходимо выполнение радикальной мастэктомии. Удаление груди приводит к возникновению психологических нарушений у 96,1% пациенток

[1], и единственным эффективным методом реабилитации данной категории пациентов является реконструкция груди, в результате которой восстанавливается форма органа и устраняется асимметрия тела. Целью реконструкции является восстановление молочной железы не только по объему соответствующей контралатеральной груди, но, что более необходимо, реконструировать максимально симметричную форму, учитывая конституциональные особенности и возрастные изменения в виде птозирования здоровой молочной железы. Таким образом, перед хирургом ставится задача реконструкции естественного вида груди, который максимально соответствует представлению «нормальная грудь» [14].

Согласно работам Bloondel et al. [4], под определением «нормальная грудь» понимается сбалансированная комбинация 3 составляющих элементов: пятно молочной железы, в состав которой входит инфрамаммарная складка (ИМС), конус груди и кожный конверт с сосково-ареолярным комплексом (САК). Только реконструкция всех составляющих элементов «нормальной груди» позволяет получить естественную форму молочной железы, в то время как отсутствие хотя бы одного элемента приводит к неудовлетворительному эстетическому результату. Пятном молочной железы, в случае реконструкции, является карман эндопротеза, одним из ключевых элементов которого является ИМС, которая играет значительную роль в образовании и поддержании формы молочной железы [2]. В случае ее слабой выраженности или при отсутствии складки, наблюдается асимметрия с контралатеральной грудью или диспозиция всех составляющих элементов молочной железы, включая влияние на контуры верхнего и нижнего полюсов и их взаимоположение на грудной стенке [2, 7]. Поэтому, в случае отсутствия ИМС, ее восстановление становится обязательным этапом реконструкции груди, такой же как, например, реконструкция САК или применение симметризирующих операций на контралатеральной груди.

ИМС является одной из самых сложных структур для восстановления во время реконструкции груди, и, тем не менее, именно эта

структура в большей степени определяет оптимальный эстетический результат реконструкции [6]. Первые попытки реконструкции ИМС проводились через наружный доступ [5, 9, 13], однако они не нашли популярности среди хирургов в результате наличия дополнительного рубца. В дальнейшем были разработаны методы восстановления складки с применением «внутреннего» доступа [3, 7, 11, 12, 15, 16], которые, наряду со своими преимуществами, обладают определенными недостатками, наиболее частыми из которых являются: неровность контуров складки, умбиликации на коже [3, 12, 16], маленькая проекция, отсутствие возможности сформировать необходимый уровень птоза [8, 12, 15].

Учитывая вышеназванные недостатки существующих методов формирования складки проф. Исмагиловым А.Х. с соавт. был разработан новый метод восстановления ИМС с применением заднего листка капсулы эндопротеза. По разработанному методу получен патент № 2567790 «Способ формирования инфрамаммарной складки при двухэтапной реконструкции молочной железы», зарегистрированный в Государственном реестре изобретений РФ 12 октября 2015 г.

С целью объективно оценить результаты формирования ИМС, нами проведено сравнение разработанного метода и способов, предложенных М. Nava и В. Seckel, как наиболее популярных среди существующих.

Материалы и методы

В ходе исследования, с октября 2014 г. по декабрь 2016 г., 81 пациенту проведена реконструкция молочной железы с формированием ИМС на этапе замены экспандера на постоянный имплант, выполненных в отделении маммологии РКОД МЗ РТ. Средний возраст пациенток — 38 лет (18-58). В исследование были включены пациенты с отсутствием ИМС после радикальной мастэктомии и находящиеся на этапе двухэтапной реконструкции молочной железы, проинформированные о ходе предстоящей операции и давшие на это добровольное информированное согласие.

Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от метода, применяемого для восстановления ИМС. 12 (14,8%) пациентам реконструкция ИМС осуществлялась с применением методики, описанной В. Seckel [3] (рис.1). На этапе замены экспандера, после его извлечения, производят удаление переднего листка капсулы. Затем осуществляют диссекцию и мобилизацию мягких тканей, начиная от пятого или шестого ребра на 8-10 см книзу в направлении реберной дуги. Далее накладывают фиксирующие швы между внутренней поверхностью глубоких слоев кожи торако-эпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке формируемой ИМС, и надкостницей пятого-шестого ребер.

32 (39,5%) пациентам реконструкция ИМС осуществлялась с применением методики, предложенной М. Nava [8] (рис.2). При которой предполагаемая линия ИМС маркируется иголками, по ходу которых рассекается капсула эндопротеза перпендикулярно коже. Ткани рассекаются до

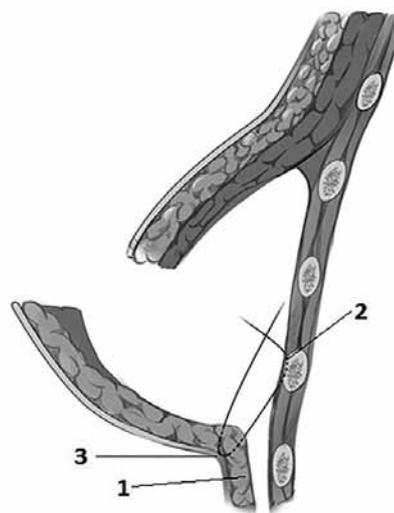


Рис. 1. Метод Seckel
1 — мобилизованный торако-эпигастральный лоскут; 2 — Надкостница пятого или шестого ребра; 3 — швы на внутренней поверхности глубоких слоев кожи торако-эпигастрального лоскута на уровне, соответствующем предоперационной разметке формируемой инфрамаммарной складки

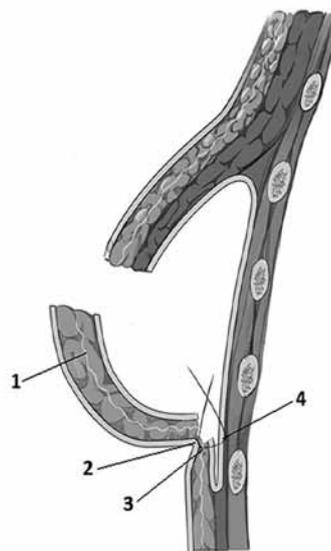


Рис. 2. Метод Nava
1 — поверхностная фасция (фасция Скарпа); 2 — место рассечения капсулы эндопротеза и глуболежащих мягких тканей до поверхностной фасции, производится согласно предоперационной разметке новой ИМС; 3 — нижний свободный край поверхностной фасции; 4 — место подшивания поверхностной фасции к заднему листку капсулы эндопротеза на уровне новой ИМС

поверхностной фасции, которая пересекается на всем протяжении будущей складки. Нижний свободный край поверхностной фасции или переднего листка капсулы эндопротеза подшивается к грудной клетке на предполагаемом уровне новой ИМС.

37 (45,7%) пациентам реконструкция ИМС осуществлялась с применением методики, разработанной проф. Исмагиловым А.Х. с соавт. Предоперационная разметка производится в вертикальном положении пациента (рис. 3). Расположение новой ИМС определяется проведением горизонтальной линии от медиальной границы ИМС контралатеральной молочной железы к медиальной границе кармана эндопротеза.

После иссечения послеоперационного рубца в пределах предоперационной разметки, удаляется экспандер. Далее производится удаление переднего листка капсулы эндопротеза полностью, за исключением нижней порции шириной 2 см. После этого устанавливаются иголки (мы предпочитаем использовать венозные катетеры) в местах пересечения линии новой ИМС и медиальной и латеральной границы кармана эндопротеза. От одной иголки к другой производится горизонтальная диссекция заднего листка капсулы, при этом горизонтальная линия находится на 1-2 см выше нижней переходной складки кармана эндопротеза (рис. 4).

Под надсеченным задним листком проводится диссекция и мобилизация мягких тканей на 8-10 см в направлении реберной дуги, для формирования мобильного торако-эпигастрального лоскута (рис. 5).

Далее производится тракция мобилизованного свободного края заднего листка капсулы кверху, до уровня, где начинает визуализироваться новая ИМС (рис. 6).

На этом уровне производится фиксация заднего листка капсулы к подлежащим тканям узловыми швами, не расщипывающимся шовным материалом, имплант устанавливается над этим слоем в сформированный карман (рис. 7).

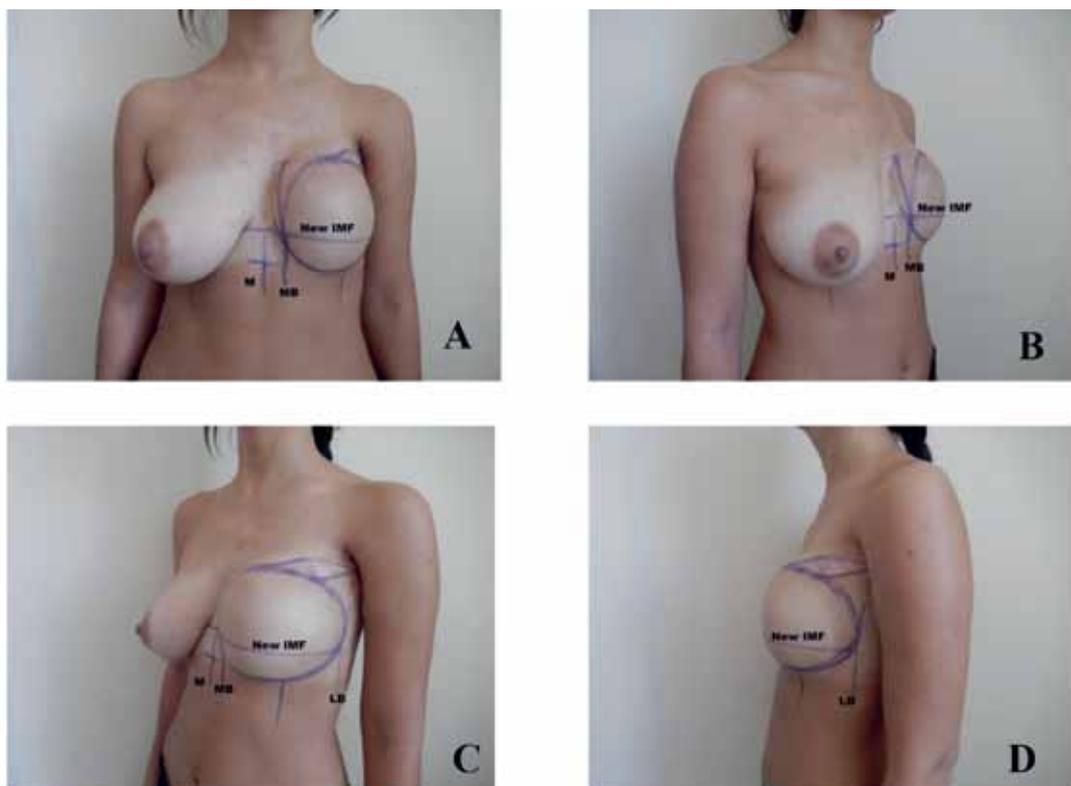


Рис. 3. Предоперационная разметка пациента
(А) – фас; (В) – правый полупрофиль; (С) – левый полупрофиль; (D) – профиль.
М – срединная линия, MB – медиальная граница кармана эндопротеза, LB – латеральная граница кармана эндопротеза, New IMF – уровень новой ИМС

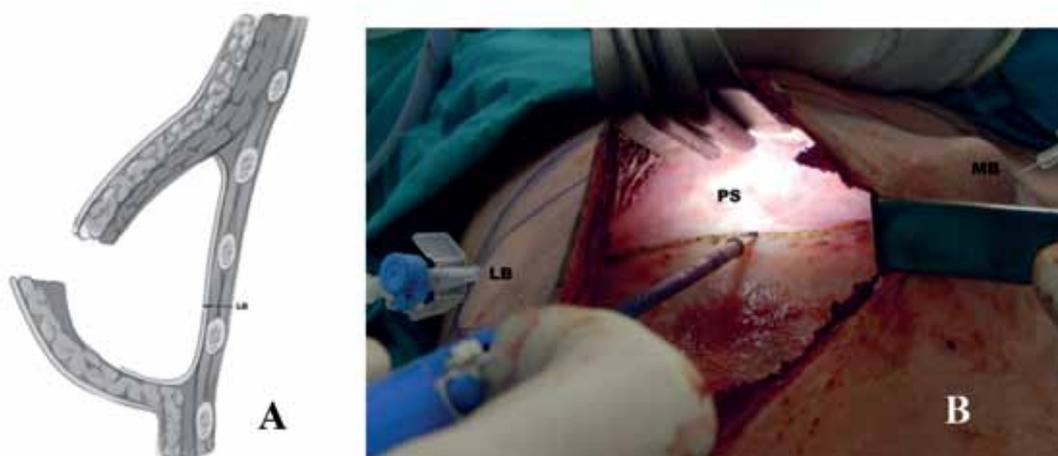


Рис. 4. Надсечение заднего листка капсулы эндопротеза
(А) Схематическое изображение кармана эндопротеза после удаления экспандера и переднего листка капсулы. LD — пунктиром изображен уровень надсечения заднего листка;
(В) Надсечение заднего листка капсулы эндопротеза (PS), параллельно предоперационной разметке от медиального (MB) к латеральному краю (LB) кармана эндопротеза

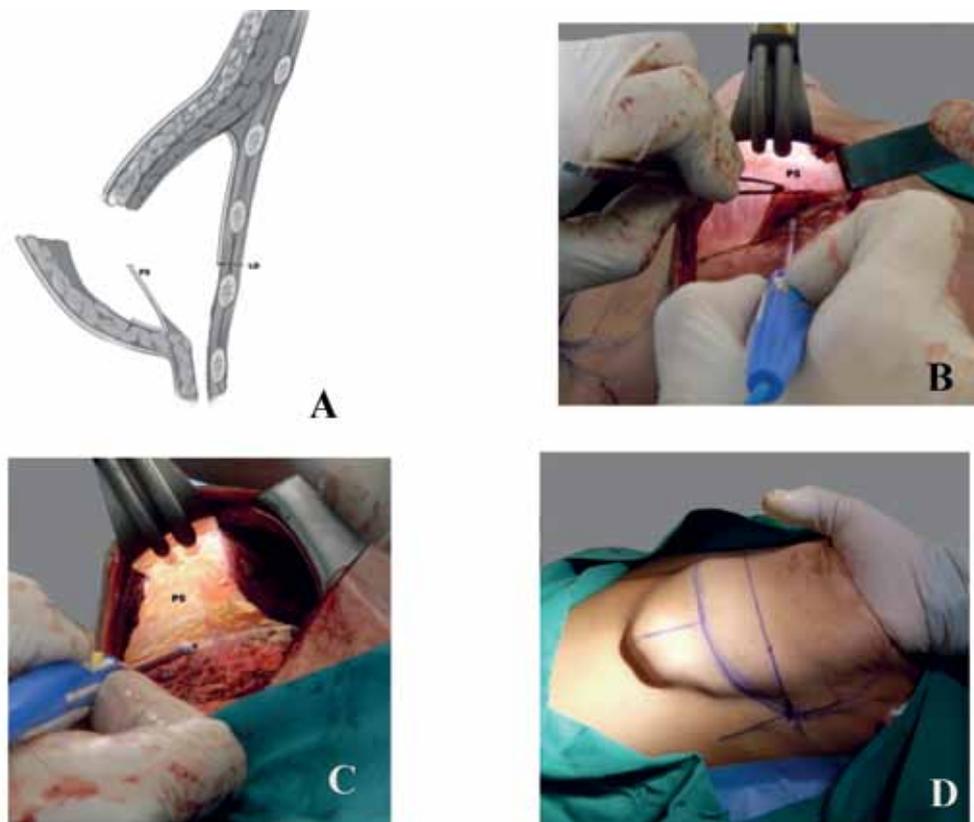


Рис. 5. Мобилизация торако-эпигастрального лоскута

- (A) Схематичное изображение мобилизации торако-эпигастрального лоскута, PS – задний листок капсулы, LD – уровень диссекции; (B) Приподнимание надсеченного PS – заднего листка капсулы и начало его мобилизации книзу; (C) Окончание диссекции, PS – задний листок капсулы мобилизован и сформирован торако-эпигастральный лоскут, вид изнутри. (D) Окончание мобилизации торако-эпигастрального лоскута, вид снаружи

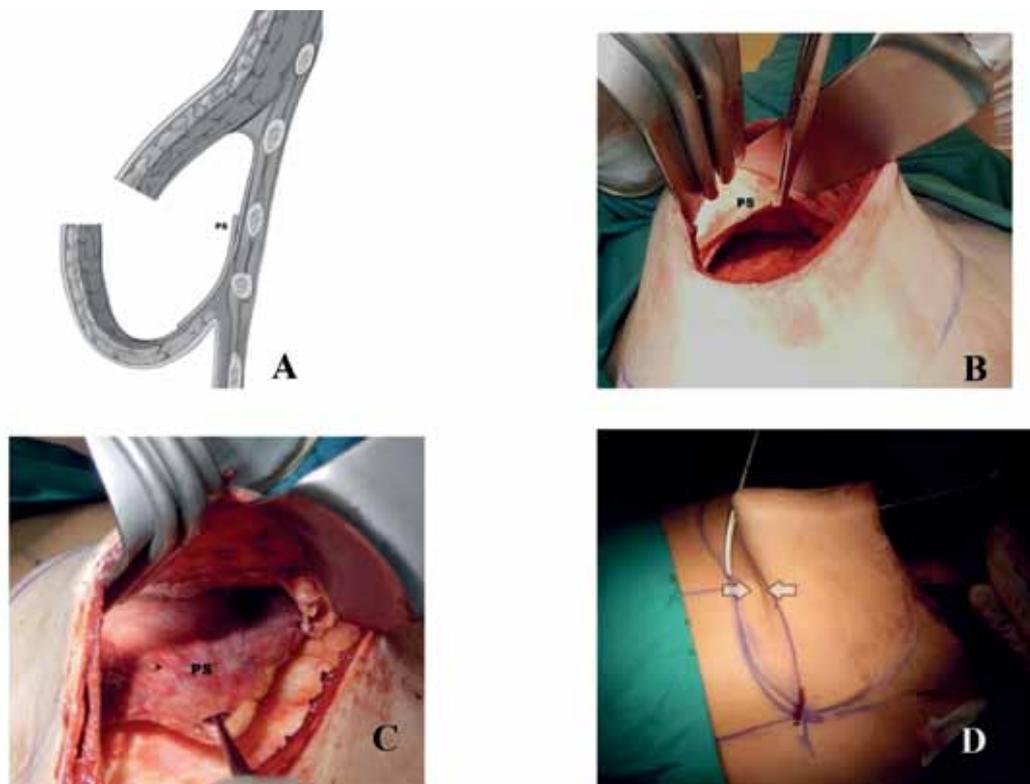


Рис. 6. Тракция мобилизованного торако-эпигастрального лоскута кверху

- (A) Схематичное изображение тракции мобилизованного PS – заднего листка капсулы кверху, до уровня новой ИМС. (B), (C) Тракция за верхний край мобилизованного заднего листка капсулы (PS) кверху, вид изнутри. (D) Тракция мобилизованного заднего листка капсулы кверху, вид снаружи, наблюдается наличие складки на уровне предоперационной разметки

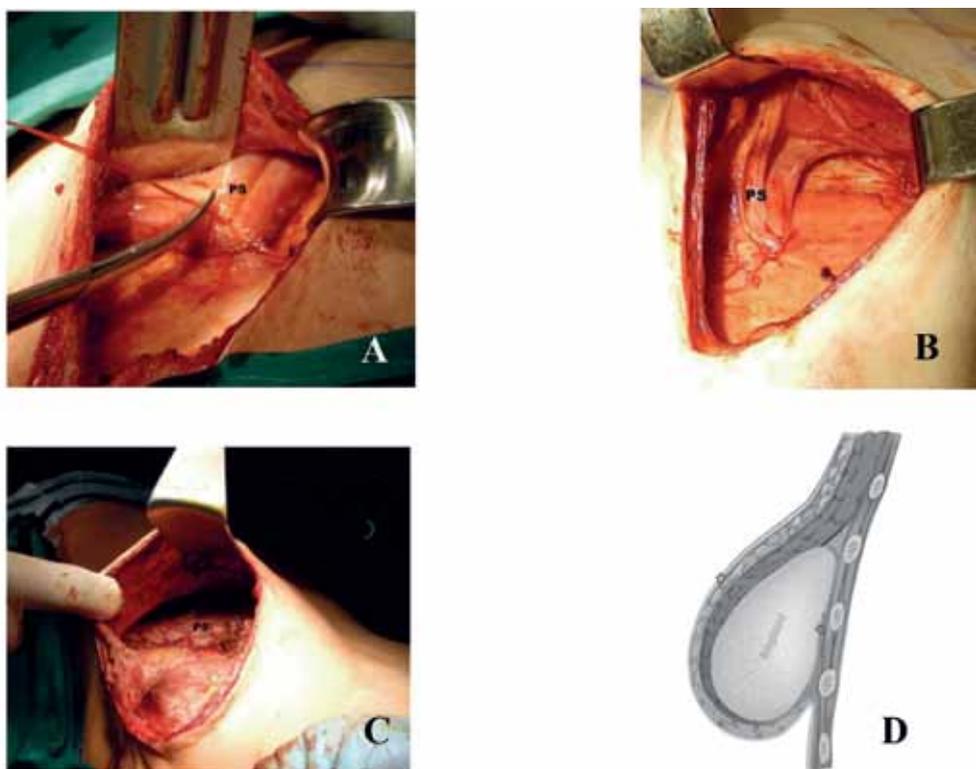


Рис. 7. Завершение формирования инфрамаммарной складки
 (А) Начало фиксации верхней части мобилизованного заднего листка (PS) к тканям грудной клетке узловыми швами не рассасывающимся шовным материалом;
 (В) Частично фиксированный мобилизованный задний листок капсулы (PS) к тканям грудной клетки;
 (С) Окончательный вид фиксированного заднего листка капсулы эндопротеза (PS);
 (D) Схематичное изображение реконструированной груди со сформированной ИМС, после установки постоянного импланта

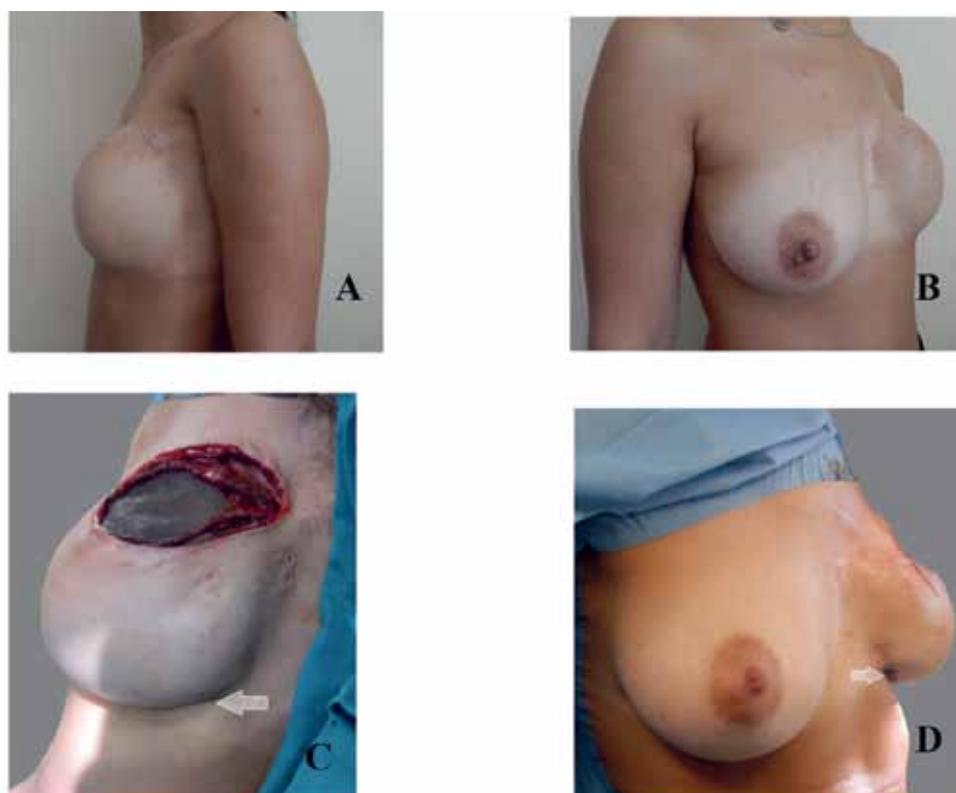


Рис. 8. Пациентка 34 лет до операции по замене экспандера на имплант и на операционном столе.
 (А) Реконструированная левая молочная железа до замены экспандера на имплант, вид профиль; (В) Реконструированная левая молочная железа до замены экспандера на имплант, вид 45°; (С) Реконструированная левая молочная железа после замены экспандера на имплант, стрелкой указана сформированная ИМС, вид профиль;
 (D) Реконструированная левая молочная железа после замены экспандера на имплант, стрелкой указана сформированная ИМС, вид 45°

Использование «внутреннего» доступа для реконструкции складки, позволяет избежать дополнительных рубцов в области реконструируемой молочной железы. Применение заднего листка капсулы эндопротеза как подвешивающей связки ИМС, в комбинации с использованием мобилизованного торако-абдоминального лоскута, позволяет сформировать острый торако-маммарный угол (<math><90^\circ</math>), а в результате дистантного наложения фиксирующих швов умбиликации в области складки отсутствуют (рис. 8).

Стабильность эстетического результата замерялась измерением расстояния от ИМС до нижней части нижнего полюса реконструированной груди, и замерах торако-маммарного угла (угол между грудной стенкой и **нижним полюсом** груди с вершиной в ИМС). Измерения производились без применения давления на кожу по срединно-ключичной линии.

С целью оценки качества жизни пациентов до и после операции по реконструкции молочной железы с формированием ИМС применялся опросник качества жизни Breast Q [17]. Оценка результатов производилась по следующим шкалам:

- **Psychosocial Well-being:** Эта шкала оценивает психосоциальное благополучие в отношении целостности тела (например, принятие тела; привлекательность), чувство уверенности женщины в обществе, эмоциональное здоровье и чувство собственной привлекательности.
- **Sexual Well-being:** Эта шкала оценивает сексуальное благополучие в отношении чувства сексуальной привлекательности в одежде и без нее, сексуальной уверенности, а также насколько комфортно и непринужденно чувствует себя женщина во время сексуальной активности
- **Physical Well-being Chest:** Эта шкала оценивает физические проблемы, такие как боль (например, шеи, спины, плеч, руки, ребра) и проблемы в области груди (например, чувство «стеснения» в груди, чувство тяжести, боль). Другие состояния ограничивающие активности женщины и вызывающие проблемы со сном из-за дискомфорта.
- **Satisfaction with Breasts:** Эта шкала оценивает целостность тела с точки зрения удовлетворенности женщины своей грудью в частности насколько комфортно ношение бюстгалтера и насколько удовлетворена женщина своей грудью в одежде и без нее. Оценивает удовлетворенность женщины формой груди (размер, симметрия, мягкость) и то, как молочные железы выглядят в белье. Так же оценивается сам имплант (например, наличие рибблинга, плотность и расположение импланта).
- **Satisfaction with Outcome:** Эта шкала измеряет общую оценку женщины результатов реконструкции груди. В том числе, были ли соблюдены ожидания женщины в отношении эстетического результата и то, как операция повлияла на ее жизнь, а также удовлетворение решением о проведении операции.

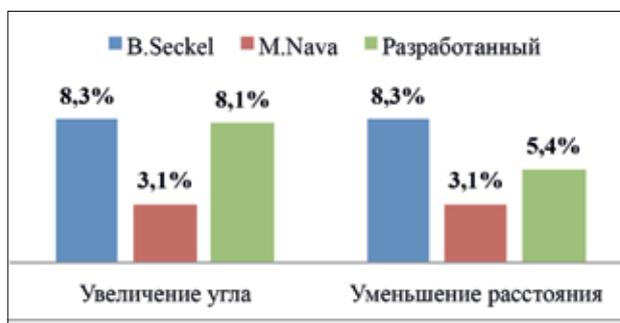
Результаты

Каких либо серьезных осложнений в виде раневых инфекций, некрозов, «потери» импланта и других, ассоциированных с применением методов формирования ИМС, не наблюдалось.

При измерении торако-маммарного угла выявлено его увеличение, т.е. торако-маммарный угол становился более тупым, у 3 (8,1%) пациентов в группе разработанного метода, у 1

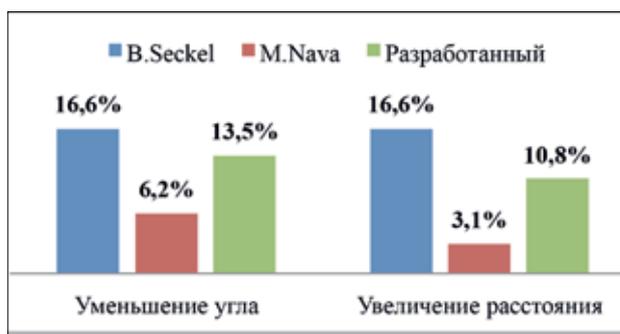
(3,1%) – в группе метода M.Nava, у 1 (8,3%) – в группе B.Seckel (табл. 1). Эти изменения наблюдались в течение полугода с момента проведения операции, после чего выявлена их стабилизация. Данные осложнения были связаны с избыточным компрессионным действием стандартного послеоперационного белья и с длительным его ношением. С этой же причиной мы связываем уменьшение расстояния от ИМС до нижнего полюса у 2 (5,4%) пациентов в группе разработанного метода, у 1 (3,1%) – в группе метода M.Nava, у 1 (8,3%) – в группе B. Seckel.

Таблица 1.



Уменьшение торако-маммарного угла, т.е. он становился более острым, наблюдалось у 5 (13,5%) пациентов в группе разработанного метода, у 2 (6,2%) – в группе метода M.Nava, у 2 (16,6%) – в группе B.Seckel. Увеличение расстояния от ИМС до нижнего полюса наблюдалось у 4 (10,8%) пациентов в группе разработанного метода, у 1 (3,1%) – в группе метода M.Nava, у 2 (16,6%) – в группе B.Seckel (таб.2). Оба последних наблюдения были ассоциированы с небольшим птозом реконструированной груди относительно складки.

Таблица 2.



Таким образом, в случае применения методики предложенной M.Nava, сформированная ИМС обладает более стабильным результатом, в сравнении со способами, предложенными B.Seckel и А.Х. Исмагиловым. Однако элементы птоза здоровой груди присутствуют у большинства женщин и при этом усугубляются с возрастом, поэтому птозирование реконструированной груди относительно складки в большей степе-

ни имитирует здоровую молочную железу. У 3 (25%) пациенток в группе способа V.Seckel наблюдались умбиликации на коже в проекции наложенных швов, чего не было в остальных группах. Наполненность и контурируемость нижнего полюса в группах разработанного метода и способа V.Seckel была выраженной, в сравнении с группой метода M.Nava, за счет формирования складки с острым торако-маммарным углом (<90°).

При оценке качества жизни пациентов до и после операции по замене экспандера на постоянный имплант с одновременным формированием ИМС наблюдается достоверное ее улучшение во всех группах по шкалам психосоциального и сексуального благополучия, и удовлетворенностью реконструированной грудью (p<0,05) (табл. 3). Однако по шкале физического благополучия достоверной разницы до и после оперативного вмешательства не наблюдается (p>0,05), что говорит о том, что операция по замене экспандера на имплант с одновременным формированием ИМС, как с применением разработанного метода, так и с использованием сравниваемых способов, не ухудшает физическую активность женщин и не добавляет болевых или дискомфортных ощущений в груди.

Оценивая качество жизни пациентов в группах разработанного метода и альтернативных способов формирования ИМС достоверной разницы по шкалам Psychosocial Well-being (психосоциальное благополучие), Sexual Well-being (сексуальное благополучие), Physical Well-being Chest (физическое благополучие в отношении молочной железы) не наблюдается (p>0,05). По шкале Satisfaction with Breasts (удовлетворен-

ность реконструированной грудью) результаты в группе разработанного метода были достоверно лучше, чем в группе альтернативных способов формирования ИМС (p<0,05).

По шкале Satisfaction with Outcome (удовлетворенность результатом реконструкции в общем) результат в группе разработанного метода был несколько выше (91,7), чем в группе альтернативных способов (87,6).

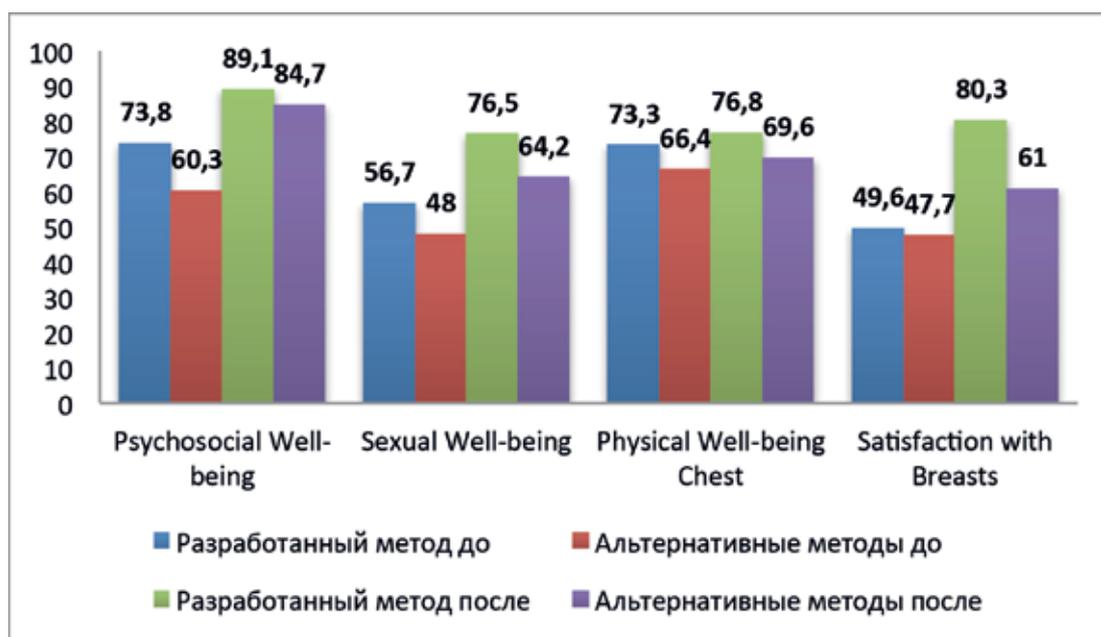
Выводы

ИМС является важным компонентом эстетического восприятия женской груди, и без ее реконструкции, в случае разрушения этой анатомической структуры во время мастэктомии, невозможно достигнуть приемлемой симметрии с контралатеральной грудью. Этап формирования ИМС должен быть обязательным компонентом реконструктивной операции, без выполнения которой реконструкция не может считаться завершенной. Использование разработанного метода восстановления ИМС улучшает эстетические результаты реконструкции груди, позволяя добиться большей симметрии с контралатеральной грудью за счет создания складки с острым торако-маммарным углом (<90°), в результате формируется наполненный и контурируемый нижний полюс, который нависает над ИМС, что создает эффект натуральногоптоза молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев С.А., Восстановительная хирургия как компонент комплексного лечения онкологического больного. – Дисс... на соиск. ученой степени докт.мед. наук. — г. Челябинск, 2002. — с. 505.

Таблица 3.



2. Achuh F., Cericatto R., Bittelbrunn A. et al. Inframammary fold reconstruction // *Oncoplastic and Reconstructive Breast Surgery*. — Springer. — 2013. — с. 325-330.
3. Bayati S., Seckel B. Inframammary crease ligament // *Plastic Reconstr Surg.* — 1995. — № 3(295). — с. 501-508.
4. Blondeel P., Hijawi J., Depypere H. et al. Shaping the breast in aesthetic and reconstructive breast surgery: an easy three-step principle // *Plast. Reconstr. Surg.* — 2009. — Vol. 123. — № 2. — P. 455-462.
5. Bostwick J. *Finishing Touches. Plastic and Reconstructive Breast Surgery* // St. Louis, Quality Medical Publishing. — 1990. — p. 1126.
6. Brooke R., Seckel, Shawkat A. Sati, W. Thomas McClellan. The Inframammary Crease. In: *Breast augmentation, principles and practice* // Springer. — 2009. — P. 51-55.
7. Hammond D.C. «Chapter 4. Breast augmentation». In: *Atlas of Aesthetic Breast Surgery*. // SAUNDERS. — 2009. — p. 221.
8. Nava M., Quattrone P., Riggio E. Focus on the breast fascial system: a new approach for the inframammary fold reconstruction // *Plastic and Reconstructive Surgery*. — 1998. — Vol. 102. — № 4. — P. 1034-1045.
9. Pennisi V. Making a definite inframammary fold under a reconstructed breast // *Plast. Rec. Surg.* — 1977. — Vol. 60. — № 4. — P. 523-525.
10. Petit J., Veronesi U., Luini A. et al. When mastectomy becomes inevitable: the nipple-sparing approach // *Breast.* — 2005. — № 14. — P. 527-531.
11. Pinella J. Creating an inframammary crease with a liposuction cannula (letter) // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1989. — Vol. 83. — № 5. — P. 925.
12. Rodby K.A., Quinn K.P., Mehrara B., Anuja K.A. Current Advances for Aesthetic Improvement in Breast Reconstruction: Mimicking the Augmented Breast // *Surgery: Current Research*. — 2014. — Vol. 202. — № 4. — P. 1-6.
13. Ryan J. A lower thoracic advancement flap in breast reconstruction after mastectomy // *Plast Rec Surg.* — 1982. — Vol. 70. — № 2. — P. 153-160.
14. Salgarello M., Visconti G., Barone-Adesi L. One-Stage Immediate Breast Reconstruction with Implants in Conservative Mastectomies // *Breast Reconstruction — Current Techniques*. — INTECH. — 2012. — P. 49-82.
15. Shestak K.C., «Revision of Implant Breast Reconstruction» In: *Reoperative Plastic Surgery of the Breast* // Lippincott Williams & Wilkins. — 2006. — P. 238-301.
16. Versaci A. A method of reconstructing a pendulous breast utilizing the soft tissue expander // *Plast. Reconstr. Surg.* — 1987. — Vol. 80. — № 3. — P. 387-395.
17. <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/breast-q>.

A.Kh. Ismagilov¹, I.F. Kamaletdinov², Z.A. Afanasieva¹

The use of the original method of restoring the inframammary fold during two-stage breast reconstruction

¹Kazan State Medical Academy
²Regional Clinical Oncology Center,
 Kazan

The Inframammary fold (IMF) is an important component of attractive and esthetically normal appearance of the breast and one of the most important elements of natural breast ptosis. It plays a significant role in the formation and maintenance of breast shape as well as it provides support for the implants placed subpectoral that prevent their malposition. It is necessary to restore the IMF during breast reconstruction and it allows achieving results similar to their natural breasts. The IMF reconstruction existing methods on a row with the advantages have some disadvantages: visible scars and contour irregularities in case of the external access, indentations at the site of IMF, little ptosis improvement or small projection, therefore it is impossible to choose a particular method of its reconstruction. Considering certain shortcomings of the existing methods of reconstruction Prof. A. Ismagilov et al. have developed a new IMF reconstruction technique using the posterior sheet of the expander capsule. This article presents our 4-year experience of performing this original technique during two-stage breast reconstruction.

Key words: inframammary fold, breast reconstruction, breast-thoracic angle, inframammary fold reconstruction

Поступила в редакцию 15.03.2017 г.

А.Р. Хамитов, А.Х. Исмагилов, З.А. Афанасьева

Оценка вероятности поражения проекционного лоскута кожи над опухолью при хирургическом лечении рака молочной железы

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, Республика Татарстан, г. Казань

В статье рассматривается оценка вероятности поражения проекционного кожного лоскута над опухолью для возможности смещения хирургического доступа в эстетически приемлемые зоны при хирургическом лечении рака молочной железы узловой формы. Проанализированы результаты обследований 240 пациенток ($T_{1-3}N_{0-3}M_0$). Было определено, что факторами риска, влияющими на поражение проекционного кожного лоскута, являются наличие у пациентки симптома «площадки», а также топографо-анатомические показатели: опухоль размером менее 3 см, расположенная на глубине менее $0,8 \pm 0,2$ см, опухоль размером более 3 см, расположенная на глубине менее 1,5 см. На основании полученных данных составлен алгоритм действий практикующего врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы из эстетически приемлемой зоны.

Ключевые слова: рак молочной железы, проекционный лоскут кожи, симптом «площадки», передний листок поверхностной фасции, топографо-анатомические показатели

Рак молочной железы (РМЖ) занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности от онкологической патологии среди женщин Российской Федерации [2].

Прогресс в лечении РМЖ при помощи комбинированного и комплексного подхода на фоне развивающихся направлений химио-лучевой и таргетной терапии [4], все также подразумевает хирургический этап, как неотъемлемый этап лечения заболевания [3]. Ввиду выявления заболевания у женщин все более молодого возраста, классическая радикальная мастэктомия, так или иначе, теряет свою актуальность. Такие виды вмешательств как радикальная резекция молочной железы и онкопластические операции, ввиду ограничения соотношением объема опухоли к объему молочной железы, а также страха появления местных рецидивов и нежелания проведения дополнительного этапа лечения в виде лучевой терапии, делает их операцией выбора у ограниченного круга пациенток [7, 11], уступая дорогу в таком случае реконструктивным опера-

циям. В настоящее время, выполняя кожноберегающие мастэктомии [1], впервые описанные и выполненные в 1991 году В.А. Toth и Р. Lappert [8], используя различные типы разрезов, предложенные G.W. Carlson [9], мы наблюдаем высокие результаты в области реконструкции формы, объемов и контуров молочной железы. В свою очередь, после публикации Gerber и соавторов [12], проведено множество работ, описывающих показания и противопоказания для сохранения сосково-ареолярного комплекса (САК) [10, 13, 14, 15], как неотъемлемого эстетического компонента [5]. Таким образом, при реконструкции молочной железы с использованием кожносохранной или сосок-берегающей (САК-берегающей) техники, единственным визуальным элементом проведенной операции является наличие послеоперационного рубца. Следует отметить, что преимущественное большинство рекомендуемых типов доступов/разрезов, как при кожносохранных по Carlson, так и при САК-берегающих мастэктомиях, связаны с локализацией злокачественной опухоли. При детальном рассмотрении вопроса, обращает на себя внимание, что доступ проводится из области иссечения кожи над опухолью. Таким образом, расположение опухоли в молочной железе диктует хирургу необходимость проведения доступа из области ее проекции, независимо от последующего видимого послеоперационного рубца.

Следовательно, для смещения доступа и, как следствие этого, послеоперационного рубца в эстетически приемлемые зоны, как при эстетической маммопластике, следует иметь онкологически безопасные условия для сохранения кожи над опухолью, тем самым максимально скрыв следы проведенного оперативного вмешательства. В свою очередь, следует отметить, что операции с сохранением проекционного лоскута кожи в настоящее время выполняются, однако хирурги, выполняющие данную технику, выбирают такой тип вмешательства на свой страх и риск, без доказательной базы и научного обоснования такого подхода. Стоит также обратить внимание, что прорывная публикация В.А. Toth и Lappert 1991 года, давшая целое направление в реконструктивной хирургии молочной железы,

подразумевает сохранение кожи над здоровой тканью молочной железы. Таким образом, авторы произвели научную работу над обоснованием сохранения преимущественного кожного чехла, подразумевая вовлечение в опухолевый процесс проекционную область злокачественного новообразования, что идет в разрез онкологической настороженности со слепым сохранением проекционного лоскута кожи.

Перед настоящим исследованием была поставлена цель: разработать объективные критерии для проекционного сохранения кожи при реконструктивных операциях у пациенток с РМЖ узловой формы.

Материалы и методы

В настоящий момент были проанализированы результаты обследований 240 пациенток с РМЖ ($T_{1-3}N_{0-3}M_0$). В группу исследования входили только женщины с первично верифицированным диагнозом узловой формы без предва-

рительного химио-лучевого лечения. При этом следует обратить внимание, что у пациенток с индексом T_3 и N_{2-3} , до начала лечения не было диагностировано метастатическое поражение более чем в 3 подмышечных лимфатических узлах, либо индекс выставлялся на основании гистологического исследования ввиду поражения парастерального лимфатического коллектора, удаляемого видеоторакоскопическим методом при расположении первичной опухоли в центральной и медиальной зоне, а размер злокачественной опухоли не превышал 5 см, что позволяло им не проводить неоадьювантное лечение и внести их в группу исследования. Всем исследуемым ультразвуковым методом было проведено измерение размеров опухоли и расстояния от ее верхнего края до кожи. Для однородности групп, измерение глубины расположения опухоли производилось с минимальным давлением датчика на проекционный лоскут кожи (фиксирование изображения производилось в момент отлипания датчика от кожи), что является принципиально необходимым для адекватного измерения показателя (рис. 1).

На макропрепарате молочной железы производились аналогичные замеры. Также производилось измерение расстояния от верхнего края опухоли до переднего листка поперечной фасции (ППФ) и взятие резекционной линии



Рис. 1. Ультразвуковое исследование топографо-анатомических показателей опухоли
а) измерение размеров опухоли

б) измерение глубины залегания опухоли при минимальном давлении датчика на проекционный лоскут кожи

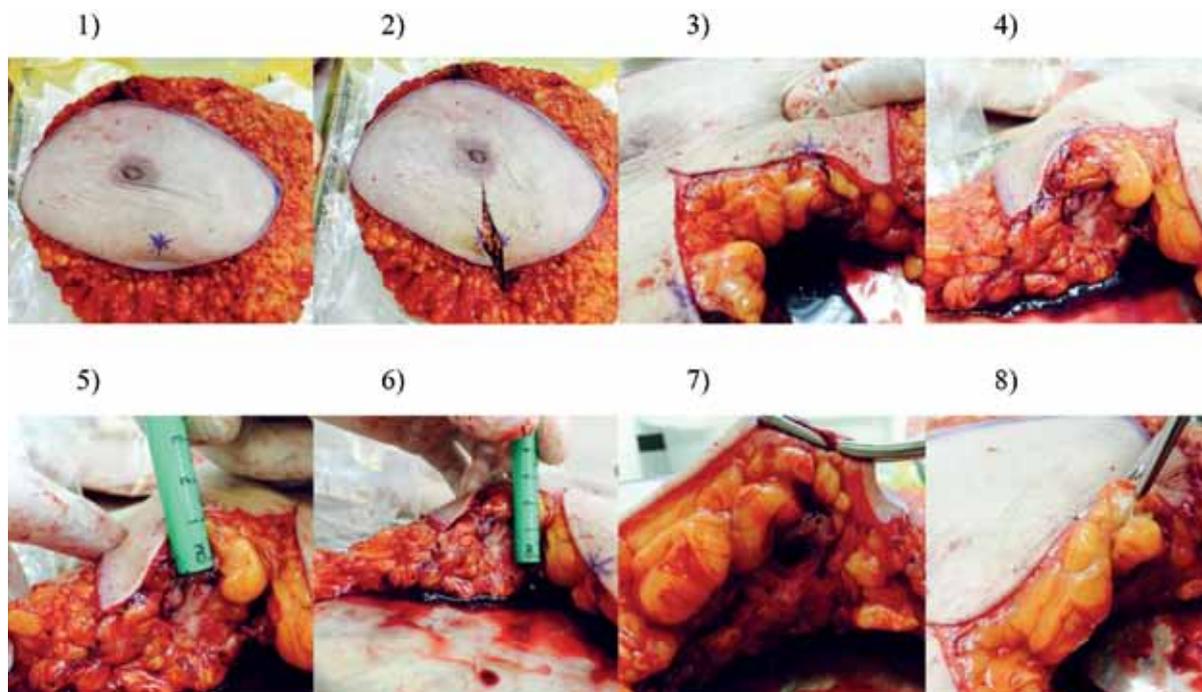


Рис. 2. Последовательное исследование макропрепарата

на этом уровне (рис. 2). Исследование резекционной линии на этом уровне объясняется анатомическим расположением ПЛПФ. Учитывая, что исследуемая фасция является естественной границей между железистой тканью, удаляемая при выполнении радикальной мастэктомии, и подкожно-жировой клетчаткой, которую желательнее сохранить для адекватной перфузии кожного чехла, наличие опухолевых клеток в ней будет предполагать распространение процесса за ее пределы. При этом следует принять во внимание, что любое локальное иссечение подкожно-жирового слоя, приводящее к его истончению, для получения «чистой» резекционной линии, повышает риск ишемических осложнений со стороны кожи.

Полученные методы объективизации топографо-анатомических показателей опухоли при ультразвуковом исследовании молочной железы [6] помогают максимально точно ориентироваться в возможности сохранения проекционного лоскута кожи.

Исследуемые совокупности, представленные количественными данными, оценивались на предмет их соответствия закону нормального распределения, с использованием критерия Колмогорова-Смирнова, рекомендуемый для больших выборок. Для статистической обработки результатов, полученных в представленном проспективном исследовании, был использован метод корреляционно-регрессионного анализа с построением корреляционной таблицы, а также уравнения и кривой регрессии. Ввиду ненормального распределения значений в группах ультразвукового и гистологического исследований, достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась по критерию Манна-Уитни.

Результаты

По результату исследования, поражение ПЛПФ наблюдалось в 10% случаев (24 пациентки). Следует отметить что закономерность в $10 \pm 1\%$ наблюдается с количества наблюдений уже в 60 пациенток. При распределении результатов по группам относительно наличия кожных симптомов было выявлено, что в группе пациенток с симптомом «площадки» про-

цент поражения фасции (17,1%) почти в 4 раза превышал показатели противоположной группы (4,4%) (рис. 3). При статистической обработке данных было установлено, что при наличии клинически определяемом симптоме «площадки» в $28,9\% \pm 0,38$ случаев возможно вовлечение в опухолевый процесс проекционного лоскута кожи. Таким образом, для пациенток, претендующих на одномоментную реконструкцию с сохранением проекционного лоскута кожи, наличие кожных симптомов является фактором риска.

При распределении пациентов относительно отдаленности опухоли от ПЛПФ (расстояние от опухоли до фасции $\leq 0,1$ см), в группе с интимным прилеганием опухоли наблюдается более чем 30 кратное превышение процента поражения исследуемой фасции относительно противоположной группы с более отдаленным расположением новообразования (рис. 4).

Было установлено, что при интимном прилегании опухоли к ПЛПФ в $39,3\% \pm 0,41$ случаев возможно вовлечение в злокачественный процесс проекционного лоскута кожи. Ввиду вовлечения связок Купера при симптоме «площадки», идущих из ткани молочной железы к коже, проведено исследование взаимосвязи между интимным прилеганием опухоли к переднему листку поверхностной фасции и проявлением кожных симптомов. При распределении пациенток, имеющих симптом «площадки», относительно прилегания опухоли к ПЛПФ, обращает на себя внимание, что поражение исследуемой фасции наблюдается только в группе с интимным прилеганием опухоли, в то время как в противоположной группе поражения ПЛПФ не наблюдалось (рис. 5).

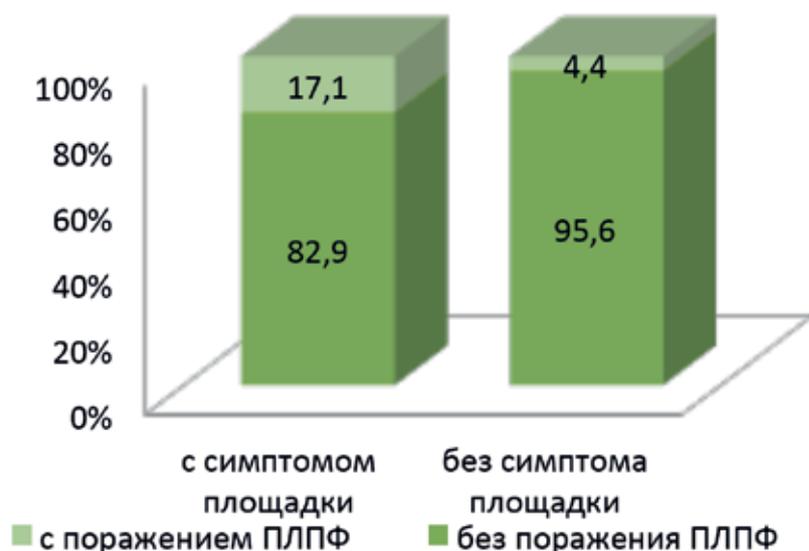


Рис. 3. Распределение пациентов по группам относительно кожных симптомов

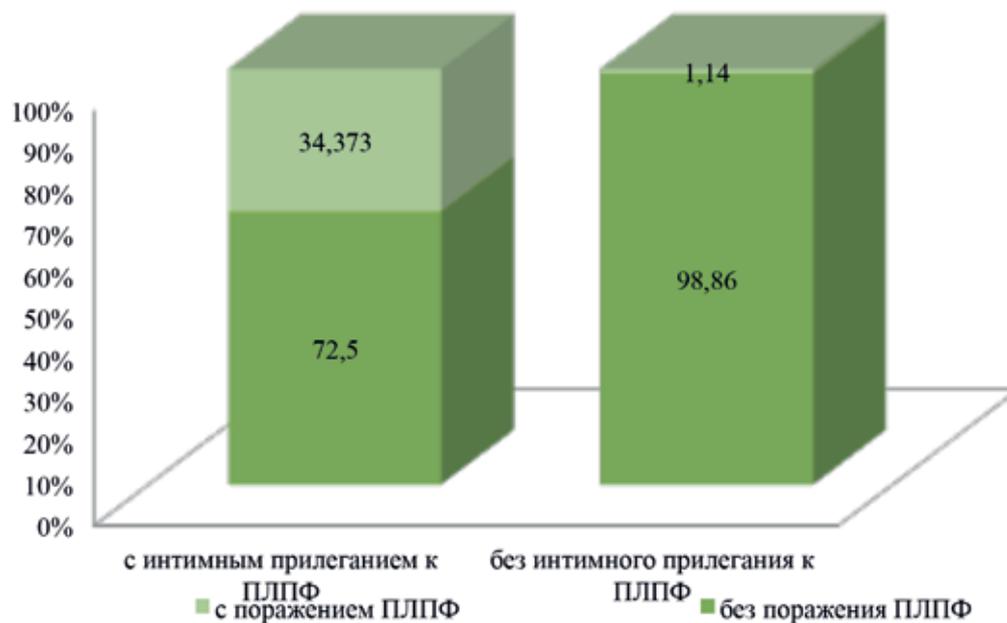


Рис. 4. Соотношение пациенток в группах относительно расположения опухоли к ПЛПФ

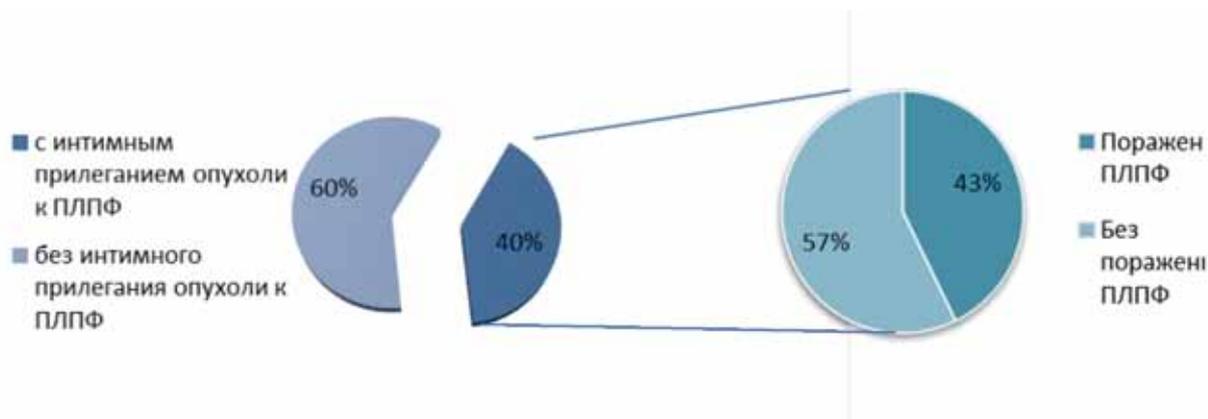


Рис. 5. Соотношение пациенток в группах относительно расположения опухоли к ПЛПФ

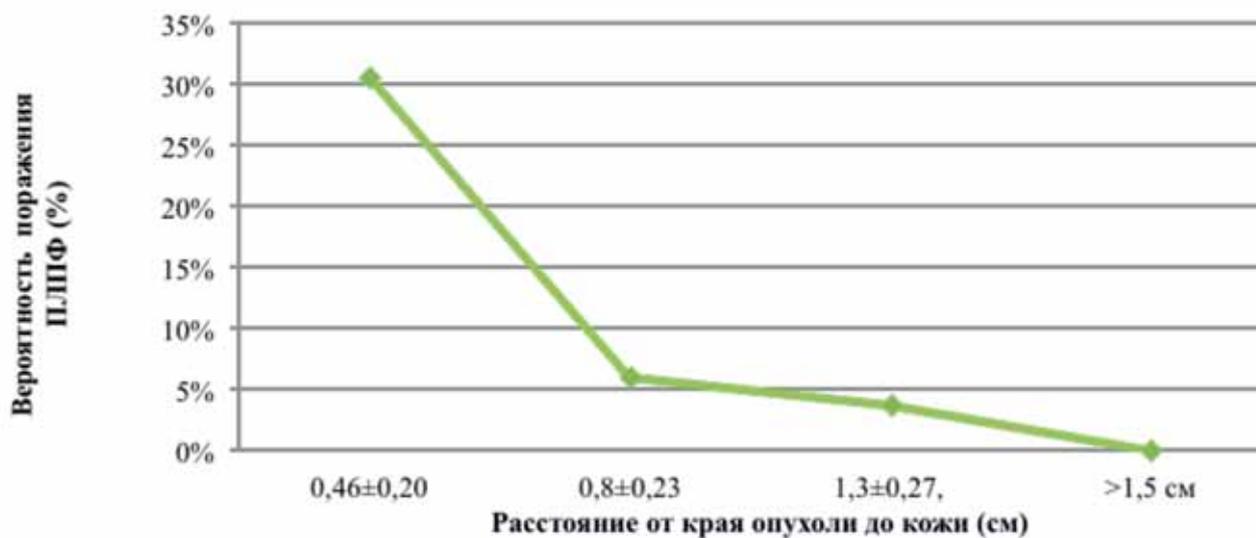


Рис. 6. Зависимость поражения ПЛПФ от глубины залегания опухоли

При статистической обработке данных, вероятность такого расположения опухоли при кожных симптомах составила $39,6\% \pm 0,42$. Таким образом, при планировании подкожной мастэктомии, наличие симптома «площадки» является абсолютным противопоказанием для сохранения проекционного лоскута кожи над опухолью.

Исходя из вышеописанного, дальнейший анализ данных проводился среди пациенток без кожных симптомов. При распределении боль-

ных относительно глубины залегания опухоли в доверительных интервалах со средним шагом 0,5 см, наблюдалась обратно пропорциональная зависимость между глубиной расположения опухоли и вероятностью поражения ПЛПФ (рис. 6).

Так, в интервале $0,46 \pm 0,2$ см вероятность поражения ПЛПФ составляет $30,6\% \pm 0,49$, в интервале $0,8 \pm 0,3$ см с аналогичной статистической значимостью, вероятность поражения $-6\% \pm 0,52$. В свою очередь, на глубине $1,4 \pm 0,26$ см, вероят-

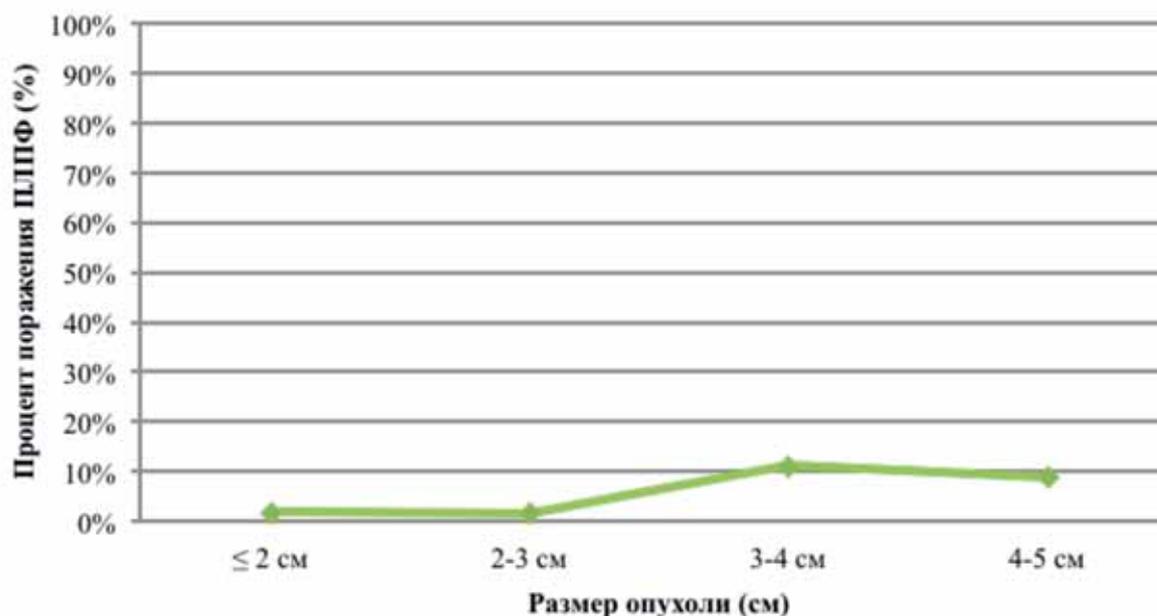


Рис. 7. Зависимость поражения ПЛПФ от размера опухоли

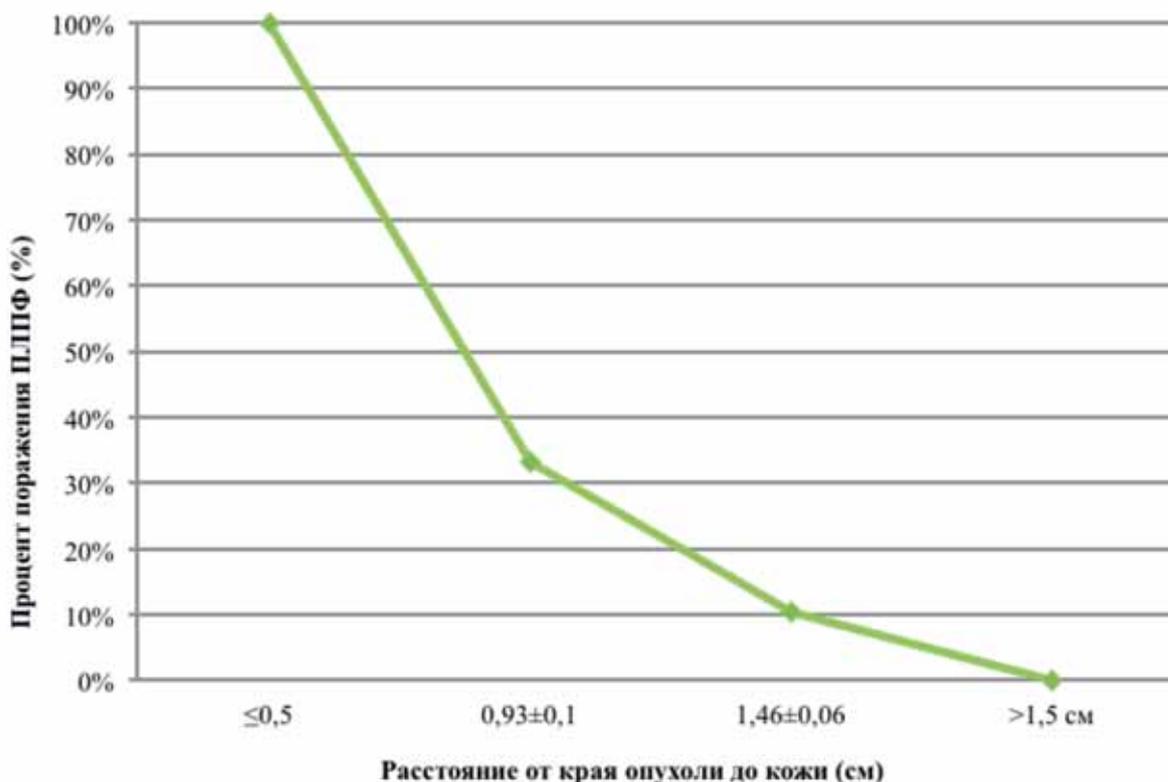


Рис. 8. Зависимость поражения ПЛПФ от глубины залегания опухоли размером 3 см и более

ность поражения – $3,7\% \pm 0,4$, не имеющая статистической значимости, что говорит о маловероятном поражении ПЛПФ в данном интервале. При расположении опухоли на глубине более 1,5 см поражения исследуемой фасции не наблюдалось.

При исследовании данных пациентов распределенных относительно размера опухоли, отмечается прямо пропорциональная зависимость: чем больше опухоль, тем более вероятно поражение ПЛПФ. При этом зависимость проявлялась ярче при опухолях размером T2, особенно более 3 см (рис. 7).

Таким образом, при размерах опухоли от 3 см и более вероятность поражения ПЛПФ составляет 11,1%, тогда как при размерах опухоли менее 3 см она статистически малозначима. Ввиду прямопропорциональной зависимости пораже-

ния исследуемой фасции от анатомо-топографических показателей опухоли, было произведено дополнительное распределение пациенток с размером опухоли от 3 см и более относительно глубины расположения (рис. 8).

Таким образом, вероятность вовлечения в опухолевый процесс проекционного лоскута кожи при расположении опухоли на глубине менее 1,5 см от поверхности кожи составляет более $21,7\% \pm 0,46$.

При распределении пациенток относительно пораженности регионарных лимфатических узлов, отмечается почти одинаковое вовлечение в опухолевый процесс ПЛПФ в обеих группах (рис. 9). Таким образом, статистической значимой корреляционной зависимости поражения ПЛПФ от нодального статуса не выявлено.

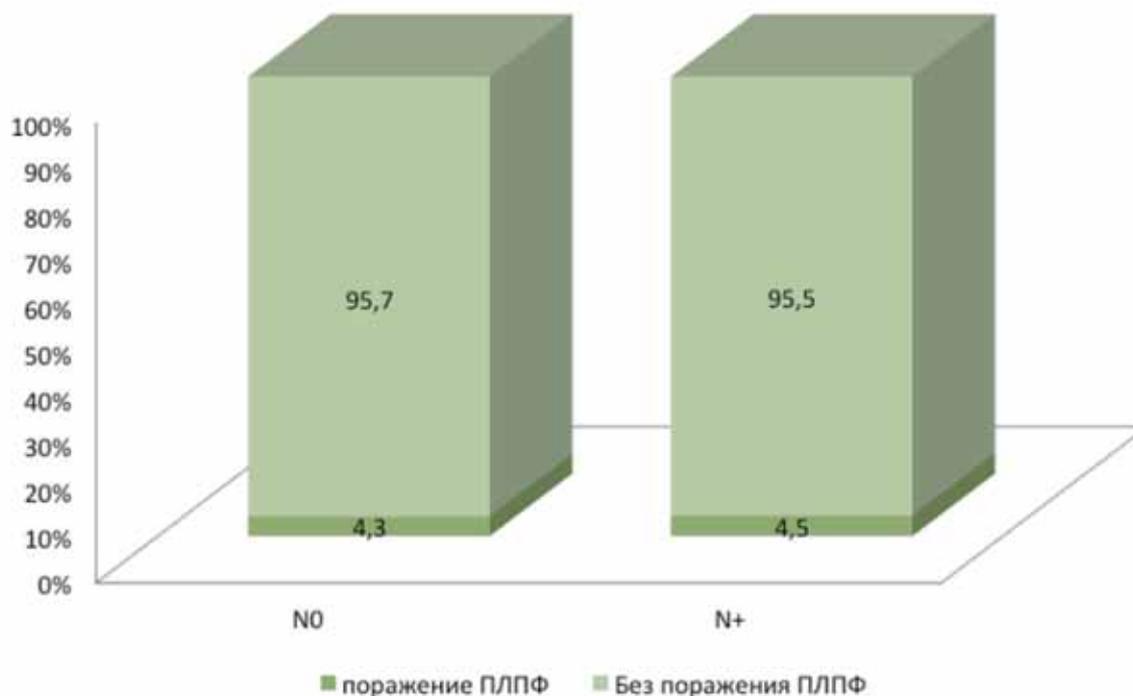


Рис. 9. Соотношение пациенток в группах относительно нодального статуса

Выводы

Учитывая отсутствие значимых различий топографо-анатомических характеристик опухоли между ультразвуковым и гистологическим методами исследования при использовании формул линейной регрессии, уже на предоперационном этапе имеется возможность достоверно определить все интересующие показатели опухоли для дальнейшей оценки сохранения проекционного лоскута кожи.

Таким образом, при первичном осмотре пациентки с раком молочной железы узловой формы, которой планируется подкожная радикальная мастэктомия из эстетически приемлемой зоны, предполагающая сохранение проекционного лоскута кожи, следует обратить внимание на наличие или отсутствие кожных симптомов. При отсутствии таковых, следует произвести ультразвуковое исследование топографо-анатомических показателей опухоли. Так, при расположении опухоли на глубине более $0,46 \pm 0,2$ см, следует

обратить внимание на размер, т.к. при опухоли размером более 3 см, безопасной глубиной расположения является более 1,66 см. Таким образом, при опухоли менее 3 см, расположенной на глубине более 0,46±0,2 см, или при более 3 см, расположенной на глубине более 1,66 см, следует начать подкожную мастэктомию из эстетически приемлемой зоны. В ходе операции следует взять резекционную линию подкожно-жировой клетчатки в проекции опухоли со стороны сохраненного кожного лоскута. При обнаружении опухолевых клеток в гистологическом препарате, следует иссечь проекционный лоскут кожи, при отсутствии – продолжить операцию.

Исходя из вышеизложенного, составлен алгоритм действий практикующего врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы с сохранением проекционного лоскута кожи (рис. 10).

Результаты проведенного исследования предполагают объективизацию критериев безопасного сохранения проекционного лоскута кожи, минимизирующих вероятность местного рецидивирования. На фоне растущей потребности улучшения эстетических результатов хирургического лечения, данный подход подтверждает свою актуальность.

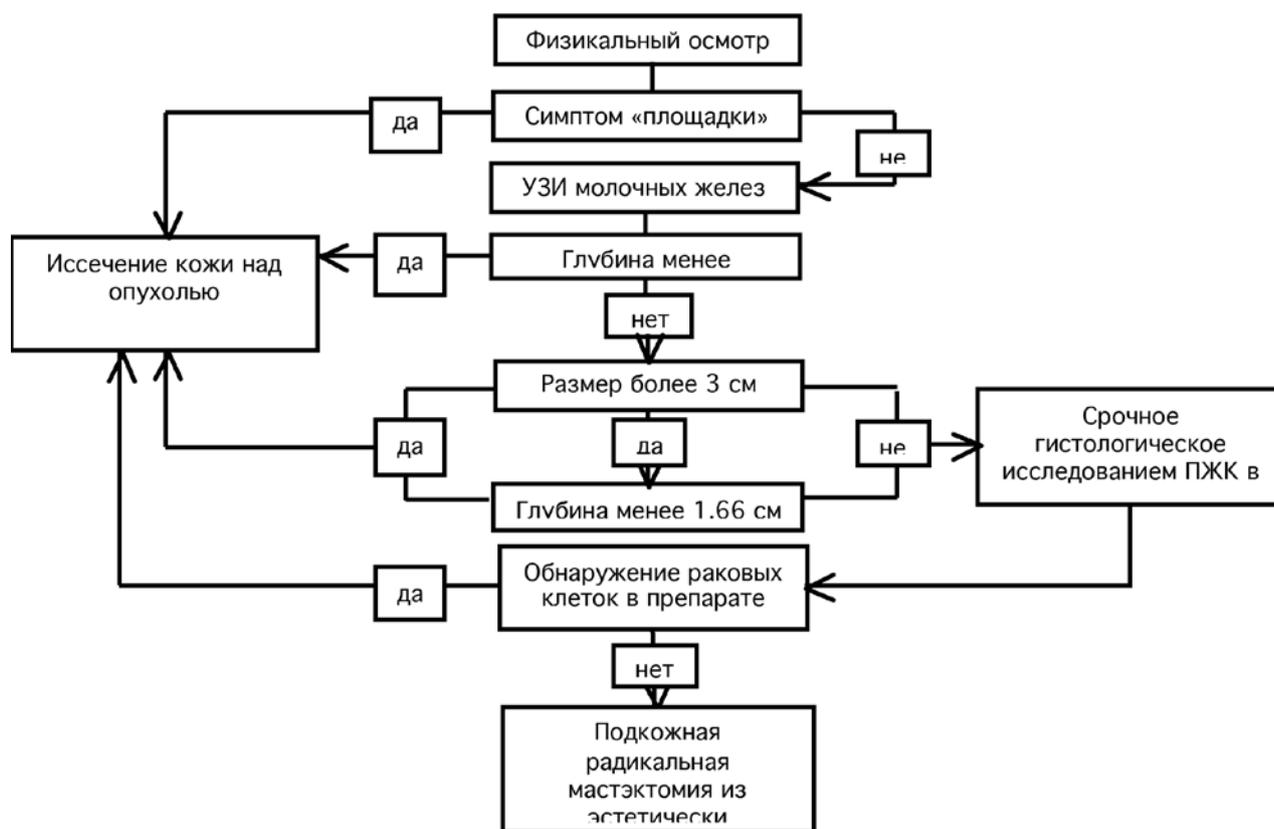


Рис. 10. Алгоритм действий практикующего врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы с сохранением проекционного лоскута кожи

ЛИТЕРАТУРА

- Исмагилов А.Х., Ванесян А.С., Хамитов А.Р. Современные аспекты и перспективы выполнения кожесохраняющей мастэктомии у больных раком молочной железы // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т. 96. – Выпуск 6. – С. 1021-1027.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). – МНИОИ им. П.А. Герцена, филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015.
- Семиглазов В.Ф. Лечение рака молочной железы. – С.-Пб, 1993. – 39 с.
- Семиглазов В.Ф. Новые подходы к лечению рака молочной железы // Вопросы онкологии. – 2013. – Т. 59. – №3. – С. 288-291.
- Старкова М.В., Токаев В.К., Усов Ф.Н. и др. Роль реконструкции сосково-ареолярного комплекса у больных перенесших хирургическое лечение рака молочной железы // Исследование и практика в медицине. Спецвыпуск, 2016. – с. 154.
- Хамитов А.Р., Исмагилов А.Х., Савельева Н.А. и др. Метод объективизации ультразвуковых топографо-анатомических показателей злокачественной опухоли молочной железы // Практическая медицина. – 2016. – Т. 98. – № 6. – С. 59-64.

7. Шушпанова О.В. Психические расстройства у больных раком молочной железы // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. — № 3. – С. 87-91.
8. Toth B.A., Lappert P. Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning // Plastic and Reconstructive Surgery. – 1991. – Vol. 87. – № 6. – P. 1048-1053.
9. Carlson G.W., Bostwick J. 3rd, Styblo T.M. et al. Skin — sparing mastectomy. Oncologic and reconstructive considerations // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225. – P. 570-575.
10. Cense H.A., Rutgers E.J., Lopes Cardozo M. et al. Nipple-sparing mastectomy in breast cancer: a viable option? // Eur. J. Surg. Oncol. – 2001. – Vol. 27. – № 6. – P. 521-526.
11. Garner H.H. Management of the Patient with Cancerophobia and Cancer // Psychosomatics. – 1964. – P. 147-152.
12. Gerber B., Krause A., Reimer T. et al. Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure // Ann. Surg. – 2003. – P. 120-127.
13. Laronga C., Kemp B., Johnston D. et al. The incidence of occult nipple-areola complex involvement in breast cancer patients receiving a skin-sparing mastectomy // Ann. Surg. Oncol. – 1999. – Vol. 6. – № 6. – P. 609-613.
14. Petit J.Y., Veronesi U., Orecchia R. et al. Nipple-sparing mastectomy in association with intra operative radiotherapy (ELIOT): A new type of mastectomy for breast cancer treatment // Breast Cancer Res Treat. – 2006. – Vol. 96. – P. 47-51.
15. Simmons R.M., Brennan M, Christos P et al. Analysis of nipple/areolar involvement with mastectomy: can the areola be preserved? // Ann. Surg. Oncol. – 2002. – Vol. 9. — № 2. – P. 165-168.

A.R. Khamitov, A.Kh. Ismagilov, Z.A. Afanasieva

**Estimation of probability of a lesion
of the projection skin flap over tumor during
breast cancer surgery**

Kazan State Medical Academy
Kazan

The article considers the estimation of probability of a lesion of the projection skin flap over tumor for the possibility of displacement of the surgical access into aesthetically acceptable zones during the surgical treatment of nodular breast cancer. The results of examinations of 240 patients (T1-3N0-3M0) were analyzed. It was determined that the risk factors affecting a lesion of the projection skin flap were the presence of the symptom "site" in the patient as well as the topographic and anatomical indicators: tumor less than 3 cm in size, located at a depth of less than 0.8 ± 0.2 cm, tumor more than 3 cm in size, located at a depth of less than 1.5 cm. Based on the data obtained an algorithm for the actions of a practicing oncologist was drawn up for a one-stage reconstruction of the breast from an aesthetically acceptable zone.

Key words: breast cancer, projection skin flap, symptom "site", anterior sheet of the superficial fascia, topographic and anatomical indicators

Поступила в редакцию 14.12.2016 г.

И.В. Берлев^{1,2}, Н.Э. Бондарев¹, А. Ф. Урманчеева^{1,2}, Н.А. Микая¹, А.В. Мищенко¹, А.С. Петрова¹, Т.Ю. Семглазова^{1,2}, А.С. Артемьева¹, В.О. Баилык¹, Е.А. Ульрих^{1,2}, К.Д. Гусейнов¹, Е.Г. Бежанова^{1,2}, Г.Б. Мкртчян¹, Е.А. Некрасова¹, О.В. Смирнова¹

Дозоинтенсивная неoadьювантная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного рака шейки матки: опыт и перспективы

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

У 24 больных (средний возраст 48 лет) местно-распространенным раком шейки матки изучены эффективность и токсичность 3-х циклов неoadьювантной дозоинтенсивной химиотерапии цисплатином (75 мг/м²) и доксорубицином (35 мг/м²), вводимых внутривенно в первый день 2-х недельного цикла с поддержкой колониестимулирующими факторами. Важным критерием включения в настоящее исследование больных местно-распространенным РШМ (T1b2-2bN0-1M0) являлось отсутствие инфильтрации переднего параметрия по данным гинекологического осмотра и МРТ-исследования. Объективный ответ на лечение зарегистрирован в 72,7% случаев. Прогрессии заболевания не было выявлено ни в одном случае. Проведение неoadьювантной лекарственной терапии позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство 95,4% больным. Патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности составил 40,9%. У 9,1% полный клинический регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR). Дозоуплотненный режим химиотерапии не привел к существенному росту частоты возникновения осложнений на лекарственном и хирургическом этапах. Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что дозоинтенсивная неoadьювантная химиотерапия является высокоэффективным методом в лечении местно-распространенного рака шейки матки.

Ключевые слова: местно-распространенный рак шейки матки, дозоинтенсивная неoadьювантная химиотерапия, патоморфологический ответ, урCR

Рак шейки матки является наиболее часто встречаемой злокачественной опухолью женской половой системы в репродуктивном периоде. На протяжении последних десятилетий средний возраст пациентов при выявлении рака шейки

матки (РШМ) расценивается по классификации ВОЗ как «молодой». При этом более половины больных РШМ при первичном обращении имеют местно-распространенную форму заболевания [1, 5, 7, 11]. Эти тенденции определяют возрастающее социальное значение рака шейки матки в структуре онкологической заболеваемости.

Химиолучевое лечение является ведущим методом оказания помощи больным местно-распространенным РШМ [3, 7, 8]. Тем не менее, последние 30 лет научных изысканий посвящены поиску новых подходов к терапии данной категории больных. К настоящему моменту накоплен достаточный опыт применения неoadьювантной химиотерапии как вариант индукции комбинированного лечения местно-распространенного РШМ [1, 6, 9, 12]. Основой идеологического подхода использования химиотерапии в неoadьювантном режиме у больных местно-распространенным РШМ является стремление к редукции объема первичной опухоли с переводом ее из неоперабельной формы в операбельную, сохраняя при этом интактность тканей и анатомических структур таза для последующего радикального хирургического вмешательства. Преимуществами метода являются не только локорегионарный контроль над опухолью, но и системное воздействие на отдаленные очаги заболевания и постулируемая возможность дезактивации микрометастазов в регионарных лимфатических узлах.

Цисплатин является препаратом выбора неoadьювантной химиотерапии местно-распространенного РШМ ввиду его доказанной эффективности по частоте объективных ответов на лечение [3, 10, 14]. Показано, что комбинация неoadьювантной химиотерапии на основе платиносодержащих препаратов с последующим радикальным хирургическим вмешательством имеет лучшие показатели безрецидивной и общей выживаемости больных РШМ по сравнению с лучевой терапией как самостоятельным видом лечения.

В 1993 году Sardi с соавторами первыми предложили новый «быстрый» режим проведения неoadьювантной химиотерапии у больных РШМ, позволивший получить в сжатые сроки максимальный терапевтический ответ заболевания на лечение при сравнительно неизменившемся профиле и уровне токсичности. Идея была подхвачена рядом исследовательских групп, которые изучили эффективность различных комбинаций химиопрепаратов в интенсивном режиме для лечения этой категории больных. В клинической практике укоренился новый термин «Dose-Dense Chemotherapy» — дозоинтенсивная (дозоуплотненная) химиотерапия. В проведенном в 2004 году мета-анализе было отмечено преимущество в выживаемости при уплотнении длительности циклов химиотерапии до 14 дней и увеличении дозоинтенсивности цисплатина на 25 мг/м² в неделю [15].

В литературе имеются данные о применении различных схем лекарственной терапии в дозоинтенсивном режиме. Обращают на себя внимание дуплеты на основе платины, применяемые в европейских клиниках в протоколах неoadьювантной химиотерапии перед выполнением органосберегающих операций. Схемы «цисплатин + ифосфамид» и «цисплатин + доксорубицин» с успехом применялись у больных начальными формами РШМ в неoadьювантном режиме с частотой ответа более 95% и уровнем токсичности, не приводившим к необходимости редукции доз препаратов или увеличении интервалов между циклами [16-18].

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2016 году инициировано исследование по изучению эффективности и токсичности неoadьювантной химиотерапии по схеме «цисплатин + доксорубицин» в дозоинтенсивном (дозоуплотненном) режиме с последующим хирургическим вмешательством у больных IB2-IIIВ стадии местнораспространенного РШМ. Первичной конечной точкой исследования является оценка непосредственных результатов химиотерапии (частоты клинических ответов, частоты хирургического вмешательства, степени патоморфологического регресса опухоли и регионарных метастазов, профиля токсичности); вторичной конечной точкой — оценка безрецидивной и общей выживаемости больных местно-распространенным РШМ.

В данной работе основной акцент сделан на методологию первичного клинико-инструментального обследования пациентов, а также на мониторинг клинического и патоморфологического ответа на неoadьювантную химиотерапию по схеме «цисплатин + доксорубицин» (AP) в дозоинтенсивном режиме.

Материалы и методы

Критерии включения в исследование. Перед включением в исследование все первичные пациенты с морфологически подтвержденным диагнозом рак шейки матки IB2-IIIВ стадии (FIGO)/T1b2-2bN0-1M0 (TNM) подписывали информированное согласие на основе ознакомления. Протокол клинического испытания одобрен этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Основными критериями включения больных в исследование явились: возраст женщин не менее 18 лет; гистологически подтвержденный местнораспространенный процесс; функциональный статус по ECOG 0-1; отсутствие выраженных отклонений в гематологических и биохимических показателях; исходное значение фракции выброса левого желудочка по данным эхокардиографии — 50% и более. Важным критерием включения в настоящее исследование больных местнораспространенным РШМ являлось отсутствие инфильтра-



Рис. 1а. Sag T2-ВИ TSE в сагиттальной плоскости (TR=4860 мс., TE=87 мс., FoV=25x25 см., matrix=320x256, slice thickness=4 мм); стрелками обозначена опухоль шейки матки

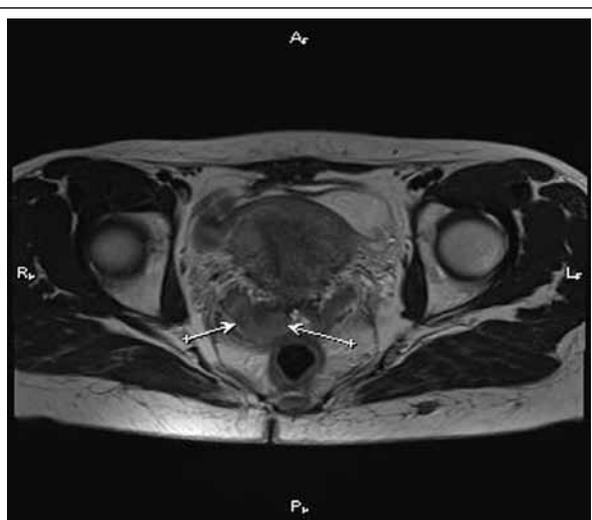


Рис. 1б. Ax T2-ВИ TSE в аксиальной плоскости (TR=6790 мс., TE=87 мс., FoV=28x28 см., matrix=320x256, slice thickness=4 мм.); стрелками обозначена опухоль шейки матки

ции переднего параметрия по данным гинекологического осмотра и МРТ-исследования.

Методика первичного клинико-инструментального обследования пациентов. На основании клинико-инструментального обследования проводилось предоперационное стадирование. На этапе скрининга всем больным было проведено обследование, включая стандартные клинико-лабораторные исследования, рентгенографию органов грудной клетки в двух проекциях, компьютерную томографию органов брюшной полости и забрюшинного пространства, цистоскопию и фиброколоноскопию. До начала и в процессе лечения проводилась видеофиксация опухоли шейки матки с использованием видеосистемы высокого разрешения VITOM (Karl Storz, Германия).

Методика МРТ обследования пациентов. Всем пациентам с верифицированным раком шейки матки с целью оценки эффективности неoadъювантного лечения проводили магнитно-резонансную томографию органов малого таза. Исследование выполнялось дважды: до начала лечения и через 2 недели после окончания курса неoadъювантной химиотерапии (непосредственно перед хирургическим вмешательством).

Исследование проводилось на МР-томографе MAGNETOM Aera (SIEMENS, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с использованием поверхностной радиочастотной абдоминальной катушки (Body Coil). В специализированный протокол для шейки матки были включены следующие импульсные последовательности: T2-взвешенные изображения (T2-ВИ), полученные с помощью импульсных последовательностей турбо-спин эхо (TSE); данная ИП позволяла дифференцировать опухолевую ткань и строму шейки матки. На сагиттальных (рис. 1а) и аксиальных срезах (рис. 1б) оценивались размеры опухолевого узла, распространение процесса на тело матки, своды и стенки влагалища, а также взаимоотношение опухоли со стенками прямой кишки и мочевого пузыря.

Кроме того, для более детальной оценки параметральной инвазии выполняли T2-тонкосрезовые изображения с высоким разрешением (3 мм.), ориентированные строго перпендикулярно и строго параллельно длинной оси шейки матки. Оценка состояния лимфатических узлов в зоне сканирования (от уровня бифуркации аорты до лонного сочленения с захватом паховой области) производилась преимущественно на аксиальных T1-ВИ и T2-ВИ. Кроме того, для лучшей визуализации лимфатических узлов в протокол были включены обзорные диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с значением b-факторов 50 и 800, ИКД карта.

Для оценки изменений опухоли на фоне проведенного лечения использовались прицельные ДВИ высокого разрешения (рис. 2а, 2б).

Для оценки изменения васкуляризации опухоли после завершения неoadъювантной химиотерапии применялась

методика внутривенного динамического контрастирования (дозировка — 0,2 ммоль/кг. массы тела), с интервалом сканирования 20-30 секунд (сагиттальные T1-ВИ с жироподавлением) и отсроченных сканов T1-взвешенной последовательности.

Методика неoadъювантной химиотерапии в дозоуплотненном режиме. Пациенты получали 3 цикла неoadъювантной полихимиотерапии в дозоинтенсивном режиме. Дуплет цисплатина (75 мг/м²) и доксорубицина (35 мг/м²) вводился внутривенно в первый день 2-х недельного цикла с поддержкой колониестимулирующими факторами. У 22 из 24 пациентов, получивших неoadъювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство. Выбор схем и программ противоопухолевого и сопроводительного лечения, выполнялся в соответствии с рекомендациями NCCN.

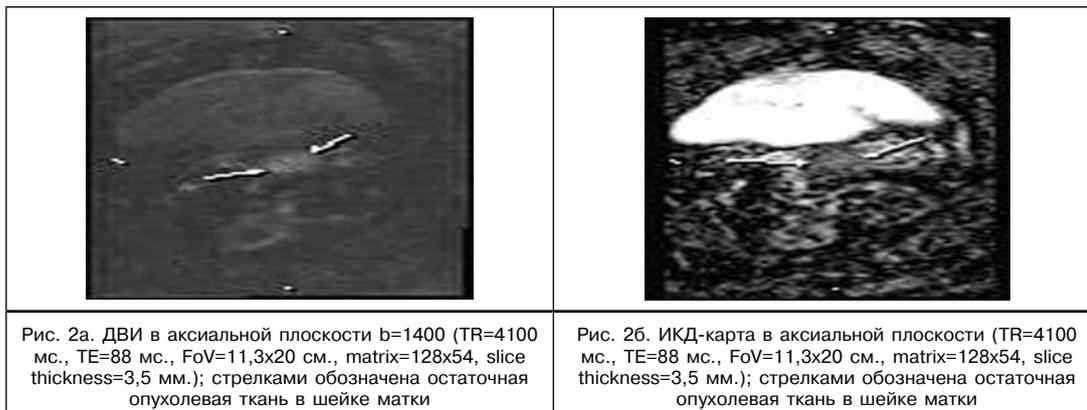
Токсический профиль химиотерапии оценивался с использованием общепринятых критериев NCIC-CTC на протяжении всего лечения.

Фракция снижения левого желудочка по Симпсону оценивалась до начала лечения и после 3-х циклов химиотерапии. Под кардиотоксичностью понимали снижение контрактильной функции миокарда, подтвержденное эхографией и проявляющееся снижением фракции выброса левого желудочка более чем на 10% ниже нормы или на 20% ниже исходной перед началом лечения.

Методика хирургического вмешательства. Через 8 недель от начала лечения эффект терапии оценивался клинически, повторно выполнялись видеофиксация состояния опухоли шейки матки и магнитно-резонансная томография органов малого таза с контрастированием. В сроки 8-10 недель от начала неoadъювантной полихимиотерапии в дозоинтенсивном режиме больным выполнялось хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки (Piver III) с двухсторонней тазовой лимфодиссекцией (уровень лимфодиссекции 2). Операции выполнялись лапаротомным доступом. Операционный материал доставлялся в патоморфологическую лабораторию.

Патоморфологическая оценка опухоли на неoadъювантную химиотерапию. Материалом патологоанатомического исследования служили консультативные (готовые гистологические препараты, парафиновые блоки), биопсийные препараты нативных опухолей шейки матки до начала неoadъювантного химиотерапевтического лечения, а также операционный материал (хирургические препараты), полученный в процессе хирургического вмешательства после завершения лекарственной терапии.

Макроскопическое исследование и вырезка операционного материала проводились по усовершенствованной методике. После удаления макропрепарат поступал патологу в абсолютно интактном виде. Исследование операционного материала было направлено не только на



изучение параметров опухоли, степени ее распространения, изменений на фоне неoadъювантного лечения, но и на прицельное изучение состояния параметриев и оценку хирургического края резекции. Для этого перед подготовкой к фиксации края резекции параметриев и влагалища циркулярно окрашивались гистологической краской. После завершения окрашивания макропрепарат вскрывался по передней поверхности продольно и раскальывался на планшетке для подробного макрокопического исследования и описания. Затем препарат подвергался предварительной фиксации в забуференном 10% растворе формалина.

После фиксации макропрепарата приступали к собственно вырезке, которая заключалась в заборе необходимых для исследования фрагментов ткани. При этом акцент делался на тотальное исследование шейки матки вместе с параметриями и влагалищем. Для этого шейку матки отсекали на уровне нижнего маточного сегмента, затем отделяли макрокопически интактное влагалище со стороны эктоцервикса. Шейка матки вырезалась продольно по направлению от цервикального канала с захватом окрашенного края параметрия и стенки влагалища с толщиной среза не более 2 мм. Срезы раскладывались по кассетам, подвергались суточной фиксации с дальнейшей проводкой и последующей окраской полученных гистологических препаратов по общепринятым методикам.

При микроскопическом исследовании определялся гистологический тип опухоли, степень ее дифференцировки, оценивались глубина инвазии опухоли в строму шейки матки и распространение опухоли в параметрий и/или влагалище, наличие лимфоваскулярной инвазии как в сосудах глубоких слоев шейки матки, так и в сосудах параметриев. В обязательном порядке рассчитывался процент некроза опухолевых клеток.

Патоморфологическая оценка опухоли на неoadъювантную химиотерапию определялась изменениями опухоли на клеточном уровне и могла проявляться дистрофией, апоптозом опухолевых клеток, формированием полей некроза, стромальными изменениями в виде очагов фиброза и склероза, которые составляли «опухолевое ложе». Кроме того, в зоне резидуальной опухоли могли встречаться вторичные изменения, такие как воспалительная инфильтрация, кровоизлияния различной степени давности с отложениями гемосидерина, скоплениями гемосидерофагов. В комплексной оценке патоморфологического ответа учитывались данные клинико-инструментального обследования. Результаты исследования оформлялись в виде протоколов.

Результаты и обсуждение

С июня по октябрь 2016 года в исследование были включены 24 первичные пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом местно-распространенного рака шейки матки IB2-IIIb стадии (FIGO)/T1b2-2bN0-1M0 (TNM). Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Общее состояние больных до начала терапии было расценено как «0» (ECOG-WHO).

Морфологические типы опухоли были представлены в следующем соотношении: плоскоклеточный рак – 21 (87,5%), аденокарцинома – 2 (8,3%) наблюдений, аденосквамозный рак – 1 (4,2%). Степень дифференцировки плоскоклеточного рака распределилась следующим образом:

высокодифференцированный – 7 (29,2%), умереннодифференцированный – 12 (50%), низкодифференцированный – 5 (20,8%). Аденокарцинома была представлена умереннодифференцированной формой в одном и низкодифференцированными формами – в 2 случаях (8,3%).

При первичном стадировании (FIGO) больные распределились следующим образом: IB2 – 5 (20,8%), IIA2 – 2 (8,3%), IIB – 12 (50%), IIIb – 5 (20,8%).

Таблица 1. Характеристика пациенток с местно-распространенным РШМ (n=24)

Возраст, годы (медиана, диапазон)		48 (30 – 66)
Стадия FIGO		
Ib2		5 (20,8%)
IIa2		2 (8,3%)
IIB		12 (50%)
IIIb		5 (20,8%)
	T1b1N1M0	1
	T1b2N1M0	1
	T2bN1M0	3
Дифференцировка		
G1		7 (29,2%)
G2		12 (50%)
G3		5 (20,8%)
Гистотип		
Плоскоклеточный рак		21 (87,5%)
Аденокарцинома		2 (8,3%)
Аденосквамозный рак		1 (4,2%).

Три цикла неoadъювантной дозоинтенсивной полихимиотерапии по схеме AP получили 22 из 24 (92%) пациенток. Две больные прервали химиотерапевтическое лечение (по причине гиперчувствительности к одному из препаратов у одной больной, тромбозу легочной артерии после проведения 2-го цикла химиотерапии – у второй). После дообследования диагноз ТЭЛА был снят; тем не менее, больная была исключена из исследования в виду нарушения режима лечения. Обе пациентки в последующем получили альтернативный вид химиолучевой терапии.

У остальных 22 больных при проведении неoadъювантной химиотерапии клинически значимых осложнений по шкале токсичности NCI-CTC отмечено не было. Данные о профиле токсичности дозоинтенсивного режима AP представлены в табл. 2.

Таблица 2. Токсичность дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии (n=24)

Показатель	п больных, %
Гематологическая токсичность	
Нейтропения I-II	8 (33,3%)
Анемия I	9 (37,5%)
Тромбоцитопения	-
Негематологическая токсичность	
Тошнота I-II	18 (75,0%)
Рвота I-II	14 (58,3%)
Алопеция I-II	21 (87,5%)
Гепатотоксичность (повышение трансаминаз II-III ст.)	1(4,2%)
Кардиотоксичность (ухудшение процессов реполяризации миокарда)	1 (4,2%)

Циклы химиотерапии проводились на фоне поддержки колониестимулирующими факторами, поэтому проявления нейтропении были клинически не значимы и характеризовались токсичностью I-II степени.

Изучаемый режим химиотерапии сочетался с умеренным эметогенным эффектом (тошнотой I-II степени у 75% больных, рвотой I-II степени у 58,3% больных).

У 2-х больных (8,4%) проведение очередного цикла химиотерапии было отложено (по причине гепатотоксичности II-III степени у 1-й больной и ухудшением процессов реполяризации миокарда – у другой) и возобновлено после проведения симптоматического лечения больным. Клинически значимого снижения фракции левого желудочка не было отмечено ни у одной больной.

При дооперационной оценке эффективности дозоинтенсивной неоадьювантной химиотерапии по критериям RECIST 1.1. полный регресс опухоли был зафиксирован у 2 (9,1%), а частичный ответ — у 14 (63,6%) больных. Стабилизация процесса была отмечена в 6 (27,3%) случаях. Прогрессии заболевания не было выявлено ни в одном случае (табл. 3).

Всем 22 пациентам, получившим неоадьювантную химиотерапию в дозоинтенсивном режиме, в сроки от 2 до 3 недель после завершения системного лечения было выполнено хирургическое вмешательство в объеме радикальной экстирпации матки, двухсторонней аднексэктомии, тазовой лимфаденэктомии (River III). У одной больной 35 лет была выполнена двухсторонняя тубэктомия с транспозицией яичников. В 4 (18%) случаях тазовая лимфаденэктомия была дополнена парааортальной лимфодиссекцией.

Таблица 3. Клинический ответ на химиотерапевтическое лечение (n=22)

Показатель	п пациентов, %
Полный регресс (ПР)	2 (9,1%)
Частичный ответ (ЧО)	14 (63,6%)
Объективный ответ (ПР+ЧО)	16 (72,7%)
Стабилизация	6 (27,3%)
Прогрессирование	-

Как видно из табл. 4, при выполнении хирургического этапа лечения интраоперационные осложнения в виде ранения мочеточника возникли в 2 (9,1%) случаях; вмешательства были дополнены ушиванием или резекцией мочеточника с установкой стента. Интраоперационная трансфузия эритроцитарной взвеси и/или свежезамороженной плазмы потребовалась также 2 (9,1%) пациентам.

В послеоперационном периоде осложнения хирургического лечения развились у 8 (32%) больных: у 7 – атония мочевого пузыря, у 1 – гематома малого таза (табл. 4).

Таблица 4. Осложнения хирургического лечения (n=22)

Осложнения	п больных, %
Интраоперационные	
Ранение мочеточника	2 (9,1%)
Послеоперационные	
Атония мочевого пузыря	7 (31,8%)
Гематома малого таза	1 (4,5%)

При морфологическом исследовании операционного материала (n=22) установлено, что хирургические вмешательства носили радикальный характер в подавляющем большинстве случаев – 21 (95,4%). В одном случае был выявлен положительный край резекции бокового параметрия.

В исследуемой группе больных патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности в ответ на проводимую неоадьювантную дозоуплотненную химиотерапию по схеме AP составил 40,9%. У 2 пациентов (9,1%) полный клинический регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (урCR). У 13 (59,1%) больных морфологических признаков ответа опухоли на химиотерапевтическое лечение выявлено не было (табл. 5).

Таблица 5. Патоморфологический ответ на химиотерапевтическое лечение (n=22)

Патоморфологический ответ в опухоли	п больных	%
полный (урCR)	2	9,1
различной степени выраженности	7	31,8
отсутствует	13	59,1

Из 5 пациентов IV2 стадии РШМ в 1 случае зафиксирован полный регресс опухоли, в 2 случаях – частичный регресс опухоли, в оставшихся 2 случаях – стабилизация заболевания. При этом у 1 больной со стабильными размерами опухоли, но с отсутствием признаков патоморфологического ответа, был выявлен метастаз в регионарном лимфатическом узле.

У 2 пациентов со IIA2 стадией заболевания был отмечен частичный регресс первичной опухоли; тазовые лимфоузлы оказались интактными.

В подгруппе больных IIB стадией (n=12) заболевания в 1-м случае зафиксирован полный регресс опухоли. У 2-х больных зарегистрирован значимый патоморфологический ответ — остаточная опухоль была представлена фокусами плоскоклеточного рака. Во всех 3-х случаях лимфоузлы были интактны. У других 4 больных этой подгруппы, несмотря на уменьшение размеров первичной опухоли, были выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах. У оставшихся 3-х больных IIB стадией РШМ отмечено уменьшение размеров первичной опухоли в рамках стабилизации при отсутствии метастазов в лимфоузлах. В случае аденосквамозного РШМ метастатическое поражение лимфоузлов носило двухсторонний характер.

Из 5 пациентов с IIIB стадией заболевания в 3 случаях был отмечен частичный регресс первичной опухоли, из них в 2 случаях – с негативными лимфоузлами таза. У остальных 2 больных отмечена стабилизация процесса; при этом гистологически подтверждено поражение лимфоузлов метастазами; в обоих случаях первичная опухоль была представлена аденокарциномой.

Всем больным после хирургического вмешательства было запланировано проведение адъювантного лучевого лечения. Больной, хирургическое вмешательство которой оказалось нерадикальным, до облучения было проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме ТС.

При продолжающемся наблюдении до января 2017 года случаев прогрессии заболевания в исследуемой группе зарегистрировано не было.

В последние десятилетия стратегия использования неoadъювантной химиотерапии с последующим радикальным хирургическим вмешательством у больных местно-распространенным РШМ постепенно становится достойной альтернативой химиолучевому лечению. Во многих публикациях отмечена достаточно высокая эффективность новой модальности комбинированного лечения [1, 6, 11, 13]. Тем не менее, в настоящий момент невозможно сделать окончательные выводы о наиболее адекватном варианте индукционной лекарственной терапии.

Подбор оптимальных препаратов, их комбинаций, режимов введения и дозировок, требует продолжения накопления клинических данных и их анализа.

В настоящее время в лечении больных РШМ наиболее эффективной показала себя схема TTP при 3-недельном режиме введения. Тем не менее, при высоком уровне оптимального патоморфологического ответа в 48%, это лечение сопровождалось развитием выраженных токсических реакций [15]. Возможным решением в преодолении высокой токсичности, но при сохранении эффективности лечения, являются уменьшение количества препаратов в схеме и интенсификация режима введения.

Анализ непосредственных результатов настоящего исследования показал, что дозоинтенсивная неoadъювантная химиотерапия является высокоэффективным методом в лечении местнораспространенного РШМ. При использовании схемы AP клинический ответ на лечение выявлен в 72,7% случаев. Прогрессии заболевания не было выявлено ни в одном случае. Проведение неoadъювантной лекарственной терапии позволило выполнить радикальное хирургическое вмешательство 95,4% больным. Патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности составил 40,9%. У 9,1% полный клинический регресс опухоли подтверждался полным патоморфологическим ответом (ypCR). Дозоинтенсивный режим химиотерапии не привел к существенному росту частоты возникновения осложнений ни на этапе лекарственного лечения, ни на этапе хирургического вмешательства.

Важным аспектом планирования комбинированного лечения является отбор пациентов [1, 2, 5]. Применение МР-исследования позволило адекватно клинически стадировать больных с учетом местного распространения первичной опухоли и вовлечения в процесс регионарных лимфоузлов. По нашему убеждению, хирургический этап лечения должен быть изначально исключен у больных РШМ с патологическими изменениями в области переднего и переднебоковых параметриев, так как радикализм операции в этом случае представляется сомнительным при возрастающем риске возникновения интра- и послеоперационных осложнений. В настоящем исследовании доказана обоснованность подобного подхода к отбору пациентов. Положительный край резекции параметрия гистологически был выявлен лишь в одном случае.

МР-оценка состояния регионарных лимфоузлов представляет собой определенные сложности. В исследуемой группе у 5 (22,7%) больных метастатическое поражение лимфоузлов было выявлено лишь при гистологическом исследо-

вании, что заставило послеоперационно изменить стадию заболевания на IIIВ. С этой позиции дискуссионным остается вопрос о регрессе метастазов в региональных лимфоузлах в ответ на химиотерапию. В настоящем исследовании у 2 пациентов с клинической IIIВ стадией заболевания после проведения неoadъювантного лечения метастазы в региональных лимфатических узлах гистологически обнаружены не были. Возможно, усовершенствование методики МРТ при обследовании больных РШМ позволит в дальнейшем повысить точность оценки состояния параметриев и специфичности изменений в регионарных лимфатических коллекторах.

Обращает на себя внимание различие в частоте клинического и патоморфологического ответа опухоли на неoadъювантное лечение. Клинический объективный ответ на лечение выявлен в 72,7% случаев, тогда как патоморфологический ответ опухоли различной степени выраженности составил 40,9%. В настоящий момент не существует общепризнанной системы оценки патоморфологического ответа в опухоли и регионарных лимфатических узлах в ответ на неoadъювантную химиотерапию у больных РШМ. Применяемые в практике системы оценок не позволяют исключить погрешности, в том числе, связанной с элементом субъективизма.

При проведении исследования с целью объективизации определения степени патоморфологического ответа в опухоли и в лимфатических узлах у больных местно-распространенным РШМ были определены 3 возможных варианта:

– полный патоморфологический ответ (*ypCR*) — отсутствие опухолевых элементов в материале,

– отсутствие патоморфологического ответа — при отсутствии объективных изменений в опухолевой ткани после лекарственной терапии;

– патоморфологический ответ различной степени выраженности — без какой-либо градации.

Даже при таком упрощении прямой корреляционной зависимости между изменениями объема первичной опухоли, динамикой состояния регионарных лимфоузлов и патоморфологическим ответом опухоли на лечение выявлено не было.

В ряде публикаций было отмечено, что степень патоморфологического ответа опухоли является важной прогностической составляющей для пациента [8, 11, 14, 15]. Разработка методики объективной оценки патоморфологического ответа опухоли и в лимфатических узлах является одной из задач дальнейших мультидисциплинарных исследований.

В целом, непосредственные результаты использования дозоинтенсивной неoadъювантной химиотерапии в комбинированном лечении больных местно-распространенным раком шей-

ки матки дают основания рассматривать этот вариант лечения как перспективный в плане дальнейших научных разработок. Полученный опыт определил основные направления совершенствования методики — мультидисциплинарный поиск наилучших комбинаций и режимов неoadъювантной лекарственной терапии, совершенствование методик мониторинга осложненного заболевания и их коррекция, методология клинического и патоморфологического ответа на неoadъювантную химиотерапию, что, в конечном счете, позволит значительно улучшить результаты комбинированного лечения больных местно-распространенным раком шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Диагностические критерии и факторы прогноза эффективности неoadъювантной химиотерапии местнораспространенного рака шейки матки (IIb-IIIb стадии) // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2007. — № 4. — С. 63-71.
2. Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Алешикова О.И. и др. Хирургический этап как один из основных компонентов в комплексном лечении рака шейки матки IIb-IIIb стадии // Рос. онкол. журн. — 2007. — № 3. — С. 21-25.
3. Ермакова Н.А. Роль химиотерапии на различных этапах лечения рака шейки матки // Практическая онкология. — 2002. — Т. 3. — № 3. — С. 2011-2019.
4. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н. Роль химиотерапии в лечении местно-распространенных форм рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. — 2006. — Т. 17. — № 1. — С. 61-63.
5. Кузнецов В.В., Лебедев А.И., Морхов К.Ю. и др. Хирургия инвазивного рака шейки матки // Практическая онкогинекология: избранные лекции / под ред. А.Ф. Урманчеевой и др. — СПб., 2008. — С. 142-147.
6. Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д. Возможности оптимизации предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3. — С. 30-36.
7. Новикова Е.Г. Опухоли женских половых органов / Новикова Е.Г., В.А. Антипов, О.В. Чулкова и др. // Онкология. Национальное руководство / под ред. акад. РАМН В.И. Чиссова, акад. РАН и РАМН Н.И. Давыдова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 812-827.
8. Саевец В.В., Важенина А.В., Жарова А.В. и др. Особенности многокомпонентного лечения местнораспространенного рака шейки матки с учетом гистологического строения опухоли // Злокачественные опухоли. — 2014. — № 3. — С. 40-45.
9. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия с включением гемцитабина в лечении местнораспространенного рака шейки матки // Вестник РОНЦ им Н.Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21. — № 2. — С. 75-81.
10. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — Т. 56. — № 2. — С. 18-24.
11. Gong L., Zhang J.-W., Yin R.-T. et al. Safety and Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Sur-

- gery Versus Radical Surgery Alone in Locally Advanced Cervical Cancer Patients // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2016. – Vol. 26. – № 4. – P. 722-728.
12. Panici P.B., Greggy S., Colombo A. et al. Neoadjuvant chemotherapy and Radical Surgery Versus Exclusive Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Cervical Cancer: Results From the Italian Multicenter Randomized Study // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 179-188.
 13. Panici P.B., Zullo M.A., Muzii L. et al. The role of neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery in the treatment of locally advanced cervical cancer // *Eur. J. Gynecol. Oncol.* – 2003. – Vol. 24. – P. 467-470.
 14. Panici P.B., Bellati F., Pastore M. An update in neoadjuvant chemotherapy in cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2007. – Vol. 107. – Issue 1. – Suppl. P. S20-S22.
 15. Panici P.B., Palaia I., Marchetti C. et al. Dose-Dense Neoadjuvant Chemotherapy plus Radical Surgery in Locally Advanced Cervical Cancer: A Phase II Study // *Oncology.* – 2015. – № 89. – P. 103-110.
 16. Rob L., Skapa P., Robova H. Fertility-sparing surgery in patients with cervical cancer. // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12. – P. 192-200.
 17. Robova H., Pluta M., Hrehorcak M. et al. High dose density chemotherapy followed by simple trachelectomy: full-term pregnancy // *Int. J. Gynecol. Cancer.* – 2008. – Vol. 18. – P. 1367-1371.
 18. Robova H., Rob L., Halaska M.J. et al. Review of neoadjuvant chemotherapy and trachelectomy: which cervical cancer patients would be suitable for neoadjuvant chemotherapy followed by fertility-sparing surgery // *Curr. Oncol. Rep.* – 2015. – Vol. 17. – Iss. 5. – P. 446-450.

Поступила в редакцию 22.02.2017 г.

*I.V. Berlev^{1,2}, N.E. Bondarev¹, A.F. Urmancheeva^{1,2},
N.A. Mikaya¹, A.V. Mishchenko¹, A.S. Petrova¹,
T.Yu. Semiglazova^{1,2}, A.S. Artemieva¹, V.O. Bashlyk¹,
E.A. Ulrikh^{1,2}, K.D. Guseinov¹, E.G. Bezhanova^{1,2},
G.B. Mkrtychyan¹, E.A. Nekrasova¹, O.V. Smirnova¹*

**Dose-intensive neoadjuvant chemotherapy
in combined treatment for locally advanced
cervical cancer: the experience and
perspectives**

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

In 24 patients (mean age 48 years) with locally advanced cervical cancer there were studied the efficacy and toxicity of 3 cycles of neoadjuvant dose-intensive chemotherapy with cisplatin (75 mg/m²) and doxorubicin (35 mg/m²) administered intravenously on the first day of a two-week cycle with the support of colony-stimulating factors. An important criterion for the inclusion in this study of patients with locally advanced cervical cancer (T1b2-2bN0-1M0) was the absence of infiltration of the anterior parameters according to the gynecological examination and MRI studies. An objective response to treatment was registered in 72.7% of cases. Progression of the disease was not detected in any case. Conducting neoadjuvant drug therapy allowed performing radical surgical intervention in 95.4% of patients. The pathomorphological response of tumor of varying severity was 40.9%. In 9.1% complete clinical regression of tumor was confirmed by a complete pathomorphological response (CR). The dose-intensive regimen of chemotherapy did not lead to a significant increase of complications on the drug and surgical stages. An analysis showed that dose-intensive neoadjuvant chemotherapy is a highly effective method in treatment for locally advanced cervical cancer.

Key words: locally advanced cervical cancer, dose-intensive neoadjuvant chemotherapy, pathomorphological response, CR

Д.А. Алиев, И.Г. Исаев, К.С. Акперов, Э.Г. Гулиев

Результаты сочетанной конкурентной лучевой терапии больных раком шейки матки ПА – ПVB стадий с использованием внутриволостной и внутритканевой брахитерапии

Национальный Центр Онкологии, Баку, Азербайджан

В статье проанализированы результаты обследования и лечения 128 больных раком шейки матки (РШМ) ПА — ПVB стадии, получивших конкурентную химиолучевую терапию с применением внутриволостной (ВП) и внутритканевой (ВТ) брахитерапии. Метод ВТ брахитерапии позволил значительно повысить дозу ионизирующего излучения в клиническом объеме мишени высокого риска при тех же дозах на окружающие здоровые органы и ткани. При анализе трехлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от размеров первичной опухоли и метода лечения было выявлено, что метод ВТ брахитерапии более эффективен при размерах опухоли ≥ 5 см.

Таким образом, ВТ брахитерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения местно-распространенного РШМ и может выполняться в рутинной клинической практике. Однако для подведения окончательных выводов необходимо продолжить данное исследование, набрав большее количество пациенток и увеличив сроки наблюдения.

Ключевые слова: рак шейки матки, внутритканевая брахитерапия, локальный контроль, химиолучевая терапия

Рак шейки матки (РШМ) – одна из наиболее широко распространенных злокачественных опухолей женских половых органов и основная причина смерти от онкогинекологической патологии в мире [2, 4, 7].

По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется около 500 000 больных РШМ, что составляет 5% всех онкологических больных и около 200 000 женщин умирают от этого заболевания [4, 6, 7].

Согласно официальным данным, в структуре онкологических заболеваний среди женщин в Азербайджанской Республике РШМ занимает второе место после рака молочной железы. Несмотря на высокую результативность и широкую доступность скрининговых и диагностических мероприятий при РШМ, у большинства

пациенток в нашей стране на момент обращения к врачу диагностируется РШМ в поздних, местно-распространенных стадиях, так 74% больных заболевание диагностируется во ПVB–ПVB стадиях [1, 2].

На сегодняшний день стандартный метод лечения местно-распространенного РШМ состоит из дистанционной лучевой терапии с еженедельным введением цисплатина и последующей брахитерапией [8, 13, 14]. При этом, эффективность лучевой терапии повышается благодаря именно брахитерапии, которая позволяет подвести более высокие дозы ионизирующего излучения непосредственно к опухоли, при этом минимизируя дозы на окружающие здоровые органы и ткани [3, 10, 15].

Исторически при планировании брахитерапии доза назначалась на так называемую точку А. Но внедрение в клинику методов 3D визуализации как КТ и МРТ, разработка КТ/МРТ совместимых аппликаторов а также соответствующих компьютерных программ – 3D планирующих систем обеспечило развитие визуально направляемой адаптивной брахитерапии (IGABT, image guided adaptive brachytherapy) [5, 11, 16]. При планировании брахитерапии с помощью КТ или МРТ визуализации с применением стандартных внутриволостных аппликаторов становится ясно, что в большинстве случаев невозможно покрыть объем высокого риска (HRCTV, high risk clinical target volume), включающий в себя остаточную опухоль, шейку матки, пораженные зоны параметрия назначенной дозой ионизирующего излучения [9,14,17]. С целью повышения дозы в периферических зонах HRCTV были разработаны аппликаторы, позволяющие введение полых игл в параметральную клетчатку с последующей возможностью загрузки радиоактивным источником [9, 12, 15].

Комбинированный внутриволостной/внутритканевой (ВТ) метод брахитерапии РШМ начал применяться в Национальном Центре Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики с 2012 года. С целью оцен-

ки эффективности ВТ брахитерапии в отделении лучевой терапии НЦО был проведен сравнительный анализ результатов лечения местно-распространенного РШМ с применением внутривидовой (ВП) и ВТ брахитерапии.

Материал и методы

Основой для выполнения настоящего исследования послужили результаты обследования и лечения 128 больных РШМ ПА — ПВ стадий, которые находились на лечении в клинике Национального Центра Онкологии Министерства Здравоохранения Азербайджанской Республики с 2012 по 2016 гг. Возраст больных колебался от 31 до 76 лет. Большинство больных (54,1%) было 40–60 лет.

После клинического осмотра больные подвергались всестороннему лабораторно-инструментальному обследованию, которое включало изучение показателей периферической крови (общий и биохимический анализ), рентгенологическое исследование органов грудной полости, ректовагинальное и бимануальное влагалищное исследование, кольпоскопию с биопсией, морфологическое исследование биоптатов, УЗИ органов малого таза и брюшной полости, МРТ малого таза и парааортальных лимфатических узлов, ПЭТ/КТ. По показаниям пациентам проводились цисто- и ректоскопия, КТ органов грудной клетки, МРТ головного мозга, радиоизотопное исследование скелета и функции почек, эхокардиография, а также другие исследования.

В клиническое исследование включались больные соответствующие следующим критериям: возраст 18 лет и больше, морфологически верифицированный диагноз РШМ ПА — ПВ стадии, общее состояние по шкале ВОЗ/ECOG: 0 – 2, по шкале Карновского ≥ 50 , удовлетворительные показатели периферической крови: гемоглобин ≥ 80 г/л (с или без переливания крови), лейкоциты $\geq 4 \times 10^9$ /л, нейтрофилы $\geq 1,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты $\geq 130 \times 10^9$ /л, креатинин ≤ 120 ммоль/л. Субъективный статус (общее состояние больных) до начала лечения оценивался по 5-степенной системе оценки ВОЗ и составил: у 67 (52,3%) — 0, у 36 (28,1%) — 1 и у 25 (19,6%) человек — 2 балла.

Распределение больных по стадиям РШМ было следующим: ПА – 21 (16,4%), ПВ – 58 (45,3%), ПА – 6 (4,7%) и ПВ – 43 (33,6%) пациентки. Абсолютное большинство больных (78,9%) на момент обращения имели РШМ ПВ и ПВ стадий.

При морфологическом исследовании было выявлено 115 (89,8%) случаев плоскоклеточного рака, 6 (4,7%) — аденокарциномы и 7 (5,5%) — анапластического рака. Как видно из приведенных цифр, в анализируемом материале преобладал плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. У 29 (22,7%) больных на момент диагностики определялись метастазы в тазовых лимфатических узлах (на основании МРТ и ПЭТ/КТ исследований). Более детальная характеристика клинического материала представлена в табл. 1.

В зависимости от тактики лечения, больные, вошедшие в исследование, были разделены на группы. ДЛТ в обеих группах была идентичной и проводилась

Таблица 1. Характеристика клинического материала

Группа	I (ВП)	II (ВТ)	Всего
Количество пациенток	63	65	128
Средний возраст	52,4	54,1	53,8
Гистологический вариант РШМ - n (%)			
Плоскоклеточный	56 (88,9%)	59 (90,7%)	115
Аденокарцинома	2 (3,2%)	4 (6,2%)	6
Анапластический	5 (7,9%)	2 (3,1%)	7
Стадии РШМ - n (%)			
T2a	12 (19,1%)	9 (13,9%)	21
T2b	27 (42,9%)	31 (47,6%)	58
T3a	4 (6,3%)	2 (3,1%)	6
T3b	20 (31,7%)	23 (35,4%)	43
FIGO стадии			
IIA	11 (17,4%)	8 (12,3%)	19 (14,8%)
IIB	23 (36,6%)	25 (38,5%)	48 (37,5%)
IIIA	3 (4,7%)	2 (3,1%)	5 (3,9%)
IIIB	26 (41,3%)	30 (46,1%)	56 (43,8%)
Наличие метастазов в региональных лимфатических узлах - n (%)			
N1	13 (20,6%)	16 (24,6%)	29
N0	50 (79,4%)	49 (75,4%)	
Размер опухоли - n (%)			
< 5 см	25 (39,7%)	30 (46,1%)	55
≥ 5 см	38 (60,3%)	35 (53,9%)	73
Средний объем HRCTV* (см ³)	63,4	67,2	65,6

*HRCTV – клинический объем высокого риска.

на линейных ускорителях методом волнометрической арка-терапии (VMAT, volumetric arc therapy) в разовой очаговой дозе (РОД) 1,8 Гр пять дней в неделю на первичную опухоль и региональные лимфатические узлы до суммарной дозы (СОД) 45 Гр. На метастатические лимфатические узлы назначали одновременно (интегрированный буст) 2,3 Гр РОД до 57,5 СОД, что по изоэффекту равно 60 Гр. Параллельно больные получали конкурентную химиотерапию, состоящую из внутривенных введений цисплатина в дозе 40 мг/м² один раз в неделю, до 5 инфузий. На 5-й неделе лечения всем больным проводили повторное МРТ обследование таза для оценки остаточного объема опухоли и определения HRCTV с целью подготовки к брахитерапии. В первой группе (ВП) брахитерапия проводилась внутрисполостными кольцевыми аппликаторами (ринг/тандем) которые вводились под общей внутривенной или спинальной анестезией. Пациенткам во второй группе (ВТ) во время аппликации также вводили иглы в параметральную клетчатку (рис.1).

Для брахитерапии применялся 24-х канальный afterloading system аппарат с источником излучения ¹⁹²Ir высокой мощности дозы, РОД составила 7 Гр, 2 раз в неделю, всего 4 фракции до СОД – 28 Гр; доза назначалась на объем HRCTV, который контурировался на серии МРТ снимков с аппликатором на месте. С целью лучшей визуализации как опухоли и шейки матки так и аппликаторов с или без игл, МРТ сканирование проводилось в паратрансверсальной плоскости перпендикулярно кольпостату и оси шейки матки (параллельно плоскости кольцевой части аппликатора) в T2 режиме.

Расчет суммарных доз ДЛТ и брахитерапии проводился с помощью линейно-квадратичной модели с учетом α/β 10 Гр для опухоли и ранних эффектов лучевой терапии, и α/β 3 Гр для поздно реагирующих тканей.

Для оценки эффективности мы анализировали непосредственные результаты проведенного лечения (по критериям RECIST) и показатели трехлетней безрецидивной выживаемости. Полученные данные были обработаны традиционным параметрическим методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$ (95% уровень значимости). Для анализа выживаемости применялся метод Каплан-Мейер, для сравнения — лог ранг тест и критерий Мантел-Кокс. Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью программы SPSS 15.0.

Результаты и выводы

В группе внутрисполостной брахитерапии средняя доза в HRCTV (D90HRCTV – средняя доза, покрывающая 90% объема высоко риска) составила 79,2 Гр (стандартное отклонение 12 Гр) при перерасчете на классическое фракционирование по 2 Гр (EQD2). В группе внутритканевой брахитерапии средняя доза в HRCTV благодаря применению интерстициальных игл была значительно выше и составила 88,7 Гр при стандартном отклонении 14 Гр (EQD2; $p < 0,05$). Во время аппликации в параметральную клетчатку вводили от 2-х до 6-и игл, чаще всего – 4.

Медиана наблюдения за больными составила 32 месяца. Первое контрольное обследование пациентов проводилось через 3 месяца после окончания лечения. В этот период определялись непосредственные результаты лечения – степень регрессии опухоли. Всего у 6-и из 128-и больных наблюдалась частичная регрессия опухоли, в одном случае прогрессирование заболевания, а в остальных случаях была достигнута полная регрессия. Пациенты с полной регрессией опухоли каждые 3 месяца обследовались на предмет выявления рецидивов.

За период наблюдения в первой группе у 6-и (10,3%) из 58 больных, а во второй группе (внутритканевой брахитерапии) в 4-х случаях (6,3%) из 63 больных с полной регрессией развился локальный рецидив РШМ. Данные о степени регрессии опухоли и рецидивировании в зависимости от метода лечения и суммарной дозы на HRCTV представлены в табл. 2.

Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 84% и 91% в первой и второй группах соответственно ($p > 0,05$). Однако, разница в показателях безрецидивной выживаемости в пользу внутритканевой брахитерапии была более выражена у пациентов с размером первич-

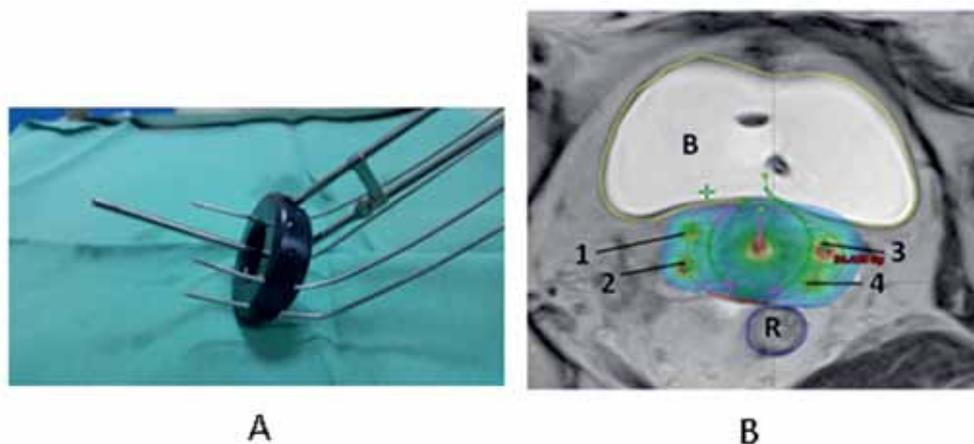


Рис. 1.

А – ринг/тандем аппликатор с внутритканевыми иглами, В – аксиальный срез МРТ планирования внутритканевой брахитерапии РШМ (R – прямая кишка; B – мочевого пузыря; 1,2,3,4 – внутритканевые иглы)

Таблица 2. Показатели опухолевого ответа и частоты рецидивов в зависимости от метода лечения больных раком шейки матки

Группа	n	Полная регрессия	Частичная регрессия	Прогрессирование заболевания	D90 HRCTV (Гр)	Локальные рецидивы n (%)
I (ВП)	63	58 (92%)	4 (6,4%)	1 (1,6%)	79,2	6 (10,3%)
II (ВТ)	65	63 (96%)	2 (3,1%)	0	88,7	4 (6,3%)
Всего	128	121 (94,5%)	6 (4,7%)	1 (0,8%)	84,1	10 (8,3%)

Таблица 3. Трехлетняя безрецидивная выживаемость в зависимости от метода лечения и основных прогностических показателей

Группа	n	Общая 3х-летняя безрецидивная выживаемость	3х-летняя безрецидивная выживаемость при размере опухоли <5см / ≥5см	3х-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от стадии РШМ		
				IIA	IIIB	IIIB
I (ВП)	63	84%	92% / 75%	94%	81%	73%
II (ВТ)	65	91%	94% / 84%	96%	88%	81%
Всего	128	88%	88% / 80%	95%	85%	77%

ной опухоли ≥ 5 см: 75% и 84% соответственно ($p=0,06$). Анализ 3-хлетней безрецидивной выживаемости в зависимости от метода лечения и стадии заболевания выявил тенденцию улучшения при использовании внутритканевой брахитерапии при IВ и IIIВ стадиях РШМ (см. табл. 3).

С целью оценки поздней токсичности лечения были изучены лучевые осложнения со стороны прямой кишки и мочевого пузыря, сроки возникновения которых в обеих группах мало отличались и составили в среднем 1,2 года. Явления позднего ректита I степени – легкая диарея, спазмы, выделения слизи и крови в малом объеме наблюдались в группе ВТ в 6,9%, а в группе ВП — 10,4% случаях. Ректитов более высшей степени тяжести не встречалось. Поздний лучевой цистит I степени был диагностирован у 5,5% больных в группе ВТ и у 7,8% больных в группе ВП. Наиболее часто встречающимися симптомами заболевания были легкое учащение диуреза, жжение, микрогематурия, при цистоскопии – атрофия эпителия, единичные телеангиоэктазии. Таким образом, сравнительный анализ показал хоть и недостоверное ($p=0,08$) уменьшение частоты возникновения поздних лучевых повреждений с применением внутритканевой брахитерапии.

Как видно из приведенных данных применение комбинированной внутрисполостной и внутритканевой брахитерапии в химиолучевой терапии местно-распространенного РШМ позволяет значительно повысить дозу ионизирующего излучения в объеме мишени (HRCTV) при тех же дозах на окружающие здоровые органы и ткани. Двухлетний показатель локальной безрецидивной выживаемости достоверно не отличался между группами ВП и ВТ, хотя при анализе локального контроля в зависимости от размеров первичной опухоли и метода лечения было выявлено, что ме-

тод ВТ брахитерапии более эффективен при размерах опухоли ≥ 5 см. Таким образом ВТ брахитерапия является достаточно безопасным и эффективным методом лечения местно-распространенного РШМ и может выполняться в рутинной клинической практике. Однако для подведения окончательных выводов необходимо продолжить данное исследование набрав большее количество пациенток и увеличив сроки наблюдения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев Д.А., Марданлы Ф.А., Гулиев Ф.А. и др. Эпидемиологические аспекты злокачественных новообразований в Азербайджанской Республике за 2008 — 2013 гг. // Азербайджанский журнал онкологии и гематологии. – 2014. – № 2. – С. 6-12.
2. Алиев Д.А., Исаев И.Г., Акперов К.С., Гулиев Э.Г. Брахитерапия высокой мощностью дозы в лечении рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – № 2. – С. 89-95.
3. Канаев С.В., Туркевич В.Г., Аввакумова В.В. Результаты сочетанной лучевой терапии рака шейки матки // Актуальные вопросы медицинской радиологии: тезисы докл. конф. – М., 1998. – С. 271.
4. Козаченко В.П. Рак шейки матки // Современная онкология. – 2000. – Т. 2. – № 2. – С. 40-44.
5. Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К. Местнорас-пространенный рак шейки матки: проблемы диагностики и лечения // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88. – № 6. – С. 627-630.
6. Fokdal L., Sturdza A., Mazon R. et al. Image guided adaptive brachytherapy with combined intracavitary and interstitial technique improves the therapeutic ratio in locally advanced cervical cancer: Analysis from the retro-EMBRACE study // Radiotherapy and Oncology. – 2016. – Vol.120. – P. 434-440.
7. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012, <http://globocan.iarc.fr>.
8. Han K., Croke J., Foltz W. et al. Prospective study of DWI, DCE-MRI and FDG PET imaging for target delineation in

- brachytherapy for cervical cancer // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol.120. – P. 519–525.
9. Hanna T., Delaney G., Barton M. The population benefit of radiotherapy for gynaecological cancer: Local control and survival estimates // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol.120. – P. 370–377.
 10. Jastaniyah N., Yoshida K., Tanderup K. et al. A volumetric analysis of GTVD and CTVHR as defined by the GEC ESTRO recommendations in FIGO stage IIB and IIIB cervical cancer patients treated with IGABT in a prospective multicentric trial (EMBRACE) // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 120. – P. 404–411.
 11. Minig L., Patrono M., Romero N. et al. Different strategies of treatment for uterine cervical carcinoma stage IB2-IIIB // *World J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 5 (2). – P. 86-92.
 12. Mohamed S., Kallehauge J., Fokdal L. et al. Parametrial boosting in locally advanced cervical cancer: combined intracavitary/interstitial brachytherapy vs. intracavitary brachytherapy plus external beam radiotherapy // *Brachytherapy*. – 2015. – Vol. 14(1). – P. 23-28.
 13. Ribeiro I., Janssen H., Brabandere M. et al. Long term experience with 3D image guided brachytherapy and clinical outcome in cervical cancer patients // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol.120. – P. 447–454.
 14. Soliman A., Elzibak A., Easton H. et al. Quantitative MRI assessment of a novel direction modulated brachytherapy tandem applicator for cervical cancer at 1.5 T // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 120. – P. 500–506.
 15. Tanderup K., Fokdal L., Sturdza A. et al. Effect of tumor dose, volume and overall treatment time on local control after radiochemotherapy including MRI guided brachytherapy of locally advanced cervical cancer // *Radiotherapy and Oncology*. – 2016. – Vol. 120. – P. 441–446.
 16. Viswanathan A., Beriwal S., Santos J. et al. The American Brachytherapy Society Treatment Recommendations for Locally Advanced Carcinoma of the Cervix Part II: High Dose-Rate Brachytherapy // *Brachytherapy*. – 2012. – Vol.14 (1). – P. 47-52.
 17. Yahya S., Bhatt L., King M. et al. Survival and toxicity following chemoradiation for carcinoma of the cervix — impact of multiple-phase treatment and shielding // *Anticancer Res.* – 2015. – Vol. 35 (10). – P. 5567-5574.

Поступила в редакцию 21.02.2017 г.

D.A. Aliev, I.G. Isaev, K.S. Akperov, E.G. Guliev

Results of combined competitive radiotherapy of IIA – IIIB stage cervical cancer patients using intracavitary and interstitial brachytherapy

National Center of Oncology
Baku, Azerbaijan

Treatment and investigation results of 128 IIA – IIIB stage cervical cancer patients treated by concurrent chemoradiotherapy with combined intracavitary and interstitial brachytherapy were analyzed. Interstitial brachytherapy allowed significantly increase a dose to high risk clinical target volume without elevation of the dose to surrounding organs at risk. Three-year relapse free survival did not differ significantly between intracavitary and interstitial brachytherapy groups. However analysis of local control rates depending on tumor size and treatment modality showed higher three year relapse free survival rate for tumors ≥ 5 cm treated by interstitial brachytherapy. Therefore interstitial brachytherapy for locally advanced cervical cancer is quite safe and effective treatment modality and could be used in daily clinical practice. But to do final conclusions we need to recruit more patients and longer follow up.

Key words: cervical cancer, interstitial brachytherapy, local control, chemoradiotherapy

Т.И. Иванова, Н.И. Сыченкова, В.А. Хорохорина, Н.И. Рябченко,
С.А. Иванов, Л.И. Крикунова

Ассоциация аллеля E4 (rs 429358) гена аполипопротеина E (APOE) с серозной аденокарциномой яичников

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск

С целью выявления генетической предрасположенности к развитию серозной аденокарциномы яичников проанализировано распределение аллеля E4 (rs 429358, C) гена APOE в группах здоровых женщин (454 человека) и пациенток с диагнозом серозная аденокарцинома яичников (114 человек). Определялись показатели прогностической эффективности оценки аллеля E4: отношение шансов (OR) и AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC кривой. Показано, что носительство аллеля E4 APOE значимо ассоциировано с обнаружением серозной аденокарциномы яичников ($p=0,003$; $OR=1,94$, $AUC=0,55$), а частота встречаемости генотипов, включающих E4, достоверно увеличена ($p=0,02$; $OR=1,8$). При раздельном анализе двух возрастных подгрупп (старше и моложе 46 лет) обнаружено, что опасность развития серозной аденокарциномы яичников значимо повышена у женщин старшего возраста ($p=0,006$; $OR=2,24$, $AUC=0,76$). Необходимо выяснение возможных ассоциаций носительства APOE 4 с серозной аденокарциномой яичников у женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: APOE, аллель E4, серозная аденокарцинома яичников

В Российской Федерации рак яичников (РЯ) занимает первое место по показателю смертности от рака органов женской репродуктивной системы, составляя около 36% летальных исходов, при этом прирост заболеваемости с 2004 года по 2014 составил 8% [3]. 60-70% всех диагностированных случаев выявляются на III и IV стадиях, поэтому проблема выявления генетических факторов предрасположенности является актуальной. Среди больных раком яичников (РЯ) доля носительниц мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* превышает популяционный уровень в 100 раз (10-15% при частоте встречаемости в популяции 0,1%) [5]. Однако, у большинства женщин РЯ развивается в отсутствие этих мутаций. Соответственно проводятся масштабные исследования, направленные на поиск новых генов, вовлеченных в патогенез заболевания. В рамках проекта «Полногеномный анализ ассо-

циаций (GWAS)» выявлено около двух десятков распространенных аллелей, сопряженных с РЯ, и каждый год появляется информация об обнаружении новых генов такого рода [13, 17, 23]. Ассоциации с заболеваемостью высоко достоверные, но небольшие, поэтому клиническая полезность пока ограничена.

Ранее нами была показана сопряженность минорных аллелей ряда генов, к числу которых относится аполипопротеин E (APOE), с эстрогенозависимыми заболеваниями, и на этом основании предложен способ определения риска развития рака эндометрия [2, 10, 12]. Целью данной работы – был анализ ассоциаций варианта E4 (rs 429358) аполипопротеина E (APOE) с раком яичников.

Материал и методы исследования

Группы исследования составляли здоровые лица (454 человек, средний возраст $43,84 \pm 12,66$), не имевшие в анамнезе гинекологических заболеваний, и пациентки, у которых был обнаружен рак яичников (167 женщин, средний возраст $54,79 \pm 11,04$). Ассоциативный анализ выполнялся для пациенток с серозной аденокарциномой яичников, поскольку эта форма рака представлена в 72% (114 женщин) случаев, причём 75% составляли раки 3 и 4 степени по классификации FIGO.

ДНК выделяли из периферической крови с помощью набора «Wizard Genomic DNA Purification Kit» («Promega») в соответствии с протоколом производителя. В момент взятия образцов обследуемые лица подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании, а врачом заполнялась анкета, включающая данные о возрасте, росте, весе, этнической принадлежности, диагнозе заболевания обследованных женщин. Исследование было одобрено Этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

Для генотипирования использовали методику полимеразной цепной реакции с последующей обработкой *CfoI* (Promega) рестриктазой и определением длин фрагментов рестрикции (ПЦР/ПДРФ). Аллель E2 на электрофореграмме имеет 4 полосы, соответствующие 91, 83, 39 и 32 парам оснований. Аллель E4 имеет 5 полос, соответствующие 72, 48, 39, 35 и 32 парам оснований. Аллель E3 характеризуется 5 полосами, соответствующими 91, 49, 39, 36 и 32 парам оснований. Определялись частоты по E3/E2/E4 гаплотипам аполипопротеина E (APOE). Исследование проводилось путём сравнения частот генотипов и аллелей в группах контроля и у больных женщин. Статистический анализ проводили стандартными методами с помощью пакета программ MedCalc. Для обнаружения различий между средними значениями двух выборок, внутри которых показатели (возраст, вес) нормально распре-

делены, применяли t-критерий для независимых выборок. В случае, когда распределение частот не соответствовало нормальному, использовали непараметрические тесты: для двух независимых выборок — Манн-Уитни, при сравнении более чем двух независимых выборок — Крускал и Уоллис. При сравнении частот генотипов применялся точный двусторонний критерий Фишера. Для оценки достоверности различий частот генотипов использовался трендовый тест Армитажа (<http://www.biomedcentral.com/1753-6561/3/S7/S37>). Вклады различных генотипов в заболеваемость определялись с помощью традиционного для исследований «случай-контроль» показателя «odd ratio» (OR – отношение шансов, мера коррелятивной связи) и его 95% доверительный интервал (CI); при отсутствии корреляций между генотипом и заболеванием OR=1, а при OR>1 шанс заболевания при данном генотипе повышен. С целью выяснения взаимосвязей между предрасположенностью к аденокарциноме яичников и изучаемыми признаками выполнялся анализ логистической регрессии с пошаговым алгоритмом оценки уравнений. С помощью ROC (Receiver Operator Characteristic) анализа проводилась оценка прогностической значимости параметров, ассоциированных с серозной аденокарциномой яичников. Определялся показатель прогностической эффективности AUC (Area Under Curve) – площадь под ROC кривой – вероятность отличить больного от здорового, ориентируясь на маркер. Чем выше показатель, тем лучше маркер. Значение 0,5 демонстрирует непригодность потенциального маркера.

Результаты и обсуждение

Белковые продукты E2, E3 и E4 APOE отличаются между собой аминокислотными замещениями в двух сайтах: 112 и 158, обусловленные однонуклотидными полиморфизмами (SNP) в

соответствующих кодонах: С (цитозин) или Т (тимин). Позиции в аминокислотной последовательности белка APOE цистеин 112+аргинин 158, традиционно обозначают аллелем E3; rs7412, цистеин 112+цистеин 158 – традиционное обозначение аллеля E2; rs 429358, аргинин 112+аргинин 158 – традиционное обозначение аллеля E4. В результате нашего исследования, где подавляющую долю (82%) больных составляли женщины старше 46 лет, показано, что аллель E4 гена APOE (rs 429358) выявил значимую ассоциацию с раком яичников, а именно с серозной аденокарциномой. Частота аллеля среди здоровых женщин составляет 9%, что соответствует популяционной частоте для жителей центральных областей России [4]. Среди больных она равна 16% (табл. 1). Частота гомозиготных генотипов E4E4 среди больных составляет 4%, а среди здоровых 0,5%, различия значимы (p=0,005). Носительство аллеля E3 сопряжено с протективным эффектом (OR=0,62; 95% CI 0,43-0,89; p=0,01). Аллель E2 не выявил ассоциацию с серозной аденокарциномой яичников.

Хотя превышение аллеля E4 и генотипов, его включающих, в группе больных значимо (p=0,003 и 0,02 соответственно), однако, величина AUC для аллеля E4 в суммарных выборках больных и здоровых женщин, равная 0,55, указывает на то, что данный показатель сам

Таблица 1. Распределение генотипов APOE среди пациенток с серозной аденокарциномой (АДК) яичников и здоровых женщин

Группы сравнения	Генотипы						Гаплотипы (аллели)		
	E3E3	E3E4	E3E2	E4E4	E2E2	E2E4	E3	E4	E2
АДК n=114 число (%)	71 (62)	25 (22)	11 (10)	5 (4)	1 (1)	1 (1)	178(78)	36(16)	14(6)
Контроль n=444 число (%)	320(72)	70(16)	47(10,5)	2 (0,5)	1(0,1)	4(0,9)	757(85)	78(9)	53(6)
p	0,51	0,13	0,86	0,005	0,37	1	0,01	0,003	0,88

Таблица 2. Частота генотипов и аллеля E4 (rs 429358, C) гена APOE у здоровых женщин и пациенток с серозной аденокарциномой (АДК) яичников в зависимости от возраста

Группы сравнения	Генотипы				Аллели				
	Число (проценты)			P1 X-B	P2 OR 95% CI2	Число (проценты)		P3 OR 95% CI	AUC 95% CI
	TT	TC	CC			T	C		
АДК сумма	83 (73)	26 (23)	5 (4)	0,20	0,02 1,8 1,11-2,92	192 (84)	36 (16)	0,003 1,94 1,27-2,97	0,55 0,51-0,59
Контроль сумма	367 (82,5)	74 (17)	2 (0,5)	0,44		808 (91)	78 (9)		
АДК≥46	69 (73,4)	22 (23,4)	3 (3,2)	0,53	0,02 2,13 1,16-3,94	160 (85)	28 (15)	0,006 2,24 1,28-3,92	0,76 0,72-0,79
Контроль ≥46	159 (85,5)	27 (14,5)	0	0,32		345 (93)	27 (7)		
АДК≤45	14 (70)	4 (20)	2 (10)	0,18	0,25 1,8 0,67-4,98	32 (80)	8 (20)	0,06 2,27 0,99-5,19	0,56 0,50-0,62
Контроль ≤45	208 (81)	47 (18)	2 (1)	0,74		463 (90)	51 (10)		

Примечание: p¹ – уровень статистической значимости различий частот генотипов с равновесием Харди-Вайнберга; p² – уровень статистической значимости различий частот генотипов TC+CC у больных по сравнению со здоровыми женщинами; p³ – уровень статистической значимости различий частоты аллеля C (E4) между больными и здоровыми женщинами

по себе является плохим маркером при таком сравнении. Среди суммарной группы здоровых женщин, основная доля которых представлена в репродуктивном возрасте, тоже много носительниц этого аллеля. Есть данные об ассоциации E4 с уровнем стероидных гормонов, при этом особенно его негативное влияние распространяется на женщин [21]. Поэтому были учтены возраст и индекс массы тела (ИМТ) больных и здоровых женщин. Анализ выполнялся на модели логистической регрессии с пошаговым алгоритмом оценки уравнений. Было обнаружено, что негативное влияние аллеля E4 сопряжено с возрастом (OR=2,35; AUC=0,76; 95% доверительный интервал от 0,72 до 0,79, p=0,0004; процент конкордации модели 79,5). ROC анализ сопряженности возраста с заболеванием выявил пороговую величину – 46 лет (AUC=0,74; 95% доверительный интервал от 0,71 до 0,78; p<0,0001). В табл. 2 приведено распределение частот аллеля E4 (rs 429358) в суммарной выборке и в группах, стратифицированных по возрасту.

Частоты генотипов соответствуют равносному распределению Харди-Вайнберга (во всех случаях p>0,05), что может быть обусловлено малочисленностью группы больных женщин (табл. 2). Показано, что в обеих возрастных подгруппах частота E4 в два раза выше по сравнению со здоровыми женщинами, но значимость различий выявлена только для женщин старшего возраста (p=0,006). У носительниц генотипов E4 старше 46 лет шанс развития серозной аденокарциномы яичников в два раза выше, чем у носительниц мажорного аллеля (p=0,02) (табл. 2). В случае больных моложе 46 лет значимая ассоциация аллеля E4 с раком яичников не выявлена (p=0,06) (табл. 2). Наличие высокоспецифичных маркеров, позволяющих определить РЯ на начальных бессимптомных стадиях, могло бы увеличить выборку больных женщин репродуктивного возраста, что вероятно позволило бы выявить значимость ассоциации аллеля E4 и в этой возрастной категории. Сравнение распределения частоты аллеля E4 (rs 429358; C) между двумя возрастными подгруппами у больных (20% и 15%, p=0,47) и здоровых женщин (10% и 7%, p=0,19) не выявило значимых отличий (табл. 2).

Известно, что белок — аполипопротеин E (APOE) является одним из основных липопротеинов плазмы с антиоксидантными, противовоспалительными и антиатерогенными свойствами [11, 23]. Отдельные изоформы белка вовлечены в ряд патофизиологических процессов: болезнь Альцгеймера, агрессивный рассеянный склероз, гиперлипопротеинемия III типа, повышенный уровень холестерина и

триглицеридов в плазме, атеросклероз [1, 7]. Предполагают, что белок APOE посредством целого ряда биологических процессов (передача сигналов, липидный транспорт, поддержание окислительно-восстановительного гомеостаза) участвует в распространении, пролиферации и выживании опухолевых клеток. Выявлена его потенциальная роль в качестве опухоли-ассоциированного маркера: уровень экспрессии APOE значительно повышен в клетках злокачественных карцином яичников и эндометрия [6, 8, 9]. Ингибирование APOE приводило к апоптозу только тех раковых клеток, в которых этот ген был оверэкспрессирован. Авторы полагают, что экспрессия APOE отражает степень злокачественности опухоли и определяет её дальнейшую эволюцию. Можно предположить, что изоформа E4 APOE по сравнению с E3 за счёт лучшего и более прочного связывания с липидами способствует быстрому и полному усвоению энергонасыщенных жиров, тем самым создавая благоприятные условия для быстрорастущих злокачественных клеток [15].

Влияние полиморфизма E2/E3/E4 на развитие онкологических заболеваний не является однозначным. Было обнаружено, что аллель E4 (rs 429358) сопряжен с развитием рака молочной железы у женщин [16, 19], а аллель E2 (rs7412) с развитием колоректального рака у мужчин и раком тела матки с сопутствующей гиперплазией эндометрия у женщин [10, 21]. Проведённое в Нидерландах исследование корреляций гаплотипов E2/E3/E4 гена APOE с уровнем холестерина плазмы и раком показало, что носители разных аллелей не отличаются между собой повышенным риском онкологических заболеваний, суммированным по всем типам и локализациям вкуче для мужчин и женщин [20]. Американскими исследователями была выявлена предрасположенность к раку толстой кишки для носителей генотипов E2/E2, E2/E4, E4/E4 старше 65 лет независимо от пола (OR=1,88) [18]. Исследователи из группы А. И. Яшина (Центр популяционного здоровья и старения университет Дюка, Дурхам, США) установили, что основными факторами, модулирующими системный эффект аллеля E4 (rs 429358) APOE на продолжительность жизни являются не нейродегенеративные и сердечно-сосудистые патологии, а пол, возраст и онкологические заболевания [14]. В зависимости от возраста носительство варианта E4 повышает риск онкологических, сердечно-сосудистых заболеваний у женщин и снижает у мужчин.

Выявленная в настоящей работе ассоциация аллеля E4 (rs 429358) гена APOE с серозной

аденокарциномой яичников для женщин старше 46 лет отчасти согласуется с данными литературы относительно его роли в развитии злокачественных заболеваний. Анализ вариантов гена АРОЕ мог бы помочь выявить группу риска и, не исключено, позволил бы своевременно предпринять превентивные меры. Итоги проведенной работы позволяют надеяться на дальнейшее развитие исследований в данной области.

Работа частично поддержана грантом РФФИ 14-44-03072 р_центр_а.

ЛИТЕРАТУРА

- Иванова Т. И., Полуэктова М. В., Хорохорина В. А. и др. Влияние генотипов АРОЕ на биохимические показатели метаболизма железа и липидов у больных неопластическими заболеваниями эндометрия и здоровых женщин // Исследования и практика в медицине. – 2014. – Т. 1 (1). – С. 35–44.
- Иванова Т. И., Крикунова Л. И., Рябченко Н. И. и др. Способ определения риска развития рака тела матки. Патент РФ № 2558059, зарегистрир. 10.07.2015.
- Каприн А. Д., Старинский В. В. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – 250 с.
- Козлов А. И., Боринская С. А., Санина Е. Д. «Экономный Генотип» ε4/ ε4 по гену АРОЕ и риск метаболических нарушений в популяциях уральских народов // Экологическая генетика. – 2011. – Т. 2 (9). – С. 17–23.
- Соколенко А. П., Иевлева А. Г., Митюшкина Н. В. и др. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации // ACTA NATURAE. – 2010. – Т. 2 (4). – С. 35–39.
- Chen Y.-C., Pohl G., Wang T.-L. et al. Apolipoprotein E is required for cell proliferation and survival in ovarian cancer // Cancer Reseach. – 2005. – Vol. 1. – P. 331–337.
- Corder E.H., Saunders A.M., Strittmatter W.J. et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // Science. – 1993. – Vol. 5123. – P. 921–923.
- Hough C.D., Sherman-Baust C.A., Pizer E.S. et al. Advances in brief large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer // Gynecologic Oncology. – 2000. – Vol. 60. – P. 6281–6287.
- Huvila J., Brandt A., Rojas C.R. et al. Gene expression profiling of endometrial adenocarcinomas reveals increased apolipoprotein E expression in poorly differentiated tumors // International Journal of Gynecological Cancer. – 2009. – Vol. 19. – P. 1226–1231.
- Ivanova T.I., Krikunova L.I., Ryabchenko N.I. et al. Association of the apolipoprotein E 2 allele with concurrent occurrence of endometrial hyperplasia and endometrial carcinoma // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2015. – Vol. 2015. – P. e 593658.
- Jofre-Monseny L., Minihane A.-M., Rimbach G. Impact of apoE genotype on oxidative stress, inflammation and disease risk // Molecular Nutrition & Food Research. – 2008. – Vol. 52. – P. 131–145.
- Kondrashova T.V., Neriishi K., Ban S. et al. Frequency of hemochromatosis gene (HFE) mutations in Russian healthy women and patients with estrogen-dependent cancers // Biochimica et Biophysica Acta — Molecular Basis of Disease. – 2006. – Vol. 1762. – P. 59–65.
- Kuchenbaecker K.B., Ramus S.J., Tyrer J. et al. Identification of six new susceptibility loci for invasive epithelial ovarian cancer // Nat Genet. – 2015. – Vol. 47 – P. 164–171.
- Kulminski A.M., Arbeev K.G., Culminkaya I. et al. Age, gender, and cancer but not neurodegenerative and cardiovascular diseases strongly modulate systemic effect of the apolipoprotein E4 allele on lifespan // PLoS genetics. – 2014. – Vol. 10. – P. e10041411.
- Nguyen D., Dhanasekaran P., Nickel M. et al. Molecular basis for the differences in lipid and lipoprotein binding properties of human apolipoproteins E3 and E4 // Biochemistry. – 2010. – Vol. 49. – P. 10881–10889.
- Porrata-Doria T., Matta J.L., Acevedo S.F. Apolipoprotein E allelic frequency altered in women with early-onset breast cancer // Breast cancer: Basic and clinical Research. – 2010. – Vol. 4. – P. 43–48.
- Scarborough P.M., Weber R.P., Iversen E.S. et al. A cross-cancer genetic association analysis of the DNA repair and DNA damage signaling pathways for lung, ovary, prostate, breast and colorectal cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2015. – Vol. 25. – P. 193–200.
- Slattery M.L., Swenney C., Murtaugh M. et al. Associations between apoE genotype and colon and rectal cancer // Carcinogenesis. – 2005. – Vol. 26. – P. 1422–1429.
- Surekha D., Vishnupriya S., Sailaja K. et al. Influence of apolipoprotein E gene polymorphism on the risk for breast cancer // International Journal of Human Genetics. – 2008. – Vol. 8. – P. 277–282.
- Trompet S., Jukema J.W., Katan M.B. et al. Apolipoprotein E genotype, plasma cholesterol, and cancer: a Mendelian randomization study // American Journal of Epidemiology. – 2009. – Vol. 170. – P. 1415–1421.
- Uchoa M.F., Moser V.A., Pike C.J. Interactions between inflammation, sex steroids, and Alzheimer's disease risk factors // Frontiers in Neuroendocrinology. 2016. (43). C. 60–82.
- Watson M.A., Gay L., Stebbings W.S. et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and colorectal cancer: gender-specific modulation of risk and prognosis // Clinical science. – 2003. – Vol. 104. – P. 537–545.
- Winham S.J., Pirie A., Chen Y.A. et al. Investigation of exomic variants associated with overall survival in ovarian cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2016. – Vol. 25. – P. 446–454.
- Zhou T.-B. Signaling pathways of prohibitin and its role in diseases // Journal of receptor and signal transduction research. – 2013. – Vol. 33. – P. 73–78.

Поступила в редакцию 27.10.2016 г.

*T.I. Ivanova, N.I. Sychenkova, V.A. Khorokhorina,
N.I. Ryabchenko, S.A. Ivanov, L.I. Krikunova*

**The association of the apolipoprotein E4
allele (rs 429358) with ovarian serous
adenocarcinoma**

Tsyb Medical Radiological Research Centre –
branch of the National Medical Research Radiological
Centre
Obninsk

The distribution of *APOE 4* allele (rs 429358, C) was analyzed in healthy women (N=454) and patients with ovarian serous adenocarcinoma (N=114) in order to identify genetic predisposition to the disease. We determined the prognostic indicators of the *E4* allele as a marker: odds ratio (OR) and AUC (Area Under Curve) - an area under the ROC curve. It was shown that *APOE 4* allele was significantly associated with ovarian serous adenocarcinoma ($p = 0,003$; OR=1,94; AUC=0,55). The *E4* genotypes frequency was significantly increased among patients ($p = 0.02$; OR=1,8). Separate analysis of the two age subgroups (over 46 years and younger) found that the chance of developing ovarian serous adenocarcinoma was significantly increased for older women ($p = 0,006$; OR = 2,24, AUC = 0,76). Possible associations of *APOE 4* with the ovarian serous adenocarcinoma in women of reproductive age deserve further studying.

Key words: *APOE*, allele *E4*, ovarian serous adenocarcinoma

*Т.Н. Борисова, А.В. Назаренко, С.И. Ткачев, С.М. Иванов, С.Б. Алиева,
К.К. Лактионов, В.В. Бредер, М.Б. Долгушин, Н.А. Мецзякова, Ю.А. Герасимов,
С.А. Лораева, А.К.Аллахвердиев*

Стереотаксическая гипофракционная радиотерапия больных раком легкого клинической I-IIa стадии: роль оценки SUV_{max} при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для контроля за результатами лечения

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

Материалы и методы: С 2014 г 33 больным раком легкого клинической I-IIa стадии (сT1N0M0 – 12 больных, сT2N0M0 – 21 больной) проведена СРТ. Верификация опухолевого процесса получена у 30 больных. Треть пациентов (n=10) имели в анамнезе метастатические первично-множественные опухоли, у 31 больного определялись периферические формы рака легкого. Использованные варианты фракционирования СРТ: 10Гр x 5 фракций (n=22) и 7Гр x 8 фракций (n=11) – BED 100Гр.

Результаты: При медиане прослеженности – 21 мес (диапазон 3–37 мес) у 4 больных (12%) в течение первого года отмечено loco-регионарное и отдаленное прогрессирование, из которых двое умерли. В течение года один больной умер от осложнений лечения, один — от прогрессирования второй опухоли. Одно- и 2-летний локальный контроль составил 94%. Общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость составила 84% (95% ДИ, 70–99) и 83,2% (95% ДИ, 70,5–99) соответственно. При однофакторном анализе выявлено достоверное влияние на общую выживаемость режима фракционирования (p=0,04). Влияние исходного уровня SUV_{max} имело тенденцию к достоверности (p=0,07).

Выводы: Для реализации принципов рискадаптивной лучевой терапии необходимо учитывать исходный SUV_{max} опухоли, как одного из потенциальных прогностических и предиктивных маркеров эффективности лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, стереотаксическая радиотерапия, прогрессирование, локальный контроль, SUV_{max} при ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, предиктор эффективности лечения

По оценкам ВОЗ рак легкого ежегодно диагностируется более чем у 1,8 млн. человек во всем мире, и, несмотря на все усилия по борьбе с курением, внедрение скрининговых и лечебных программ, рак легкого продолжает оставаться главной причиной онкологической смертности. Каждый год во всем мире от рака

легкого умирает столько же людей, сколько от рака предстательной железы, молочной железы и толстой кишки вместе взятых — до 1,6 млн. смертей [14]. При имеющейся неблагоприятной тенденции увеличения частоты распространенных форм рака легкого лишь у 15% больных на момент постановки диагноза выявляется злокачественный процесс, представленный только первичной опухолью легкого [1, 5].

Ввиду того, что рак легкого — большей частью удел длительно курящих и пожилых людей, с каждым прожитым годом возрастает процент больных, имеющих значимую патологию бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем. Это означает снижение (на 15–20%) числа больных, способных перенести хирургическое лечение даже при I-II стадиях рака легкого, когда помимо стандартной лобэктомии у 5–15% пациентов необходимо выполнение билобэктомии и пневмонэктомии еще у 4–15% [10]. И для тех больных, которым оперативное лечение в силу ряда причин не показано, в течение последних десятилетий развивалось целое направление радиационной онкологии — стереотаксическая радиотерапия (СРТ) «ранних» форм рака легкого, вошедшая в настоящее время во многие национальные стандарты лечения. По данным Американского Общества Радиационной Онкологии (ASTRO) частота выполнения СРТ в возрастной группе 60 лет возрастает с 11% до 39% в возрастной группе 90 лет (p<0,001). При этом показатель общей 2-летней выживаемости больных, получивших СРТ, увеличился с 2004 по 2011 годы с 39% до 58% (p<0,001) [4].

Подведение аблативных доз при СРТ требует высокой степени прецизионности, компенсации движения опухоли, четкого ограничения облучаемого объема, в том числе метаболического. Начиная с 90-х годов прошлого века в клиническую онкологическую практику вошла позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), и, помимо своей диагностической ценности, в последнее десятилетие стала важной составляющей современного лечения. Интеграция в процесс планирования лучевой терапии пози-

тронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) принесла дополнительные перспективы в определении характеристик опухоли и формировании новой концепции «биологических изображений», когда стандартный объем анатомических изображений мишени для радиотерапии дополняется информацией о биологической активности опухоли. С развитием стратегий риск-адаптивной и персонализированной радиотерапии метаболические и радиобиологические характеристики опухоли должны стать частью повседневного планирования и прогнозирования эффективности лечения.

Материалы и методы

В РОНЦ с 2014 г. 33 пациентам старше 55 лет, имеющим соматический статус по шкале ECOG 0-2 проведена СРТ с последующим динамическим наблюдением. Цитологическое или гистологическое подтверждение диагноза немелкоклеточного рака легкого на диагностическом этапе было получено у 30 больных с использованием трансторакальных тонкоигольных и эндоскопических биопсий. У 3 больных диагноз установлен клинико-инструментальными методами после неоднократных попыток малоинвазивной диагностики. «Ранняя» форма (сT1-T2N0M0) определена по данным объективного обследования с включением компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии головного мозга, ультразвукового исследования органов и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (как правило, стандартизованный показатель поглощения [SUV] 2,5 и выше является пороговым для определения злокачественности процесса). Все диагностические исследования были выполнены за период не более 1 месяца до начала лечения. Треть больных (30%) имели в анамнезе излеченную ранее злокачественную опухоль (первично-множественные злокачественные опухоли) без проведения лучевой терапии на область грудной клетки.

Периферический тип опухоли определялся в соответствии с локализацией на 2 см и более дистальнее бифуркации трахеи, главных и долевых бронхов до их первой бифуркации (RTOG 0236).

Тактика лечения вырабатывалась на мультидисциплинарном консилиуме: все пациенты консультированы торакальным хирургом, анестезиологом-реаниматологом, терапевтом, радиотерапевтом с записью в медицинской карте. 30 пациентов признаны неоперабельными по медицинским показаниям, 3 — отказались от оперативного лечения. Все пациенты подписали информированное согласие на лечение (СРТ). Исходная оценка состояния больного включала физикальный осмотр, определение массы тела, клинический и биохимический анализы крови, электрокардиографию, определение функции внешнего дыхания.

Токсичность после лечения оценивалась с использованием шкалы NCI-CTC v. 4.03. Эффективность лечения: локальный контроль — любой объективный ответ на лечение (полная регрессия, частичная регрессия, стабилизация); локальное прогрессирование (ЛП) — более 25% увеличение суммы перпендикулярных диаметров; локальный рецидив (ЛР) — сочетание локального прогрессирования и/или гиперметаболической активности аналогичной или выше, чем до лечения или определение объема после зарегистрированного полного ответа; регионарное прогрессирование (РП) — увеличение регионарных лимфатических узлов более 1 см и/или новые характеристики ФДГ-поглощения; отдаленное прогрессирование (ОП) — клинические или радиологические признаки отдаленных метастазов.

Для планирования лучевой терапии пациентам осуществлялась однотипная иммобилизация, обеспечивающая точную воспроизводимость с помощью позбордов, фиксирующих подставок и подголовников. Всем пациентам выполнялась четырехмерная компьютерная томография, связанная с контролем дыхания (4D-КТ) для количественной оценки движения опухоли. В процессе лечения использовалась радиотерапия, корректируемая по изображениям (Image Guided Radiation Therapy – IGRT), как способ верификации позиционирования с ежедневной компьютерной томографией в коническом пучке.

В определении объема опухоли участвовали 2 специалиста-радиотерапевта. Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным КТ в «легочном окне» и при необходимости (прилегание плотных анатомических структур) «мягкотканном окне». Во всех случаях использовалась функция планирующей системы по совмещению изображений (registration/fusion), когда диагностические изображения ПЭТ накладывались на топометрические снимки КТ для верификации как морфологического так и метаболического объема опухоли (MTV-metabolic tumor volume). При планировании лечения у 3 пациентов макроскопическое определение объема опухоли (GTV) осуществлялось только на основании метаболического объема по данным ПЭТ в связи с недостаточной ее визуализацией по данным КТ на фоне сегментарных ателектазов и зон гиповентиляции. Дополнительных расширений объема мишени на микроскопическое распространение не выполнялось: таким образом, объем GTV был равен объему GTV.

Объем PTV вокруг GTV с учетом движения опухоли определялся из набора данных 4D-КТ. Объем PTV создавался вокруг GTV путем равномерного добавления 0,8 см в аксиальном и продольном направлениях.

Использовались дозы: 50 Гр за 5 фракций, и 56 Гр за 8 фракций. Планируемая доза предписывалась на 95% изодозу и 99% PTV была покрыта $\geq 90\%$ предписанной дозы. Проводилось трехмерное дозное планирование с 5-8 компланарными и некомпланарными полями с использованием технологии облучения с модулированной интенсивностью (IMRT) с энергией фотонов 6 МэВ.

Контрольное обследование пациентов, включающее физикальный осмотр и КТ грудной клетки выполнялось в сроки 8 недель, 16 недель, затем каждые 3 месяца в течение 2-х лет, и в дальнейшем каждые 6 месяцев. Опухоль оценивалась при каждой контрольной КТ с использованием критериев RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). При зафиксированном локальном прогрессировании по данным КТ выполнялась ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ с оценкой метаболической активности по критериям PERCIST 1.0 (PET Response Criteria in Solid Tumors).

Основной конечной точкой исследования была оценка локального контроля, 1-, 2-летняя общая выживаемость, 1-, 2-летняя безрецидивная выживаемость. Вторичной конечной точкой являлась оценка токсичности в течение 1 года.

Результаты

С января 2014 г. лечение в объеме СРТ получили 33 больных раком легкого I-IIa клинической стадии: сT1N0M0 — 12 больных, сT2N0M0 — 21 больной. Возраст больных превышал 55 лет, большинство были мужчины (соотношение 3:1) с длительным стажем курения. Функциональная неоперабельность в большинстве случаев (28 больных, 85%) обуславливалась бронхолегочными заболеваниями: хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)

Таблица 1. Характеристики 33 пациентов, получивших СРТ

Характеристики пациентов (n=33)		опухоли	
Пол	Мужчин — 25	Стадия	cT1N0M0 — 12
	Женщин — 8		cT2N0M0 — 21
Возраст (лет)	Медиана 65,5	Гистологический подтип	Аденокарцинома — 24
	Диапазон 56 — 86		Плоскоклеточный -6
Соматический статус (ECOG)	(0 – 1) — 20		Локализация
	(2) — 13	Периферическая — 31	
ПМЗО	10		Центральная — 2
Неоперабельность	Функциональная — 30	РТV (см ³)	Медиана 65,86
	Отказ от операции — 3		Диапазон 14,67 – 201,8
Фракционирование	10Гр x 5 фракций -22	ГTV (см ³)	Медиана 20,98
	7Гр x 8 фракций — 11		Диапазон 1,17 – 73,94
Прослеженность	Медиана 21 мес	SUV _{max}	Медиана 7,185
	Диапазон 6 – 37 мес		Диапазон 4,36 – 23,02

ECOG — Восточная Объединенная Онкологическая Группа, ПМЗО – первично-множественные злокачественные опухоли, GTV — макроскопический объем опухоли, РTV — планируемый объем мишени, SUV_{max} — максимальное стандартизованное значение поглощения

II-III степени тяжести по критериям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2007) и бронхиальной астмой средней и тяжелой степени по критериям GINA (Global Initiative for Asthma, 2006). У 2 пациентов отмечалась сочетанная патология: бронхолегочная, сердечно-сосудистая и цереброваскулярная. Еще 3 пациента отказались от предложенного оперативного лечения. У 10 больных (30%) рак легкого явился метакронной первично-множественной опухолью (ПМЗО), из них у 3 больных в анамнезе был рак контрлатерального легкого, излеченный хирургическим методом 5, 7 и 12 лет назад.

В подавляющем большинстве наблюдений опухоль представлена аденокарциномами (73%) и периферическими формами (94%), средний диаметр опухолей по данным КТ составил 3,26 ± 1,14 см (табл. 1).

При медиане прослеженности равной 21 мес (диапазон 3 – 37 мес) у 4 (12%) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания в виде локального рецидива (ЛР), регионарного (РП) и отдаленного прогрессирования (ОП) (поражение плевры, экссудативный плеврит), которое реализовалось в течение первого года после СРТ; 2 пациента умерли, 2 получают симптоматическое и системное лечение. Только у 1 больного регионарное и отдаленное прогрессирование зарегистрировано при стойком локальном контроле (РП+ОП), в остальных случаях имелось одновременное сочетание всех видов прогрессирования (ЛР+РП+ОП). Прогрессирование подтверждалось данными КТ, ПЭТ/КТ и

цитологическим исследованием плеврального выпота. Медиана общей выживаемости при прогрессировании составила 8 мес (диапазон 5 – 11 мес) (рис.1).

Локальный контроль (1- и 2-летний) составил 94%. У 8 (24%) пациентов подтверждена полная регрессия опухоли, в остальных случаях – частичная регрессия по данным КТ. Один больной с полной регрессией центральной опухоли после СРТ и отсутствием признаков прогрессирования болезни умер от легочного кровотечения (осложнение лечения), и один больной с ПМЗО умер от прогрессирования другой опухоли (рак ротоглотки).

Общая 1- и 2-летняя выживаемость в группе больных получивших СРТ составила 84% (95% ДИ, 70 — 99) (рис. 2). Безрецидивная 1- и 2- летняя выживаемость – 83,4% (95% ДИ, 70,5 — 99).

Токсичность лечения в течение первого года не превышала 1-2 степени у 28 (84%) больных. У 2 больных зарегистрирована токсичность 3 степени в период 3 мес после лечения, один из этих пациентов умер от осложнений лечения через 10 мес после СРТ (легочное кровотечение), у второго токсичность купирована после курса кортикостероидов.

Характеристики соматического статуса пациентов и опухолевого процесса до лечения (размер опухоли, локализация) значимо не различались в группах с прогрессированием после СРТ и без прогрессирования. Нами проанализировано распределение показателей SUV_{max} в группах в зависимости от исхода лечения (рис. 3).

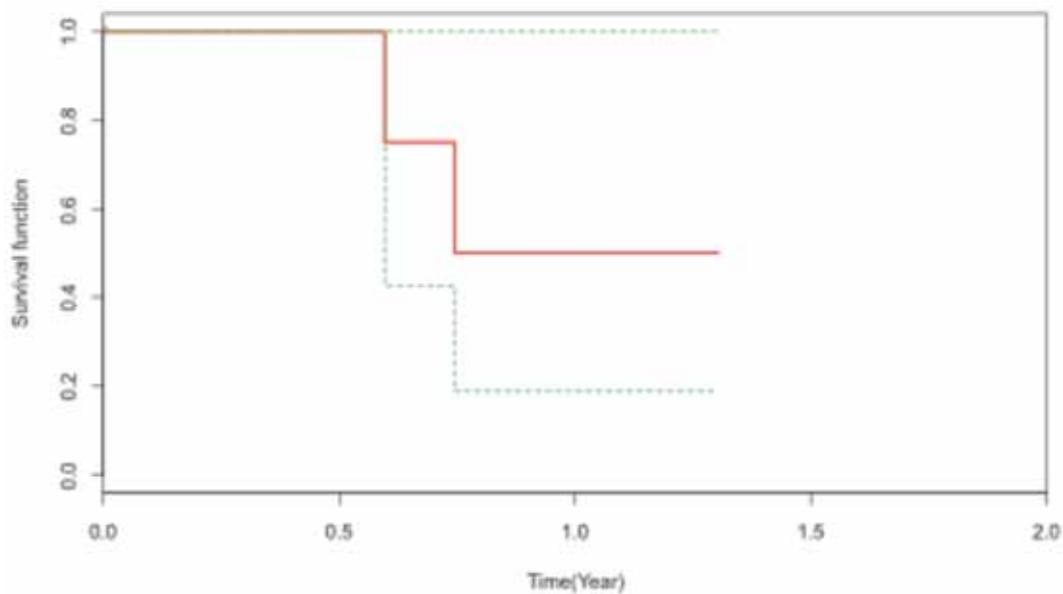


Рис. 1. Общая выживаемость больных с прогрессированием (ЛР, РП, ОП) после СРТ

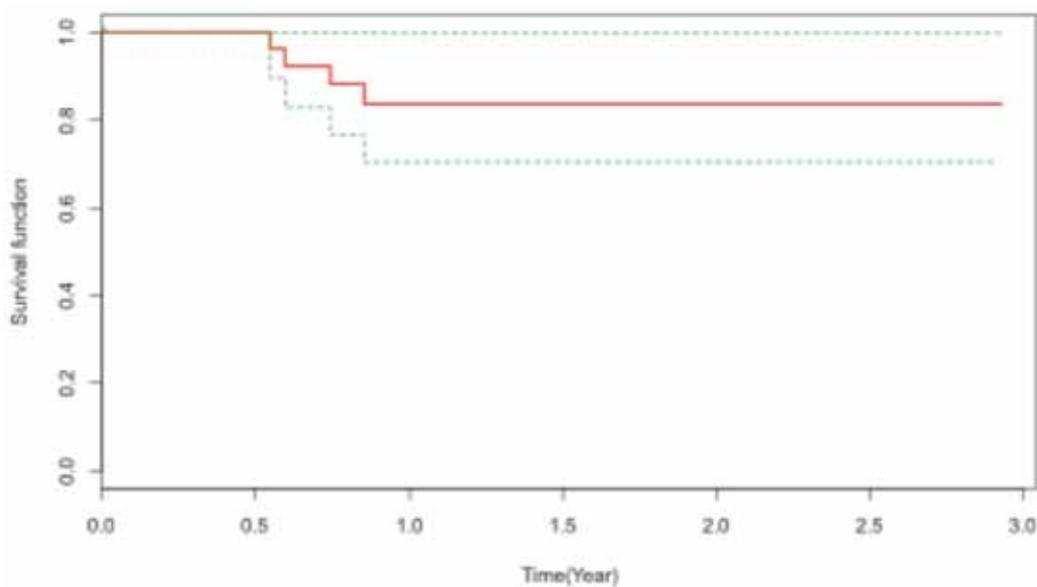


Рис. 2. Общая выживаемость больных после СРТ (вся группа)

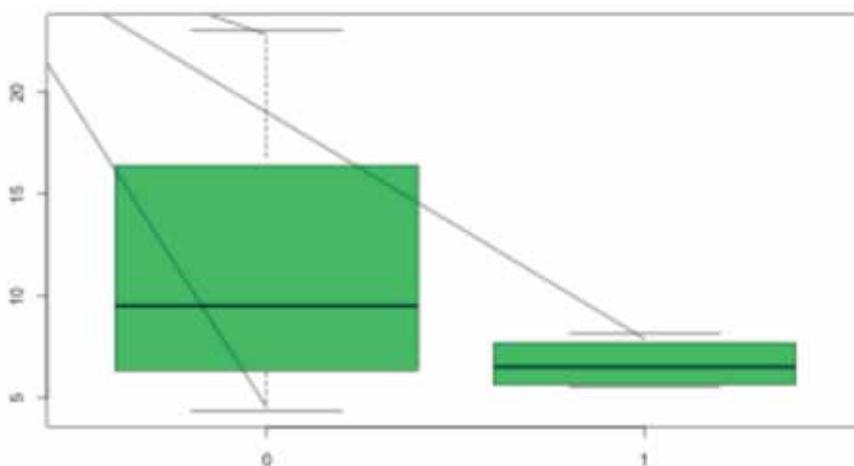


Рис. 3. Максимальное стандартизованное значение поглощения (SUVmax) до проведения СРТ у больных с локальным контролем и прогрессированием (ЛР, РП, ОП) после лечения. Высота поля – интерквартильный диапазон

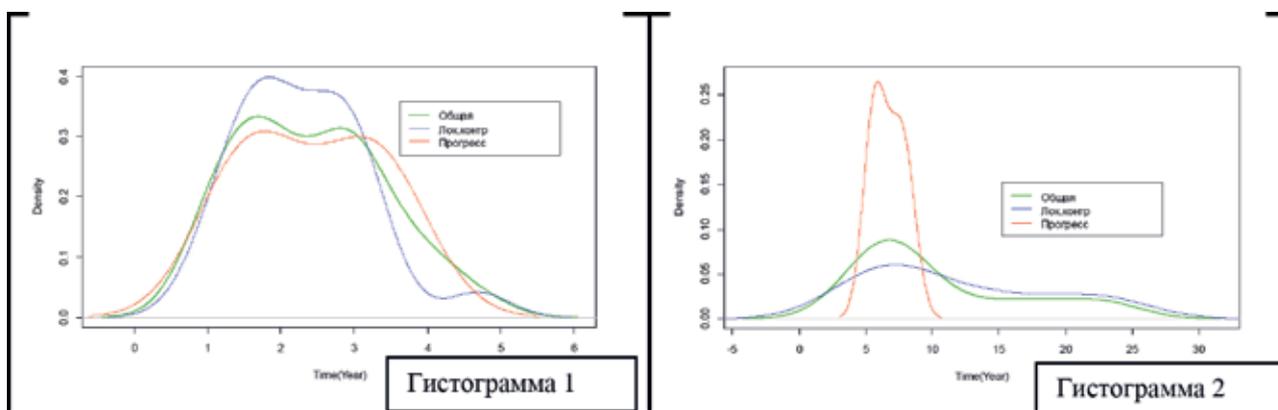


Рис. 4. Параметрическая оценка плотности распределения параметров: размер опухоли и SUVmax. Гистограмма 1 – размер опухоли. Гистограмма 2 – SUVmax

Не обнаружено достоверных различий в показателях SUV_{max} между группами с локальным контролем и прогрессированием ($p\text{-value}=0,157$).

Однако, при оценке функции распределения параметров (размер опухоли и SUV_{max} в опухоли) в группах локального контроля и прогрессирования при практически идентичных средних показателях SUV_{max} разброс плотности этого параметра в группе прогрессирования был существенно ниже. Таким образом, у больных с последующим ранним прогрессированием выявлен исходно стабильный высокий показатель SUV_{max} (среднее значение SUV_{max} 9,56). Этой закономерности не отмечено при исследовании плотности распределения параметра размера опухоли (рис. 4).

С целью выявления факторов, оказавших влияние на результаты лечения с использованием СРТ в группе 33 больных клинической I-IIIa стадии (cT1-2N0M0), выполнен однофакторный дисперсионный анализ (табл. 2).

Таблица 2. Однофакторный анализ. Влияние параметров на результаты лечения

Параметр	Число больных (прогресс)	Медиана	P-value
Пол Женщины Мужчины			0,634
8 (0) 25(4)			
Возраст (лет)		65,5	0,683
ПМЗО	10 (0)		0,264
SUVmax		7,185	0,07
Размер GTV(см)		20,98	0,664
Размер PTV(см)		65,86	0,77
Диаметр опухоли (см)		3,4	0,675
Фракционирование 10Гр x 5 фракций 7Гр x 8 фракций	22(4) 11(0)		0,04*

* Статистически достоверно (F-критерий Фишера)

Однофакторный анализ продемонстрировал отсутствие связи таких параметров как воз-

раст, пол, наличие ПМЗО, размеры опухоли и облучаемого объема с прогрессированием заболевания. В изучаемой группе определена достоверная зависимость результатов СРТ от схемы фракционирования ($p = 0,04$), хотя все неудачи лечения отмечены в группе фракционирования, признанного стандартным для СРТ. Также определена тенденция к достоверности влияния уровня SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ на отдаленный результат лечения ($p = 0,07$).

Обсуждение

В настоящее время стереотаксическая радиотерапия «ранних» форм рака легкого (клинической I и II стадий, классификация TNM/AJCC 2010 г.) признана полноценным альтернативным хирургии лечебным подходом; она заняла свое место во многих национальных рекомендациях и широко используется во всем мире (с 1999 по 2007 гг. внедрение СРТ увеличило число больных, получающих лучевую терапию, с 26% до 42% по данным канцер-регистра) [9].

Первые рандомизированные исследования (III фаза) сравнения хирургического и лучевого лечения STARS и ROSEL включавшие 58 пациентов продемонстрировали лучшие результаты общей 3-летней выживаемости (95% против 79%, $p=0,037$) в группе больных, получивших СРТ. Однако достоверных различий в показателях безрецидивной выживаемости между группами не получено, и у половины больных с рецидивом после СРТ отмечено регионарное прогрессирование [3].

Ранее проведенные ретроспективные исследования также показывают сходные уровни выживаемости в группах СРТ и хирургии при умеренной токсичности СРТ и отсутствии 90-дневной летальности, характерной для хирургии. Тем не менее, в долгосрочной перспективе результаты СРТ уступают хирургическим (показатель смертности на 3 года после хирургии и

СРТ — 25,0% против 45,1%, $p=0,001$) с более высокими показателями регионарных рецидивов после СРТ [13, 15]. Одним из объяснений служит исключительно клиническое стадирование опухолевого процесса на момент принятия решения о СРТ и, как следствие, отсутствие лечебного воздействия на регионарные лимфоузлы, тогда как оперативное лечение включает систематическую лимфодиссекцию, послеоперационное морфологическое стадирование и при необходимости адьювантное лечение. По данным хирургической клиники Российского Онкологического Научного Центра внедрения систематической медиастинальной лимфодиссекции при I стадии НМРЛ, нашло отражение в тенденции к уменьшению частоты прогрессирования опухоли и увеличению показателей 5-летней общей выживаемости с 41,1% до 62,4%, что связано с повышением радикализма лечения и точным послеоперационным стадированием [2]. Это согласуется с данными анализа в рамках «Проекта стадирования рака легкого» Международной Ассоциации по Изучению Рака Легкого (IASLC), где на 18 198 больных НМРЛ I стадии продемонстрировано резкое снижение общей выживаемости при клиническом стадировании по сравнению с послеоперационным [11]. В этих условиях особая роль отводится современному методу молекулярной визуализации – ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Однако выводы системного анализа 2014 г. не позволяют рассматривать ПЭТ/КТ как единственный подход в стадировании рака легкого, несмотря на высокие показатели чувствительности и специфичности метода [12]. По данным различных авторов число «скрытых» метастазов в лимфоузлы при стадировании по данным ПЭТ/КТ составляет от 16% до 19%, и основными независимыми прогностическими факторами их наличия являются размер первичной опухоли и уровень SUV_{max} в ней [7]. В наших наблюдениях также отмечены корреляции уровня SUV_{max} в опухоли до проведения СРТ с прогнозом заболевания, а также преобладание стабильно высоких с малым разбросом показателей SUV_{max} в группе прогрессирования. В наблюдаемой группе все виды прогрессии заболевания сопровождалась регионарным прогрессированием (РП) в течение 1 года, что позволяет думать о возможной недооценке стадии процесса по категории N до лечения по данным КТ и ПЭТ/КТ. Несмотря на малое число наблюдений (33 пациента, 4 прогрессирования), можно говорить о предикативной значимости высокого SUV_{max} для «скрытых» метастазов в регионарных лимфоузлах, а значит и дальнейшего раннего прогрессирования.

Выбор объема облучения при СРТ с учетом подводимых экстремально высоких доз опреде-

ляет успех или неудачу лечения, и эффективность локального контроля СРТ определяется кумулятивной биологически эффективной дозой (BED) и высоким градиентом дозой нагрузки по краю облучаемого объема. Стандартное определение мишени облучения на основе серий КТ с развитием молекулярной визуализации может быть дополнено метаболическими характеристиками опухоли, получаемыми при ПЭТ. Очевидный выигрыш данного подхода отмечается при недостаточной рентгенологической визуализации опухоли на фоне ателектаза, гиповентиляции или фиброза, что неоднократно отмечалось в докладах экспертов Международного Агентства по Атомной Энергии (МАГАТЭ) [6]. В наших наблюдениях у 3 больных определение объема опухоли для планирования СРТ осуществлялось только на основании метаболического объема опухоли по данным ПЭТ из-за ограниченной визуализации по данным КТ. В этих случаях нерешенным является вопрос определения границ макроскопического объема опухоли (GTV) на основе метаболических объемов (MTV). В исследованиях X. Meng (2012) показана прямая корреляция между микроскопическим перифокальным распространением опухоли, определяемым патоморфологически и SUV_{max} в ней [8]. При $\text{SUV}_{\text{max}} \leq 5$ микроскопическое распространение соответствовало 1,93 мм, при $\text{SUV}_{\text{max}} 5-10$ возрастало до 3,9 мм, при $\text{SUV}_{\text{max}} > 10$ составляло уже 9,60 мм. Подобные исследования положили основу для создания концепции «анатомо-биологического контура» (ABC), определяющего условный уровень SUV , который составляет 40% от SUV_{max} для установления границ GTV с учетом перифокального распространения опухоли. Таким образом, уровень SUV_{max} также может являться предиктором степени перифокального роста опухоли и возможных локальных рецидивов после СРТ, что необходимо учитывать при планировании объемов облучения.

Заключение

СРТ является неинвазивной альтернативой оперативному лечению больных клинической I-II стадии НМРЛ, однако лишена преимуществ хирургического лечения в точном послеоперационном стадировании процесса по категории N. Возможность прогнозирования «скрытых» для ПЭТ/КТ метастазов в лимфоузлах средостения делает поиск предикативных факторов задачей, определяющей исход лечения. SUV_{max} можно считать одним из возможных объективных предикторов «скрытых» метастазов и перифокального микроскопического распространения опухоли, обуславливающих раннее прогресси-

вание после СРТ. Максимальный учет достоверных предикторов эффективности СРТ позволит в дальнейшем шире реализовывать концепцию риск-адаптивной лучевой терапии. Планируются дальнейшие исследования на большем числе пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – Москва, 2014. – 226 с.
2. Давыдов М.И. Современные принципы выбора лечебной тактики, и возможность хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий // Сб. «Новое в терапии рака легкого» / под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2003. – С. 41-53.
3. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 630-637.
4. Dalwadi S.M., Szeja S., Teh B.S. et al. Outcomes in elderly stage I non-small cell lung cancer in the stereotactic body radiation therapy era: a surveillance, epidemiology, and end results analysis // *International Journal of Radiation Oncology.* – 2016. – Vol. 96. – № 2. – P. 68.
5. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute.
6. Konert T., Vogel W., MacManus M.P. et al. PET/CT imaging for target volume delineation in curative intent radiotherapy of non-small cell lung cancer: IAEA consensus report 2014 // *Radiother Oncol.* – 2015. – Vol. 116. – P. 27-34.
7. Li L, Ren S., Zhang Y., Guan Y. et al. Risk factors for predicting the occult nodal metastasis in T1-2N0M0 NSCLC patients staged by PET/CT: potential value in the clinic // *Lung Cancer.* – 2013. – Vol. 81. – № 2. – P. 213-217.
8. Meng X., Sun X., Mu D. et al. Noninvasive evaluation of microscopic tumor extensions using standardized uptake value and metabolic tumor volume in non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 82. – № 2. – P. 960-966.
9. Palma D., Visser O., Lagerwaard F.J. et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A population-Based Time-Trend Analysis // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – № 35. – P. 5153-5159.
10. Pezzi C.M., Mallin K., Mendez A.S. et al. Ninety-day mortality after resection for lung cancer is nearly double 30-day mortality // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148. – № 5. – P. 2269-2277.
11. Rami-Porta R., Ball D., Crowley J. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the T descriptors in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – № 2. – P. 593-602.
12. Schmidt-Hansen M., Baldwin D.R., Hasler E. et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in

- patients with suspected resectable non-small cell lung cancer // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2014. – Vol. 13. – № 11. – CD009519. – doi: 10.1002/14651858.CD009519.pub2.
13. Shirvani S.M., Jiang J., Chang J.Y. et al. Lobectomy, sublobar resection, and stereotactic ablative radiotherapy for early-stage non-small cell lung cancers in the elderly // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149. – № 12. – P. 1244-1253.
14. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* – 2015. – № 5. – P. 87-108.
15. Van den Berg L.L., Klinkenberg T.J., Groen H.J., Widder J. Patterns of Recurrence and Survival after Surgery or Stereotactic Radiotherapy for Early Stage NSCLC // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10. – № 5. – P. 826-831.

Поступила в редакцию 28.02.2017 г.

*T.N. Borisova, A.V. Nazarenko, S.I. Tkachev,
S.M. Ivanov, S.B. Alieva, K.K. Laktionov, V.V. Breder,
M.B. Dolgushin, N.A. Meshcheryakova,
Yu.A. Gerasimov, S.A. Loraeva, A.K. Allakhverdiev*

Stereotactic hypo-fractional radiotherapy of patients with lung cancer I-IIa clinical stage: the role of SUVmax assessment in ¹⁸F-FDG PET/CT for monitoring treatment outcomes

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center
Moscow

Material and methods: Since 2014, 33 patients with lung cancer of clinical stage I-IIa (cT1N0M0 — 12 patients, with T2N0M0 — 21 patients) have undergone SRT. Verification of tumor process was obtained in 30 patients. A third of patients (n = 10) had a history of metachronic primary-multiple tumors and 31 patients had peripheral lung cancer. The used variants of SRT fractionation were as followed: 10Gr x 5 fractions (n = 22) and 7Gr x 8 fractions (n = 11) — BED 100Gy.

Results: With a median follow-up of 21 months (range 3-37 months), 4 patients (12%) within the first year had a loco-regional and distant progression, of which two died. During the year one patient died from complications of treatment, one — from the progression of the second tumor. One- and two-year local control was 94%. Overall and disease-free 2-year survival was 84% (95% CI, 70 — 99) and 83.2% (95% CI, 70.5 — 99), respectively. Single-factor analysis revealed a significant effect on the overall survival of the fractionation regimen (p = 0.04). The effect of the baseline SUVmax tended to be reliable (p = 0.07).

Conclusions: In order to implement the principles of risk-adaptive radiation therapy it is necessary to consider the initial SUVmax of tumor as one of potential predictive and predictive markers of treatment effectiveness.

Key words: non-small cell lung cancer, stereotactic radiotherapy, progression, local control, SUVmax assessment in ¹⁸F-FDG PET/CT, predictor of treatment effectiveness

*В.А. Солодкий, В.М. Сотников, С.Д. Троценко, В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе,
Г.А. Панышин, Н.В. Худнов, А.А. Моргунов*

Характеристика рецидивов после хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г. Москва.

Послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) позволяет улучшить локорегионарный контроль заболевания вне зависимости от распространенности опухоли и повысить показатели выживаемости при II-III стадиях НМРЛ по сравнению с только хирургическим методом лечения. Для более точной оценки роли ПОЛТ проведен сравнительный анализ структуры рецидивов при комбинированном и хирургическом лечении НМРЛ.

Цель исследования: провести сравнительную оценку структуры рецидивов при хирургическом и комбинированном лечении НМРЛ с использованием ПОЛТ.

Материалы и методы: ретроспективно выполнен сравнительный анализ локализации рецидивов у 528 больных НМРЛ IA-III стадией после хирургического лечения (n=174) и комбинированного лечения (n=354) с использованием ПОЛТ в режиме среднего фракционирования (РОД-3Гр, 5 раз в неделю, СОД-36-39Гр) и классического фракционирования (РОД-2Гр, 5 раз в неделю, СОД-44Гр).

Результаты: проведение ПОЛТ при IA-IV стадиях НМРЛ позволило статистически значимо снизить количество локальных, регионарных и локорегионарных рецидивов (16,6% vs 4,2%; 13,0% vs 4,2%; 20,8% vs 5,3%, соответственно), но не оказывало влияния на частоту отдаленного метастазирования. При II-III стадиях заболевания помимо достоверного снижения числа локальных, регионарных и локорегионарных рецидивов (18,4% vs 4,7%; 26,5% vs 3,5%; 34,7% vs 7,0%, соответственно) проведение ПОЛТ позволило уменьшить частоту отдаленных метастазов (57,1% vs 39,5%, p=0,03). При IIIA-IIIВ стадиях заболевания наблюдается статистически значимое уменьшения количества локальных, регионарных и локорегионарных рецидивов (25,0% vs 6,7%; 31,3% vs 5,7%; 45,8% vs 8,6%, соответственно), а так же тенденция к снижению числа случаев отдаленного метастазирования (70,8% vs 58,1%, p=0,13) при

проведении ПОЛТ по сравнению с только хирургическим лечением.

Заключение: проведение ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ снижает частоту локальных и регионарных рецидивов при любой местной распространенности опухоли, а так же уменьшает частоту отдаленного метастазирования при II-III стадиях заболевания.

Ключевые слова: рак легкого, хирургическое лечение, послеоперационная лучевая терапия, характеристика рецидивов

Рак легкого является ведущей причиной смерти пациентов с онкологическими заболеваниями [10]. В лечении больных операбельным немелкоклеточным раком легкого используются хирургия или сочетание ее с адьювантной химиотерапией. Однако такой подход пока не позволяет добиться высоких показателей общей 5-летней выживаемости при II — III стадиях заболевания (34-70% и 8-35%, соответственно) [1, 4, 6, 7, 13], а риск развития, как отдаленных метастазов, так и локорегионарных рецидивов остается высоким. После радикального хирургического лечения НМРЛ I-III стадии отдаленные метастазы выявляются в 37-75% случаев [3, 8], а частота локальных и регионарных рецидивов составляет 6% — 65% в зависимости от стадии заболевания [11, 12]. Эти данные дают основания для включения в программу лечения НМРЛ послеоперационной лучевой терапии. Адьювантная химиотерапия увеличивает продолжительность жизни больных НМРЛ II-III стадией, но не влияет на частоту локорегионарных рецидивов [17, 19]. С другой стороны, послеоперационная лучевая терапия позволяет повысить выживаемость без локорегионарного рецидива при любой распространенности опухоли [2, 15]. Наиболее часто рецидивы НМРЛ развиваются в течение первого и второго года после радикального хирургического лечения, а затем их вероятность снижается [5]. Однако, немногие исследования подробно оценивают структуру рецидивов НМРЛ при различной местной и регионарной распространенности опухоли.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп больных немелкоклеточным раком легкого

Показатель		I группа (n=174) (хирургическое лечение)	II группа (n=354) (хирургическое лечение+ПОЛТ)	Достоверность различий
Пол	Мужчины	136 (78%)	309 (87%)	p=0,017
	Женщины	38 (22%)	45 (13%)	
Возраст (медиана)		27-77 (59,0)	29-78 (58,0)	
Индекс Карновского на момент начала лечения 80-70	100-90	127 (73%)	205 (62%)	p=0,013
	47 (27%)	149 (38%)	p=0,013	
Сроки наблюдения (годы)		0,33-16,0 M — 2,17 года	0,42-17,6 M — 2,35 года	

Целью нашего исследования была детальная оценка структуры рецидивов после хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с использованием послеоперационной лучевой терапии в зависимости от критериев T, N, и стадии заболевания.

Материалы и методы

В нашем исследовании ретроспективно проанализированы локализации рецидивов у 528 больных морфологически подтвержденным немелкоклеточным раком легкого IA-IIIВ стадией после хирургического и комбинированного лечения с использованием послеоперационной лучевой терапии. Стадирование проводилось в соответствии с VII пересмотром TNM классификации (2009 г.). Группу хирургического лечения составили 174 пациента после радикальных операций: пневмонэктомия – 29%, лоб/билобэктомия – 62%, сегментэктомия — 9%. Во вторую группу (группа ПОЛТ – 354 пациента) были включены 174 больных НМРЛ, которым после радикальной операции проводился курс послеоперационной лучевой терапии в режиме классического фракционирования с РОД-2Гр, 5 раз в неделю, до СОД 44Гр, и 180 пациентов, которым проводился курс послеоперационной лучевой терапии в режиме среднего фракционирования с РОД-3Гр, 5 раз в неделю, до СОД-36-39Гр. Предварительный анализ показал идентичность частоты и структуры рецидивов в группах с различными режимами фракционирования, что и позволило объединить их в единую группу ПОЛТ. Методика хирургического лечения, методика подготовки и реализации программы лучевой терапии в группах исследования была идентична. Сравнительная характеристика двух групп по клинико-демографическим параметрам представлена в табл. 1.

В группе ПОЛТ женщин было статистически значимо меньше по сравнению с группой хирургического лечения. В свою очередь, группа хирургического лечения имела преимущество по общему статусу пациентов.

В табл. 2 представлена сравнительная характеристика групп исследования по параметрам первичной опухоли. В целом имелись некоторые различия при сравнении групп исследования по характеристикам первичной опухоли, однако эти различия были в пользу группы хирургического лечения, где пациентов с меньшим размером первичной опухоли (pT1) и с ранними стадиями заболевания (IA и IIA) было статистически значимо больше по сравнению с группой ПОЛТ. Статистически значимые различия отмечались при сравнении групп по морфологическому типу и локализации первичной опухоли, но, поскольку сравнительный анализ структуры рецидивов проводился раздельно по всем подгруппам пациентов, эти различия не оказывали влияния на объективность оценки полученных данных. Статистически значимых различий между группами по объему хирургического лечения не отмечено.

Таблица 2. Сравнительная характеристика исследуемых групп больных немелкоклеточным раком легкого по параметрам первичной опухоли

Показатель	I группа (n=174)	II группа (n=354)	p
pT1	51 (29%)	55 (16%)	p=0,001
pT2	85 (49%)	216 (61%)	p=0,000
pT3	34 (20%)	74 (21%)	
pT4	4 (2%)	9 (2%)	
pN0	102 (58%)	173 (49%)	p=0,052
pN1	36 (21%)	100 (28%)	p=0,084
pN2	36 (21%)	81 (23%)	
Стадия IA	48(27%)	30 (8%)	p=0,000
Стадия IB	29 (17%)	65 (18%)	
Стадия IIA	25 (14%)	87 (25%)	p=0,004
Стадия IIB	24 (14%)	67 (19%)	p=0,154
Стадия IIIA	47 (27%)	100 (28%)	
Стадия IIIB	1 (1%)	5 (1%)	
Плоскоклеточный рак	80 (46%)	209 (59%)	p=0,005
Аденокарцинома	53 (30%)	108 (31%)	
Другие	41 (24%)	37 (10%)	p=0,000
Пневмонэктомия	51 (29%)	129 (36%)	p=0,11
Билобэктомия	10 (6%)	18 (5%)	
Лобэктомия	97 (56%)	179 (51%)	p=0,28
Сегментэктомия	16 (9%)	28 (8%)	
Центральный рак	70 (40%)	182 (51%)	p=0,018
Периферический рак	104 (60%)	172 (49%)	p=0,018
Адывантная ПХТ	63 (36%)	129 (36%)	

При последующих наблюдениях всем пациентам проводилось обследование в объеме фибробронхоскопии, компьютерной томографии органов грудной клетки, УЗИ органов брюшной полости, УЗИ шейных над- и подключичных лимфатических узлов. МРТ головного мозга проводилась после появления общемозговой или очаговой неврологической симптоматики.

При описании локализации рецидивов использовалась следующая терминология: а) локальный рецидив – рецидив в области культи бронха; б) регионарный рецидив – рецидив немелкоклеточного рака легкого в лимфатических узлах ипсилатерального корня легкого и/или средостения, и/или надключичных лимфатических узлах; в) локорегионарный рецидив – любой случай прогрессирования в культе бронха и регионарных лимфатических узлах; г) отдаленные метастазы.

Результаты

Рецидив заболевания констатирован у 263 (49,8%) больных. У 53 (10,0%) пациентов наблюдались локальные рецидивы, у 54 (10,2%) пациентов – регионарные. Всего локорегионарные рецидивы были выявлены у 80 (15,2%) больных. Отдаленные метастазы выявлены у 231 пациента — 43,8%.

При анализе структуры рецидивов в целом по группам исследования, количество локальных и регионарных рецидивов было статистически значимо меньше, а изолированных отдаленных метастазов – больше в группе ПОЛТ по сравнению с группой хирургического лечения (табл. 3), что связано лечебным эффектом послеоперационной лучевой терапии. Общее количество рецидивов было так же меньше в группе ПОЛТ (44,9% vs 59,8%, $p < 0,05$) за счет снижения количества локальных и регионарных рецидивов.

Таблица 3. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого по группам исследования в целом

Виды рецидивов n (%)	Хир. лечение 174 больных	ПОЛТ 354 больных	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	34 (19,5%)	19 (5,4%)	$p=0,0000$
Регионарные рецидивы	38 (21,8%)	16(4,5%)	$p=0,0000$
Все локорегионарные рецидивы	55 (31,6%)	25(7,1%)	$p=0,0000$
Отдаленные метастазы	Всего	150(42,3%)	$p=0,350$
	Изолированные	49 (28,2%)	134(37,9%)
Всего рецидивов	104 (59,8%)	159(44,9%)	$p=0,0014$

У больных немелкоклеточным раком легкого I стадии послеоперационная лучевая терапия статистически значимо снизила количество локальных и регионарных рецидивов (табл. 4). Как следствие этого, в группе ПОЛТ статистически значимо выросло количество изолированных генерализаций, без существенных различий в общем количестве рецидивов.

Таблица 4. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого IA-IB стадии по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-77	ПОЛТ n-95	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	13 (16,6%)	4 (4,2%)	$p=0,0071$
Регионарные рецидивы	10 (13,0%)	4 (4,2%)	$p=0,0373$
Все локорегионарные рецидивы	16 (20,8%)	5 (5,3%)	$p=0,0024$
Отдаленные метастазы	Всего	31 (32,6%)	$p=0,2518$
	Изолированные	11 (14,3%)	27 (28,4%)
Всего рецидивов	27 (35,1%)	33 (34,7%)	$p=0,87$

Сравнительный анализ структуры рецидивов немелкоклеточного рака легкого IIА-IIВ стадии после хирургического и комбинированного лечения показал, что проведение ПОЛТ позволяет статистически значимо уменьшить количество как локальных и регионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов (табл. 5). Общее количество рецидивов было так же меньше в группе ПОЛТ.

Таблица 5. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого IIА-IIВ стадии по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-49	ПОЛТ n-154	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	9 (18,4%)	8 (4,7%)	$p=0,0024$
Регионарные рецидивы	13 (26,5%)	5 (3,5%)	$p=0,0000$
Все локорегионарные рецидивы	17 (34,7%)	10 (7,0%)	$p=0,0000$
Отдаленные метастазы	Всего	58 (39,5%)	$p=0,0317$
	Изолированные	21 (42,9%)	52 (34,9%)
Всего рецидивов	38 (77,6%)	62 (41,9%)	$p=0,0000$

Среди пациентов НМРЛ с IIIА-IIIВ стадией прогрессирование заболевания наступило у 103 (67,3%) больных и наиболее часто характеризовалось отдаленным метастазированием (62,1%) (табл.6). Проведение ПОЛТ позволило почти в 4 раза снизить число локальных и регионарных рецидивов и уменьшить общее число рецидивов. Отмечена тенденция к снижению числа отдаленных метастазов в этой группе.

Таблица 6. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого IIIА-IIIВ стадии по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-48	ПОЛТ n-105	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	12 (25,0%)	7 (6,7%)	$p=0,0181$
Регионарные рецидивы	15 (31,3%)	6 (5,7%)	$p=0,0000$
Все локорегионарные рецидивы	22 (45,8%)	9 (8,6%)	$p=0,0000$
Отдаленные метастазы	Всего	61 (58,1%)	$p=0,1352$
	Изолированные	17 (35,4%)	55 (52,4%)
Всего рецидивов	39 (81,2%)	64 (61%)	$p=0,0145$

При размерах опухоли легкого до 3 см (табл. 7) послеоперационная лучевая терапия статистически значимо снизила число локальных и регионарных рецидивов, без влияния на частоту отдаленного метастазирования. Общее количество рецидивов в обеих группах не различалось.

Таблица 7. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого T1 по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-51	ПОЛТ n-55	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	9(17,6%)	1 (1,8%)	p=0,0064
Регионарные рецидивы	8(15,7%)	0 (0%)	p=0,0028
Все локорегионарные рецидивы	11(22,6%)	1 (1,8%)	p=0,0013
Отдаленные метастазы	Всего	19 (34,5%)	p=0,3155
	Изолированные	7(13,7%)	18 (32,7%)
Всего рецидивов	18 (35,3%)	19 (34,5%)	p=0,9314

Таблица 8. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого T2 по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-85	ПОЛТ n-216	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	13(15,3%)	11 (5,1%)	p=0,0035
Регионарные рецидивы	19(22,4%)	9 (4,2%)	p=0,0000
Все локорегионарные рецидивы	26(30,6%)	15(6,9%)	p=0,0000
Отдаленные метастазы	Всего	88 (40,7%)	p=0,0816
	Изолированные	30(35,3%)	79 (32,4%)
Всего рецидивов	56 (65,9%)	94 (43,5%)	p=0,0005

При размере первичной опухоли легкого от 3 до 7 см (T2) количество локальных и регионарных рецидивов, а так же общее количество рецидивов было статистически значимо меньше при проведении ПОЛТ (табл. 8). Отмечена тенденция к снижению числа отдаленных метастазов в группе ПОЛТ.

Таблица 9. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого T3-T4 по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-38	ПОЛТ n-83	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	12 (31,6%)	7 (8,4%)	p=0,0015
Регионарные рецидивы	11 (28,9%)	7 (8,4%)	p=0,0039
Все локорегионарные рецидивы	18 (47,4%)	9 (10,8%)	p=0,0000
Отдаленные метастазы	Всего	43 (51,8%)	p=0,2244
	Изолированные	12 (31,6%)	37 (44,6%)
Всего рецидивов	30 (78,9%)	46 (55,4%)	p=0,0145

При опухолях, классифицируемых как T3-T4 (табл. 9), ПОЛТ статистически значимо уменьшила частоту развития локальных и регионарных рецидивов, за счет чего снизилось и общее количество рецидивов в этой группе.

Проведение ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ позволило статистически значимо снизить количество локальных и регионарных рецидивов вне зависимости от уровня поражения регионарных лимфатических узлов (табл. 10–12).

Таблица 10. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого N0 стадии по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-102	ПОЛТ n-173	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	21 (20,6%)	10 (5,8%)	p=0,0002
Регионарные рецидивы	18 (17,6%)	2 (1,2%)	p=0,0000
Все локорегионарные рецидивы	28 (27,5%)	14 (8,1%)	p=0,0000
Отдаленные метастазы	Всего	58 (33,5%)	p=0,9741
	Изолированные	18 (17,6%)	49 (28,3%)
Всего рецидивов	46 (45,1%)	63 (36,4%)	p=0,1554

Таблица 11. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого N1 стадии по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-36	ПОЛТ n-100	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	7 (19,4%)	4 (4%)	p=0,0043
Регионарные рецидивы	10 (27,8%)	3 (3%)	p=0,0000
Все локорегионарные рецидивы	13 (36,1%)	4 (4%)	p=0,0000
Отдаленные метастазы	Всего	43 (43%)	p=0,6641
	Изолированные	17 (47,2%)	40 (40%)
Всего рецидивов	30 (83,3%)	44 (44%)	p=0,0001

Таблица 12. Характеристика рецидивов немелкоклеточного рака легкого N2 стадии по группам исследования

Виды рецидивов n (%)	Хир. леч. n-36	ПОЛТ n-81	p
	n (%)		
Локальные рецидивы	6 (16,7%)	5 (6,2%)	p=0,0755
Регионарные рецидивы	10 (27,8%)	3 (3,7%)	p=0,0002
Все локорегионарные рецидивы	14 (38,9%)	7 (8,6%)	p=0,0001
Отдаленные метастазы	Всего	49 (60,5%)	p=0,5241
	Изолированные	14 (38,9%)	45 (55,6%)
Всего рецидивов	28 (77,8%)	52 (64,2%)	p=0,1470

Обсуждение

В настоящее время проблема прогрессирования немелкоклеточного рака легкого после радикального хирургического лечения стоит достаточно остро, особенно для местно-распространенных стадий заболевания. Примерно у 45% радикально прооперированных больных немелкоклеточным раком легкого развиваются рецидивы заболевания [9]. Опубликованы данные, что локализация рецидива после хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого не зависит от N стадии заболевания и характеризуется развитием отдаленных метастазов (73%), локорегионарных рецидивов (19%) и их комбинаций (7%) [19].

При описании структуры рецидивов для всех пациентов из исследования (табл. 3) мы получили данные, схожие с данными, представленными в литературе. Однако при анализе структуры рецидивов по группам исследования оказалось, что проведение ПОЛТ позволяло снизить количество локальных и регионарных рецидивов, а также количество комбинированных рецидивов (отдаленные + локальные и/или регионарные) по сравнению с группой хирургического лечения. Хотя само наличие рецидива снижает продолжительность жизни пациентов [16, 18], наихудшие показатели общей выживаемости наблюдаются у больных НМРЛ с комбинацией локорегионарных рецидивов и отдаленных метастазов [14, 20]. Поэтому проведение ПОЛТ может улучшить отдаленные результаты лечения.

Послеоперационная лучевая терапия при I стадии НМРЛ статистически значимо снизила количество локальных и регионарных рецидивов по сравнению с только хирургическим лечением, при равном числе отдаленных метастазов в группах. Однако уже при II стадии заболевания помимо повышения уровня локорегионарного контроля, проведение ПОЛТ позволило статистически значимо снизить общее число отдаленных метастазов. Данный факт может объясняться уменьшением вероятности каскадного метастазирования из зон местного рецидива в группе ПОЛТ.

При IIIA-IIIВ НМРЛ наиболее ярко проявляется роль ПОЛТ в локальном контроле заболевания, позволяя снизить число местных рецидивов в 4 раза и более. Но поскольку при данных стадиях НМРЛ у многих пациентов уже имеются субклинические отдаленные метастазы на дооперационном этапе, наблюдается лишь тенденция к снижению частоты отдаленного метастазирования при проведении ПОЛТ по сравнению с группой хирургического лечения.

Заключение

Проведение ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ снижает частоту локальных и регионарных рецидивов при любой местной распространенности опухоли, а так же позволяет уменьшить вероятность отдаленного метастазирования при II стадии заболевания. Необходим дальнейший набор клинических наблюдений для детализации структуры рецидивов НМРЛ в зависимости от размеров опухоли (T1a, T1b, T2a, T2b) и отдельно для Ia, Ib, IIa, IIb стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальков М.Ю., Скрипач Ю.В., Соловьева Е.П. и др. Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ // Вестник РНЦПР. – 2014. – Vol. 9. – 9 с.
2. Солодкий В.А., Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. сообщение II. безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 72-78.
3. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого. Руководство для врачей // Москва: Медицина, 1994. – 92 с.
4. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д. Хирургическое и комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого // Вопросы онкологии. – 2009. – Vol. 55. – № 4. – С. 455-458.
5. al-Kattan K., Sepsas E., Fountain S.W. Townsend E.R. Disease recurrence after resection for stage I lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 1997. – Vol. 12. – № 3. – P. 380-384.
6. Bakira M., Fraser S., Routledgels T., Scarcic M. Is surgery indicated in patients with stage IIIa lung cancer and mediastinal nodal involvement? // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2011. – Vol. 13. – P. 303-310.
7. Consonni D., Pierobon M., Gail M.H. et al. Lung Cancer Prognosis Before and After Recurrence in a Population-Based Setting // J. Natl. Cancer Inst. – 2015. – Vol. 107. – № 6. – P. 1-12.
8. Douillard J.Y., Rosell R., De Lena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomised controlled trial // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7. – № 9. – P. 719-727.
9. Higgins K.A., Chino J.P., Berry M. et al. Local failure in resected N1 lung cancer: implications for adjuvant therapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2012. – Vol. 83. – №2. – P. 727-733.
10. Jemal A., Bray F. Center M.M et al. Global cancer statistics // CA Cancer. J. Clin. – 2011. – Vol. 61. – P. 69-90.
11. Kelsey C.R., Marks L.B., Hollis D. et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: An 11-year experience with 975 patients // Cancer. – 2000. – Vol. 115. – P. 5218-5227.
12. Koo H.K., Jin S.M., Lee C.H. et al. Factors associated with recurrence in patients with curatively resected stage I-II lung cancer // Lung Cancer. – 2011. – Vol. 73. – P. 222-229.
13. Maeda R., Yoshida J., Ishii G. et al. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification // Chest. – 2011. – Vol. 140. – P. 1494-1502.
14. Nakagawa T., Okumura N., Ohata K. et al. Postrecurrence survival in patients with stage I non-small cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2008. – Vol. 34. – P. 499-504.
15. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer // Lang cancer. – 2005. – Vol. 47. – P. 81-83.
16. Saisho S., Yasuda K., Maeda A. et al. Post-recurrence survival of patients with non-small-cell lung cancer after curative resection with or without induction/adjuvant che-

- motherapy // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 16. – P. 166-172.
17. Shen W., Ji J., Zuo Y. et al. Comparison of efficacy for postoperative chemotherapy and concurrent radiochemotherapy in patients with IIIA-pN2 non-small cell lung cancer: An early closed randomized controlled trial // *Radiotherapy and Oncology.* – 2014. – Vol. 110. –1. – P. 120–125.
 18. Sugimura H., Nichols F.C., Yang P. et al. Survival after recurrent nonsmall-cell lung cancer after complete pulmonary resection // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – Vol. 83. – P. 409-417.
 19. Varlotto J.M., Yao A.N., DeCamp M.M. et al. Nodal stage of surgically resected non-small cell lung cancer and its effect on recurrence patterns and overall survival // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2015. – Vol. 91. – № 4. – P. 765-773.
 20. Yano T., Haro A., Yoshida T. et al. Prognostic impact of local treatment against postoperative oligometastases in nonsmall cell lung cancer // *J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 102. – P. 852-855.

*V.A. Solodky, V.M. Sotnikov, S.D. Trotsenko,
V.P. Kharchenko, V.D. Chkhikvadze, G.A. Panshin,
N.V. Nudnov, A.A. Morgunov*

Patterns of the relapses of non-small cell lung cancer after surgical and combined modality treatment with postoperative radiation therapy

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology
Moscow

Postoperative radiation therapy (PORT) in the combined treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC) can improve the locoregional control of the disease regardless of the prevalence of tumor and improve the survival rates for the IIA-IIIB stage NSCLC compared with the surgical method alone. For more accurate assessment of the role of PORT the comparative analysis of the relapses structure after combined modality and surgical treatment of NSCLC was carried out.

Key words: lung cancer, surgical treatment, postoperative radiation therapy, relapses characteristic

Поступила в редакцию 25.01.2017 г.

В.Н. Крылов², Е.П. Лобкаева³, В.Д. Федотов¹ Л.В. Ошевенский², М.А. Шабалин²

Нарушения регуляции вегетативного тонуса у крыс с перевитой опухолью РС-1

¹Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

²Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород

³Российский федеральный ядерный центр экспериментальной физики, г. Саров

Методом анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) установлено, что у крыс с перевитой опухолью РС-1 снижались, по сравнению с крысами без опухоли, показатели ВСР: общая мощность спектра (Тр), квадратичное отклонение (SDNN), высокочастотная составляющая (HF), свидетельствующие о выраженной симпатизации вегетативного тонуса. Применение стресс-тестов (ортостатическая проба, кратковременная иммобилизация) приводило к статистически значимым изменениям показателей ВСР, также отличным от контроля. Показано, что у животных-опухоленосителей в ответ на функциональные нагрузки снижались низкочастотные составляющие спектра (LF), свидетельствуя о нарушении регуляции тонуса ВНС — переходе симпатизации в парасимпатизацию — срыве адаптивных реакций.

Ключевые слова: онкология, вариабельность сердечного ритма, вегетативный тонус

Одним из путей повышения эффективности терапии онкологических заболеваний является изучение системных реакций организма на протекающий в нем патологический процесс. Известно, что одним из важнейших модификаторов функционального состояния организма при наличии опухоли является повышенная активность вегетативной нервной системы [16, 17]. Полагают, что перестройка функционирования ВНС в сторону симпатизации организма может быть обусловлена психоэмоциональным стрессом больных [10, 12]. В свою очередь, данная активация создает определенные гормональные сдвиги, изменения в деятельности сердечно-сосудистой и нервной систем. В организме повышается уровень клеточного метаболизма. Указанные процессы направлены на физиологическое обеспечение адаптации организма к новым условиям, каким представляется опухолевый процесс. Несомненно, исследование механизмов такой адаптации может внести определенный вклад в повышение эффективности терапии онкологических больных. Следует отметить, что исследование взаимосвязи

опухолевого процесса и стрессового статуса организма показано, в основном, только для человека с акцентом на его психоэмоциональный статус. Поэтому исследование названных процессов у животных позволит дифференцировать общую вегетативную реакцию организма от психической составляющей стресса. Вместе с тем необходимо указать, что при проведении на животных многодневного эксперимента может возникать объективная ошибка, связанная с изменением биоритмов и других внешних условий (время года, освещенность, температура, и т.п.). Поэтому показатели, регистрируемые у контрольных и опытных животных в состоянии относительного покоя, могут быть малоразличимы. В связи с указанным, лучшее представление о вегетативном статусе животных-опухоленосителей может быть получено в условиях реагирования организма на функциональные нагрузочные тесты.

В последнее время для исследования вегетативного статуса у человека и животных используют неинвазивный метод анализа вариабельности сердечного ритма (ВСР) [2, 7]. Имеются многочисленные данные, свидетельствующие, что анализ ВСР может служить интегральным методом оценки механизмов регуляции физиологических функций, в частности, соотношения между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС [7], в том числе и у онкологических больных [13]. Продемонстрирована высокая информативность метода для оценки у экспериментальных животных изменений физиологической регуляции тонуса при физических и эмоциональных нагрузках [3, 14].

Целью работы было изучение вегетативного тонуса у крыс с привитой опухолью РС-1 и его изменения при ортостатической пробе и кратковременной иммобилизации.

Материалы и методы

Объектом исследования являлись нелинейные белые крысы массой 180 — 200 грамм в количестве 40 животных. Крысы содержались на общем рационе вивария. Исследования на животных проводили в соответствии с требовани-

ями Женевской конвенции. В ходе эксперимента животным прививали опухоль РС-1 (альвеолярный рак печени, штамм опухоли получен из опухолевого банка НИИ ЭДИТО РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). У крысы-носителя опухоли РС-1 брали 20 г опухоли в месте, которое было не затронуто некротическими процессами. Опухоль помещали в раствор питательной среды, измельчали в пресс — резаке, перемешивали. Фильтровали через сито (диаметр ячейки 0,5 мм). Перевивку опухоли (1 мл 30% взвеси опухолевых клеток в питательной среде) осуществляли подкожно в паховую область справа [4]. По истечении 10 дней (латентный период роста опухоли) было отобрано 12 животных, имевших опухоль размерами 0,5×0,5 см. По истечении 18 дней животные наркотизировались диэтиловым эфиром и выводились из эксперимента путем декапитации, после чего проводили морфометрическое исследование опухоли [8].

Вегетативный статус у животных-опухоленосителей исследовали на 18 сутки после прививки. Контролем служила группа крыс без опухоли (n=12). Реакции вегетативной нервной системы исследовали с применением компьютерной программы для анализа ВСР, созданную нами на базе пакета LAB View 8,0, по записям ЭКГ (стандартное отведение, интервалы R-R). Электроды для регистрации ЭКГ размещали на спине подкожно, по линии позвоночника, с применением местной анестезии (введение 0,5% лидокаина в количестве 0,2-0,3 мл в месте установки электрода). Для анализа использовали показатели временного анализа (частоту ритма сердца HR, стандартное отклонение нормальных кардиоинтервалов SDNN, коэффициент вариации CV, квадратный корень разности величины последовательностей пар кардиоинтервалов RMSSD); геометрического анализа (вариационный размах Dx, мода Mo, амплитуда моды AMo, стресс-индекс SI) и спектрального анализа: TP(Total)мс² (суммарная мощность спектра variability сердечного ритма), HFмс² (мощность спектра высокочастотного компонента variability), LFмс² (мощность спектра низкочастотного компонента variability. LF/HF усл.е. (отношение значений низкочастотного и высокочастотного компонента variability сердечного ритма), относительное значение мощности спектра высокочастотного (HF%) и низкочастотного (LF%) компонентов variability Спектральный анализ ряда R—R-интервалов проводился на основе алгоритма быстрого преобразования Фурье с использованием всех точек без сглаживания. При этом учитывали периодические составляющие спектра: высокочастотные (HL) и низкочастотные (FL, имеющие периодичность в диапазоне (0,9-3,5 Гц) и (0,32-0,9 Гц), соответственно, полагая, что высокочастотные колебания отражают преимущественно активацию парасимпатической системы, а низкочастотные колебания связаны с активностью постганглионарных симпатических волокон и отражают модуляцию сердечного ритма симпатической нервной системой [7].

Реакции вегетативных регуляторных систем оценивали по ортостатической неустойчивости организма (ортостатическая проба) и по реакции организма на кратковременную иммобилизацию животных, фиксированных на спине 15-20 минут [5]. Для оценки ортостатической неустойчивости у крыс использовали позу, приводящую к повышению притока крови к сердцу. Для этого крыс фиксировали на столе, спиной вверх, угол наклона туловища (поза Тренделенбурга) составлял — 30 градусов. При проведении активной ортостатической пробы угол наклона тела животного изменяли поворотом стола, при этом поворот составлял 90 градусов от горизонта.

Исследование проводили по следующей схеме: после 15-ти минутной адаптации у крысы регистрировали ЭКГ в течение 3 мин. Затем стол поворачивали так, что животное принимало вертикальное положение головой вверх (ортостатическая проба). Регистрировали ЭКГ в течение 3

мин. При тесте краткосрочной иммобилизации животные фиксировались на столе животом вверх, в таком положении крысы удерживались 20 минут. По истечении этого времени у животных вновь регистрировали ЭКГ. В качестве контроля анализировали ВСР у крыс без опухоли (контрольная группа). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием T-критерия Стьюдента, вычисляя $M \pm m$. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В результате исследований установлено, что перевивка 1 мл 20% суспензии раковых клеток крысам приводит к развитию опухоли РС-1. Морфометрический анализ показал, что через 18 дней после прививки размер опухоли в опытной группе (n=12) составил $18839 \pm 5191 \text{ мм}^2$, а масса опухоли составляла $12,05 \pm 2,56$ г. Полученные параметры соответствуют стандартному развитию данной опухоли, привитой лабораторным животным (крысам) [8].

Анализ ВСР животных показал, что у крыс контрольной группы (без опухоли) вегетативный статус соответствовал уровню бодрствующих животных, и соответствовал показателям ВСР крыс по данным литературы [9]. Также стандартно изменялись показатели ВСР в ответ на ортостатическую пробу и кратковременный иммобилизационный стресс (табл.). Как видно из таблицы, в ответ на функциональные нагрузки большинство показателей составляющей спектра ВСР — LF и ее отношения к высокочастотной — LF/HF. Выявленные изменения показателей свидетельствовали об умеренной активации симпатической части ВНС животных в ответ на нагрузочные тесты.

В отличие от этого, у крыс-опухоленосителей уже в исходном состоянии проследивалась повышенная активность симпатического отдела ВНС: по сравнению с интактными животными, у крыс с опухолью был статистически значимо повышен стресс-индекс SI, проследивалась тенденция к снижению общей мощности спектра Tr, вариационного размаха Dx, квадратичного отклонения SDNN и др. (Табл.). Однако более значимое отличие в состоянии вегетативного тонуса у крыс с опухолью было выявлено при анализе реакций на ортостатическую неустойчивость и кратковременную иммобилизацию. В отличие от контрольной группы, и тот и другой тесты продемонстрировали переход активации симпатического тонуса ВНС в активацию парасимпатической системы. В ответ на тестовое воздействие у крыс-опухоленосителей показатели ВСР характеризовались, в отличие от показателей у крыс без опухоли, противоположной направленностью изменений: уменьшались показатели ВСР (LF, LF/HF и др.). Полученные результаты позволя-

Таблица. Показатели вариабельности сердечного ритма у крыс с перевитой опухолью РС-1 (под чертой) и крыс без опухоли (контроль, над чертой)

Показатели ВСР	Исходный вегетативный статус	Тест, ортостатическая неустойчивость	Тест, краткосрочная иммобилизация (стресс)
ЧСС, уд/мин	432.0±6.04 435.0±1.85	430.0±6.42 444.0±1.34	430.0±9.74 401±2.38
Мо, с.	0.14±0.00 0.14±0.00	0.14±0.00 0.14±0.00	0.14±0.00 0.15±0.00
Амо, %	44.31±5.74 26.99±0.77 #	33.97±3.52 * 25.18±1.27 #	35.22±4.38 28.28±1.51 #
Дх, с.	0.03±0.00 0.02±0.00	0.03±0.00 0.02±0.00	0.03±0.00 0.02±0.00
SI, усл.е.	4537.2±301.4 5689.17±181.6 #	4525.8±517.3 5201.17±226.1	5308.5±829.9 5322.17±325.1
SDNN, с.	3.09±0.23 2.58±0.22	3.53±0.42 2.74±0.26 #	3.08±0.67 2.94±0.42
RMSSD, с.	2.06±0.23 1.35±0.14 #	2.05±0.47 1.35±0.98	2.10±0.29 1.58±0.13#
CV, %	2.23±0.19 1.88±0.06 #	2.56±0.30 2.02±0.08 #	2.69±0.47 1.97±0.11 #
Тр (total), мс2	2.77±0.47 1.73±0.27 #	3.58±0.68 1.36±0.19 #*	3.92±0.98 1.80±0.28 #*
LF, мс2	0.63±0.12 0.57±0.04	1.05±0.24* 0.37±0.03 #*	1.04±0.28* 0.37±0.02 #
HF, мс2	1.58±0.22 0.65±0.04 #	1.69±0.28 0.69±0.04 #	2.24±0.65 1.16±0.08 #
LF/HF, усл.е.	0.40±0.03 0.91±0.04 #	0.60±0.13* 0.55±0.03 *	0.56±0.09 * 0.35±0.01 #*
LF, %	23.04±1.43 31.28±0.79 #	25.97±2.01 25.80±0.73 *	25.92±1.29 21.27±0.82 #*
HF, %	60.20±3.09 39.77±1.84 #	53.83±4.88 52.07±1.69	53.75±4.41 62.43±0.95 #*

Примечание: SDNN — стандартное отклонение нормальных интервалов R-R, CV-коэффициент вариации, RMSSD-квадратный корень из суммы квадратов разности последовательных интервалов R-R, Дх-вариационный размах, Мо- мода, АМо-амплитуда моды, SI-стресс-индекс, Тр(Total) — суммарная мощность спектра, HF — мощность спектра высокочастотного компонента вариабельности, LF — мощность спектра низкочастотного компонента, LF/HF — отношение низкочастотного и высокочастотного компонента, HF — относительное значение мощности спектра высокочастотного, и LF — низкочастотного компонентов вариабельности; статистическая значимость различий показателей (p<0,05): # — по отношению к интактной группе, *- по отношению к исходному вегетативному статусу

ют предположить, что при нагрузочных тестах у крыс-опухоленосителей происходит не только снижение симпатического тонуса, но и активация парасимпатической системы.

Обсуждение

В наших опытах было установлено, что у крыс с перевитой опухолью РС-1 изменяется как базовый вегетативный тонус, так и его реакции на функциональные нагрузочные тесты, отличающиеся от таковых у контроля (крысы без опухоли). В условиях относительного покоя животные-опухоленосители характеризуются повышенной активностью симпатического тонуса, то есть, состоянием ВНС, наблюдаемом у онкологических больных [10, 12, 17]. Эти наблюдения позволяют предположить, что психологическая составляющая не играет у раковых больных определяющего фактора в симпатизации тонуса ВНС, которая, по-видимому, является автономным регуляторным процессом, связанным с появлением эндогенного стресс-фактора. В данном случае таким фактором является привитая опухоль. Вместе с тем, продолжающееся, по мере развития опухоли стрессовое состояние может трансформироваться в дистресс со всеми его не-

гативными последствиями для организма. Так, Szpunar et al. [20] представили доказательства стимулирующего влияния симпатической нервной системы на рост опухоли. Авторы отмечают, что стресс фактор индуцирует секрецию норадреналина периферическими симпатическими волокнами, что является важным фактором развития опухоли. Соответственно, ограничение симпатикотонии может приводить к ингибированию опухолевого роста. Изучая активность симпатической нервной системы у крыс с гепатоцеллюлярной карциномой, Huan et al. [18] установили, что ингибирование симпатических влияний на ткань печени приводит к торможению роста опухоли, секреции провоспалительных цитокинов и факторов роста. Имеются данные о цитотоксическом действии предшественника адреналина и норадреналина – дофамина [6], возможно, связанное с его свойством угнетать ангиогенез в опухолевой ткани [19]. Цитотоксическое действие симпатотропных медиаторов было установлено и в более ранних исследованиях. Так, введение предшественника дофамина – L-ДОФА угнетало спонтанный канцерогенез молочных желез у мышей С3Н/Sp [15] и индуцируемый ДМБА канцерогенез молочной железы у крыс [1].

Обсуждая значимость исследований нарушения вегетативного статуса онкологических больных, сошлемся на недавнюю работу Arab et al. [13]. Авторы проанализировали 12 крупных исследований, посвященных вариабельности сердечного ритма у пациенток с раком молочной железы, и сделали заключение, что нарушения автономной регуляции сердца у таких пациентов носят разнонаправленный характер. Тем не менее, по мнению авторов, анализ ВСР позволяет оценить прогноз в плане лечения и выживаемости пациентов. Следует отметить, что во всех упомянутых исследованиях, в том числе выполненных на животных-опухоленосителях, в основном оценивался лишь базовый уровень тонуса ВНС. Между тем, как следует из наших данных, этот уровень может изменяться при проведении функциональных нагрузочных тестов. Полученные нами в опытах на животных данные могут свидетельствовать о срыве адаптации и переходе эрготропного метаболизма (следствие симпатизации) в трофотропный – (следствие парасимпатизации) – из-за истощения энергетических субстратов в ответ на нагрузку [7, 11]. Из рассмотренного материала следует, что применение функциональных тестов может быть важным для оценки резерва адаптации у онкологических больных по анализу ВСР.

ЛИТЕРАТУРА

- Анисимов В.Н., Остроумова М.Н., Дильман В.М. Торможение буформин, дифенином, полипептидным экстрактом эпифиза и L-ДОФА бластомагенного эффекта 7,12-диметилбенз(а)антрацена у самок крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1980. – Т. 89. – № 6. – С. 723-725.
- Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. – М.: Медицина, 2000. – 295 с.
- Дворников А.В., Мухина И.В., Крылов В.Н. Изменение вариабельности сердечного ритма в условиях эмоционального стресса у крыс на фоне блокатора адренорецепторов // Нижегородский медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 17-22.
- Дыдыкина В.Н., Зотова Ю.Д., Мочалова А.Е. и др. Влияние наноструктурированной системы хитозан-пчелиный яд-наночастицы золота на активность свободно-радикальных процессов, адаптацию системы крови и рост новообразования у крыс с перевитой опухолью РС-1 // Современные технологии в медицине. – 2015. – Т. 7. – № 2. – С. 41-48.
- Крылов В.Н., Дерюгина А.В., Антипенко Е.А. Электрофоретическая подвижность эритроцитов как способ оценки функции коры надпочечников при стрессе и патологических состояниях организма // Вестник биотехнологии и физико-химической биологии им. Ю.А. Овчинникова. – 2013. – Т. 9. – № 2. – С. 39-42.
- Мошков Д.А., Парнышкова Е.Ю. Средство, обладающее цитотоксической активностью по отношению к раковым клеткам человека в культуре. Патент на изобретение № 2453309. Заявка 2011118520/15 от 11.05.2011.
- Ноздрачев А.Д., Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния вегетативной нервной системы // Физиология человека. – 2001. – Т. 27. – № 6. – С. 95-101.
- Райхлин Н.Т., Андропова Н.В., Герасимова Г.К. и др. Морфологическая и биохимическая характеристика холангиоцеллюлярного рака РС-1 при подкожной и внутрипеченочной трансплантации // Экспериментальная онкология. – 2001. – № 2. – С. 126-130.
- Сальников Е.В. Вариабельность сердечного ритма у крыс с экспериментальной хронической сердечной недостаточностью, длительно получавших бета-адреноблокаторы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т. 147. – № 2. – С. 139-143.
- Семионкин Е.И. Психовегетативный статус больных колоректальным раком // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2011. – № 3. – С. 64-66.
- Сидоренко Г.И., Комиссарова С.М. Определение адаптационного резерва организма на основе показателей вариабельности сердечного ритма // Международный медицинский журнал. – 2007. – № 2. – С. 45-49.
- Юдаева Ю.А., Иванов К.М., Корнякова А.Р., Юльметова И.Г. Вегетативный статус больных после хирургического лечения рака пищевода // Фтизиатрия и пульмонология. – 2016. – № 1. – С. 74-75.
- Arab C., Dias D., Barbosa R. et al. Heart rate variability measure in breast cancer patients and survivors: A systematic review // Psychoneuroendocrinology. – 2016. – Vol. 68. – P. 57-68.
- Carles S., Gcunier D., Pathak A. et al. Effect of physical and mental stress on HR and HVR before and after exercise training among patients with cardiac diseases // European Journal of Heart Failure. – 2007. – Vol. 6 (1). – P. 179-185.
- Dilman V.M., Anisimov V.N. Effect of treatment with phenformin, diphenylhydantoin or L-DOPA on life span and tumor incidence in C3H/Sn mice // Gerontology. – 1980. – Vol. 26. – № 5. – P. 241-246.
- Guo Y., Koshy S., Hui D. et al. Prognostic value of heart rate variability in patients with cancer. // Journal Clinical Neurophysiology. – 2015. – № 32 (6). – P. 516-520.
- Kim K., Chae J., Lee S. The role of heart rate variability in advanced non-small-cell lung cancer patients // Journal Palliative Care and Medicine. – 2015. – № 31(2). – P. 103-108.
- Huan H.B., Wen X.D., Chen X.J. et al. Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells. // Brain, Behavior and Immunity. – 2016. – Pii: S0889-1591(16)30404-4.
- Sarkar C., Chakroborty D., Dasgupta P., Basu S. Dopamine is safe antiangiogenic drug which can also prevent 5-fluorouracil induced neutropenia // International Journal of Cancer. – 2015. – Vol. 137. – Is.3. – P. 744-749.
- Szpunar M.J., Belcher E.K., Dawes R.P., Madden K.S. Sympathetic innervation, norepinephrine content, and norepinephrine turnover in orthotopic and spontaneous models of breast cancer // Brain, Behavior and Immunity. – 2016. – Vol. 53. – P. 223-233.

Поступила в редакцию 05.05.2016 г.

*V.N. Krylov², E.P. Lobkaeva³, V.D. Fedotov¹,
L.V. Oshevsky², M.A. Shabalin²*

**Autonomic tonus regulation disorders in rats
with a transplanted tumor PC-1**

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny
Novgorod

² N.I. Lobachevsky Nizhny Novgorod State University,
Nizhny Novgorod

³ Federal State Unitary Enterprise Russian Federal
Nuclear Center All-Russian Research Institute of
Experimental Physics, Sarov

By means of analysis of the heart rate variability method (HRV) it was discovered that the HRV rates (total capacity of the Tp spectrum, the squared deviation SDNN, high-frequency component HF) of the rats, which had the implanted tumor PC-1 were decreasing in comparison with the control group (the rats without a tumor), which indicated a significant sympathizing of the vegetal tonus. The use of stress-tests (the orthostatic test, short-term immobilization) led to statistically significant variation of HRV rates, which also differed from the control group. It was demonstrated that the low-frequency components LF of the spectrum of the tumor-bearing animals decreased in response to functional stress, which signified the disorder of tonus regulation in autonomic nervous system, i.e. the changing of sympathizing over to parasympathizing, the breakdown of adaptive response.

Key words: oncology, heart rate variability, autonomic status

М.А. Осипов¹, Т.Ю. Семглазова^{1,2}, И.Г. Попович¹, А.В. Панченко¹, М.Л. Тындык¹,
М.А. Забежинский¹, В.В. Клименко¹, А.Н. Стуков¹, В.Н. Анисимов¹

Влияние метформина, мелатонина и их комбинаций с паклитакселом на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у самок мышей FBV/N

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

В работе использованы 69 мышей-самок FVB/N. Всем животным была подкожно трансплантирована перевиваемая опухоль молочной железы, происшедшая от трансгенных мышей FVB/N, несущих онкоген HER2. Мыши были рандомизированы на 7 групп. Животные получали метформин в дозе 100 мг/кг ежедневно, мелатонин в дозе 10 мг/кг ежедневно, паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю, а также комбинации этих препаратов. Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли, а также по индексу роста опухоли. Мелатонин усиливал противоопухолевый эффект паклитаксела, а монотерапия метформином приводила к статистически значимому угнетению роста опухоли.

Ключевые слова: метформин, мелатонин, паклитаксел, перевиваемая HER2-положительная опухоль молочной железы, мыши FBV/N, индекс роста опухоли

В последнее десятилетие особенно много внимания посвящено изучению эффектов гормона эпифиза мелатонина и синтетического бигуанида метформина. Оба вещества обладают выраженными геропротекторными свойствами в экспериментальных исследованиях на животных [5, 9]. Изучение ингибиторов m-TOR, к которым относится метформин, признано в 2013 г. одним из ведущих направлений (8-е место из 100) исследований в биологии. В 2014 году анализ свойств мелатонина, как одного из активных регуляторов оксидативного стресса в организме, в рейтинге приоритетных биологических исследований занял 9-е место из 100. Как мелатонин, так и метформин обладают противоопухолевой активностью *in vitro* в отношении различных опухолевых штаммов, в частности клеточных линий рака молочной железы [1, 8, 19], *in vivo* способны тормозить спонтанный [6] и химически индуцированный канцерогенез РМЖ [14, 20], а также сдерживать опухолевый рост на моделях перевиваемых опухолей и ксе-

нографтах опухолей молочной железы [10, 13]. В крупных мета-анализах показано потенцирующее действие мелатонина на противоопухолевую активность цитостатиков и иммунотерапию у пациентов с солидными опухолями [18]. Метформин, как показано преимущественно в нерандомизированных клинических исследованиях, может значительно снижать риск развития рака и улучшать выживаемость онкологических больных с диабетом 2-го типа [7, 11, 16]. Таким образом, представляется весьма перспективным изучение возможного противоопухолевого и/или потенцирующего эффекта метформина и мелатонина при сочетанном применении с химиотерапевтическими препаратами.

Целью данного исследования стало изучение противоопухолевого потенциала метформина и мелатонина как в монорежиме, так и в комбинации с паклитакселом на модели перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у мышей FBV/N.

Материалы и методы

Исследование проведено в соответствии с методическими указаниями по изучению противоопухолевой активности фармакологических веществ [3], было получено одобрение этического комитета. В работе использованы 69 мышей-самок FVB/N 3-х месячного возраста весом 22-26 г. Животные содержались в пластиковых клетках со стальными решетками типа ТЗ и получали питьевую воду и полноценный брикетированный корм ПК-120. Всем животным была перевита трансплантируемая опухоль молочной железы, происшедшая от трансгенных мышей FVB/N, несущих онкоген HER2. Опухоль в количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток перевивали под кожу правого бедра. Началом эксперимента (день 0) считали день перевивки опухоли. После перевивки все животные были рандомизированы по компьютерной программе (SAS/StatUser'sGuide, version 9.2.Cary, NC: SAS Institute Inc; 2009. SAS institute Inc./graphpad.com, quickcalls) на 7 групп. Схема эксперимента представлена в табл. 1.

Животные 1-й группы служили контролем (n=9) и подвергались еженедельному внутрибрюшинному (в/б) введению 0,2 мл 0,9% раствора NaCl на протяжении 3-х недель. Мыши 2-й группы получали в/б 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель и мелатонин с питьевой водой в концентрации 200 мг/л

ежедневно в вечернее и ночное время на протяжении всего эксперимента. Мыши 3-й группы (n=10) получали в/б 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель и метформин с питьевой водой в дозе 2 г/л ежедневно на протяжении всего эксперимента. Животным 4-й группы (n=10) вводили в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель. Мышам 5-й группы (n=10) вводили паклитаксел в режиме, как в 4-й группе, и мелатонин, как во 2-й группе. В 6-й группе мышам (n=10) вводили паклитаксел, аналогично животным 4-й группы и метформин — как в 3-й группе. Мыши 7-й группы (n=10) получали паклитаксел как в 4-й группе и мелатонин вводили, как животным во 2-й группе, а метформин — как в 3-й группе. Ежедневно осматривали всех животных и отмечали время появления опухолей. Регулярно у всех животных измеряли размеры опухоли. Эффективность терапии оценивали по торможению роста опухоли, а также по площади под кинетической кривой роста опухоли и индексу роста опухоли. Величину торможения роста рассчитывали по формуле: $(V_k - V_o) / V_k * 100\%$, где V_k - средний объем опухоли в контрольной группе, а V_o - средний объем опухоли в опытной группе. Индекс роста опухоли (ИРО) определяли в процентах по формуле: $ИРО = Sэ / S_k * 100\%$, где $Sэ$ - площадь под кинетической кривой роста опухоли в группе мышей, получавших терапию, а S_k - площадь под кинетической кривой роста опухоли мышей контрольной группы. То есть чем значительнее терапевтическое действие, тем меньше ИРО. ИРО является интегральным критерием противоопухолевого эффекта, отражающим как его выраженность, так и продолжительность [4]. Для определения площади кинетической кривой роста опухоли использовали метод трапеций, базирующийся на формуле: $\sum = (V_1 + V_{i+1}) / 2 * t_{i+1} - (V_1 + V_2) / 2 * t_1 + (V_2 + V_3) / 2 * t_2 + \dots + (V_{n-1} + V_n) / 2 * t_n - 1$, где V_i - объем опухоли в соответствующем измерении под номером i , n - число измерений, t_1 - время в днях между 1-м и 2-м измерениями, t_2 - время в днях между 2-м и 3-м измерениями, t_{n-1} - время в днях между предпоследним и последним измерениями. Эксперимент был завершен на 39 день, когда более 50% животных пали и замеры опухолей были неэффективны. Результаты опыта были подвергнуты статистической обработке по методу Стьюдента с помощью компьютерной программы STATGRAPH. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Перевивка опухоли у всех животных прошла успешно. Измерение размеров опухоли начинали с 10-го дня после перевивки опухоли, когда с надежностью можно было убедиться в развитии опухолевых узелков на месте перевивки. К этому сроку опухоли развились у всех животных. Данные о влиянии препаратов на рост опухоли представлены в табл. 2. Введение мелатонина с питьевой водой (2-я гр.) не приводило к торможению роста опухоли. Индекс роста опухоли составил 104%. При введении метформина (3-я гр.) с питьевой водой наблюдалась тенденция к торможению роста опухоли на 10-й ($p=0,03$) и 38-й ($p=0,03$) дни (на 91% и 40%, соответственно) по сравнению с контрольной группой. В остальные дни также имело место торможение опухолевого роста, од-

нако, оно не было статистически достоверным. Индекс роста опухоли был на 32,6% меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Внутривнутрибрюшинное введение мышам паклитаксела (4-я гр.) приводило к торможению роста опухоли на 35-й ($p=0,04$) день на 32% по сравнению с контрольной группой. В остальное время также наблюдалось торможение роста опухоли, хотя и без статистической значимости. Индекс роста опухоли был на 34,9% меньше по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При введении паклитаксела и мелатонина (5-я гр.) наблюдалось торможение роста опухоли на всем протяжении опыта по сравнению с контрольной группой. Следует отметить, что статистически достоверным этот эффект был на 14-й ($p=0,04$), 20-й ($p=0,04$), 28-й ($p=0,02$) и 35-й ($p=0,002$) дни после перевивки опухоли (53-72%). По сравнению с результатами во 2-й гр. было выявлено торможение роста опухоли у животных 5-й группы с 17-го ($p=0,02$) по 35-й ($p=0,01$) дни после перевивки опухоли, средний объем опухоли уменьшился на 57-72%. Комбинация паклитаксела и мелатонина усиливала торможение роста опухоли на 28-й день на 63% по сравнению с 4-й гр. ($p=0,05$). Индекс роста опухоли был на 55,3% меньше по сравнению с контролем, что является статистически достоверным ($p < 0,001$). Комбинация введения паклитаксела и метформина (6-я гр.) приводила к торможению роста опухоли на 38-й день на 47% по сравнению с контрольной группой ($p=0,03$). Индекс роста опухоли был на 39% меньше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Однако, при сравнении с группами животных, получавших паклитаксел (4-я гр.) и метформин (3-я гр.) не было отмечено статистически достоверного торможения роста опухоли. Комбинация паклитаксела, мелатонина и метформина не имела преимуществ перед комбинацией паклитаксела и мелатонина. Индекс роста опухоли был на 44,3% меньше по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Статистически значимое увеличение продолжительности жизни мышей — опухоленосителей после траснсплантации опухоли (день 0) по сравнению с контролем наблюдалось только в группе комбинированного воздействия паклитаксела с мелатонином -35, 5% ($p < 0,05$) – табл. 2.

В доступной литературе нам не удалось найти ни одного исследования, в котором бы мелатонин применялся совместно с паклитакселом у мышей, однако мелатонин использовался совместно с различными режимами химиотерапии, в частности с паклитакселом у пациентов с солидными опухолями и в ряде случаев потенцировал их эффект препарата [11]. Было показано отсутствие усиления противоопухолевого эффекта при использовании комбинации

Таблица 1. Схема эксперимента

№№ групп	Воздействие			Число мышей
	Паклитаксел 6 мг/кг в/б х1раз/нед. в течение 3 недель	Мелатонин 10 мг/кг с питьевой водой по ночам в течение 3 нед.	Метформин 100 мг/кг с питьевой водой в течение 3 нед.	
1	-	-	-	9
2	-	+	-	10
3	-	-	+	10
4	+	-	-	10
5	+	+	-	10
6	+	-	+	10
7	+	+	+	10

Таблица 2. Влияние паклитаксела, метформина и мелатонина на площадь под кинетической кривой роста опухоли и индекс роста опухоли (ИРО) и продолжительность жизни у мышей FBV/N с перевитой подкожно HER2-положительным раком молочной железы

Группа	Площадь под кинетической кривой роста опухоли	ИРО, %	Средняя продолжительность жизни, дни	Увеличение продолжительности жизни, %
Контроль	221±33	100	42,4±4,7	-
МЛТ	230±28	104	44,7±3,7	5,3
МТФ	149±32	67,4*	48,9±4,8	15,2
Паклитаксел	144±33	65,1*	55,6±5,5	31
Паклитаксел + МЛТ	99±17	44,7**	57,5±5,1	35,5*
Паклитаксел + МТФ	135±18	61*	48,3±4,7	13,8
Паклитаксел + МЛТ+МТФ	125±27	56,7**	43,4±2,3	22,3

*p<0,05, **p<0,001 – различия статистически достоверны по сравнению с контрольной группой животных

мелатонина с доцетакселом, препаратом схожим с паклитакселом по механизму действия, эффект которого также изучали на модели перевиваемой опухоли молочной железы с инкорпорированным геном HER у самок мышей FBV [2]. При введении паклитаксела совместно с метформинном у бестимусных мышей с перевитым ксенографтом опухоли легкого, напротив, усиливался цитостатический эффект паклитаксела. Как оказалось, это связано с использованием более высоких доз как паклитаксела в дозе 10 мг/кг при внутрибрюшинном введении, так и метформина — 500 мг/кг, который вводили ежедневно внутривенно [17]. В работе американских авторов было изучено действие метформина на опухолевый рост при совместном введении с различными цитостатиками, включая паклитаксел. Мышам перевивали различные опухолевые штаммы, в том числе HER2- позитивного и трижды негативного рака молочной железы, далее выполнялось 4 внутриопухолевые инъекции паклитаксела 10 мг/кг. Инъекции назначались на 10, 15, 20 и 25 дни после перевивки опухоли. Противоопухолевые препараты вводили либо самостоятельно, либо в комбинации с метформинном, который мыши получали с питьевой водой в дозе 15 мг/кг. Паклитаксел в монорежиме статистически значимо тормозил опухолевый рост по сравнению с контролем. Сочетанное введение метформина и паклитаксела приводило к статистически значимому угнетению опухолевого роста по сравнению с контролем, также увеличивалось время до возникновения рецидива как по сравнению с контролем, так и с группой мышей,

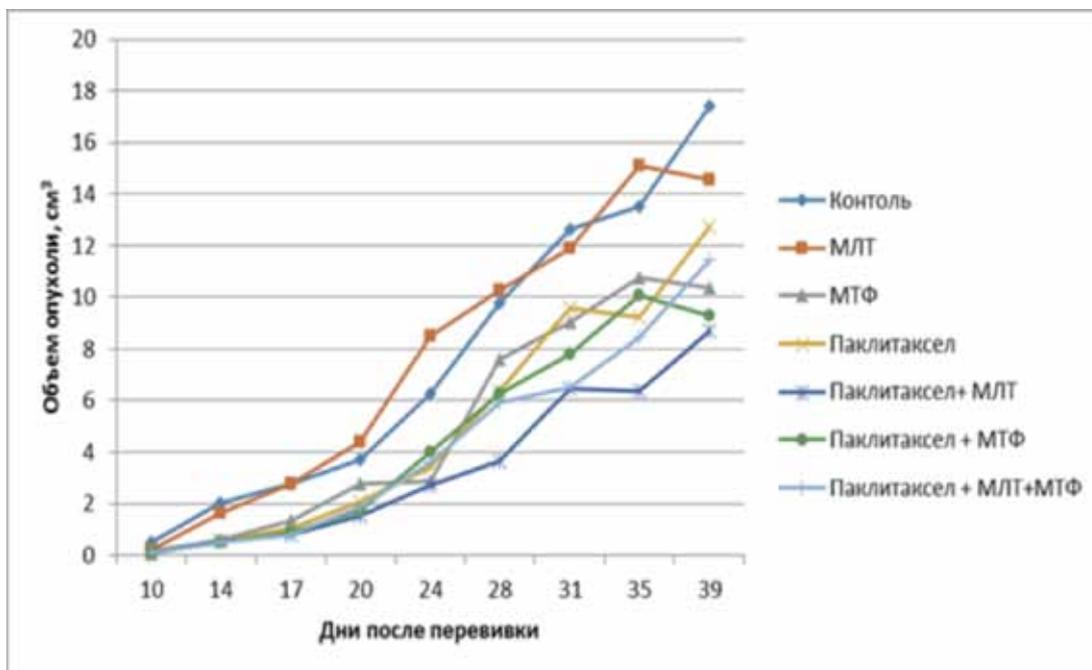


Рис.1 Динамика изменения объема опухоли в см³ у мышей с перевитой опухолью HER -2 при воздействии паклитаксела, МЛТ и МТФ

получавших только паклитаксел. Обращает на себя внимание способ введения паклитаксела – внутриопухолевые инъекции, высокая доза противоопухолевого препарата и кратность введения [12]. Также было исследовано сочетанное введение паклитаксела и метформина у трансгенных мышей линии *LSL-K-ras^{G12D/+}Pten^{loxP/loxP}*, у которых спонтанно развиваются опухоли яичников. Метформин назначался в дозе 250 мг/кг, паклитаксел — 3 мг/кг/1 раз в неделю. В данной работе метформин и паклитаксел в монорежиме ингибировали рост опухоли, однако различия не были статистически достоверны по сравнению с контролем, в то время как сочетанное их введение приводило к статистически значимому торможению роста опухоли по сравнению с контролем [15].

В нашем опыте метформин не оказывал потенцирующего эффекта на действие паклитаксела, однако его противоопухолевое действие в монотерапии было сопоставимо с эффектом цитостатика, а индекс роста опухоли в группе с введением метформина был статистически значимо меньше, чем в группе контроля. Мелатонин, напротив, не оказывал цитостатического эффекта, но в комбинации усиливал противоопухолевое действие паклитаксела и продолжительность жизни мышей.

Таким образом, полученные нами результаты показали, что метформин и мелатонин обладают определенными противоопухолевыми свойствами, как при самостоятельном введении животным с перевиваемой опухолью молочной железы, так и при комбинированном использовании с паклитакселом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А. и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических исследований // *Вопр. онкологии.* – 2016. – Т. 62. – №2. – С. 234-245.
2. Попович И.Г., Панченко А.В., Тындык М.Л. и др. Влияние противоопухолевых препаратов и их комбинаций с мелатонином на рост перевиваемой опухоли молочной железы с инкорпорированным геном HER 2/ псу у самок мышей FBV // *Материалы VII съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии.* – Казань, 2014. – С. 116.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств // под ред. Миронова А.Н., и др. – М: Гриф и К, 2012. – 944 с.
4. Стуков А.Н., Иванова М.А., Никитин А.К. и др. Индекс роста опухоли как интегральный критерий эффективности противоопухолевой терапии в эксперименте // *Вопр. онкологии.* – 2001. – Т.47. – № 5. – С. 616-618.
5. Anisimov V., Popovich I., Zabezhinski A. Melatonin as antioxidant, geroprotector and anticarcinogen // *Biochim-BiophysActa.* – 2006. – Vol. 1757 (5-6). – P. 573-589.
6. Anisimov V.N., Zavarzina N.Y., Zabezhinski M.A. et al. Melatonin increases both life span and tumor incidence in female CMBA mice // *J. Gerontol. Biol. Sci.* – 2001. – Vol. 56A. – P. 311-323.
7. Berstein LM. Metformin in obesity, cancer and aging: addressing controversies // *Aging (Albany NY).* – 2012. – Vol. 4(5). – P. 320-329.
8. Berstein L.M., Yue W., Wang J.P., Santen R.J. Isolated and combined action of tamoxifen and metformin in wild-type, tamoxifen-resistant, and estrogen-deprived MCF-7 cells // *Breast Cancer Res Treat.* – 2011. – Vol. 128 (1). – P. 109-117.
9. Bolin L., Zeying F., Susan M. et al. Metformin induces unique biological and molecular responses in triple negative breast cancer cells // *Cell Cycle.* – 2009. – Vol. 8 (13). – P. 2031-2040.
10. Bulterijs S. Metformin as a geroprotector // *S Rejuvenation Res.* – 2011. –Vol. 14 (5). – P. 469-482.
11. Franciosi M., Lucisano G., Laprice E. et al. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review // *PLoS One.* – 2013. – Vol. 8. – e71583.
12. Iliopoulos D., Heather A., Hirsch K. et al. Metformin decreases the doses of chemotherapy for prolonging tumor remission in mouse xenografts involving multiple cancer cell types // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71 (9). – P. 3196-3201.
13. Jardim-Perassi B., Ali S. Arbab, Ferreira L. et al. Effect of Melatonin on Tumor Growth and Angiogenesis in Xenograft Model of Breast Cancer // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (1). – e85311.
14. Kothari L. Influence of chronic melatonin on 9,10-dimethyl-1,2- benzanthrazene-induced mammary tumors in female Holtzman rats exposed to continuous light // *Oncology.* – 1987. – Vol. 44. – P. 64–66.
15. Lengyel E., Litchfield L., Mitra A. et al. Metformin inhibits ovarian cancer growth and increases sensitivity to paclitaxel in mouse models // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2015. – Vol. 212 (4). – P.479.e1-479.e10.
16. Noto H., Goto A., Tsujimoto T. et al. Cancer risk in diabetic patients treated with metformin: a systematic review and meta-analysis // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – e33411.
17. Rocha G., Dias M., Ropelle E. et al. Metformin Amplifies Chemotherapy-Induced AMPK Activation and Antitumoral Growth // *Clin. Cancer Res.* – 2011. – Vol. 17 (12). – P. 3993-4005.
18. Seely D., Ping Wu., Heidy F. et al. Melatonin as adjuvant cancer care with and without chemotherapy: a systematic review an meta-analysis of randomized trials // *Integr. Cancer Ther.* – 2012. – Vol. 11 (4). – P. 293-303.
19. Wang J., Xiao X., Zhang Y. et al. Simultaneous modulation of COX-2, p300, Akt, and Apaf-1 signaling by melatonin to inhibit proliferation and induce apoptosis in breast cancer cells // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 53 (1). – P. 77-90.
20. Zaafar D., Zaitone S., Moustafa Y. et al. Role of metformin in suppressing 1,2-dimethylhydrazine-induced colon cancer in diabetic and non-diabetic mice: effect on tumor angiogenesis and cell proliferation // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9 (6). – e100562.

Поступила в редакцию 23.01.2017 г.

*M.A. Osipov¹, T.Yu. Semiglazova^{1,2}, I.G. Popovich¹,
A.V. Panchenko¹, M.L. Tyndyk¹, M.A. Zabezhinsky¹,
V.V. Klimenko¹, A.N. Stukov¹, V.N. Anisimov¹*

Effect of metformin, melatonin and their combinations with paclitaxel on the growth of transplantable HER2-positive breast tumor in female FVB/N mice

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

69 female FVB/N mice were used. After subcutaneous inoculation of tumor cells of transplantable HER2-positive mammary adenocarcinoma all animals were randomly divided into 7 groups and received metformin 100 mg /kg daily, melatonin 10 mg/kg daily, paclitaxel 6 mg/kg once a week as a monotherapy or in combination. Treatment efficacy was assessed by tumor growth inhibition and the tumor growth index. It was shown that melatonin increased the cytotoxic effect of paclitaxel whereas monotherapy with metformin led to statistically significant tumor growth inhibition

Key words: metformin, melatonin, paclitaxel, injected HER2-positive breast tumor, FVB/N mice, tumor growth index

А.О. Нефёдов¹, В.И. Тюрин^{2,3}, Е.Н. Имянитов^{2,3,4}, Н.В. Митюшкина³

Использование молекулярно-генетического тестирования для подтверждения диагноза первично-множественного рака лёгкого (ПМРЛ): описание клинического случая

¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»,

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России,

³ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,

⁴ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В статье представлен случай первично-множественного синхронного билатерального рака лёгкого, в диагностике которого был использован результат молекулярно-генетического анализа. Различные мутации гена KRAS, обнаруженные в опухолях левого и правого лёгкого, подтвердили независимое развитие этих двух новообразований.

Ключевые слова: рак лёгкого, первично-множественный рак, KRAS

Первично-множественный рак лёгкого (ПМРЛ) может составлять от 3% до 8% всех случаев рака этой локализации [7]. Постановка диагноза ПМРЛ обычно основывается на клинических и патоморфологических критериях, таких как различающееся гистологическое строение опухолей или их отдалённое расположение [7]. Очень часто в таких случаях возникает необходимость удостовериться в том, что множественные опухоли не являются результатом метастатического процесса, особенно если опухоли принадлежат к одному гистологическому типу. От того, является ли онкологический процесс первично-множественным или распространённым, зависит ста-

дирование, выбор стратегии лечения и прогноз заболевания. Если опухоль относится к категории аденокарцином, то правильная постановка диагноза может быть основана на результатах молекулярно-генетического тестирования известных «драйверных» мутаций в онкогенах KRAS и EGFR, а также транслокаций с участием генов ALK, RET и ROS1. В данной статье рассмотрен случай синхронного билатерального рака лёгких, при котором в опухолях были обнаружены различные мутации в гене KRAS.

Больной К., мужчина 59 лет, стаж курения 40 лет. В ноябре 2014 г. при выполнении профилактической флюорографии органов грудной клетки были выявлены патологические очаги. В январе 2015 была выполнена компьютерная томография (КТ), рентгеноморфологические данные которой укладывались в картину синхронно развивающихся периферических опухолей нижних долей легких. Были выявлены два образования: 13 x 20 мм в нижней доле (С8) правого легкого и 16 x 15 мм в нижней доле (С6) левого легкого (рис. 1). В феврале 2015 было принято решение о госпитализации пациента на отделение торакальной хирургии СПб КНПЦСВМП (о). 17 февраля 2015

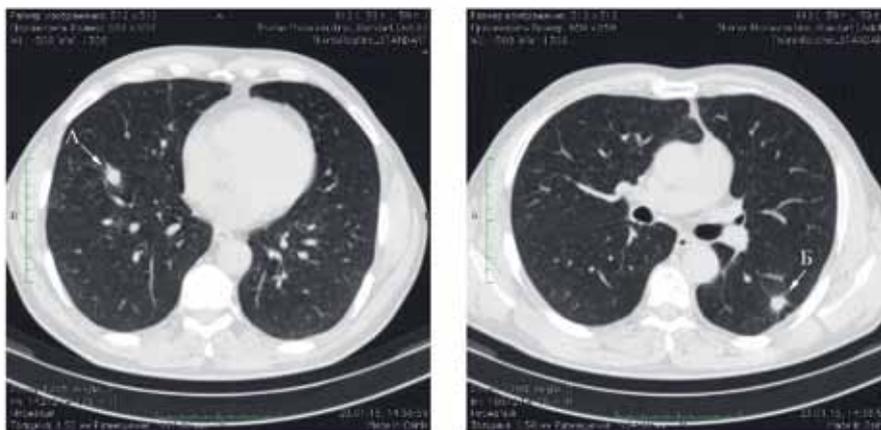


Рис. 1. Результаты компьютерной томографии. Стрелками обозначены: А – новообразование 13 x 20 мм нижней доли (С8) правого легкого, Б – новообразование 16 x 15 мм нижней доли (С6) левого легкого

были проведены следующие хирургические мероприятия: диагностическая видеоторакоскопия слева, миниторакотомия, резекция С6 левого легкого, резекция булл верхней доли правого легкого. Гистологическое исследование показало наличие аденокарциномы, преимущественно ацинарного типа, G2, без лимфоваскулярной инвазии; край резекции негативный. Данный материал был подвергнут молекулярно-генетическому тестированию, в результате которого была выявлена мутация KRAS G12D. Операция на правом легком проводилась 5 марта 2015: была выполнена торакотомия и нижняя лобэктомия с медиастинальной лимфаденэктомией. Полученный материал был определён как инвазивная аденокарцинома диаметром 15 мм, G1. В данном образце был обнаружен другой вариант мутации KRAS – G12C, что позволило сделать вывод о независимом происхождении опухолей левого и правого легкого. Позднее было произведено контрольное обследование КТ, в результате которого был заподозрен процесс в области резекции нижней доли левого легкого. В связи с этим было принято решение о назначении пациенту ПХТ по схеме пеметрексед + карбоплатин. В период до конца февраля 2016 года были проведены 6 курсов ПХТ. Последующее контрольное обследование не обнаружило никаких признаков прогрессирования. На начало 2017 года пациент жив, чувствует себя хорошо, жалоб не предъявляет.

Представленный случай показывает, что молекулярно-генетические характеристики опухоли могут быть использованы наряду с клиническими и патоморфологическими критериями в дифференциальной диагностике ПМРЛ и метастатического рака лёгкого. Для аденокарцином лёгкого характерно наличие так называемых «драйверных» генетических изменений, выявляемых в значительной (до 60%) доле случаев [3, 4]. С наличием некоторых таких изменений связана чувствительность опухолей к таргетным препаратам, в связи с чем эти мутации рутинно тестируются многими лабораториями. Наиболее известны мутации гена EGFR в аденокарциномах лёгкого, которые у Российских больных выявляются в 20% случаев [1, 2]; они определяют чувствительность новообразования к препаратам гефитиниб, эрлотиниб и афатиниб. Ещё 25% аденокарцином лёгкого содержат мутации гена KRAS [3, 4]. Более редкие генетические изменения – транслокации с участием генов ALK, RET и ROS1, мутации в гене BRAF, амплификации гена HER2 и некоторые другие – могут быть найдены ещё в 15% случаев. Несмотря на то, что множественные опухоли, развивающиеся у одного и того же больного, могут иметь сходную этиологию, мутационный паттерн, наблюдаемый в мультифокальных и билатеральных опухолях, по-видимому, достаточно случаен [5, 6]. Существенно, что для

определения клональной принадлежности опухоли необходимо, чтобы результат генетического анализа содержал не только информацию о наличии/отсутствии мутации в том или ином гене, но и конкретный тип генетического изменения.

Благодарности

Работа поддержана Российским научным фондом (номер проекта 16-15-10396)

ЛИТЕРАТУРА

1. Моисеенко В.М., Проценко С.А., Семенов И.И. и др. Применение Ирессы (гефитиниба) в качестве терапии первой линии для лечения неоперабельных аденокарцином лёгкого, содержащих мутацию в гене EGFR // Современная онкология. – 2010. – Т. 12. – № 1. – С. 74-80.
2. Imyanitev E.N., Demidova I.A., Gordiev M.G. et al. Distribution of EGFR Mutations in 10,607 Russian Patients with Lung Cancer // Mol. Diagn. Ther. – 2016. – Vol. 20 (4). – P. 401-406.
3. Korpanty G.J., Graham D.M., Vincent M.D., Leigh N.B. Biomarkers that currently affect clinical practice in lung cancer: EGFR, ALK, MET, ROS-1, and KRAS // Front. Oncol. – 2014. – Vol. 4. – P. 204.
4. Kris M.G., Johnson B.E., Berry L.D. et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs // JAMA. – 2014. – Vol. 311 (19). – P. 1998-2006.
5. Nakano H., Soda H., Nakamura Y. et al. Different epidermal growth factor receptor gene mutations in a patient with 2 synchronous lung cancers // Clin. Lung Cancer. – 2007. – Vol. 8 (9). – P. 562-564.
6. Takamochi K., Oh S., Matsuoka J., Suzuki K. Clonality status of multifocal lung adenocarcinomas based on the mutation patterns of EGFR and K-ras // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 75 (3). – P. 313-320.
7. Xue X., Liu Y., Pan L. et al. Diagnosis of multiple primary lung cancer: a systematic review // J. Int. Med. Res. – 2013. – Vol. 41 (6). – P. 1779-1787.

Поступила в редакцию 03.04.2017 г.

A.O. Nefedov¹, V.I. Tyurin^{2,3}, E.N. Imyanitev^{2,3,4},
N.V. Mityushkina³

The use of molecular-genetic testing to confirm the diagnosis of primary-multiple lung cancer (PMLC): a description of the clinical case

¹St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center of Specialized Medical Assistance (Oncological)

²St. Petersburg State Pediatric Medical University

³N.N. Petrov Research Institute of Oncology

⁴I.I. Mechnikov North-West State Medical University
St. Petersburg

This article describes a case of synchronous bilateral lung cancer, which was diagnosed with the use of molecular-genetics testing. Identification of two distinct KRAS mutations in tumors of right and left lungs supported independent origin of these neoplasms.

Key words: lung cancer, primary-multiple cancer, KRAS

Г.Ф. Мирюсупова^{1,2}, Г.А. Хакимов^{1,2}, Н.Р. Шаюсупов²

Клинические характеристики HER2- позитивного рака молочной железы

¹ Ташкентский педиатрический медицинский институт,

² Ташкентский городской онкологический диспансер,
г. Ташкент, Узбекистан

Рак молочной железы занимает 1 место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований женского населения Республики Узбекистан. По данным 598 больных раком молочной железы в 109 (18,2%) случаев изучены биологические особенности Her2/neu- позитивного рака молочной железы, кроме того в 31 случае иммуногистохимический анализ на Her2/neu установлен как «+2», FISH-реакция не проводилась. Среди заболевших Her2/neu- гиперэкспрессирующим раком молочной железы пациентки коренного этноса (узбечки) составили 54%. В целом среди больных Her2/neu позитивным раком молочной железы отмечено преобладание местнораспространённых форм заболевания. Люминальный В с гиперэкспрессией Her2/neu (45%)- средний возраст больных составил 50,4±13,2 года, средний уровень Ki67- 37,8%; Her2/neu- гиперэкспрессирующий рак молочной железы (55%)- средний возраст пациенток 51,3±9,2 лет, средний уровень Ki67- 47,1%.

Ключевые слова: Her2/neu- гиперэкспрессирующий рак молочной железы, клинические характеристики

Известно, что около 22% больных ранним РМЖ являются Her2- позитивными; в 35% случаев – у больных местнораспространённым и метастатическим РМЖ, в 40% отёчно-инфильтративный РМЖ также являются HER2-позитивными [4, 5]. Установлено, что в 90-95% случаев, гиперэкспрессия HER2 связана с амплификацией гена *erbB2/neu*, что в свою очередь приводит к повышению уровня мРНК и увеличению экспрессии белка HER2 на поверхности опухолевых клеток РМЖ [1].

HER2-позитивный РМЖ ассоциируется с ухудшением общей и безрецидивной выживаемости больных, а также является предсказательным фактором в отношении снижения эффективности лечения тамоксифеном [2, 6]. Интервал от выявления первичной опухоли до прогрессирования заболевания в головной мозг составляет в среднем 21 мес., в то время как при HER2-отрицательном РМЖ- 48 мес. [3].

Целью нашего исследования явилось изучение клинического «портрета» столь агрессивной формы РМЖ, как HER2-позитивный.

Материалы и методы

Проанализированы медицинские карты 598 больных РМЖ, находящихся на лечении в Ташкентском городском онкологическом диспансере. Установлено, что в 337 (56,4%) случаях был люминальный подтип рака молочной железы, у 109 (18,2%) больных- HER2-позитивный рак, у 121 (20,2%) больной — трижды-негативный РМЖ, а у 31 (5,2%) больной был диагностирован рак с HER2 как «+2» реакцией, требующей FISH реакции, которая не проводилась.

Результаты

Отмечено, что из 109 больных HER2-позитивным РМЖ у 49 (45%) пациенток- это люминальный В подтип (коэкспрессия ER+HER2+) РМЖ, а у 60 больных – выявлена сверхэкспрессия HER2, без экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона (ER-PR-). При этом 59 (54%) пациентов относились к коренной народности, а 50 (46%) — к другим народностям. В семейном анамнезе 3 (2,8%) больных отмечен РМЖ по материнской линии.

Проведение FISH-реакции для исключения или подтверждения амплификации гена *erbB2/neu* потребовалась в 54 случаях; в 23 из них, она была выполнена (табл. 1).

У больных, с установленной по данным иммуногистохимического исследования опухоли реакцией HER2 как «+2» (n=31), которым не проводилась, требуемая FISH- реакция, в 8 случаях — установлено отсутствие рецепторов эстрогена и прогестерона, а в 23 случаях — был рецептор-позитивный РМЖ.

Таблица 1. Результаты проведения FISH -реакции у больных РМЖ (n=23)

Молекулярно-биологический подтип РМЖ	FISH-реакция	
	положительная	Отрицательная
Люминальный В- ER+ без гиперэкспрессии HER2 (n=121)	-	4 (3,3%)
Люминальный В – ER+ с гиперэкспрессией HER2 (n=49)	3 (6,1%)	-
HER2- экспрессирующий РМЖ (n=60)	9 (15%)	-
Трижды-негативный РМЖ (n=121)	-	7 (5,8%)

У больных HER2-положительным РМЖ, в 42 (38,5%) случаях изучен индекс пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki-67. При люминальном В с гиперэкспрессией HER2, Ki-67 определен у 23 (46,9%) пациенток, средний показатель которого равнялся 37,8%. У 60 больных с HER2-сверхэкспрессирующим подтипом РМЖ Ki-67 оценен в 19 (31,7%) случаях при среднем уровне 47,1% (табл. 2).

Таблица 2. Возраст больных HER2-положительным раком молочной железы (n=109)

Возраст больных	Люминальный В, ER+ HER2 экспрессирующий подтип РМЖ (n=49)	HER2-сверхэкспрессирующий подтип РМЖ (n=60)
20-30 лет	3 (6,1%)	1 (1,7%)
31-40 лет	9 (18,4%)	6 (10%)
41-50 лет	12 (24,5%)	14 (23,3%)
51-60 лет	10 (20,4%)	31 (51,7%)
61-70 лет	12 (24,5%)	5 (8,3%)
71-80 лет	3 (6,1%)	3 (5%)

У больных с HER2-положительным РМЖ, отмечено преобладание местнораспространённых форм, у 9 (8,3%) больных был первичный метастатический и у 8 (7,3%) — ранний рак (табл. 3).

Таблица 3. Распределение по стадии заболевания больных HER2-положительным раком молочной железы (n=109)

Стадия заболевания	Люминальный В, ER+ HER2 позитивный подтип РМЖ (n=49)	HER2-положительный, ER – негативный РМЖ (n=60)
T1N0M0	3 (6,1%)	5 (8,3%)
T1N1M0	3 (6,1%)	2 (3,3%)
T1N2M0	1 (2%)	2 (3,3%)
T2N0M0	13 (26,5%)	15 (25%)
T2N1M0	10 (20,4%)	15 (25%)
T2N2M0	7 (14,3%)	5 (8,3%)
T2N3M0	1 (2%)	-
T3N0M0	1 (2%)	2 (3,3%)
T3N1M0	2 (4,1%)	3 (5%)
T3N2M0	2 (4,1%)	2 (3,3%)
T4N0M0	-	1 (1,7%)
T4N1M0	1 (2%)	1 (1,7%)
T4N2M0	1 (2%)	2 (3,3%)
Тлюб.Нлюб. М1	4 (8,2%)	5 (8,3%)

Частота встречаемости HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ в популяционном масштабе требует дальнейшего изучения. HER2-положительный РМЖ, несмотря на применение таргетной терапии, характеризуется неблагоприятным прогнозом особенно при местнораспространённых формах. Проведение таргетной терапии, несмотря на её стоимость, сужено в терапевтическое «окно» возрастом больных, т.к. имеет как прямой, так и кумулятивный кардиотоксический эффект в комплексном лечении больных РМЖ. При местнораспространённых формах HER2-положительного РМЖ часто обладающего чертами воспалительного, не всегда возможно проведение хирургического этапа лечения.

Ранние сроки развития рецидива заболевания и отдаленных метастазов HER2-положительного местнораспространенного РМЖ, приводят к снижению качества жизни больных, ранней инвалидизации, особенно при метастазировании в центральную нервную систему.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Богатюк М.В., Кайгородова Е.В., Завьялова М.В. и др. Функциональные особенности белка теплового шока 27 кДа (Hsp27) при диссонансе амплификации гена *serbB2/neu* и экспрессии рецептора *Her2/neu* на мембране опухолевых клеток рака молочной железы // *Вопр.онкол.* – 2014. – Т. 60. – № 6. – С. 713-717.
2. Кампова-Полевая Е.Б., Портной С.М. Актуальные аспекты клинической маммологии. – Москва: Авторская академия, 2014. – С. 289- 314.
3. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Москвина Е.А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией HER-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга // *Вопр.онкол.* – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 347-351.
4. Семиглазов В.Ф., Божок А.А., Семиглазова Т.Ю. и др. HER2- позитивный рак молочной железы: стандартное и двойное таргетное лечение // *Вопр.онкол.* – 2013. – Т. 59. – № 3. – С. 341-346.
5. Семиглазов В.Ф. Рак молочной железы: клинико-экспериментальные исследования // *Вопр.онкол.* – 2016. – Т. 62. – № 2. – С. 208-213.
6. Mithin Vinod Shan, Anne E. Wiktor, Reid G. Meyer et al. Change in Pattern oh *HER2* Fluorescent in Situ Hybridization (FISH) Results in Breast Cancer Submitted for FISH Testing: Experience of a Reference Laboratory Using US Food and Drug Administration Criteria and American Society of Clinical Oncology and College of American Pathologists Guidelines // <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.61.8983>
7. Shan S.S., Ketterling R.P., Goets M.P., et al. Impact of American Pathologists guideline recommendation on HER2 interpretation in breast cancer // *Hum.Path.* – 2010. – Vol. 41. – P. 103-106.

Поступила в редакцию 15.12.2016 г.

*G.F. Miryusupova^{1,2}, G.A. Khakimov^{1,2},
N.R. Shayusupov²*

Clinical characteristics of HER2-positive breast cancer

¹ Tashkent Pediatric Medical Institute

² Oncological Clinic of Tashkent City
Tashkent, Republic of Uzbekistan

Breast cancer ranks the first place in the structure of morbidity and mortality from malignant tumors of the female population of the Republic of Uzbekistan. According to data of 598 patients with breast cancer biological features of HER2/neu-positive breast cancer were studied in 109 (18.2%) cases/ In addition in 31 cases the immunohistochemical analysis on HER2/neu was established as “+2”, the FISH-test was not conducted. Among patients with HER2/neu-overexpressing breast cancer the patients of the indigenous ethnos (Uzbeks) were 54%. In general among patients with HER2/neu-positive breast cancer the prevalence of locally advanced forms of the disease was noted. Luminal B with HER2/neu-overexpression (45%) — the average age of patients was 50.4 ± 13.2 years, the average level of Ki67 was 37.8%; HER2/neu-overexpressing breast cancer (55%) — the average age of patients was 51.3 ± 9.2 years, the average level of Ki67 was 47.1%.

Key words: HER2/neu-overexpressing breast cancer, clinical characteristics

Е.И. Тюряева

Роль брахитерапии в лечении рака пищевода

ФГБУ «НИИ онкологии им.Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Лекция посвящена различным аспектам применения внутрипросветной брахитерапии (ВПБ) в лечении рака пищевода (РП). Дан критический обзор использования ВПБ в качестве компонента сочетанной лучевой /химиолучевой терапии в схемах неoadъювантного лечения, при самостоятельной (окончательной, или дефинитивной) ХЛТ, а также в паллиативном лечении опухолей данной локализации. Суммированы разноречивые данные об эффективности брахитерапии при местно-распространенном, неоперабельном РП. Отдельный раздел связан с перспективами включения брахитерапии в комбинированное лечение ранних форм РП. Проведенный анализ свидетельствует о необходимости стандартизации курсовых и разовых доз облучения в зависимости от показаний к ВПБ.

Ключевые слова: рак пищевода, внутрипросветная брахитерапия

С начала 80-х годов прошлого столетия с разработкой аппаратов для автоматизированной доставки радиоактивных источников (систем afterloading) начинается эра брахитерапии (от brachy – короткий). Брахитерапия, как наиболее совершенная методика точного локального подведения высоких доз радиационного воздействия, прообраз конформного облучения, быстро завоевывает лидирующие позиции при лечении опухолей женской половой сферы, где находит (и сохраняет в настоящее время) наибольшее применение. В последнее десятилетие XX века в Европе в целом отмечалось увеличение числа пациентов, получающих брахитерапию, на 10-12% [12], однако частота применения и локализации, при которых использовалась брахитерапия, значительно варьировали. Наибольшим количеством центров, оснащенных аппаратами для брахитерапии, располагали Испания и Франция (25%), хотя брахитерапевтическое лечение осуществлялось преимущественно при четырех основных опухолевых локализациях (онкогинекология, предстательная железа, молочная железа, опухоли головы и шеи), в то время как доля остальных, в том числе пищевода и аноректального рака,

не превышала 3% [12]. Широкое распространение нового поколения высокоэнергетических линейных ускорителей с многолепестковыми коллиматорами и развитие технологий трехмерного (3D) планирования облучения в последние десять лет привели к сокращению доли больных, получающих брахитерапию.

Опыт применения внутрипросветной брахитерапии (ВБТ) при лечении рака пищевода (РП) также насчитывает около трех десятилетий. В 80-х годах прошлого века появляются сообщения об успешном лучевом лечении неоперабельных опухолей этой локализации тубами с источниками излучения Cs -137 и Ra-226, брахитерапия низкой мощности дозы с 48-часовым облучением в суммарной дозе 30 Гр на глубине 1,0 см от оси источника [31, 32, 40]. Пищеводный аппликатор, по конструкции аналогичный современному, с источниками облучения в виде 4-миллиметровых гранул изотопа Cs -137, соединенными с автоматическим устройством подачи к очагу (afterloading), появился в феврале 1985 г. [35]. С 1987 г. наиболее часто используемым изотопом для внутрипросветной брахитерапии пищевода является Ir-192 (Nucletron MicroSelectron, Nucletron-Elekta). В отличие от других опухолевых локализаций (предстательная железа, молочная железа, опухоли головы и шеи, женских половых органов), где брахитерапия прочно завоевала и сохраняет лидирующие позиции, история применения брахитерапии при раке пищевода носит спорадический и противоречивый характер. На протяжении многих лет продолжают дискуссии о месте брахитерапии в комбинированном и комплексном лечении РП, методологии ее выполнения, оптимальных режимах фракционирования и суммарных очаговых дозах.

Брахитерапия в паллиативном лечении рака пищевода

Изначально ВБТ применялась исключительно при рецидивах и неоперабельных новообразованиях пищевода [31, 35, 40]. Анализ публикаций электронной библиотеки Стэнфордского университета (включающей PubMed) за 2000-2016 гг. позволяет констатировать сохранение

приоритета ВБТ в паллиативном и симптоматическом лечении РП. В настоящее время наиболее часто БТ упоминается в контексте эффективного устранения дисфагии. При данных показаниях предписания к брахитерапии также отличаются разнообразием режимов фракционирования, интервалов между сеансами облучения и подводимыми к очагу биологически эффективными дозами (BED). Палитра применяемых вариантов пестра (табл. 1): однократное внутриспросветное облучение в дозе 10-12 Гр [4, 5, 8], два сеанса облучения РОД 6-8 Гр с интервалом в неделю [3, 7, 36, 39], брахитерапия в разовой дозе 4.68 Гр x 2 фракции еженедельно, до 4-5 фракций [19], 3 фракции по 5,0 Гр [11].

Также в зависимости от мощности излучения при паллиативном лечении использовались режимы 15-20 Гр за 2-4 фракции (при высокодозной брахитерапии, HDR) или 25-40 Гр при брахитерапии низкой мощности дозы (LDR, с мощностью излучения 0.4-1 Гр/час) [8]. Сравнение эффективности лечения при таком многообразии режимов вряд ли будет корректным. Однако все исследователи отмечают повышение качества жизни пациентов даже при паллиативном использовании внутриспросветного облучения. В течение четырех-шестимесячного периода наблюдения регистрируется достоверное снижение степени дисфагии и повышение веса тела ($p=0,020$), улучшение общего самочувствия ($p=0,013$) и рост социальной активности ($p=0,002$). Наиболее существенным результатом является редукция симптомов дисфагии

($p<0,006$), а также увеличение продолжительности жизни пациентов в среднем на 4-6 месяцев [7]. Естественно, с той же целью ВБТ применяется при рецидивах РП.

Наиболее часто брахитерапия рассматривается в симптоматическом аспекте, как способ купирования симптомов дисфагии. Эффективность брахитерапии оценивается преимущественно в сравнении со стентированием пищевода. Примечательно, что именно этот аспект лег в основу дизайна (один сеанс ВБТ РОД 12 Гр vs установка нитинолового стента) нескольких рандомизированных исследований [3, 15]. При сопоставлении результатов было установлено, что стентирование сопровождается достоверно большей частотой осложнений, чем проведение однократной брахитерапии в разовой дозе 12 Гр (в 33% случаях против 21%, $p= 0.02$), в т.ч. кровотечений (14% vs 5%, $p<0,05$) [15]. Установка пищевого стента обеспечивает быстрый контроль над дисфагией, однако при длительном наблюдении за больными достоверно уступает брахитерапии в продолжительности купирования дисфагии и эффективном поддержании удовлетворительного общего качества жизни пациентов. Достоверных различий показателей выживаемости установлено не было. При оценке медико-экономической составляющей существенных различий выявлено не было (так, общая стоимость стентирования с учетом амбулаторного патронажа больных в среднем составляла 11 195 €, брахитерапевтического лечения – в 10078 € ($p > 0,20$) [34].

Таблица 1. Режимы фракционирования дозы паллиативной ВПБ

Авторы, год	РОД (Гр)	Кол-во больных	Эффективность	Выживаемость
Sur R.K.et al, 2002	РОД 6 Гр-3 фр/нед 9 (группа А). 8 Гр-2 фр/нед (группа В)	232	Выживаемость с устраненной дисфагией 7.1 мес (A=7.8 мес; B = 6.3 мес; $p >0.05$).	Общая выживаемость 7,9 мес (A=9,1 мес; B = 6.9 мес; $p >0.05$)
Frobe A. 2009	РОД 6-8 Гр 2 фракции/2 нед	30	Достоверное улучшение качества жизни (общего самочувствия ($P= 0.013$), сна ($P= 0.032$), питания ($P= 0.020$), социальной активности ($P= 0.002$), устранение дисфагии ($P < 0.006$))	Медиана общей выживаемости 165 дней (95% CI 128-195 дней)
Sharma V. 2002	6 Гр 2 фр/нед	59	Снижение степени дисфагии (48%), поддержание статуса дисфагии у 41%. Медиана выживаемости с устраненной дисфагией -10 мес	Медиана общей выживаемости 7 мес
Grazziotin R., 2011	5Грx3 фр	108	Устранение дисфагии 36%, стабилизация в 42%	Полный регресс 21,2%
Bergquist H., 2005	РОД 7 Гр 3 фракции/2-3 нед	24		Медиана выживаемости 10 мес
Eldeeb et al, 2012 Bhat L. et al, 2013	12 Гр однократно	23	не уступает дистанционной ЛТ, продолжительность эффекта дольше	
		21		Медиана общей выживаемости 12 мес
Капор R.,2012	4,68 Грx3 фр (+ХТ)	27	Контроль дисфагии 6 мес>55% 2-летний локальный контроль 89%	2-летняя выживаемость без дисфагии 49.5%

Брахитерапия при раннем раке пищевода

Удельный вес больных РП cT1-2N0M0 крайне мал, более 2/3 пациентов к моменту установления диагноза имеют местно-распространенный, нередко – уже неоперабельный рак пищевода. Локализованные формы составляют не более 10 % от регистрируемых случаев. Тем не менее, за десятилетие (2001-2010) частота выполняемых эндоскопических оперативных вмешательств при РП pT1aN0M0 выросла семикратно, при T1bN0M0 – в четыре раза [24]. Выполнение эндоскопических резекций/диссекций связано с определенными ограничениями (размеры новообразования не более 20 мм, отсутствие изъязвления, глубина инвазии < 500 мкм, степень дифференцировки G1/2). В то же время прогноз заболевания существенно отличается в зависимости от глубины инвазии. Согласно рекомендациям AJCC и ESMO [23, 42] стандартом лечения новообразований, локализующихся в пределах слизистой пищевода (pT1aN0M0), являются малоинвазивные эндохирургические вмешательства (диссекции и резекции опухолей в подслизистой слое), по результативности сопоставимые с эзофагэктомией (общая пятилетняя выживаемость 76-78% [24]. Учитывая высокую вероятность оккультного метастазирования в регионарные лимфоузлы и частоту мультицентрического характера, при РП T1bN0M0 адекватным методом лечения признана эзофагэктомия.

Ряд авторов [16, 17, 18, 21, 25, 30] показали, что лучевая и химиолучевая терапия могут рассматриваться как альтернатива эзофагэктомии при раннем РП, с общей 5-летней выживаемостью 80%, безрецидивной (четырёхлетней) – 68-52,8%. Самостоятельная брахитерапия зарекомендовала себя как эффективный способ консервативного лечения РП T1aN0M0 [26], причем показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно выше, чем при РП T1bN0M0. В последнем случае брахитерапия целесообразна в рамках сочетанного облучения и ХЛТ, в том числе после эндоскопического удаления опухоли [18, 21, 25]. Таким образом, расширение диагностического арсенала и возможность выявления раннего РП увеличивают потенциал применения брахитерапии.

Брахитерапия в неoadьювантном лечении РП

В настоящее время не вызывает сомнений эффективность предоперационной химиолучевой терапии как составной части так называемой тримодальной терапии (лучевая терапия+химиотерапия+операция). Вопрос о целесообразности эскалации очаговых доз при неoadьювантной терапии местно-распространенно-

го РП остается открытым. В ранних работах [9, 26] не было получено достоверных различий и при применении внутрисветной брахитерапии в качестве boost-облучения (после ХЛТ с дистанционной ЛТ 50,4 Гр). Увеличение очаговой дозы не способствовало снижению частоты локорегионарных рецидивов [10]; показатели 2-летней выживаемости и медианы выживаемости в рандомизированных исследованиях (RTOG 90-12 и RTOG 9207) были практически одинаковыми. Одновременно в ряде работ было показано негативное влияние неoadьювантной лучевой/химиолучевой терапии на частоту послеоперационных осложнений, прежде всего, связанных с кардио – пульмонарной токсичностью [22], в том числе и увеличение послеоперационной летальности, а также более существенное снижение качества жизни пациентов в период проведения ХЛТ. Напротив, в более поздних публикациях отражены иные результаты: увеличение СОД повышало медиану выживаемости и двухлетнюю выживаемость больных [43], достоверно влияло на частоту местных рецидивов (19% vs 36%, p=0,0011) и трехлетнюю безрецидивную выживаемость (25% vs 10%, p=0,004) при более высоком уровне достигнутых полных регрессов опухоли (46% vs 23%, p=0,048) [44]. Аналогичные результаты содержатся в работе [38], показавшей преимущества более высоких суммарных доз (в среднем 63 Гр) перед стандартным вариантом облучения (в СОД 45,0-59Гр, в среднем 54 Гр) с достоверным увеличением локорегионарного контроля и выживаемости вне прогрессирования (progression-free survival). При многофакторном анализе именно лучевая терапия в дозах более 60 Гр была прогностически значимым фактором, влияющим на локорегионарный контроль, безрецидивную и общую выживаемость. Кроме того, показана достоверная корреляция между величиной суммарной очаговой дозы и частотой регистрируемых полных патологических регрессов опухолей [27, 45]). Данная концепция нуждается в более обоснованной аргументации, построенной на основе рандомизированных исследований.

Опыт изолированного использования самостоятельной ВБТ в схемах индукционной ХЛТ при раке пищевода крайне ограничен.

Ранее в проспективном нерандомизированном исследовании ФБГУ НИИ онкологии [1] было показано, что в подгруппах неoadьювантной ХЛТ с дистанционным облучением и с ВБТ суммарный ответ в виде полного и частичного регресса опухоли на проведенное предоперационное лечение сопоставим, при использовании брахитерапии был зарегистрирован в 77,5% на-

блюдений. Полный местный регресс опухоли (pT0 pN-/+) был зафиксирован в 34,7% случаях в группе с применением внутрисветовой брахитерапии. Статистически значимых различий в частоте встречаемости полных местных регрессов, локального прогрессирования опухоли, в обеих подгруппах комплексного лечения выявлено не было ($p > 0,1$), однако частота и выраженность осложнений как в ходе проведения индукционной ХЛТ, так и регистрируемых в послеоперационном периоде, была достоверно ниже при применении брахитерапии. В настоящее время проводится отбор пациентов для рандомизированного исследования, что позволит детализировать показания, позволяющие ограничить объем радиационного воздействия, без элективного облучения зон регионарного лимфооттока.

Брахитерапия в самостоятельной лучевой/химиолучевой терапии РП

Исходно самостоятельная или дефинитивная химиолучевая терапия проводилась при наличии ограничений или противопоказаний к оперативному вмешательству по общесоматическим показаниям или в силу распространенности опухолевого процесса. Несмотря на очевидность факторов, отягощающих прогноз заболевания при данной стратегии (пожилой возраст больных, в среднем ≥ 70 лет, индекс Карновского не более 80% у 2/3 включаемых), клинический ответ регистрируется в 65-78% случаев, а частота полных клинических регрессов достигает 25-33%. Показатели общей двух-, трех- и пятилетней выживаемости при самостоятельной ХЛТ по данным разных авторов — до 46, 39 и 45.5% соответственно [6, 14, 28]. Два рандомизированных исследования [2, 37] показали отсутствие достоверных различий в общей выживаемости в группах, получавших тримодальное лечение (ХЛТ с последующим оперативным вмешательством) и самостоятельную химиолучевую терапию. Долговременный анализ (более 7 лет) подтвердил эффективность дефинитивной ХЛТ прежде всего среди пациентов, у которых удалось достичь полного клинического регресса опухолей. Обобщение результатов двадцати рандомизированных контролируемых исследований в мета-анализе [20] позволило не только с уверенностью подтвердить эффективность комбинированного лечения в сравнении с использованием оперативного или лучевого лечения, но и фактическую равнозначность тримодального и самостоятельного химиолучевого лечения. Важным следствием из последнего вывода является селективность показаний к выполнению оперативного вмешательства после успешной ХЛТ,

и, соответственно, необходимость ее дальнейшего усовершенствования. Закономерно повышается интерес к стратификации пациентов после проведения ХЛТ для определения группы, не нуждающейся в выполнении хирургического вмешательства. Дефинитивная ХЛТ все чаще рассматривается как возможный стандарт лечения не только местно-распространенного, но и операбельного РП [13, 41]. Выдвигается тезис «операция по необходимости» («surgery as needed») при регистрации полного клинического регресса, подтвержденного данными ПЭТ-КТ [33]. В связи с этим представляется крайне актуальным применение дополнительного арсенала лечебных воздействий, и, прежде всего, брахитерапии, как эффективного способа повышения степени местного ответа и достижения полного регресса РП. Мы полагаем, что дальнейшее изучение данного направления приведет к возрождению интереса к внутрисветовой брахитерапии в лечении РП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левченко Е.В., Канаев С.В., Тюряева Е.И., Дворецкий С.Ю., Щербаков А.М., Комаров И.В., Хандогин Н.В., Иванцов А.О., Шабатуров Л.Ю. Результаты комплексного лечения больных раком грудного отдела пищевода // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 2. – С. 302-309.
2. Bedenne L., Michel P., Bouche O. et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102 // J. Clin. Oncol. – 2007. – Vol. 25. – P. 1160–1168.
3. Bergquist H., Wenger U., Johnsson E. et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial // Dis Esophagus. – 2005. – Vol. 18. – № 3. – P. 131-139.
4. Bhatt L., Tirmazy S., Sothi S. Intraluminal high-dose-rate brachytherapy for palliation of dysphagia in cancer of the esophagus: initial experience at a single UK center // Dis Esophagus. – 2013. – Vol. 26. – № 1. – P. 57-60.
5. Eldeeb H., Reza S., Shmueli U. et al. External beam radiotherapy versus brachytherapy in the management of malignant oesophageal dysphagia: a retrospective study // J. BUON. – 2012. – Vol. 17. – № 3. – P. 508-511.
6. Fietkau R. Definitive and neoadjuvant radiochemotherapy of squamous cell carcinoma of the oesophagus // Onkologie. – 2004. – Vol. 27. – P. 39–44.
7. Frobe A., Jones G., Jaksic B. et al. Intraluminal brachytherapy in the management of squamous carcinoma of the esophagus // Dis Esophagus. – 2009. – Vol. 22. – № 6. – P. 513-518.
8. Gaspar L.E., Nag S., Herskovic A., et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1997. – Vol. 38. – № 1. – P. 127-132.
9. Gaspar L.E., Qian C., Kocha W.I. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy and con-

- current chemotherapy in localized cancer of the esophagus (RTOG 92-07): preliminary toxicity report // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1997. – Vol. 37. – № 3. – P. 593-599.
10. Gaspar L.E., Winter K., Kocha et al. A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report // *Cancer.* – 2000. – Vol. 88. – P. 988–995.
 11. Grazziotin R., Reisner M.L., Rosa A.A. et al. HDR brachytherapy in advanced esophageal cancer: Analysis of the palliation of dysphagia in 108 patients // *J. Clin. Oncology.* – 2011. – Vol. 29. – № 15. – e14599.
 12. Guedeu F., Mazon J.-J., Ventura M. Pattern of care brachytherapy in Europe. In: Choices in advanced radiotherapy. Proceeding based on the 12th Conference Optimal use of advanced radiotherapy in multimodality oncology. – Rome, Italy, 2007. – pp. 309-317.
 13. Gwynne S., Hurt C., Evans M. et al. Definitive chemoradiation for oesophageal cancer--a standard of care in patients with non-metastatic oesophageal cancer // *Clin. Oncol. R. Coll. Radiol.* – 2011. – Vol. 23. – № 3. – P. 182-188.
 14. Hironaka S., Ohtsu A., Boku N., Muto M. et al. Non-randomized comparison between definitive chemoradiotherapy and radical surgery in patients with T2-3NanyM0 squamous cell carcinoma of the esophagus // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 57. – P. 425-433.
 15. Homs M.Y., Steyerberg E.W., Eijkenboom W.M. et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 364. – P. 1497-1504.
 16. Igaki H., Kato H., Tachimori Y. et al. Clinicopathologic characteristics and survival of patients with clinical Stage I squamous cell carcinomas of the thoracic esophagus treated with three-field lymph node dissection // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1089–1094.
 17. Kato H., Udagawa H., Togo A. et al. A phase II trial of chemo-radiotherapy in patients with stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG9708) // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22. – abstr 1147.
 18. Kato H., Sato A., Fukuda H. A Phase II Trial of Chemoradiotherapy for Stage I Esophageal Squamous Cell Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708) // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 39. – № 10. – P. 638–643.
 19. Kapoor R., Bansal A., Kochhar R. et al. Effectiveness of Two High-dose-rate Intraluminal Brachytherapy Schedules for Symptom Palliation in Carcinoma Esophagus : A Tertiary Care Center Experience // *Indian J. Palliat. Care.* – 2012. – Vol. 18. – № 1. – P. 34-39.
 20. Kranzfelder M., Schuster T., Geinitz H. et al. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer // *Br. J. Surg.* – 2011. – Vol. 98. – P. 768–783.
 21. Kurokawa Y., Muto M., Minashi K. et al. A Phase II Trial of Combined Treatment of Endoscopic Mucosal Resection and Chemoradiotherapy for Clinical Stage I Esophageal Carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0508 // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 39. – № 10. – P. 686– 689.
 22. Lee H.K., Vaporciyan A.A., Cox J.D. et al. Postoperative pulmonary complications after preoperative chemoradiation for esophageal carcinoma: correlation with pulmonary dose-volume histogram parameters // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 57. – P. 1317–1322.
 23. Lordick F., Mariette C., Haustermans K. et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* – 2016. – Vol. 27 (Supplement 5). – P. v50–v57. – doi:10.1093/annonc/mdw329.
 24. Merkow R. P., Bilimoria K.Y., Keswani R. N. et al. Treatment Trends, Risk of Lymph Node Metastasis, and Outcomes for Localized Esophageal Cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2014. – Vol. 106. – dju133.
 25. Minashi K., Ohtsu A., Mera K. et al. Combination of endoscopic mucosal resection and chemoradiotherapy as a nonsurgical treatments for patients with clinical stage I esophageal squamous cell carcinoma // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25 (Suppl 18). – p. 4529.
 26. Minsky B.D., Pajak T.F., Ginsberg R.J. et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1167–1174.
 27. Muijs C.T., Beukema J.C., Mul V.E. et al. External beam radiotherapy combined with intraluminal brachytherapy in esophageal carcinoma // *Radiother. Oncol.* – 2012. – Vol. 102. – № 2. – P. 303-308.
 28. Murakami Y., Kenjo M., Uno T. Results of the 1999–2001 Japanese Patterns of Care Study for Patients Receiving Definitive Radiation Therapy without Surgery for Esophageal Cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 37. – № 7. – P. 493–500.
 29. Murakami Y., Nagata Y., Nishibuchi I. et al. Long-term outcomes of intraluminal brachytherapy in combination with external beam radiotherapy for superficial esophageal cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 17. – № 3. – P. 263-271.
 30. Nemoto K., Matsumoto Y., Yamakawa M. et al. Treatment of superficial esophageal cancer by external radiation therapy alone: results of a multi-institutional experience // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 46. – № 4. – P. 921-925.
 31. Nishio M., Horikawa Y., Morita K. et al. [The usefulness of intracavitary brachytherapy in esophageal cancer] // *Gan No Rinsho.* – 1988. – Vol. 34(3). – P. 261-268.
 32. Nishio M., Sakurai T., Kagami Y. et al. [The dose of radiotherapy in esophageal cancer combined with external beams and intracavitary radium brachytherapy] // *Gan No Rinsho,* 1987. – Vol. 33. – № 3. – P. 242-248.
 33. Noordman B.J., Shapiro J., Spaander M.C. Accuracy of Detecting Residual Disease After Cross Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer (preSANO Trial): Rationale and Protocol. <http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4834> (archived by Webcite at <http://www.webcitation.org/6Ze7m67B>).
 34. Polinder S., Homs M.Y., Siersema P.D. et al. Cost study of metal stent placement vs single-dose brachytherapy in the palliative treatment of oesophageal cancer // *Br. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – № 11. – P. 2067-2072.
 35. Rowland C.G., Pagliero M. Intracavitary irradiation in palliation of carcinoma of the esophagus and cardia // *Lancet.* – 1985. – № 2. – P. 981-983.
 36. Sharma V., Mahantshetty U., Dinshaw K.A. et al. Palliation of advanced/recurrent esophageal carcinoma with high-dose-rate brachytherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 52. – P. 310–315.

37. Stahl M., Stuschke M., Lehmann N. et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 2310-2317.
38. Suh Y.-G., Lee I. J., Koom W.S. High-dose Versus Standard-dose Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy in Stages II–III Esophageal Cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 44. – № 6. – P. 534–540.
39. Sur R.K., Levin C.V., Donde B. et al. Prospective Randomized Trial of HDR Brachytherapy as a Sole Modality in Palliation of Advanced Esophageal Carcinoma — An International Atomic Energy Agency Study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol. 53. – P. 127–133.
40. Takagi I. [Afterloading interstitial brachytherapy combined with external radiation and surgery in the treatment of locally far-advanced lung cancer and esophageal cancer] // *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi.* – 1988. – Vol. 36. – № 10. – P. 2200-2212.
41. Teoh A.Y., Chiu P.W., Yeung W.K. et al. Long-term survival outcomes after definitive chemoradiation versus surgery in patients with resectable squamous carcinoma of the esophagus: results from a randomized controlled trial // *Ann. Oncol.* – 2013. – Vol. 24. – P. 165–171.
42. The National Comprehensive Cancer Network Guidelines in Oncology. Esophageal cancer. <http://www.nccn.org>. Accessed March 15, 2013.
43. Toita T., Ogawa K., Genki A. et al. Concurrent Chemoradiotherapy for Squamous Cell Carcinoma of Thoracic Esophagus: Feasibility and Outcome of Large Regional Field and High-dose External Beam Boost Irradiation // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2001. – Vol. 31. – P. 375-381.
44. Zhang P., Xie C.Y., Wu SX. Concurrent chemoradiation with paclitaxel and platinum for locally advanced esophageal cancer // *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* – 2007. – Vol. 29. – № 10. – P. 773-777.
45. Zhou G., Chen G., Cui S. et al. External irradiation combined with intracavitary brachytherapy for esophageal cancer // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2001. – Vol. 39. – № 12. – P. 925-927.

E.I. Tyuryaeva

The role of brachytherapy in treatment for esophageal cancer

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

The article is devoted to various aspects of the use of intraluminal brachytherapy (IB) in treatment for esophageal cancer (EC). A critical review of the use of IB as a component of combined radiotherapy/chemoradiotherapy in neoadjuvant treatment regimens, for definitive CRT, as well as in palliative treatment of non-operable tumors of this localization is given. The contradictory data on the effectiveness of brachytherapy with locally distributed, inoperable EC are summarized. A separate section relates to the prospects for incorporating brachytherapy into combined treatment of early esophageal cancer. Carried out analysis testifies to the necessity of standardization of summary and daily doses of irradiation depending on the indications to the IB.

Key words: esophageal cancer, intraluminal brachytherapy

Поступила в редакцию 15.03.2017 г.

*В.А. Солодкий, Г.А. Паньшин, А.В. Ивашин***Клинико-топометрическая подготовка к проведению современной конформной дистанционной радиотерапии (практические аспекты)**ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ,
г. Москва

В статье подчеркивается, что на современном этапе развития клинической онкологии радиотерапевтическое лечение злокачественных новообразований является одним из ведущих консервативных методов лечения рака практически всех локализаций и на всех стадиях опухолевого процесса.

При этом, для практической современной клинико-топометрической подготовки онкологических больных используются биометрические, рентгенологические, изотопные, ультразвуковые и томографические методы исследования, из которых на сегодняшний день, медицинская визуализация является основным инструментом в реальной подготовке наиболее оптимального компьютерного дозиметрического плана проведения дистанционной конформной радиотерапии.

Ключевые слова: конформная дистанционная радиотерапия, клинико-топометрическая подготовка, аппаратура для проведения медицинской визуализации

Более чем вековая история клинического использования ионизирующего излучения в онкологии убедительно доказывает необходимость этого метода в лечении злокачественных новообразований, частота которых за последние годы продолжает медленно, но неуклонно возрастать в индустриально развитых странах.

Современное радиотерапевтическое лечение злокачественных новообразований является одним из ведущих консервативных методов лечения рака практически всех локализаций и на всех стадиях опухолевого процесса.

При этом на сегодняшний день конформная радиотерапия (3D) предусматривает такое облучение, при котором, с одной стороны, запланированный объем облучаемых тканей любой формы и пространственного расположения облучается прецизионно (точно), а с другой – селективно, минимизирующим радиационное воздействие на окружающие опухоль нормальные ткани и критические органы.

Современные конформные методики радиотерапии (трехмерная конформная радиотерапия, радиотерапия с модуляцией интенсивности дозы,

стереотаксическая радиотерапия/радиохирургия, четырехмерная конформная радиотерапия, радиотерапия, управляемая по изображению в реальном времени, радиотерапия по методике модулированной по интенсивности арк-терапии) дают возможность наиболее точного подведения лечебной дозы к опухоли, так как при планировании учитывается пространственная геометрия новообразования [2, 3, 4, 6, 7, 13, 14, 15, 18, 19, 22, 24].

В настоящее время реализация конформной радиотерапии основывается на предварительном применении в каждой конкретной клинической ситуации техники компьютерного построения трехмерного планируемого индивидуального объема облучаемых тканей, включающего в себя границы распространения злокачественного процесса и зоны его возможного субклинического распространения, а также прилежащих к нему органов и структур с целью расчета наиболее эффективных полей и доз ионизирующего излучения, генерируемого на современных радиотерапевтических ускорительных комплексах.

Вместе с тем, в настоящее время для адекватной подготовки к проведению современной конформной дистанционной радиотерапии необходим минимальный набор специального оборудования, включающего в себя:

- Рентгеновский симулятор или КТ-симулятор (Con-beam CT).
- Рентгеновский компьютерный томограф для онкологии.
- Магнитно-резонансный томограф (желательно).
- Компьютерный томограф с коническим пучком, интегрированный в линейный ускоритель (Con-beam CT) (желательно).
- Оборудование для осуществления лазерной и световой центрации.
- Аппаратура для активного контроля за дыханием (Real-Time Position Management – RPM respiratory gating), система задержки дыхания (Active Breathing Coordinator) и др. (желательно).
- Фиксирующие приспособления: термопластические маски, приспособления для фиксации больного в положении на спине и животе и ком-

прессии брюшной полости, вакуумные матрацы и пр.

– Компьютерная радиологическая сеть, позволяющая передавать информацию последовательно по этапам подготовки к облучению до его осуществления, исключая ошибки, связанные с человеческим фактором.

Клиническая топометрия

Клиническая топометрия предусматривает определение у конкретного больного размеров, площади, объема патологических образований, органов (в том числе и критических) и анатомических структур, а также описание в количественных терминах их взаимного расположения (синтопии).

Основные принципы клинической топометрии состоят в следующем:

– строго индивидуальная для каждого больного топометрическая подготовка к планируемой радиотерапии;

– топометрическая подготовка в положении тела больного, идентичном его положению при последующем проведении планируемого облучения с использованием необходимых фиксирующих устройств;

– максимальное приближение физиологического состояния больного во время топометрической подготовки к состоянию во время планируемого облучения (интервал времени от приема пищи, физиологических отравлений и т.п.). Строгое выполнение этих условий обеспечивает равную степень как наполнения полых органов, так и физиологического состояния организма;

– сочетание максимально возможной точности топометрической подготовки с минимальной ее обременительностью для больного и обслуживающего персонала за счет выбора наиболее необходимых форм и средств ее реализации, предоставляющих необходимую адекватную информацию.

Следует отметить, что определение формы и размеров очага-мишени и его ориентацию в теле пациента, а также синтопию окружающих органов и тканей, расстояние между мишенью и наиболее важными, с точки зрения распределения лучевой нагрузки, анатомическими структурами и «критическими органами» в практическом плане получают с помощью биометрических, рентгенологических, изотопных, ультразвуковых и томографических методов исследования.

При этом, необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день медицинская визуализация является основным инструментом в реальной подготовке наиболее оптимального плана проведения конформной радиотерапии.

В первую очередь при выполнении предлучевой подготовки пациентов используются рентгеновские симуляторы (РС), РС с функцией компьютерной томографии в коническом пучке (симулятор-КТ), позволяющий проводить более точную подготовку больного к облучению (10), также КТ – симуляторы.

Необходимо подчеркнуть, что наиболее рутинной клинической топометрией и, в то же время, наименее обременительной как для больных, так и для медицинского персонала, в частности, при разметке полей облучения и определении глубины залегания опухоли, является ее реализация на классическом рентгеновском симуляторе.

Практическое применение рентгеновского симулятора при выполнении предлучевой подготовки

Рентгеновский симулятор – это прибор, необходимый, в основном, для выбора контуров (границ) радиационного поля. При этом его возможности заключаются в следующем:

– возможность использования модификаторов пучков излучения (апертура электронов и т.д.) и выполнение верификации программы облучения;

– в отличие от КТ способен изменять расстояние от фокуса трубки до оси вращения от 80 до 100 см. иногда, вплоть до 150 см;

– возможно точное позиционирование пациента и направления пучка излучения, являющиеся главными составляющими процесса многоцентрической симуляции;

– возможность проведения процесса имитации процесса облучения за счёт совмещения множества планарных рентгеновских снимков.

Вместе с тем, с практической точки зрения необходимо отметить и ряд недостатков этих аппаратов для предлучевой подготовки онкологических больных. Так, например, обычный (флюороскопический) симулятор наряду с (рутинной) возможностью флюороскопической симуляции условий облучения для проверки положения изоцентра и границ пучка излучения и нанесения разметки на тело больного для позиционирования при облучении, имеет к тому же и ряд недостатков:

– ограниченный контраст мягких тканей;

– опухолевый очаг практически неразличим;

– требуется знать положение опухолевого очага относительно видимых ориентиров;

– позволяет определить границы поля облучения лишь относительно костных ориентиров или контрастированных анатомических структур.

На сегодняшний день наиболее современной является применение при планировании

конформной радиотерапии универсального КТ-симулятора, с помощью которого возможно осуществление высокоточной рентгеновской визуализации области (мишени) облучения в условиях, абсолютно идентичным, условиям терапевтического облучения с последующей проекцией на кожу пациента центров и конфигураций полей облучения, возможностью предварительной симуляции процесса радиотерапии и последующей проверкой его идентичности запланированному курсу радиотерапии.

Практическое применение КТ-симулятора при выполнении предлучевой подготовки

КТ- симулятор обладает полным набором современных функций, необходимых для адекватного проведения предлучевой топометрической подготовки с предоставлением некоторых возможностей, недоступных для обычных симуляторов. Например, с помощью КТ-симулятора можно в трёхмерном режиме визуализировать и внутреннюю анатомию и геометрию лучей, что позволяет оптимизировать технику лечения в интерактивном режиме.

При этом, использование виртуальной симуляции, т.е. программной обработки томографических изображений, позволяет, при помощи определенного набора инструментов отображения, решать следующие задачи:

- оконтуривать объёмы мишеней и структур, состоящих из нормальных тканей;
- выполнять расчёт координат изоцентра относительно внутренних структур пациента, а также привязку к координатам помещения с целью нанесения на тело пациента или на имобилизирующее устройство контрольных меток;
- осуществлять генерацию и управление пучками излучения, которые могут быть в любой плоскости показаны на получаемых изображениях на фоне оконтуренных структур;
- выполнять генерацию цифровых рентгенограмм. Трёхмерная геометрия, созданная посредством виртуальной симуляции, в конечном итоге, должна сравниваться со снимками, полученными на симуляторе, или портальными верификационными изображениями, полученными на радиотерапевтическом аппарате (12).

В целом, КТ-симулятор обладает возможностью, на фоне повышенного контрастирования мягких тканей, получения аксиальной анатомической информации, оконтуривания мишеней и органов риска непосредственно на КТ-срезах, построения (3d-визуализация) объемного плана проведения радиотерапии и просмотра его реализации в реальном пучке излучения. При этом расчет дозного распределения предусматривает построение гистограммы доза-объем (8), что

позволяет оценить какую дозу получает интересующий орган или ткани, и на основе этого, выбрать (редактировать) оптимальный план радиотерапии, который обеспечивает преемственность укладок, конформность полей облучения, а также высокий градиент падения дозы излучения за границами мишени.

Однако к его определенным недостаткам можно отнести, помимо весьма высокой стоимости, и необходимость дополнительной подготовки и соответствующей квалификации обслуживающего персонала.

Практическое применение компьютерного томографа при выполнении предлучевой подготовки

Следует отметить и тот факт, что в настоящее время при невозможности, по различным причинам, применение КТ-симулятора для адекватного проведения предлучевой топометрической подготовки, одним из основных источников информации о взаиморасположении опухоли и неповрежденных тканей в организме больного являются компьютерный рентгеновский и магнитно-резонансный томографы. Учитывая то, что контрастность изображения на рентгеновской компьютерной томограмме определяется электронной плотностью тканей, которая, в свою очередь, жестко связана с их способностью поглощать рентгеновское и гамма-излучение, при планировании радиотерапии именно методу рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) отдается предпочтение, тем более, что новые медицинские технологии позволили КТ отстоять ведущие позиции среди прочих современных методов визуализации как метода выбора в любых клинических ситуациях [1, 17].

При этом, в случае, когда в системе планировании радиотерапии имеется возможность непосредственного импорта КТ-сканов, погрешность среза определяется лишь воспроизводимостью укладки, естественным смещением органов пациента и точностью калибровки томографа.

Следует подчеркнуть, что РКТ-исследования, используемые в предлучевой подготовке, существенно отличаются от диагностических. Если в традиционной лучевой диагностике главной задачей является постановка диагноза, то при планировании радиотерапии перед РКТ, наряду с диагностическими, стоят иные задачи. Это определение топографо-анатомических взаимоотношений опухоли и окружающих нормальных тканей, привязка положения опухоли и окружающих ее органов и тканей к кожным меткам, передача данных в компьютерную систему планирования дистанционного или контактного облучения, а также мониторинг эффективности лечения.

Конечно, практически каждый РКТ-сканер, используемый в предлучевой подготовке, может решать диагностические задачи. Но, при этом, не любой диагностический компьютерный томограф может быть использован для планирования радиотерапии. Во-первых, компьютерные томографы для радиотерапии (онкологии) имеют увеличенный диаметр апертуры гантри (80 – 90 см), в то время как у диагностических сканеров диаметр апертуры обычно составляет 70 см. Это обстоятельство дает возможность проводить полноценные топометрические исследования при всех возможных локализациях злокачественного процесса, в том числе в условиях одновременного применения необходимых фиксирующих приспособлений.

Кроме того, компьютерные томографы для радиотерапии имеют две заменяемые деки стола – вогнутую и плоскую, вторые – только вогнутую. Плоская дека соответствует конфигурации столов радиотерапевтических аппаратов. Увеличенный диаметр апертуры гантри вместе с расширенным полем обзора позволяют производить сканирование в том же положении пациента, в котором он будет в последующем облучаться (с необходимыми фиксирующими приспособлениями) и получать при этом замкнутый контур тела. Необходимость визуализации контура тела пациента является еще одним отличием КТ-исследований для целей планирования радиотерапии от диагностических исследований. Шаг сканирования осуществляется на протяжении всего планируемого объема тела, подвергаемого радиотерапевтическому воздействию, и определяется в зависимости от конкретной клинической ситуации.

По данным полученных снимков и при помощи наличия в кабинете предлучевой подготовки лазерной системы центрации на теле пациента отмечают опорные точки (реверсные метки) в 3-х взаимно перпендикулярных плоскостях, по которым в последующем будет воспроизводиться их укладка для проведения сеансов радиотерапии.

Томограф оснащен станцией виртуальной симуляции, интегрирован с системой планирования и информационно-управляющей системой, что позволяет с абсолютной точностью воспроизводить положение пациента во время последующего лечения.

При этом, однозначно, чтобы пациент находился в одинаковом положении во время топометрических исследований и разметки и в последующем процессе проведения радиотерапии.

Для достижения этих целей применяют различные фиксирующие приспособления из термопластика, которые жестко крепятся как к лечебному столу, так и к деке топометрического

(диагностического) аппарата. Они помогают избежать случайных движений пациента во время разметки и лечения, дают возможность максимально идентично укладывать его в соответствии с планом лечения и способствуют, в конечном итоге, снижению облучения здоровых органов и тканей.

Далее, в положении лечебной укладки с иммобилизирующими приспособлениями выполняется компьютерная томография с вынесением референсной зоны. Полученный пакет изображений в формате DICOM передается на планирующую станцию, где врач-радиотерапевт обозначает контуры объемов мишени и критических структур.

Важной проблемой, возникающей при топометрическом исследовании, является естественное смещение органов пациента при его физиологических движениях, в частности, при дыхании, сопровождающееся, в свою очередь, и смещениями связанных с ними, как самой опухоли, так и, соответственно, планируемого облучаемого объема тканей. Данная ситуация обычно оценивается при флюороскопии (рентгеновский симулятор), поскольку она учитывает подвижность опухоли, как при вдохе, так и при выдохе, но она часто плохо визуализируется и, при этом, не всегда можно перенести эту информацию в планирующую систему. Для решения данной проблемы реализуется концепция «мобильной мишени» за счет использования (слияние) нескольких КТ, выполненных в разные фазы дыхания («медленная КТ»). При этом при спиральном сканировании время исследования удлиняется за счет времени ротации трубки и замедления движения стола [16].

К определенным недостаткам КТ-центраций, наряду с большой стоимостью компьютерного томографа для онкологии и затратами времени на ее практическую реализацию, относится и недостаточная дифференциация мягкотканых структур при выявлении в них патологических изменений.

Роль других методов визуализации при выполнении предлучевой подготовки

Вместе с тем, хотелось бы подчеркнуть, что во время как рентгеновская компьютерная томография является основным методом получения изображений, лежащих в основе планирования радиотерапевтического лечения, другие методы, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронная и однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ПЭТ и ОФЭКТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ) также могут предоставлять весьма важные данные, позволяющие, в конечном итоге, значительно

оптимизировать разрабатываемые планы проведения конформной радиотерапии.

Так, по сравнению с КТ при МРТ отлично контрастируются мягкие ткани и при этом лучше обеспечивается отграничение нормальных тканей от опухолевых, а за счет улучшения контрастности возможно подавлять изображения таких конкретных тканей, как жир или их отечность. Кроме того, MR-изображения могут быть получены в сагиттальной и коронарной плоскостях, позволяющих лучше визуализировать некоторые ткани.

В то же время, несмотря на вполне определенные положительные возможности в плане получения диагностической информации для планирования радиотерапии, некоторые отрицательные явления, возникающие при этом, не позволяют использовать для этих целей только данные МРТ в самостоятельном виде, в частности, из-за возникающих весьма существенных пространственных искажений и артефактов получаемых изображений.

Применение в предлучевой подготовке ОФЭКТ и ПЭТ способствует получению уникальной метаболической информации, позволяющей решать, в получаемых анатомических изображениях с количественным определением функция того или иного органа, возникающую в ряде клинических случаев, определенной двусмысленности в ее интерпретации («норма», «патология»).

Ультразвуковое исследование обеспечивает в режиме реального времени получение объемной информации, касающейся четкого определения границ органа, подвергаемого лучевому воздействию. При этом, УЗИ является чрезвычайно полезным методом анализа фокальных поражений, и играет очень важную роль, если пациенту нельзя ввести контрастное вещество внутривенно и, кроме того, является более дешевым методом, а также не подвергает пациента воздействию ионизирующего излучения.

Важно также понимать, что ультразвуковые методы не являются заменой, в частности, МРТ. Однако после получения результатов МРТ их диагностическую ценность можно еще больше увеличить, анализируя томограммы вместе с ультразвуковым изображением, обладающим собственными преимуществами.

После проведенной первоначальной симуляции врач-радиотерапевт на снимках КТ, МРТ и ПЭТ-КТ определяет необходимый объем облучаемых тканей, а также здоровые органы и ткани, в том числе и «критические», находящиеся по соседству, и полученные данные пересылаются в систему планирования. Системой планирования на основании заданий облучения (объемы, цели облучения, разовые и суммарные дозы, режимы

фракционирования, органы риска и пр.) определяются параметры облучения (вид и энергия излучения, размеры, направления и количество пучков и др.) рассчитывается дозное распределение, целесообразность использования защитных блоков, коллиматоров и компенсаторов (для экранирования нормальных тканей)

Технология Fusion

Необходимо подчеркнуть, что все вышеперечисленные методы визуализации, применяемые в одиночку, не могут обеспечить получение в полном объеме всей физической и геометрической информации, необходимой для планирования конформной радиотерапии. Поэтому, для наиболее оптимального применения (использования) информации от каждого из них, они должны быть интегрированы (объединены) друг с другом с целью слияния полученных изображений и эффективным перекрытием сильных сторон одного метода визуализации недостатков другого (технология Fusion).

Основной принцип объединения изображений заключается в совмещении двух наборов данных. Первый набор данных называется исходным, который состоит из КТ-изображений, служащими основой при совмещении и последующем вычислении дозы. Второй набор данных называется вторичным и состоит либо из КТ-, МР- или ПЭТ-изображений, которые, при мультимодальном совмещении исходных данных, объединяющих всю полученную анатомическую информацию, и реализации преимуществ различных методик визуализации, позволяют наиболее четко и достоверно определить границы сложных целевых и критических структур, подвергаемых воздействию ионизирующего излучения [20].

Следует также подчеркнуть и то, что в последнее время технология Fusion позволяет также совмещать процесс ультразвукового сканирования в режиме реального времени со снимками, полученными до этого на КТ, МРТ или ПЭТ.

В последующем, на основании полученных данных медицинский физик, согласно запланированному плану радиотерапевтического лечения, подбирает рациональное количество полей облучения, их направления, энергию, дозу, контролируемую с помощью дозообъемных гистогрмм мишени и критических органов [8].

Фиксирующие устройства для иммобилизации

Как уже было отмечено выше, к одному из основных технологических этапов предлучевой подготовки онкологических больных перед до-

зимерическим планированием проведения конформной дистанционной радиотерапии относится обязательное применение при ее реализации индивидуальных фиксирующих устройств, предназначенных для тщательной иммобилизации области, подлежащей в последующем радиотерапевтическому воздействию и способствующих, в конечном итоге, снижению облучения здоровых органов и тканей [9].

Для этого применяются различные фиксирующие приспособления из специальных материалов и сплавов, обладающих, помимо прочего, способностью максимального ограничения возникновения вторичной радиации. Вместе с тем, необходимо предвидеть и тот факт, что все же средства иммобилизации (вакуумные матрасы, фиксирующие устройства из термопластика) в пучке излучения вызывают определенное ослабление дозы на глубине и увеличивают при этом кожную дозу. Более того, дополнительные устройства, обычно сделанные из углеродистого материала, пластика или алюминия, предназначенные для крепления фиксирующих устройств к столу с помощью опорной пластины или подобных приспособлений, также увеличивают ослабление и кожную дозу на величину, зависящую от типа и состава устройства [11]. Данное обстоятельство необходимо учитывать при дозиметрическом планировании процесса радиотерапии.

Заключение

В заключение данного раздела, касающегося анатомо-топографической подготовки больных к проведению конформной дистанционной радиотерапии, хотелось бы еще раз подчеркнуть, что одной из самых трудоемких задач при этом, адекватное решение которой направлено, в конечном итоге, на успешное завершение планирующегося радиотерапевтического лечения, является определение оптимального целевого объема облучаемых тканей. При этом, наличие современных рентгеновского симулятора, компьютерного томографа, УЗИ-сканера, магнитно-резонансного и/или позитронного томографов, а также возможность получения гибридных изображений при проведении предлучевой топометрии позволяют выбрать оптимальную программу трехмерного дозиметрического планирования и весьма точно определить границы мишени, подлежащей облучению [2, 5, 21, 23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумов В.Г., Антошук С.Г., Крылов В.Н. Базовые методы обработки биомедицинских изображений // Электроника и связь. Темат. вып. «Проблемы электроники». – 2008. – Т.2. – С. 53–56.

2. Артемова Н.А., Минайло И.И., Страх А.Г. Предлучевая подготовка с использованием объемного планирования // В сб.: Контроль качества лучевой терапии и лучевой диагностики. – Минск. – 2009. – С. 261–270.
3. Васильев Л.В., Старенький В.П. Современные аспекты предлучевой подготовки для проведения конформной радиотерапии больных раком легкого // Украинский радиологический журнал. – 2016. – Т. 24. – № 2. – С. 80–86.
4. Костылев В. А., Наркевич Б. Я. Медицинская физика. – М.: Медицина, 2008. – 458 с.
5. Ляхов А.С., Вавилов К.В. Опыт применения 3D КТ-топометрии при планировании лучевой терапии. – Медицина в Кузбассе. Спецвыпуск -1, 2015. – 10 с.
6. Минайло И.И., Демешко П.Д., Леусик Е.А. и др. Современная лучевая терапия рака легкого и предстательной железы с использованием высокотехнологичных методик // Украинский радиологический журнал. – 2015. – Vol. 23. – № 2. – С. 61–64.
7. Паньшин Г.А. Основные этапы развития методов лучевой терапии и современная подготовка онкологических больных к проведению конформного облучения // http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/pansh_v12.htm.
8. Ратнер Т.Г., Канчели И.А., Елуженкова К.А. и др. Применение в клинике гистограмм «доза-объем» // Медицинская физика. – 2006. – Т. 29. – № 1. – С. 73–81.
9. Ратнер Т.Г., Сахаровская В.Г. Иммобилизация пациента во время лучевой терапии. Теоретические основы и практическое применение. – Издательство «Весть». Москва, 2008. – 120 с.
10. Ратнер Т. Г., Дмитриев А. М.. Применение киловольтного рентгеновского излучения для планирования и контроля качества лучевой терапии: учеб. Пособие. – НИЯУ МИФИ, 2013. – 176 с.
11. Ратнер Т.Г., Моисеева А.Н. Изменение дозы, вызванной декой стола и фиксирующими устройствами. Доклад AAPM №176 // Медицинская физика. 2015. – Т. 66. – № 2. – С. 74–99.
12. Руководство по верификации лучевой терапии с модуляцией интенсивности // ESTRO Physics Booklets.- No. 9. –Brussels.- 2008. – Русский перевод. - М.: -АМФ-Пресс, 2012.
13. Ткачев С.И., Нечушкин М.И., Юрьева Т.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Вестн. РАМН. – 2011. – Т. 12. – С. 34–40.
14. Трофимова О.П., Ткачев С.И., Юрьева Т.В. Прошлое и настоящее лучевой терапии в онкологии // Клиническая онкогематология. – 2013. – Т. 6. – № 4. – С. 355–364.
15. Труфанов Г.Е., Асатурян М.А., Жаринов Г.М. Лучевая терапия (учебник для вузов). – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Т.2. – 192 с.
16. Хоружик С.А., Артемова Н.А., Минайло И.И. и др. Использование РКТ для планирования лучевой терапии при раке легкого // Республиканская конференция «Современные технологии лучевой диагностики в здравоохранении».- 16-17 ноября 2004 года. – Гомель. – nld.by/personal/presentations/kharuzhyk_nov04_rtp_lc.ppt
17. Хофер М. Компьютерная томография. Базовое руководство // М. : Мед. лит. – 2008. – 208с.
18. Galvin J.M., Ezzell G., Eisbrauch A. et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology; American

Association of Physicists in Medicine. Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2004. – Vol. 58. – № 5. – P. 1616–1634.

19. Meyer J.L. IMRT, IGRT, SBRT // Philadelphia : -W. B. Saunders Company, 2008. – P. 297.
20. Paulino A.C., Thorstad W.L., Fox T. Role of Fusion in Radiotherapy Treatment Planning // *Seminars in Nuclear Medicine.* – 2003. – Vol. 33. – № 3. – P. 238-243.
21. The Role of PET/CT in Radiation Treatment Planning for Cancer patient treatment // Vienna –IAEA, 2008. – P. 33.
22. Van Esch A., Bohsung J., Sorvari P. et al. Acceptance tests and quality control (QC) procedures for the clinical implementation of intensity modulated radiotherapy (IMRT) using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments // *Radiother Oncol.* – 2002. – Vol. 65. – P. 53–70.
23. Wang Z., Wang K., Lerma F.A. et al. Planning Margins to CTV for Image-Guided Whole Pelvis Prostate Cancer Intensity Modulated Radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2012. – Vol. 1. – № 12. – P. 23–31.
24. Xia P., Amols H.I., Ling C.C. Three dimensional conformal radiotherapy and intensity modulated radiotherapy breast // *Textbook of Radiation Oncology: 2th ed.:* ed. by S. A. Leibl and T. L. Phillips.- Philadelphia. - W. B. Saunders Company. – 2004. – P.163–186.

Поступила в редакцию 31.03.2017 г.

V.A. Solodky, G.A. Panshin, A.V. Ivashin

Clinical-topometric preparation for modern conformal external-beam radiotherapy (practical aspects)

Russian Scientific Center of Rentgenoradiology
Moscow

The article emphasizes that at the present stage of development of clinical oncology radiotherapy for malignant tumors is one of the leading conservative methods of treatment of cancer of virtually all sites and at all stages of the neoplastic process. Thus for practical modern clinical-topographic training of cancer patients it is used biometric, radiological, isotopic, ultrasound and computed tomography studies, of which today medical imaging is an essential tool in the actual preparation of the computer the most optimal dosimetry plan for remote conformal radiotherapy.

Key words: conformal remote radiotherapy, clinical-topometric preparation, medical imaging

Г.Б. Плисс

Онкологические этюды

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

Динамика онкологических заболеваний населения России и смертности от злокачественных опухолей свидетельствуют о неуклонном росте этой патологии. Если в 1991 году было зарегистрировано 391 тыс. онкологических больных, то к 2007 году их количество увеличилось до 485,4 тыс. человек. По данным ВОЗ, к концу первого десятилетия XXI века в мире прогнозируется увеличение количества новых случаев заболевания свыше 11 млн. человек в год (в 1997 г. зарегистрировано 6,8 человек).

Масштабность трагедии очевидна. Чем же обусловлено столь стремительное наступление на человечество этого грозного заболевания? Попытка объяснить учащение заболеваний за счет улучшенной диагностики и как результат - большой выживаемости, оказались несостоятельными. Однако была отмечена (и это очень существенно) смена лидерства одной локализации опухолей на другую. Так, например, если в 1960-70-х годах в США и Англии на первом месте по чистоте заболеваний был рак желудка, то в 1980-90-х годах чаще всего стали диагностировать опухоли легких преимущественно у населения промышленных городов, что связывают с загрязнением окружающей среды. В последние годы отмечено также резкое нарастание частоты опухолей предстательной железы.

Анализ особенностей распространения раковых заболеваний, их связь с профессиональной деятельностью человека, с образом жизни, характером питания, вредными привычками убедительно свидетельствуют об экологической обусловленности заболевания. В основе этой убежденности лежат многочисленные онкоэпидемиологические исследования, значимость которых для выявления причин рака трудно переоценить. Еще в 1964 году Комитет экспертов ВОЗ признал, что 80-90 % случаев раковых заболеваний связаны с внешними, средовыми факторами. Кроме канцерогенных продуктов химической (частично и химико-фармацевтической) промышленности, под внешними факторами подразумевались вирусные инфекции, недостаточное или избыточное питание, образ жизни, бытовые вредные привычки.

Значительный вклад в учащение случаев заболевания раком вносит загрязнение окружающей

среды различными химическими соединениями и особенно полициклическими ароматическими углеводородами (ПАУ) и ароматическими амिनосоединениями. По данным американских аналитиков к 1997 году было известно о 10 млн. синтезированных химических веществ в мире. Причем ежегодно синтезировалось в лабораторных условиях до 250 тысяч новых химических соединений, из которых 70 тысяч были перспективными для внедрения в практику.

В то же время во всем мире изучено на канцерогенность не более 7-10 тысяч соединений. Эксперты Международного агентства по изучению рака классифицировали часть этих соединений с учетом возможной их канцерогенной активности, подразделив на 2 основные группы.

1. Вещества канцерогенные для человека

2. Вещества вероятно канцерогенные для человека

Если к 1-й группе в 1979 году было отнесено 18 соединений, то к 2008 году их количество было увеличено до 105 соединений и технологических процессов. Ко 2-ой группе 2а (вероятно канцерогенные для человека) было отнесено в 1979 году 6 соединений, а в 2008 году уже 66.

Наибольшую опасность представляют полициклические ароматические углеводороды и особенно, бензпирен и дибензпирен. Источником их поступления в окружающую среду являются выбросы котельных, доменных печей, автотранспорта и т.д., то есть во всех случаях в результате неполного сгорания топлива. Канцерогенные ПАУ могут попасть в организм человека не только через воздух, они могут загрязнять пищевые продукты или образовываться при приготовлении пищи, также реально их попадание через воду.

В конце 60-х годов были обнаружены канцерогенные свойства нитрозаминов. Ряд нитрозаминов, такие как диметилнитрозамины, постоянно выявляются в воздухе предприятий резиновой, кожевенной и других отраслей промышленности. Особенно настораживают данные о спонтанном синтезе нитросоединений в окружающей среде и, что особенно важно, в организме человека за счет нитратов, нитрозирующих вторичные и третичные амины, которыми так богаты пищевые продукты. Значительную

опасность могут представить для человека диоксины, которые попадают в среду обитания человека из отходов технологических процессов, где используется хлор.

Роль канцерогенных факторов особенно значима в развитии «профессиональных» опухолей. По некоторым данным в США, например, от профессионального рака ежегодно погибают 17 тыс. человек.

В настоящее время твердо установлены следующие виды профессионального рака: рак мочевого пузыря у работающих в анилино-красочной, резиновой и электрокабельной промышленности; рак легких у работающих при электролитическом получении алюминия, при работе с хромом, никелем, у рабочих рудников при добыче железа, асбеста. Опухоли легких отмечены при получении хлорметилового эфира, сернистого иприта, при работе с мышьяком, при выплавке чугуна и стали. Отмечено появление опухолей носоглотки при добыче никеля, при работе с хромом, при пошиве и ремонте обуви, при производстве мебели, изопропилового спирта. Имеются также данные о возникновении опухолей желудочно-кишечного тракта под влиянием асбеста, сланцевых и минеральных масел, при пошиве и ремонте обуви. Возникновение опухолей кожи отмечают при работе с мышьяком, каменноугольной смолой, сланцевыми маслами, сажей, при производстве кокса. При работе с винилхлоридом у рабочих обнаруживаются опухоли печени, возникновение этих опухолей может быть обусловлено также действием плесени *Aspergillus flavus*. Профессиональные вредности в условиях современного производства нередко становятся элементами среды живущего в этих регионах населения, увеличивая опасность развития опухолевого процесса и у тех, кто не вовлечен непосредственно в профессиональную деятельность.

Накоплен значительный материал, свидетельствующий о канцерогенном действии определенных лекарственных препаратов. Некоторые из них, например, хлорнафазин, циклофосфамид могут вызывать опухоли мочевого пузыря. Некоторые препараты, используемые в онкологической практике и иммунодепрессанты вызывают опухоли кроветворной системы (тиотеф, мелфалан, циклоспорин).

Открытия последних лет в области вирусной этиологии рака позволяют предположить, что вирусы играют гораздо большую роль в возникновении опухолей у человека, чем предполагалось ранее. Вирус гепатита В может вызывать рак печени; вирус простого герпеса HSV – 2 и вирус папилломы – рак шейки матки; вирус Эпштейна – Барр может быть связан с развитием лимфомы Беркитта и раком носоглотки.

Предполагается, что многие вирусы, подавляя иммунитет, в том числе противоопухолевый, способствуют возникновению новообразований.

Другим биологическим фактором риска возникновения рака являются паразитарные инфекции. Имеются многочисленные сведения о связи хронической инфекции *Shistosoma haematobium* с возникновением рака мочевого пузыря; *S. japonicum* с раком прямой и толстой кишки; *Helicobacter pylori* – с раком желудка. Не вызывает сомнений канцерогенная опасность ряда вредных привычек и в первую очередь – курения табака. В табачном дыме находится до 3,9 тыс. химических агентов, в том числе и канцерогенных. В США рак легких у курильщиков встречается в 9-12 раз чаще, чем у некурящих, в Англии в 14 раз, а в Канаде – в 15 раз чаще.

Не меньшую опасность может представить так называемое пассивное курение (вдыхание дыма от курящих).

В последние десятилетия большое внимание стали уделять проблеме связи питания и рака. Это может быть загрязнение пищевых продуктов канцерогенами. Имеются данные о том, что при резко выраженном ожирении возрастает риск развития рака эндометрия и желчного пузыря, а также рака толстой кишки.

Таким образом, экологическая обусловленность онкогенных факторов очевидна и, соответственно, возникает вопрос о мерах предупреждения и воздействия на организм человека, то есть проведение профилактических мероприятий.

Первичная профилактика условно может быть подразделена на онкогигиеническую и лекарственную. В задачу онкогигиенической профилактики входит выявление и максимальное устранение возможности воздействия на человека канцерогенных факторов. Лекарственная профилактика решает задачи предотвращения бластомогенного эффекта путем применения определенных химических препаратов, продуктов и соединений, важен и биохимический мониторинг влияния канцерогенов на организм человека. Онкогигиеническая профилактика включает законодательные, технологические, санитарно-просветительные мероприятия, направленные на снижение так называемой «канцерогенной нагрузки» на население. Существенное значение имеет борьба с загрязнением жилища канцерогенными агентами. Это касается выбора безопасных строительных материалов, использование безопасных материалов бытовой химии, эффективная вентиляция помещений.

Наиболее радикальным способом профилактики является запрещение (ограничение) производства и использования химических канцерогенных агентов в промышленных масштабах – борьба с профессиональным раком. Для каж-

дого производства должны быть разработаны комплексные мероприятия как технологического, так и медико-биологического характера с постоянным врачебным контролем. При выработке стратегии в отношении канцерогенных лекарственных препаратов и иммунодепрессантов важным является оценка состояния «риск/польза».

Для снижения риска рака, связанного с действием биологических агентов, рекомендуются меры по предупреждению возникновения и лечения вирусных бактериальных и паразитарных заболеваний. Борьба с табакокурением признана одной из главных задач профилактики рака легкого и других локализаций. Подписание Россией Международной Рамочной конвенции по борьбе против табака (РКБТ) законодательно определило меры борьбы и профилактики с серьезной онкопатологией. В последние годы появляется всё больше работ по лекарственной профилактике рака. Поиск лекарственных средств ведется целенаправленно с учетом многостадийности процесса канцерогенеза, включающего инициацию, промоцию и прогрессию опухолей.

Возможности воздействия на инициацию достаточно обширны: от препятствия проникновению канцерогенов в организм и их эндогенному синтезу из предшественников до ингибирования образования канцерогенных метаболитов и их аддуктов и стимулирования репарации ДНК. Не исключено, что учащение в ряде случаев возникновения рака желудка и кишечника может быть связано с эндогенным образованием канцерогенов за счет взаимодействия нитрата натрия с аминосоединениями. В пользу этого предположения говорят данные эпидемиологических исследований, установивших существование обратной корреляции между заболеваемостью раком желудка и потреблением населением свежих фруктов и овощей, богатых аскорбиновой кислотой и некоторыми другими витаминами.

Установлено, что в процессе биотрансформации потенциальных канцерогенных веществ (так называемых проканцерогенов) в организме образуются электрофильные соединения (канцерогенные метаболиты), взаимодействующие с

различными нуклеофильными центрами клетки, включая нуклеиновые кислоты и белки. На всех этапах этих превращений возможны активные действия. Ключевым центром биопревращений является система многоцелевых оксидаз клетки. Стимуляция ферментов этой системы при помощи барбитуратов, полихлорированных бифенилов может ускорить метаболические превращения и привести к образованию неактивных в канцерогенном отношении соединений. Установлено также, что использование ингибиторов системы многоцелевых оксидаз может экранировать окислительные реакции и тормозить образование канцерогенных метаболитов. При этом даже образовавшиеся в организме канцерогенные метаболиты активно конъюгируют с глюкуроновыми и эфиросерными кислотами, а также образуют фосфатные соединения.

Как правило, образовавшиеся парные соединения неактивны, они могут переноситься из одного органа в другой и экскретироваться из организма. Таким образом, лекарственная профилактика злокачественного роста, основанная на известных к настоящему времени механизмах канцерогенеза, многообразна и разнопланова и, несмотря на ограниченность наших знаний, результаты лабораторных исследований могут быть успешно использованы на практике. Рекомендованы для клинического применения ретиноиды альфа-дифторметилорнитин, антиэстроген тамоксифен, ингибиторы бета-глюкуронидазы (SLA, поглюкар и др.).

Представленный материал свидетельствует о существенной роли неблагоприятных внешних факторов на процесс возникновения и развития онкологических заболеваний у людей.

Характерно, что многие из этих факторов (курение, переедание) способствуют развитию не только рака, но и других хронических неинфекционных заболеваний (сердечно-сосудистых, обменных). Всё это позволяет создать интегральную программу профилактики хронических неинфекционных заболеваний, основанную на рекомендациях по здоровому образу жизни населения.

Поступила в редакцию 12.04.2017 г.

