

# ВЕСТНИК

**РОНЦ им. Н. Н. Блохина**

---

**JOURNAL  
of N. N. BLOKHIN RUSSIAN  
CANCER RESEARCH CENTER**

---

**3**

**2016**



# ВЕСТНИК

## РОНЦ им. Н.Н. Блохина

Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии  
Основан в ноябре 1990 г.

**Том 27, № 3-2016**  
**Июль–сентябрь, 2016**

Учредитель:  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский онкологический научный центр  
имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:  
М.И. Давыдов, академик РАН, проф., д.м.н.

Редакционная коллегия:  
В.Ю. Сельчук, проф., д.м.н. (зам. главного редактора)  
К.А. Барышников, к.м.н. (отв. секретарь)  
М.Д. Алиев, академик РАН, проф., д.м.н.  
А.Ю. Барышников, проф., д.м.н.

Л.В. Демидов, проф., д.м.н.  
Б.И. Долгушин, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н.  
Д.Г. Заридзе, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н.  
И.Б. Зборовская, к.б.н.  
А.И. Карселадзе, проф., д.м.н.  
Б.П. Копнин, проф., д.б.н.  
М.А. Красильников, проф., д.б.н.  
В.В. Кузнецов, проф., д.м.н.  
В.П. Летягин, проф., д.м.н.  
В.Б. Матвеев, проф., д.м.н.  
А.М. Мудунов, д.м.н.  
Э.Р. Мусаев, д.м.н.  
М.И. Нечушкин, проф., д.м.н.  
А.В. Петровский, к.м.н.  
Б.К. Поддубный, проф., д.м.н.  
В.Г. Поляков, академик РАН, проф., д.м.н.  
А.О. Расулов, проф., д.м.н.  
И.С. Стилиди, чл.-корр. РАН, проф., д.м.н.  
Н.Н. Тупицын, проф., д.м.н.  
Е.Г. Турнянская, к.м.н.  
С.А. Тюляндин, проф., д.м.н.  
Ю.В. Шишкин, проф., д.м.н.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
Свидетельство ПИ № ФС77-51914 29.11.2012  
Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782  
Цена договорная  
Координаторы ИГ РОНЦ: Е.Г. Турнянская, Б.Б. Крюков (макет)  
Адрес редакции: 115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24  
Тел.: +7-499-324-5537 e-mail: kate\_tur@mail.ru  
Подписано в печать 22.06.2016. Формат 60×90/6. Усл. печ. л. 9  
Тираж 1000 экз.  
Принт и постпринт Печатный центр "Удача"  
115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23  
© ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 2016  
При перепечатке материалов ссылка на  
«Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина» обязательна

# JOURNAL

## of N.N. Blokhin RCRC

A quarterly journal of oncological science and practice  
Founded in November 1990

**Volume 27, № 3-2016**  
**July–september, 2016**

Founder:  
Federal State Budgetary Scientific Institution  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center  
Russian Ministry of Health

EDITOR-IN-CHIEF  
M.I. Davydov, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor

Editorial Board:  
V.Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)  
K.A. Baryshnikov, MD, PhD (Executive Editor)  
M.D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor  
A.Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor

L.V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor  
B.I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor  
A.I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor  
B.P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor  
M.A. Krasilnikov, MD, PhD, DSc, Professor  
V.V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor  
V.P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor  
V.B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor  
A.M. Mudunov, MD, PhD, DSc,  
E.R. Musaev, MD, PhD, DSc,  
M.I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor  
A.V. Petrovskiy, MD, PhD  
B.K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor  
V.G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Academician RAS, Professor  
A.O. Rasulov, MD, PhD, DSc, Professor  
I.S. Stilidi, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor  
Y.V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor  
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor  
N.N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor  
E.G. Turnyanskaya, MD, PhD  
D.G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor  
I.B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision  
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass  
Communication. License ПИ N ФС77-51914 29.11.2012  
Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782  
Price as per contract  
Coordinators: E.G. Turnyanskaya, B.B. Krukov (design)  
Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.  
Tel.: +7-499-324-5537 e-mail: kate\_tur@mail.ru  
Permitted for print 22.06.2016. Format 60×90/6. Bulk 9 printed sheets.  
Circulation 1000 copies.  
Print and postprint Polygraphcenter "Luck"  
115478 RF, Moscow, Kashirskoye sh. 23,  
© N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Ministry of  
Health 2016. No reproduction is permitted without reference to the Journal of  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

*Филатов А.А., Будурова М.Д., Герасимов С.С., Давыдов М.М.*

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА,  
ОСЛОЖНЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ** ..... 5

*Романов И.С., Гельфанд И.М.*

**ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА РАННИХ СТАДИЙ (СТ<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)** ..... 15

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Н.А. Фалалеева, А.В. Моженкова, Е.А. Османов, Н.В. Кокосадзе, Н.Н. Тупицын*

**ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ЛИМФОМЫ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ**

- I. **ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СРОКА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ** ..... 23
- II. **ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ** ..... 34
- III. **СПЛЕНОМЕГАЛИЯ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ** ..... 38

*Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Крупинова Ю.А.*

**РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ,  
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ** ..... 45

*М.В. Савостикова, Е.Ю. Фурминская, Е.С. Федосеева, А.Г. Кудайбергенова, С.В. Зиновьев, О.В. Уткин*

**СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

- I. **ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ  
ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКССУДАТОВ И СМЫВОВ** ..... 55
- II. **ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА  
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА** ..... 62

*Старикова А.И., Шестаков В.В., Чекуров Е.А., Ордин В.В.*

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЭНЕРГООБМЕНА У БОЛЬНЫХ  
С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ** ..... 71

*Сомонова О.В., Елизарова А.Л., Сельчук В.Ю., Матвеева И.И.*

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ ..... 77**

## **КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ**

*Давыдов М.И., Казанцев А.П., Керимов П.А., Булетов Д.А., Матинян Н.В.,  
Михайлова Е.В., Близнюков О.П., Трофимов И.А.*

**ПАРАНГЛИОМА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ..... 81**

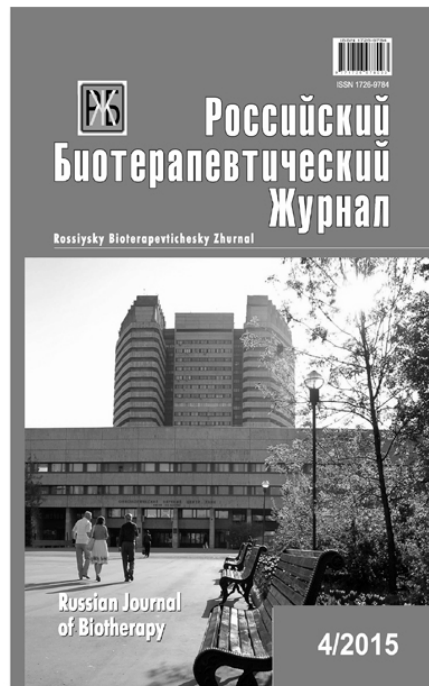
*Гельфанд И.М., Романов И.С., Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Романова Л.Ф.*

**ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ..... 91**

*Зейналова П.А., Тумян Г.С., Ларионова В.Б., Кондратьева Т.Т., Купрышина Н.А.,  
Долгушин М.Б., Оджарова А.А., Володина О.М., Ахмедов М.И.*

**ПЕРВИЧНАЯ ДИФFUЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС,  
ОСЛОЖНЕННАЯ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЕГКИХ ..... 97**

Список сокращений ..... 103



## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.33-006.6-089.811/.814(048.8)

Филатов А.А.<sup>1</sup>, Будурова М.Д.<sup>2</sup>, Герасимов С.С.<sup>3</sup>, Давыдов М.М.<sup>4</sup>

### ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА, ОСЛОЖНЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

<sup>1</sup>Врач-онколог отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

<sup>2</sup>Д.м.н., научный сотрудник отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>3</sup>К.м.н., старший научный сотрудник отделения хирургического торакального торако-абдоминального отдела ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>4</sup>Д.м.н., директор НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», заведующий отделением хирургическим торакальным торако-абдоминального отдела ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Контактная информация:** 115478 РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»  
**e-mail:**

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

#### Резюме

В обзоре представлены мировые данные о частоте развития кровотечений при раке желудка. Описаны влияние морфологических особенностей опухоли (в том числе – макроскопического варианта по Borrmann R., глубины инвазии в стенку органа) и локализации новообразования в желудке на развитие этого грозного осложнения. Представлены методы диагностики и прогнозирования рецидива кровотечения при раке желудка. Показаны современные взгляды на лечебную тактику при раке желудка, осложненном кровотечением. Продемонстрированы результаты хирургического лечения данной группы пациентов.

**Ключевые слова:** рак желудка, желудочное кровотечение, гастрэктомия, D<sub>2</sub>-лимфодиссекция.

*Filatov A.A., Budurova M.D., Gerasimov S.S., Davydov M.M.*

### SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER COMPLICATED BY BLEEDING

#### Summary

This review presents world data about the frequency of bleeding occurrence as the complication of gastric cancer. The influence of morphological characteristics (including the gross appearance based on the Borrmann's classification and depth of invasion into the gastric wall) and the tumor localization in a stomach on the development of this severe complication were investigated. The issue presents diagnostic and prediction methods of the recurrent bleeding in patients with gastric cancer, introduces current views on the treatment strategy. Finally, we have demonstrated results of the surgical treatment on this group of patients.

**Key words:** gastric cancer, gastric bleeding, gastrectomy, D<sub>2</sub> lymph node dissection.

По данным литературы, кровотечения при злокачественных опухолях желудка встречаются относительно нечасто. Злокачественная опухоль – одна из самых редких причин желудочно-кишечных кровотечений: 2-5 % случаев на всё число больных, госпитализируемых с желудочным кровотечением [44; 59].

Однако по другим литературным данным рак желудка осложняется кровотечением практически у трети пациентов (35–40 %), госпитализированных в медицинские учреждения. Из них 5-8 % больных оперируют по жизненным показаниям [6; 9; 32; 48]. При этом по данным Волостникова Е.В. [12] каж-

дый четвёртый пациент, у которого впервые диагностирован рак желудка, имеет осложнённое течение заболевания.

По сводным литературным данным, анализированным за период 1976–2004 гг., среди причин смерти от острых желудочно-кишечных кровотечений рак желудка составляет от 11,5 до 15 % [2; 3; 5; 8; 13; 21; 25; 30; 32; 34-36; 38; 46; 51].

В тоже время по поводу кровоточащего рака желудка можно встретить не так много исследовательских и аналитических работ, особенно по прогнозированию рецидива кровотечения, что является определяющим в выборе лечебной тактики.

Одним из определяющих факторов выбора варианта лечения при кровоточащем раке желудка является объём кровопотери. Можно взять за основу систему оценки интенсивности кровотечения с определением трёх степеней кровопотери – лёгкой, средней и тяжёлой [14]. В литературе упомянуты три стадии геморрагического шока, на основании которых следует принимать тактические решения:

- 1 стадия – компенсированный геморрагический шок;
- 2 стадия – декомпенсированный обратимый шок (синдром малого выброса); больной заторможен, резко снижено АД, выраженная олигурия и метаболический ацидоз;
- 3 стадия – декомпенсированный, необратимый шок, при котором сознание отсутствует, мраморный вид кожных покровов, артериальное давление не определяемо.

Системы [14] просты в использовании, потому что построены на доступных для определения показателях (АД, ЧСС, ЦВД, уровень гемоглобина крови и др.).

Уже давно существует система оценки рецидива язвенных гастро-дуоденальных кровотечений, на основании которой хирурги многих клиник определяют тактику лечения. Долгие годы эта система разрабатывалась, внедрялась и совершенствовалась по мере появления новых противоязвенных препаратов [23; 24]. Авторы провели анализ огромного количества клинических данных, выявлены абсолютные и относительные признаки рецидива язвенных гастро-дуоденальных кровотечений из хронических язв. Абсолютные признаки угрозы рецидива кровотечения: гигантская (>3 см) каллёзная язва или уровень гемоглобина <50 г/л. Достоверность прогнозирования рецидива кровотечения (по данным различных авторов) составляет 92 %. Авторы построили свою тактику при определении угрозы рецидива язвенного гастро-дуоденального кровотечения на 3 интегральных показателях:

- 1) интенсивность кровотечения – имеет определяющее неблагоприятное значение при наличии коллапса в анамнезе заболелания;
- 2) эндоскопическая характеристика кровотечения – неблагоприятное значение имеет сильное (артериальное) кровотечение либо подтекание крови из-под сгустка крови (тромба), прикрывающего язву; при отсутствии кровотечения на момент исследования этот показатель имеет неблагоприятное значение при наличии тромбированных сосудов в дне язвы или если язва прикрыта сгустком крови (тромбом);
- 3) характеристика язвы – этот показатель принимает неблагоприятное значение при наличии большой и глубокой язвы (Ø ulcerации >1,3 см, для двенадцатиперстной кишки – >0,8 см).

Рецидив кровотечения можно прогнозировать при наличии у больного не менее двух неблагоприятных

показателей. В случае, если у больного огромная каллёзная язва или уровень гемоглобина ниже 50 г/л, высокий риск рецидива кровотечения определяют независимо от оценки других интегральных показателей. При этом срок реализации прогноза – 10 суток после поступления больного в стационар с язвенным гастро-дуоденальным кровотечением.

Существуют и другие прогностические системы, авторы которых заявляют практически о той же эффективности прогнозирования рецидива язвенных гастро-дуоденальных кровотечений [29; 33; 28]. Ю.М. Панцырев и соавт. (2001) построили свою тактику на выделении ультразвукографических критериев риска рецидива кровотечений язвенной природы – выявление или сохранение в непосредственной близости (<1 мм) от дна язвенного дефекта сосудистых структур и др. [37].

Нередко можно встретить разногласия по поводу оценки интенсивности кровотечения: понятие «профузное» кровотечение авторы трактуют по-разному, потому что нет его чёткого определения. Как правило, эта точка зрения является характеристикой одного кровоточащего крупного сосуда с потерей клинически значимого количества крови за короткий промежуток времени и реальной угрозой жизни человека. Но в самом определении нет ни одного количественного параметра, позволяющего дифференцировать состояние больных этой категории. По мнению Бейшембаева М.И. (1996), диффузное кровотечение (чаще всего – хроническое) из капилляров большой по площади поверхности за короткое время может привести к потере клинически значимого объёма крови и также может реально угрожать жизни. По мнению автора, хроническое кровотечение не является стабильным и управляемым процессом. Оно в любой момент может стать острым при резистентности к проводимой консервативной терапии [6].

Одним из определяющих факторов развития кровотечения является локализация опухоли в желудке. Бейшембаев М.И. (1996) выявил, что у трети больных с кровотечением (32,2 %) опухоль локализовалась в кардиальном отделе, ещё почти у трети (29 %) – в теле желудка. Здесь очевидно преобладание рака тела и кардии в структуре развития клинически значимого кровотечения. Кровотечение при локализации опухоли в антральном отделе желудка встречалось у каждого пятого больного (19,8 %). Рак пилорического отдела желудка выявлен всего в 3 % случаев.

По-видимому, стенозирование и его клиническое проявление наступает раньше, чем клинически значимое кровотечение. При локализации рака в дне желудка кровотечений не отмечено. По данным автора, только в 15 % случаев кровотечение развилось на фоне тотального рака желудка [ibid.].

По данным Волостникова Е.В. (2005), наибольшее количество кровоточащих опухолей желудка были локализованы в теле и кардиальном отделе органа – 62 %, в выходном отделе желудка – 26 %, в кардии – 27,4 %.

Чаще всего кровотечение развивалось при локализации опухоли по малой кривизне желудка, задней стенке и при циркулярном поражении органа [12].

Опытные онкологи, читая протоколы эндоскопических исследований, по локализации опухоли прогнозируют то или иное осложнение. Как известно, кровотечение из злокачественной опухоли желудка чаще всего развивается при её локализации по малой кривизне желудка, в зоне кровоснабжения левой желудочной артерии [1; 3; 10; 48]. Как правило, кровят язвенные формы рака желудка. По данным Бейшембаева М.И. (1996) при локализации опухоли по малой кривизне желудка кровотечение развилось у 41,7 % больных. Далее в этом ряду следует циркулярное поражение желудка (34,4 % случаев). Рак большой кривизны желудка осложняется кровотечением в 11,5 % случаев, рак задней стенки желудка – в 9,4 % случаев. Реже всего кровотечение развивалось из опухолей передней стенки желудка – 3,1% [6].

Консервативная терапия в ряде случаев позволяет осуществить временный гемостаз и подготовить больного к операции. Но подготовка пациента к операции иногда необоснованно затягивается, врачи упускают возможности для успешного выполнения хирургического вмешательства [48]. Вашахмадзе Л.А. и соавт. (2000) определили следующие показания к экстренному вмешательству по поводу кровоточащего рака желудка [11]:

- 1) не останавливающееся желудочное кровотечение на фоне консервативной терапии;
- 2) рецидив желудочного кровотечения у стационарного больного;
- 3) сочетание кровотечения с перфорацией желудка;
- 4) профузный характер кровотечения с одномоментной кровопотерей более 500 мл крови;
- 5) остановившееся кровотечение при высокой угрозе его рецидива.

По мнению авторов, больных указанных категорий следует экстренно оперировать и параллельно с анестезиологическим пособием проводить интенсивную инфузионно-заместительную терапию.

Волостников Е.В. определяет следующие показания к экстренному оперативному вмешательству при кровоточащем раке желудка:

- 1) продолжающееся желудочное кровотечение при невозможности эндоскопической остановки;
- 2) рецидив желудочного кровотечения в стационаре.

В отличие от язвенных гастро-дуоденальных кровотечений, при опухолевых важным является не только определение их тяжести, локализации опухоли в желудке, но и определение распространённости опухолевого процесса. Противопоказаниями к оперативному лечению кровоточащего рака желудка, по мнению автора, являются асцит, пальпируемые неподвижные опухоли желудка, кахексия, множественные органные метастазы [12].

Современные возможности эндоскопии и интервенционной рентгенологии предоставляют, но далеко не во всех случаях, большие возможности остановки кровотечения из опухоли желудка. При любом кровотечении главным фактором, влияющим на выживаемость, является продолжительность кровотечения. Поэтому большое значение имеют правильная оценка интенсивности кровотечения и своевременно оказанная помощь. Вторым фактором является хирургическая активность и опыт выполнения комбинированных операций. По мнению Тарасова В.А. и соавт. (2006), правильно выполненная операция у больных с кровоточащим раком желудка любой локализации, даже в III–IV стадии заболевания, позволяет надеяться на улучшение качества и продолжительности жизни, а в некоторых случаях – и на выздоровление [44].

По данным Волостникова Е.В. и соавт. (2005), эндоскопический гемостаз при кровоточащем раке желудка удалось выполнить только 15,6 % больных. Оперативное вмешательство авторами было выполнено через 7-24 дня после эндоскопической остановки кровотечения. Теми же авторами отмечена достаточно высокая частота рецидива желудочного кровотечения (32,7 % случаев), то есть, рецидив кровотечения регистрируется практически у каждого третьего больного, страдающего кровоточащим раком желудка, независимо от способа консервативной остановки кровотечения. Рецидивные кровотечения чаще всего развивались на 3–5-е сутки после остановки первого эпизода кровотечения и, как правило, сопровождалась большей кровопотерей [12].

Волостников Е.В. (2005) получил следующую достоверную зависимость, беря за основу степень тяжести кровопотери и эндоскопические данные активности кровотечения по шкале Forrest (1974), которая была разработана для язвенных источников кровотечения: риск кровотечения увеличивается в зависимости от тяжести первого эпизода кровотечения.

При кровопотере лёгкой степени рецидив желудочного кровотечения развивался в 9,3 % случаев.

При кровотечениях средней степени тяжести их рецидивы развились у 25 % больных.

При тяжёлой степени кровотечения его рецидив развился в 62,5 % случаев.

Автор сделал следующий вывод: тяжесть желудочного кровотечения можно рассматривать как прогностический фактор рецидива [12].

Изучая зависимость между активностью желудочного кровотечения из опухоли и развитием рецидива кровотечения, Волостников Е.В. (2005) сопоставил эндоскопические данные по шкале Forrest при первичном осмотре с развитием рецидива кровотечения. Автор предложил следующие эндоскопические характеристики кровотечения:

- струйное,
- капельное,
- остановившееся (состоявшееся) кровотечение.



Диагноз остановившегося кровотечения ставили на основании выявления в опухоли тромбированных сосудов. Чаще всего рецидивы развивались при струйном кровотечении из опухоли желудка (75 %). При капельном кровотечении после гемостатической терапии рецидив развился у 31,5 % пациентов. И при остановившемся желудочном кровотечении рецидив после гемостатической терапии развился в 18 % случаев.

Если в ходе первичного эндоскопического исследования был выявлен сгусток крови в опухоли, рецидив кровотечения развивался в 23,2 % случаев. Волостников Е.В. (2005) сделал вывод, что использование шкалы Forrest у больных с желудочным кровотечением из опухоли позволяет прогнозировать риск развития рецидива кровотечения [12].

По мнению Тарасова В.А. и соавт. (2006) при успешной консервативной остановке кровотечения следует проводить подготовку к плановой операции с целью удаления кровоточащей опухоли. Несмотря на имеющийся арсенал возможностей для лекарственной, эндоскопической, эндоваскулярной остановки кровотечения из опухоли, все пациенты с кровоточащим раком желудка являются кандидатами на хирургическое вмешательство, учитывая высокий риск рецидива кровотечения.

По данным Волостникова Е.В. (2005) рецидивы опухолевых желудочных кровотечений после консервативной гемостатической терапии развиваются в 32,7 % случаев [12].

Большинство авторов, опубликовавших свои данные, пришли к выводу, что консервативная гемостатическая терапия при кровоточащих опухолях желудка малоэффективна [12; 15; 20; 42]. Волостников Е.В. (2005) отметил, что основной причиной смерти после симптоматических операций и экзоплоративных лапаротомий было продолжающееся кровотечение из опухоли желудка. В связи с этим давно назрела необходимость в определении и стандартизации тактики и объёма хирургического лечения при раке желудка, осложнённом кровотечением. По мнению Давыдова М.И. и соавт. [16-18], методом выбора в подобных ситуациях является выполнение радикальной или паллиативной резекции желудка. Но некоторые авторы считают, что в случае неоперабельного рака желудка следует ограничиваться только остановкой кровотечения, не выполняя сложных вмешательств [45]. В литературе предлагают различные варианты атипичной резекции желудка, перевязку магистральных сосудов, кровоснабжающих желудок, прошивание сосудов вокруг опухоли со стороны серозы с герметизацией сальником и прошивание со стороны слизистой. Но большинство хирургов считает эти операции бессмысленными [12; 18; 49].

До сих пор в литературе можно встретить мнение, что осложнённое кровотечением, перфорацией или стенозом рак желудка является признаком большой распространенности опухолевого заболевания и априори радикальное хирургическое вмешательство становится нецелесообразным, технически невыполнимым.

Однако – по мнению Давыдова М.И. (1980), Юлдошева Р.З. (2010) – при адекватной предоперационной подготовке большинство больных можно оперировать и в половине случаев – оперировать радикально.

Даже при раннем раке желудка (при поражении слизистого или мышечного слоёв органа) может развиваться кровотечение, но частота таких случаев, по данным некоторых авторов, составляет не более 5 % [31; 43; 49]. По данным Волостникова Е.В. (2005) из 126 пациентов с кровоточащим раком желудка I стадия ( $T_{1-2}N_0M_0$ ;  $T_1N_1M_0$ ) выявлена у 2,6 % больных. Наряду с этим мнением, существуют и другая, более оптимистичная, точка зрения о возможности радикального хирургического вмешательства при осложнённом раке желудка [4; 6; 52]. Одна из причин отсутствия единого подхода к этой проблеме – отсутствие анализа единых данных о стандартно выполненных радикальных операциях при осложнённом раке желудка, о влиянии осложнения на прогноз заболевания [52].

Самым сложным вопросом для хирурга, выполняющего экстренную операцию по поводу профузного желудочного кровотечения, является интраоперационная дифференциация поражения желудка: рак или язва? Злокачественный характер поражения желудка в ряде случаев не распознаётся даже во время операции, особенно на ранних стадиях рака, когда он макроскопически мало отличается от язвы желудка, и лишь при гистологическом исследовании краёв язвы возможно выявить опухоль [27].

Выполняя хирургическое вмешательство по поводу кровоточащего рака желудка, всегда трудно определить необходимый адекватный объём вмешательства. Юлдошев Р.З. (2010) проанализировал различные виды вмешательств в зависимости от вида кровотечения – острого или хронического. Например, исходя из его данных, гастрэктомия была выполнена в 45,8 % случаев желудочного кровотечения, при этом почти в половине (41%) случаев операции выполняли на высоте острого кровотечения. Второй по частоте операцией была дистальная резекция желудка. В 24,4 % случаев ее выполняли при остром желудочном кровотечении. Проксимальная резекция желудка при кровоточащем раке была выполнена в 24,4 % случаев. Итого резекционные вмешательства по поводу кровоточащего рака желудка, по данным Юлдошева Р.З. (2005), были выполнены в 30 % случаев при остром желудочном кровотечении. Перевязка желудочных сосудов авторами была выполнена в 2,6 % случаев. Самое большое количество послеоперационных осложнений было отмечено после паллиативных нерезекционных операций (перевязка желудочных сосудов, гастро-энтеростомии). Эти операции были выполнены при нерезектабельном местнораспространённом раке желудка. При возможности авторы выполняли в том числе и паллиативные резекционные вмешательства [49].

Объёмы плановых операций при раке желудка на сегодняшний день стандартизированы [19].

Но объёмы экстренных операций при кровоточащем раке желудка в литературе чётко не освещены.

Известно, что хирурги предпочитают в экстренном порядке при кровотечении из злокачественной опухоли желудка выполнять резекцию органа, мотивируя свой выбор более низкой послеоперационной летальностью по сравнению с гастрэктомией (7,5–25 % против 25–50 %; [12]). Но выполненная с целью гемостаза резекция желудка может одновременно являться нерадикальной относительно рака желудка (Волостников Е.В., 2005). Автор отмечает довольно частое выявление опухолевых клеток по линии резекции желудка после экстренных операций (30 % случаев).

При наличии резидуальной опухоли по краям резекции 3-летняя выживаемость составляет, по данным литературы, 3,6–5,6 % [7; 12; 22; 26; 50]. Появляется всё больше данных о неплохих результатах гастрэктомий, выполненных на высоте желудочного кровотечения [12; 17; 18; 40; 41; 47; 50]. Появляются и сообщения о хороших результатах комбинированных гастрэктомий, выполненных в таких ситуациях [12; 16; 41; 47; 49].

Меликидзе Г.Н. (1975) провёл ретроспективный анализ нерадикальных операций при раке проксимального отдела желудка и пришёл к выводу, что почти у половины больных (45 %) технически возможно было выполнить радикальное вмешательство. По данным Давыдова М.И. (1980), именно нерадикальность операции является основной причиной ранних рецидивов рака желудка [16].

Юлдошев Р.З. (2010) проанализировал отдалённые результаты радикального хирургического лечения больных раком желудка, осложнённого кровотечением.

По его данным 3-летняя выживаемость составила 45,3 %, 5-летняя – 32,4% [49].

Симптоматические гемостатические операции (прошивание кровоточащих сосудов опухоли, перевязка магистральных сосудов желудка) в половине случаев не решают проблему, кровотечение рецидивирует, нередко приводя к смерти больного. Как известно, послеоперационная летальность при рецидивном желудочном кровотечении выше, чем при первом эпизоде кровотечения [5; 12; 13; 16.; 39]. По данным Е.В. Волостникова (2005) летальность в группе больных, оперированных на высоте рецидивного желудочного кровотечения, составила 36 %. При этом радикальный объём операции удалось выполнить только в 44 % случаев [12].

По данным Бейшембаева М.И. (1996) рецидивы желудочного кровотечения после «минимальных» хирургических вмешательств (эндоскопическая диатермокоагуляция, гастротомия с диатермокоагуляцией, перевязка желудочных сосудов, гастротомия с прошиванием кровоточащей опухоли) в 5–16 % случаев приводят к преждевременной смерти больных [6]. По данным Волостникова Е.В. (2005) рецидив желудочного кровотечения после симптоматических операций (гастротомия с прошиванием кровоточащей опухоли, перевязка артерий желудка) развивается в 42 % случаев, леталь-

ность в этой группе больных, оперированных на высоте кровотечения, составила 16 % [12].

За последние 20 лет количество «минимальных» вмешательств сводится к единичным случаям, которые практически не влияют на статистику [6; 12; 49].

В литературе представлены лишь единичные публикации отдалённых результатов хирургического лечения больных раком желудка, осложнённого кровотечением. В исследовании М.И. Бейшембаева (1996) глубина инвазии, соответствующая критерию T<sub>4</sub>, выявлена почти у 62,5 % больных; в 33,3 % случаев выявлена инфильтрация серозной оболочки желудка без инфильтрации окружающих тканей (T<sub>3</sub>). И только у 4,2 % больных, по данным автора, глубина инвазии ограничивалась мышечным слоем желудочной стенки, соответствуя критерию T<sub>2</sub>. В группе больных, которым были выполнены экстренные радикальные вмешательства, 39,7 % пережили 5-летний срок, напротив, после паллиативных вмешательств только 14 % прожили от 1 до 3 лет. По данным автора, 66,7 % больных с критерием T<sub>2</sub>, перенесших экстренную радикальную операцию, прожили 5 лет и более. При кровоточащем раке желудка с глубиной инвазии T<sub>3</sub> выполнение экстренной радикальной операции позволило добиться 5-летней выживаемости 42,8 %. Напротив, только 21,4 % больных с поражением всех слоев желудочной стенки (T<sub>4</sub>), перенесших экстренную радикальную операцию, прожили 5 лет. В ходе анализа автор выявил, что 39,9 % больных после экстренного радикального вмешательства по поводу кровоточащего рака желудка умирают от прогрессирования заболевания в течение 3 лет. При этом в структуре причин смерти преобладает отдалённое метастазирование [6].

Юлдошев Р.З. провёл анализ по критерию «Т» в общей группе оперированных больных с осложнённым раком желудка и получил следующие данные: при глубине инвазии T<sub>1</sub> 5-летняя выживаемость составила 71%, при T<sub>3</sub> – 42 %, при T<sub>4</sub> – 22 % [49].

По данным Волостникова Е.В. (2005), подавляющее большинство пациентов с кровоточащим раком желудка имели III–IV стадию заболевания (80%). При этом I и II стадия заболевания выявлены у 10 % пациентов. В 10,3 % случаев больные неоперабельны. В 30,8 % случаев выполнить радикальную операцию невозможно [12].

Как известно, наличие регионарных метастазов определяет эффективность хирургического вмешательства и прогноз заболевания. Наличие метастазов – даже в парагастральных лимфоузлах – ухудшает прогноз заболевания [6; 16; 31; 49; 55–58; 60; 61].

Частота рецидивов заболевания по данным разных авторов различна. Проанализировав результаты морфологического исследования операционного материала после радикальных вмешательств по поводу кровоточащего рака желудка, Юлдошев Р.З. (2010) выявил, что в 71 % случаев (307 больных) выявлено метастатическое поражение регионарных лимфоузлов, при этом N<sub>1</sub> выявлено в 30 %

случаев (107 больных) и N<sub>2</sub> – в 60 % случаев (200 больных). В общей группе оперированных больных (радикальные и паллиативные вмешательства) по поводу осложнённого рака желудка автор получил следующие результаты по критерию «N»: при отсутствии метастазов в регионарных лимфоузлах 5-летняя выживаемость составила 65,2 %, при N<sub>1</sub> – 26,7 %, при N<sub>2</sub> – 9,7 %. По мнению многих авторов выполнение даже паллиативных экстренных вмешательств больным, страдавшим осложнённым раком желудка, прежде всего улучшает качество жизни этих пациентов [4; 6; 11; 13; 16; 18; 46; 48–50].

М.И. Бейшембаев (1996), анализируя материал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» за 15-летний период, выявил, что у 2/3 оперированных по поводу кровоточащего рака желудка больных имелось различной степени поражение регионарных лимфоузлов: только у трети пациентов (35,4 %) регионарные лимфоузлы были интактны. У половины больных поражение лимфоузлов соответствовало критерию N<sub>2</sub> (по классификации TNM 1997 г., где N<sub>2</sub> – поражение более 6 лимфоузлов). Автором подсчитано, что N<sub>1</sub> выявлено у 31 % больных, N<sub>2</sub> – у 34,4 % пациентов, что свидетельствует, по данным автора, о преимущественно запущенных опухолевых процессах, на фоне которых развилось желудочное кровотечение [6].

Одной из характеристик хирургического лечения является течение послеоперационного периода. Частота послеоперационных осложнений в определённой степени зависит от характера желудочного кровотечения и сроков выполнения операции. По данным того же автора частота послеоперационных осложнений достоверно отличается в группе больных, оперированных в течение 3 дней от начала острого желудочного кровотечения, и в группе пациентов с хроническим желудочным кровотечением, оперированных в более поздние сроки (30,8 % и 22,8 % соответственно). В структуре послеоперационных осложнений преобладают пневмонии и лёгочно-сердечная недостаточность. Автор объясняет это тем фактом, что осложнения развиваются на фоне застойных явлений в малом круге кровообращения у пациентов с сопутствующими хроническими сердечно-лёгочными заболеваниями, которым проводится массивная инфузионная терапия в форсированном порядке за короткий промежуток.

По мнению Бейшембаева М.И. (1996), выполнение операции в первые часы от начала желудочного кровотечения не сопровождается высоким риском развития сердечно-лёгочной недостаточности. Напротив, проводя длительную массивную инфузионную терапию на фоне продолжающегося желудочного кровотечения и уже развившихся нарушений гемодинамики, следует ожидать декомпенсации: гипоксия миокарда, нарушения перфузии, дистрофия внутренних органов, истощение компенсаторных механизмов организма. Как результат развивается сердечно-лёгочная недостаточность, на фоне которой и выполняют хирургическое вмешательство большого объёма.

Поэтому, по мнению автора, непосредственные результаты хирургического лечения кровоточащего рака желудка зависят, прежде всего, от характера желудочного кровотечения, сроков выполнения экстренного вмешательства, фоновых заболеваний пациента. Короткая адекватная предоперационная подготовка больного при современных анестезиологических и реанимационных возможностях позволяет выполнить полноценное хирургическое вмешательство, соблюдая онкологические требования.

М.И. Бейшембаев (1996) отмечал, что переносимость гастрэктомии была лучше, чем переносимость резекции желудка и «минимальных» операций. Автор объясняет полученные результаты тем фактом, что гастрэктомию выполняют, как правило, сохранным больным, не отягощённым выраженной сопутствующей патологией. И напротив, резекции желудка выполняли соматически отягощённым больным. В группе больных с острыми желудочными кровотечениями, которые была выполнена гастрэктомия, смертельных исходов не было, а после различных вариантов резекции желудка летальность составила 16,6 %. При этом причиной смерти была сердечно-лёгочная недостаточность. В группе больных с хроническими желудочными кровотечениями летальность после гастрэктомии составила 11,1 %. Послеоперационная летальность после «минимальных» вмешательств составила 14 %: как правило, причиной явилось продолжающееся желудочное кровотечение с развитием сердечно-лёгочной недостаточности. В целом в общей группе оперированных больных послеоперационная летальность составила 9,3 %. Автор отметил, что расширение вмешательства за счёт выполнения лимфодиссекции D<sub>2</sub> не увеличивает количество фатальных послеоперационных осложнений [6].

По данным Давыдова М.И. (1980), читая эпикризы из различных клиник, можно заметить, что порой зоны возможного рецидивирования заболевания не подвергались оперативному воздействию. Речь идёт о неудалённых лимфоузлах на путях метастазирования или «забытых» метастатически изменённых лимфоузлах, которые в перспективе стали причиной прогрессирования рака желудка. При статистической обработке подобного материала получаются результаты, искажающие сведения как о самом заболевании, так и о результатах лечения. И чаще всего такие ситуации встречаются при экстренных вмешательствах по поводу кровоточащего или перфоративного рака желудка. Как известно, повторные операции по поводу рецидива в лимфоколлекторе трудно выполнить радикально, поскольку в этом случае хирург сталкивается уже с диссеминированным раком желудка [16].

Необходимости выполнения лимфодиссекции D<sub>2</sub> при раке желудка посвящено множество работ [19; 53–58; 60]. По обобщённым данным, рецидив рака желудка после радикальных операций развивается у 20 % больных. Если не принимать во внимание ранний рак желудка, рецидив заболевания развивается у 30 % пациентов.

При этом большинство авторов отметили зависимость развития рецидива заболевания от степени поражения лимфоколлектора. К сожалению, до сих пор можно встретить в протоколах экстренных операций массу обоснований для отказа от этого необходимого этапа. Японские исследователи M. Sasako et T. Sano (2001) проанализировали эффективность различных объёмов лимфодиссекции. При этом они чётко показали, что отсутствие у хирургов достаточного опыта оперирования, прежде всего некачественное выполнение лимфодиссекции при раке желудка, приводит к большому количеству осложнений и рецидивов заболевания.

Только интраоперационная нестабильная гемодинамика, требующая введения массивных доз вазопрессоров, и абсолютная бесперспективность комбинированного лечения может обосновать отказ от выполнения лимфодиссекции D<sub>2</sub> при кровоточащем раке желудка [62].

Существует много работ, посвящённых раку желудка, но очень мало среди них исследований, посвящённых осложнённому его течению. В развитии хирургии рака желудка существует два непоставимых исторических периода – до 1995 г. и после, когда активно внедрялась в практику лимфо-

диссекция D<sub>2</sub>, комбинированные вмешательства, соответствующее анестезиологическое пособие и интенсивная послеоперационная терапия. Отмечена тенденция, что за период с 1995 по 2004 г. оперировано в 2-3 раза больше больных раком желудка, чем за предыдущие 20-30 лет. При этом, несмотря на увеличение объёмов хирургических вмешательств, частота послеоперационных осложнений снизилась с 36 до 11 %, а летальность статистически достоверно снизилась с 25 до 3,5 % [41].

Таким образом, анализ литературы показал, что на сегодняшний день стандартизированной тактики лечения кровоточащего рака желудка нет. Прежде всего, отсутствует ясность по формулировке показаний к экстренному вмешательству, срокам его выполнения и объёму операции. До сих пор нет критериев оценки риска рецидива кровотечения при раке желудка.

На сегодняшний день тактика лечения при кровоточащем раке желудка построена преимущественно на показаниях, которые разработаны и применимы при язвенной болезни желудка [12]. Лишь в единичных публикациях представлены результаты лечения это сложнейшей категории больных [4; 6; 12; 16; 18; 48; 49].

## Литература

1. Айсханов С.К. Остановка кровотечения из раковой опухоли желудка – Клин. хир. – 1987 – №5 – с. 54.
2. Алипов В.В., Мышкина А.К., Лечение рака желудка, осложненного острым кровотечением – Вестн. хир. – 1982 – № 12 – с. 31-34.
3. Алипов В.В., Осинцев Е.Ю. – Особенности диагностики и лечения желудочно-кишечных кровотечений опухолевой этиологии – Актуальные проблемы современной хирургии – Труды Международного Хирургического Конгресса. – М., 2003, – с. 16.
4. Арзыкулов Ж.А. – Хирургическое лечение некоторых форм осложненного рака проксимального отдела желудка и пищевода – автореферат диссертации на соискание степени д.м.н. – М., 1996. – 31 с.
5. Бабичев С.И. – Диагностика и лечение гастродуоденальных кровотечений – Хирургия – 1975 – № 5 – с. 114-121.
6. Бейшембаев М.И. – Хирургическое лечение осложнённых форм рака желудка – автореферат диссертации на соискание степени к.м.н. – М., 1996. – 36 с.
7. Блохин Н.Н., Клименков А.А., Плотников В.И. – Рецидивы рака желудка – М., Медицина – 1981 – 159 с.
8. Братусь В.Д. – Острые желудочные кровотечения – Киев – 1972 – 419 с.
9. Буянов В.М., Ковалев А.И., Абдулов С.Э – Хирургическая тактика при раке желудка, осложненного манифестирующим кровотечением – Материалы XXII Пленума правления Всероссийского общества хирургов и V съезда хирургов Казахстана. – Алма-Ата – 1990 г. – с. 69-70.
10. Ванцян Э.Н., Черноусов А.Ф., Корчак А.М., Ануфриев А.М., Овчинников В.И., Кузнецова В.Н. Хирургическая тактика при язвах кардиального отдела желудка – Вестник хирургии – 1980 – №10 – с.74-78.
11. Вашадмадзе Л.А., Пикин О.В. – Место паллиативных операций в лечении распространенного рака

- желудка: современное состояние проблемы – Российский онкологический журнал – 2000 – № 5 – с. 47-51.
12. Волостников Е.В. – Оптимизация результатов хирургического лечения рака желудка, осложнённого кровотечением – автореферат диссертации на соискание степени д.м.н. – М., 2005 г. – 24 с.
  13. Гешелин С.А. – Неотложная онкохирургия – Киев, «Здоров'я», 1988, – 197 с.
  14. Горбашко А.И. – Диагностика и лечение кровопотери (руководство для врачей) – М, Медицина, 1982 – 224 с.
  15. Гринберг А.А. – Неотложная абдоминальная хирургия – М., Триада-Х, 2000 – 493 с.
  16. Давыдов М.И. – Комбинированные резекции и гастрэктомии при раке проксимального отдела желудка – дисс. на соискание степени канд. мед. наук – М., 1980 г. – 178 с.
  17. Давыдов М.И. – Современные методы диагностики и лечения рака желудка – Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии – 1997 – №1 – с. 35-38.
  18. Давыдов М.И. Экстренные операции при раке желудка / М.И. Давыдов, А.М. Потоков, И. Г. Комаров, Д.В. Комов // Сборник научных трудов, посвященных 50-летию Московского онкологического общества. – М., 2005 – С. 138.
  19. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. – Энциклопедия хирургии рака желудка – М., ЭКСМО, 2011 – 486 с.
  20. Джураев М.Д., Наврузов С.Н., Юсупбеков А.А., Досов А.М. – Тактика хирургического лечения при кровотечении рака желудка – Актуальные проблемы современной хирургии. Труды конгресса. – 2003 г. – С. 141.
  21. Дзагеладзе К.Т. – Лечение осложненного рака желудка – Вестник хирургии – 1987 – Т. 138 – №3 – С. 70-72.
  22. Ершов В.В., Рыбинский А.Д. – Гастрэктомия в лечении желудочных кровотечений – Нижегородский медицинский журнал – 1998 г. – №4 – С.63-75
  23. Загвахин И.И., Щёголев А.А., Титков Б.Е. – овременные подходы к лечению язвенных гастродуоденальных кровотечений – Анналы хирургии – 1997 г. – № 1 – С. 40–46.
  24. Загвахин И.И., Щёголев А.А., Титков Б.Е. – Язвенные гастродуоденальные кровотечения в начале XXI века: традиции и новации. Первый конгресс московских хирургов. Тезисы докладов. М: ГЕОС – 2005 г. – С. 14–15.
  25. Кит О.И. – Современные подходы к паллиативному лечению распространенного рака желудка – автореферат дисс. на соискание степени докт. мед. наук – Ростов–на–Дону – 2004 г. – 52 с.
  26. Клименков А.А., Патютко Ю.И., Губина Г.И. – Опухоли желудка – М.: Медицина – 1988 – 254 с.
  27. Коган Е.А. – Морфологическая характеристика, морфогенез и гистогенез опухолей. Патологическая анатомия: Курс лекций / Под ред. В.В. Серова, М.А. Пальцева//М.: Медицина. 1998. – С. 247-262.
  28. Короткевич А. Г., Антонов Ю.А., Кузнецов В.В. – Язвенные желудочно-кишечные кровотечения: анализ летальности – Медицина в Кузбассе – 2004 г. – 4 – с. 8–12.
  29. Кузеев Р.Е. – Оптимизация лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, осложненной гастродуоденальным кровотечением – автореф. дисс. на соискание степени д-ра мед. наук – М – 2000 г. – 42 с.
  30. Курыгин А.А., Ю.М. Стойко, С.Ф. Багненко – Неотложная хирургическая гастроэнтерология – СПб – 2001 – с. 369

31. Левицкий А.В. – Особенности распространения, лимфогенного метастазирования и результаты хирургического лечения больных ранним раком желудка – автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. – М. – 2009 г. – 35 с.
32. Лисицин К.М., Ревской А.К. – Неотложная хирургия при онкологических заболеваниях органов брюшной полости – М., «Медицина», 1986 – 285 с.
33. Ломаченко Ю.И. – Опыт клинического прогнозирования рецидивов и исходов лечения гастродуоденальных язвенных кровотечений. Диагностика и лечение осложненных форм язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки: Сб. научн. трудов. Смоленск 2001; С. 89–99.
34. Луцевич Э.В. – Неязвенные желудочно-кишечные кровотечения – автореферат дисс. докт. мед наук – М. – 1971 – 72 с.
35. Махов Н.И., Беличенко И.А., Васильев Р.Х. – Диагностика и лечение осложненного рака желудка – Хирургия – 1978 г. – № II- С. 36-38.
36. Нарубанов П. Г., Соломонова Г.А. – Неязвенные гастродуоденальные кровотечения – Актуальные проблемы современной хирургии. Труды конгресса – Москва – 2003 г. – С.13 .
37. Панцырев Ю.М., Михалев А.И., Федоров Е.Д., Кузеев Е.А. Лечение язвенных гастродуоденальных кровотечений // Хирургия. 2000 – № 3. – С. 21 – 27.
38. Петров В.П., Ерюхин И.А., Шемякин И.С. – Кровотечения при заболеваниях пищеварительного тракта – М.: Медицина – 1987 – 256 с.
39. Петерсон Б.Е., Липатов А.М., Плотников В.И. – Лечение кровоточащих опухолей желудка – Хирургия – 1973 – №3 – С.54-57.
40. Поликарпов С.А., Ступак Д.И., Лисицкий А.Н. – Гастрэктомия при раке желудка, осложнённом профузным кровотечением – Сборник научных трудов, посвящённых 50-летию Московского онкологического общества – Москва – 2005 г. – 135 с.
41. Скоропад В. Ю., Бердов Б. А. Хирургическое лечение распространенного рака желудка // Хирургия. 2004. – № 11. – С. 30–51.
42. Савельев В.С. – Руководство по неотложной хирургии органов брюшной полости – М: Триада-Х, 2004, – С. 525–526.
43. Соловьёва Л.Ф. – Перфоративный рак желудка – М., 1971 – автореф. дисс. на соискание степени к.м.н. – 28 с.
44. Тарасов В.А., Побегалов Е.С., Ставровицкий В.В., Виноградова М.В., Литвинов А.Ю. – Лечение злокачественных опухолей лёгких и желудочно-кишечного тракта, осложнённых кровотечениями – Практическая онкология. Т. 7, № 2 – 2006. – С. 94-100.
45. Чернов К.М., Антонов А.М., Гриненко Н.Н. – Радикальное хирургическое лечение рака желудка, осложненного прободением и кровотечением в старческом возрасте – Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова – №4 – 1997 – с.45-48.
46. Чиссов В.И., Вашехмадзе Л.А., Бутенко А.В. – Лечение больных резектабельным раком желудка IV стадии – Проблемы паллиативной помощи в онкологии. Антология научных публикаций – М., 2002 – С. 365.
47. Шорох Г.П., Климович В.В. – Гастрэктомия в лечении желудочных кровотечений – Хирургия – 2001 г. – №11 – С. 35–39.
48. Шурыгин К.В. – Осложнённый рак желудка в специализированном и общехирургическом стационаре

- дисс. на соискание степени д.м.н. – 2005 г. – 249 с.
49. Юлдошев Р.З. – Хирургическое лечение некоторых осложнённых и распространённых форм рака желудка – автореф. дисс. на соискание степени д.м.н. – Бишкек – 2010 г. – 45 с.
  50. Ershov V., M. Kukosh, A. Rybinskii – Gastrectomy in the treatment of gastric haemorrhage *Vestn. Khir. Im Grek.* – 1999. – Vol. 5. – P. 57–9.
  51. Henry D.A., D.Coor – Meta-analysis workshop in upper gastrointestinal hemorrhage – *Gastroenterology* – 1991 – Vol. 100 – №6 – P. 1481–2.
  52. Kasakura Y. , J. Ajani, Y. Mochizuki et al. – Outcomes after emergency surgery for gastric perforation or severe bleeding in patients with gastric cancer – *Surg. Oncol.* – 2002. – Aug. – Vol. 80(4). – P. 181–6.
  53. Kodama T., Kofuji K., Yano S. et al. – Lymph node metastasis and lymphadenectomy for carcinoma in the gastric cardia: clinical experience // *Int. Surg.* 1998. – №3. – P. 205-9.
  54. Kodama T., Takamiya H., Mizutani K. et al. – Gastrectomy with combined resection of other organs for carcinoma of the stomach with invasion to adjacent organs: clinical efficacy in a retrospective study – *J. Am. Coll. Surg.* 1997. № 1. – P. 16–22.
  55. Kodama Y., Sugimachi K., Soejima K., Inokuchi K. et al. Evaluation of extensive lymph node dissection for carcinoma of the stomach // *World J. Surg.* 1981. - № 5. – P. 241–8.
  56. Maruyama K., Sasako M., Kinoshita T., Okajama K. Effectiveness of Systemic Lymph Node Dissection in Gastric Cancer Surgery //(Nishi M. Ed.), – Tokyo: Springer-Verlag. – 1993. P. 293–306.
  57. Maruyama K., Okabayashi K., Kinoshita T. – Progress in gastric cancer surgery in Japan and its limits of radically // *World. J. Surg.* – 1987. – №4. – P. 418-25.
  58. Maruyama K., Gunven P., Okabayashi K., Sasako M., Kinoshita T. Lymph node metastases of gastric cancer. General pattern in 1931 patients//*Ann.Surg.*- 1989. – №5. – P. 596-602.
  59. Palmer K. – Management of haematemesis and melaena – *Postgrad. Med. J.* – 2004 – vol.80 – №945 – p. 399–404.
  60. Sasako M., McCulloch P., Kinoshita T., Maruyama K. New method to evaluate the therapeutic value of lymph node dissection for gastric cancer // *Brit. J. Surg.* 1995. – № 82. – P. 346–51.
  61. Sasako M., Mann G.B., van de Velde C.J.Y., Hirohashi S., Yoshida S. Report of the Eleventh International Symposium of the Foundation of Cancer Research: Basic and Clinical Research in Gastric Cancer – *Jap. J. Oncol.* 1998. – № 1. – P. 443 – 9.
  62. Sano T., Martin J., Cuschen A. Lymphadenectomy and pancreatico-splenectomy in gastric cancer surgery – *Lancet* – 1996 – №13 – P. 995–9.

Романов И.С., Гельфанд И.М.

**ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВЫБОРА ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА  
СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА РАННИХ СТАДИЙ (СТ<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)**

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Контактная информация:** Гельфанд Игорь Михайлович, Аспирант отделения опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей

Адрес: Россия, Москва, Каширское шоссе, 24

e-mail: [igorgelf@yandex.ru](mailto:igorgelf@yandex.ru)

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

**Абстракт**

Статья посвящена проблеме выбора тактики лечения рака слизистой оболочки полости рта стадий cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> и воздействия на зоны регионарного метастазирования.

**Ключевые слова:** рак головы и шеи, рак слизистой оболочки полости рта, профилактическая шейная лимфодиссекция, комбинированное лечение, факторы прогноза.

Romanov I.S., I.M. Gelfand

**LOOK AT THE PROBLEM TREATMENT SELECTION CANCER  
ORAL MUCOSA EARLY STAGES (ST<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>)**

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow

**Abstracts**

The overview of choices of tactic of treatment for oral cancer stages cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. The authors estimate results of radiation therapy and surgery. It shows differences in local and regional control. The authors observe topic of prophylactic treatment for regional lymph nodes.

**Key words:** head and neck cancer, oral cancer, prophylactic neck dissection, combined treatment, prognostic factors.

**Введение**

В России более 11 000 человек ежегодно заболевает плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта. Смертность на первом году от постановки диагноза по статистике остается неизменной последнее десятилетие и составляет более 40 %. Выявляемость заболевания на ранних (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) стадиях составляет 36,4 % [1].

Характерным свойством рака слизистой оболочки полости рта является частое развитие регионарных метастазов, достигающее 40-70 % [52]. Пятилетняя выживаемость больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта снижается вдвое при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов [37].

Актуальной проблемой лечения опухолей данной области является выбор тактики и объема лечебного воздействия.

Также остается неясным вопрос о необходимости воздействия на зоны регионарного метастазирования. Рекомендации Общенациональной клинической сети США 2015 года [32] и клинические рекомендации ESMO 2010 года [33] предлагают возможность выбора как самостоятельной лучевой терапии, так и хирургического метода воздействия.

Если методом выбора является лучевая терапия то суммарная очаговая доза на первичный очаг должна составлять 66-70 Гр, пять дней в неделю, разовая очаговая доза – 2 Гр. На шею при клинически не измененных лимфатических узлах СОД составляет 44-64 Гр (1,6-2,0 Гр/фракция).

Так же рекомендовано сочетанное облучение в виде низкодозной брахитерапии (0,4-0,5 Гр/ч) 25-35 Гр в комбинации с дистанционной лучевой терапией СОД 50 Гр или 60-70 Гр. Высокодозная брахитерапия 21 Гр, 3 Гр/фракция в комбинации с дистанционной лучевой терапией СОД 40-50 Гр или 45-60 Гр, 3-6 Гр/фракция.

**Самостоятельная лучевая терапия**

Как видно из данных табл. 1 о преимуществах самостоятельного лучевого лечения сообщает С. Wang [2]; в своей работе автор сравнивал режимы фракционирования (два раза и один раз в день) при лечении рака языка, удалось добиться безрецидивной 5-летней выживаемости у 91 % пациентов против 82 % при T<sub>1</sub>; 82 % против 43 % при T<sub>2</sub>.

Также по данным этого автора 5-летние показатели локального контроля при сравнении брахитерапии и дистанционной лучевой терапии для T<sub>1</sub> составили 90 % и 66 %; для T<sub>2</sub> 81 % и 52 % [2].



Таблица 1

Локальный контроль после лучевой терапии

Авторы	лечение	% (T <sub>1</sub> )	% (T <sub>2</sub> )	Сроки наблюдения
Frezza G. et al., 1996 [8]	БТ	81,9		10 лет
Wang C. et al., 1997 [2]	БТ	91	85	5 лет
	ЛТ	81	52	5 лет
Nakagawa T. et al., 2003 [7]	БТ+ДЛТ	87	70	10 лет
Yamazaki H. et al., 2013 [38]	БТ	82	79	5 лет
Narayanan V. et al., 2012 [41]	БТ	80	62	5 лет
Pernot M. et al., 1996 [42]	БТ	95	65	5 лет
Fein D. et al., 1994 [39]	ЛТ	71	72	2 года
Kumar R. et al., 2014 [43]	БТ	80		5 лет

Таблица 2

Реализация регионарных метастазов и рецидивы первичной опухоли после лучевой терапии

Авторы	лечение	Реализация регионарных метастазов	Рецидивы первичной опухоли, частота
Frezza G. et al., 1996 [8]	БТ	36 %	18 %
Yamazaki H. et al., 2003 [38]	БТ	74%	19 %
Nakagawa T. et al., 2003 [7]	БТ	38%	14 %
Narayanan V. et al., 2012 [41]	БТ	25%	13 %
Kumar R. et al., 2014 [43]	БТ	30%	12,5 %
	БТ+ДЛТ	16%	15 %

Таблица 3

Локальный контроль после хирургического лечения

Авторы	% (T <sub>1</sub> )	% (T <sub>2</sub> )	Время наблюдения
Haddadin J. et al., 1999 [21]	100	75	2 года
Parikh HK et al., 1998 [44]	91	86	3 года
Лаптев П.И., 2004 [45]	58	43	5 лет
Mirea D. et al., 2003 [34]	85		6 лет
Wolfensberger M. et al., 2001 [46]	91		4 года

Таблица 4

Реализация первичной опухоли и регионарных метастазов после хирургического лечения в зависимости от профилактического воздействия на зоны регионарного лимфооттока

Авторы	лечение	Реализация регионарных метастазов	Рецидив первичной опухоли	
Haddadin J. et al., 1999 [21]	ШД	0	9 %	
	ДН	38 %		
Mirea D. et al., 2003 [34]	ШД	8,5 %	8 %	
	ДН	40 %		
Parikh HK et al., 1998 [44]	ДН	23 %	9 % (T <sub>1</sub> )	14 % (T <sub>2</sub> )
Wolfensberger M. et al., 2001 [46]	ШД	9 %	8 %	

T.Nakagawa et al. [7] сообщают о 10-летнем локальном контроле при лечении плоскоклеточного рака языка методом брахитерапии с добавлением дистанционной лучевой терапии для T<sub>1</sub> – в 87 % случаев и T<sub>2</sub> в 70 % наблюдений. СОД, получаемая от радиоактивных источников, составила 70 Гр. Средняя доза дистанционной лучевой терапии на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования (верхняя треть шеи) составила 28 Гр (10-50 Гр), облучение зон регионарного метастазирования проведено у ¼ больных [7]. По данным D.Yamazaki 5-летний локальный контроль в группе брахитерапии (<sup>192</sup>Ir, СОД получаемая от радиоактивного источника составила от 61 до 80 Гр) при раке языка

для T<sub>1</sub> составила 82%, для T<sub>2</sub> – 79 % [38]. По данным Fein D.A [39], 2-летний локальный контроль в случае проведения только лучевой терапии при раке языка составляет для T<sub>1</sub> – 79%, а для T<sub>2</sub> 72%. Harrison L.B et al [40] предпочитают следующий вариант: дистанционно – СОД 54 Гр на первичную опухоль, корень языка и верхнюю часть шеи, затем добавочно на ложе опухоли с помощью имплантов <sup>192</sup>Ir 20–30Гр. В этой ситуации 5-летний локальный контроль равняется: при T<sub>1</sub>– 93 %, при T<sub>2</sub>– 87 %. V. Narayanan et al. рассматривают опыт применения <sup>192</sup>Ir при брахитерапии у больных раком языка T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>. По данным некоторых авторов удалось добиться 5-летнего локального контроля при T<sub>1</sub> и T<sub>2</sub> 80 % [41].

G. Frezza et al. сообщают, что при брахитерапии, применяемой для лечения рака языка стадий T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, без воздействия на пути регионарного метастазирования удалось добиться локального контроля у 81,9 % пациентов за 10 лет наблюдения [8]. По данным Pernot M. et al. 5-летний локальный контроль в группе брахитерапии при раке языка для T<sub>1</sub> составила 95 %, для T<sub>2</sub> – 65 %. Общая 5-летняя выживаемость составила 71 % и 43 % [42].

Kumar R. et al. сравнивали пациентов, страдающих раком языка cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, разделив их на группы больных, которым была проведена брахитерапия либо брахитерапия с дистанционной лучевой терапией; 5-летний локальный контроль составил 80 %, 5-летний регионарный контроль – 70 % и в группе сочетанного лечения 77 % и 84 % соответственно [43].

Интересно, что большинство авторов публикаций о результатах проведения самостоятельного лучевого лечения при раке слизистой оболочки полости рта ранних стадий (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) представляют данные именно локального контроля опухоли и не сообщают результаты регионарного контроля.

Несмотря на хорошие результаты лечения первичной опухоли, в работе T. Nakagawa et al. [7] выявлено, что у 38 % пациентов реализовались метастазы на шее, в 90 % случаев – в первый год наблюдения (табл. 2) и только у 14 % пациентов возник рецидив первичной опухоли [7].

Реализация регионарных метастазов по данным Narayanan при опухоли размерами >2 см в, была почти 30 %, в то время как рецидив первичной опухоли для T<sub>1-2</sub> возник только в 13 % случаев. Общая 5-летняя выживаемость составила для T<sub>1</sub> 70 %, для T<sub>2</sub> – 50 % [44]. По данным H. Yamazaki et al. рецидивы первичной опухоли за 5 лет наблюдения выявлены при T<sub>1</sub> у 12 % пациентов, при T<sub>2</sub> – у 19 %; реализация метастазов за пять лет наблюдения составила при T<sub>1</sub> 74 %, а при T<sub>2</sub> – 61 %; 90 % реализовалось в 1-й год наблюдения. Общая 5-летняя выживаемость составила 86 % и 71 % [38]. По данным M. Pernot et al. за 5 лет наблюдения локальный рецидив при T<sub>1</sub> возник у 8 % пациентов, при T<sub>2</sub> – у 38 %. Общая 5-летняя выживаемость составила 71 % и 43 % соответственно [42].

По данным R. Kumar et al. рецидив первичной опухоли в группе только брахитерапии возник у 12,5 % пациентов, в группе сочетанного лечения – в 15 % случаев, реализация метастазов составила 30 % и 16 % соответственно [43]. По данным G. Frezza et al. рецидив первичной опухоли возник у 18 % пациентов, регионарные метастазы реализовались у 36 % больных в срок 3–11 мес. от начала лечения [8].

Применение брахитерапии по данным многочисленных публикаций обеспечивает хороший локальный контроль, но, к сожалению, отсутствие профилактического воздействия на регионарные коллекторы приводит к последующей высокой реализации метастазов. Даже сочетание брахитерапии и дистанционной лучевой терапии не позволяет обеспечить высокий регионарный контроль.

### Самостоятельное хирургическое лечение?

KJ. Haddadin et al. представили результаты хирургического лечения пациентов с диагнозом «плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта» стадий T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>; 5-летняя выживаемость для группы больных, которым было проведено самостоятельное хирургическое лечение первичного очага и зон регионарного метастазирования, составила 80,5 % [21]. Отдельно для T<sub>1</sub> 5-летний локальный контроль составил 100 %, для T<sub>2</sub> 75 % (табл. 3).

Так, D. Mirea et al. [34] в своей работе сравнивали две группы больных раком языка стадий T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>; в одной группе выполнялась профилактическая лимфодиссекция, в другой группе больные оставались под динамическим наблюдением, которое составило 90 мес. Выживаемость за этот период у пациентов, которым была проведена профилактическая лимфодиссекция, составила 85 %, у второй группы – 62 %.

По данным НК Parikh et al. [44] при хирургическом лечении рака языка 3-летний локальный контроль составил для T<sub>1</sub> 91 %, при T<sub>2</sub> 86 %.

Лаптев П.И. [45] применял при лечении рака слизистой оболочки полости рта и языка стадий T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> метод локальной СВЧ-гипертермии и СО<sub>2</sub>-лазера, 5-летняя выживаемость без местных рецидивов и метастазов у таких больных составила в среднем от 43,3 до 58,5 %. При этом автор в своей работе подчеркнул, что большинство пациентов погибло от развившихся регионарных метастазов.

M. Wolfensberger [46] сообщает, что при хирургическом лечении рака слизистой оболочки полости рта и языка стадий T<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, 4-летний локальный контроль составил 91 %, регионарный – 88 %.

По данным K. J. Haddadin [21] только у 9 % пациентов (cT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) возник рецидив первичной опухоли. За 2 года наблюдения в группе самостоятельного хирургического лечения первичного очага и зон регионарного метастазирования ни у одного пациента не реализовались метастазы на шее, в группе динамического наблюдения реализация метастазов на шее выявлена у 10 % больных [21]. По данным D. Mirea [34] у 8,5 % пациентов из группы больных с профилактической лимфодиссекцией за все время наблюдения реализовались метастазы на шее; из группы динамического наблюдения – реализовались в 40 % случаев. В обеих группах рецидивы первичной опухоли составили только 8 %. Смертность от регионарных метастазов в группе наблюдения составила 30 %, в группе профилактической лимфодиссекции – 6 %.

В работе НК Parikh et al. [44] после выполнении половинной резекции языка за три года наблюдения при T<sub>1</sub> рецидивы первичной опухоли составили 9 %, при T<sub>2</sub> рецидивы первичной опухоли возникли у 14 % больных. У 23 % пациентов за время наблюдения реализовались метастазы на шее, им была выполнена терапевтическая лимфодиссекция.

По данным M. Wolfensberger et al. [46] рецидивы первичной опухоли за время наблюдения отмечены у 8 % пациентов, у 9 % реализовались ре-

гионарные метастазы после профилактической лимфодиссекции, которая была выполнена в 77 % случаев. В группе динамического наблюдения регионарные метастазы реализовались у 19 % больных.

### **Проблема воздействия на пути регионарного метастазирования и регионарные метастазы**

По данным различных авторов частота скрытого метастазирования при раннем раке слизистой оболочки полости рта и языка варьирует от 20 до 48% [13–15].

По данным РОНЦ РАМН [15] у больных, перенесших профилактическую шейную диссекцию, наличие «скрытых» метастазов ( $cN_0/pN^+$ ) в 2 раза снизило общую 5-летнюю выживаемость больных: с 70,7 % при статусе опухоли  $pN_0$  до 33,2 % при  $cN_0/pN^+$ . Ч

астота появления регионарных метастазов после лечения у больных с  $pN^+$  за 5 лет наблюдения составила 33,3 %, а  $pN_0$  – 8,3 %. J. Tulenko et al. выявили снижение 5-летней выживаемости с 79 % у пациентов  $cN_0/pN_0$  до 29 % у пациентов  $cN_0/pN^+$  [26]. A. Alvi et al. [35] показали снижение выживаемости с 82 % у пациентов с  $cN_0/pN_0$ , до 47 % у пациентов с  $cN_0/pN^+$ .

По данным KJ. Haddadin et al. [21] профилактическая шейная лимфодиссекция увеличила 5-летнюю выживаемость больных раком языка стадий  $T_{1-2}N_0M_0$  с 53,6 % до 80,5 %.

A.P. Yuen et al. [20] также выявили преимущество профилактической шейной лимфодиссекции по сравнению с динамическим наблюдением: она снизила частоту регионарного метастазирования при раке языка ( $T_{1-2}N_0M_0$ ) с 47 % до 9 % и повысила 5-летнюю выживаемость без прогрессирования с 55 % до 86 %.

J. Kligerman et al. [6] – также сторонники профилактической шейной диссекции. В проведенном ими исследовании частота регионарного метастазирования после резекции языка и дна полости рта ( $T_{1-2}N_0M_0$ ) с селективной шейной диссекцией лимфатических узлов I-III уровней составила 24 %, 3-летняя выживаемость без прогрессирования – 72 %. После резекции первичного очага и дальнейшего динамического наблюдения показатели значительно хуже – 42 % и 49 % соответственно.

По данным An S-y et al. [47] при сравнении 2 групп пациентов с диагнозом «рак языка»  $T_1N_0M_0$  в одной выполнена только гемиглоссэктомия, в другой дополнительно профилактическая лимфодиссекция.

Таким образом, в группе, где операция на путях регионарного метастазирования не была выполнена, 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 68,7 %, в другой – 100 %.

### **Факторы прогноза**

Факторы, оказывающие влияние на прогноз и выбор объема лечения при раке полости рта, в основном на сегодняшний день являются патоморфологическими.

К ним относят:

- толщину опухоли,
- степень дифференцировки опухоли,
- наличие периневральной инвазии,
- наличие регионарных метастазов,
- экстракапсулярное распространение регионарного метастатического процесса.

Для определения тактики лечения в послеоперационном периоде, например, проводить или нет лучевую терапию и добавлять ли химиотерапевтическое воздействие, необходимо знать статус этих факторов.

Степень дифференцировки опухоли влияет на выживаемость при применении любого варианта лечения: 2-летняя выживаемость снижается от 100 % при высокодифференцированных до 25 % при низкодифференцированных опухолях; экстракапсулярное распространение опухоли в регионарных метастазах, особенно в сочетании с инфильтративной формой роста и толщиной первичной опухоли более 10 мм, увеличивает частоту возникновения регионарных рецидивов до 75 %.

Инвазия в кость в 35 % случаев сопровождается периневральным ростом опухоли и значительно увеличивает риск возникновения метастазов в регионарных лимфатических узлах [24].

По данным I. Ganly et al. [48] при высокодифференцированном раке 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет 70,6 % при умереннодифференцированном показатель снижается до 66,7 %, а при низкодифференцированных опухолях составляет 57,1 %.

По данным зарубежных авторов (M. Wolfensberger et al.) при наличии периневрального роста частота выявления скрытого регионарного метастазирования составляет от 14,3 % до 56 % [46]. А частота локальных рецидивов увеличивается до 25 % [48].

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина степень дифференцировки плоскоклеточного рака полости рта повышает частоту выявления скрытых метастазов:  $pN^+$  обнаружены у 10,6 % больных с высокодифференцированными опухолями, у 37,5 % с умеренно дифференцированными и у 60 % с низкодифференцированными опухолями [15].

По данным An S-y et al. [47] частота выявления скрытых метастазов при высокодифференцированном раке составляет 9,1 %, при умереннодифференцированном 27,8%; при низкодифференцированном – 100 %. По данным Po Wing Yuen A et al. [49] частота выявления скрытых метастазов при высокодифференцированном раке составляет 38 %, при умереннодифференцированном 46 %, при низкодифференцированном – 100%.

По данным различных авторов экстракапсулярное распространение метастатического процесса на шею является весьма важным прогностическим фактором, связанным с более высокими местнорегиональными показателями рецидива, отдаленных метастазов и более низкими показателями выживаемости [27].

Таблица 5

Влияние толщины опухоли и глубины инвазии на частоту «скрытых» регионарных метастазов рака языка и дна полости рта

Авторы	Параметры опухоли		Выявление «скрытых» метастазов при шейной диссекции (%)	
	Толщина (мм)	Глубина инвазии (мм)	меньше	больше
Рак языка				
Spiro R. et al. [23]	2		2	45
Yuen A. et al. [20]	3		8	44
O-charoenrat P. et al. [24]		5	16	46
Anthony P. et al. [49]	3		8	44
An S-y et al. [47]		3	0	26,3
Рак дна полости рта				
Mohit-Tabatabai M.A [51]	1,5		12	33

Таблица 6

Частота выявления скрытого метастазирования в зависимости от дифференцировки опухоли

Авторы	Частота выявления скрытого метастазирования.		
	Дифференцировка опухоли		
	Высокая	Умеренная	Низкая
An S-y et al. [47]	9,1 %	27,8 %	100 %
Po Wing Yuen A. et al. [49]	38 %	46 %	100 %

Проведенные исследования [16–19] показали, что у 25 % больных в стадии cN<sub>0</sub> есть изолированные метастазы менее 3 мм в ø, и примерно в 20 % случаев наблюдается микроскопическая экстракапсулярная инвазия. J. Greenberg et al. [30] опубликовали 5-летние показатели выживаемости: 88 % для тех пациентов, которые классифицированы как pN<sub>0</sub>, 65 % для пациентов pN<sup>+</sup>ЭКС<sup>-</sup> и 48 % для лиц pN<sup>+</sup>ЭКС<sup>+</sup> [29].

Некоторые авторы отмечают снижение выживаемости вдвое при выявлении ЭКС [28]. J. Woolgar et al. продемонстрировали 5-летние показатели выживаемости: 21 % у пациентов с ЭКС против 64 % у пациентов с регионарными метастазами без ЭКС [29]. Распространение ЭКС подразделяется на макро- и микроскопическое диссеминарование [36]. Макроскопическое ЭКС видно невооруженным глазом, а микроскопическое ЭКС – только при проведении гистологического исследования. J. Woolgar et al. [29] обнаружили, что 3-летняя выживаемость была схожа у пациентов с макроскопическим ЭКС и микроскопическим ЭКС (33 % и 36 % соответственно) и гораздо хуже показателей у больных со строго внутриузловыми метастазами (72 %). A. Alvi et al. [35] отметили снижение выживаемости до 30 % у больных с экстракапсулярным распространением. По данным JH Maxwell et al. [50] общая 3-летняя выживаемость для пациентов с ЭКС составила 45 %, для пациентов без ЭКС – 71 %.

Как видно из табл. 5, данные о влиянии толщины опухоли или глубины инвазии на прогноз заболевания отличаются у различных авторов.

Так, по данным H. Spiro et al. [23] при толщине опухоли <2 мм частота выявления регионарных метастазов составляет 2 %, >2мм – возрастает до 46%. В отношении размеров первичной опухоли установлено, что толщина <2 мм коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания и отсутствием в дальнейшем регионарных метастазов, а >2 мм – с плохим прогнозом и высоким риском развития регионарных метастазов [23]. По данным групп P. O-charoenrat и N. Al-Rajhi [24; 5] вероятность выявления регионарных метастазов и показателей смертности различается непосредственно в зависимости от толщины первичной опухоли. P. O-charoenrat et al. показали, что толщина опухоли свыше 5 мм является показанием для выполнения профилактической лимфодиссекции [24]. Так, по данным Po Wing Yuen A et al. [49] при толщине опухоли до 3 мм частота скрытого регионарного метастазирования составляет не более 8 %, а частота локальных рецидивов за 5 лет наблюдения 0 %. При толщине опухоли от 3 до 9 мм частота выявления скрытого метастазирования составила 44 %, а локальные рецидивы выявлены в 7 %. При толщине опухоли от 9 мм частота выявления скрытого метастазирования составила 56 %, а локальные рецидивы выявлены уже в 24 % случаев. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина [15] критическое значение толщины опухоли 8 мм, дальнейшее увеличение толщины статистически значимо повлияло на частоту выявления скрытого регионарного метастазирования. При толщине опухоли <8 мм – pN<sup>+</sup> составила 13,6 %, в то время как при толщине, бо-

лее 8 мм 35 %. Так, по данным An S-y et al. [47] при толщине опухоли до 3 мм частота выявления скрытого метастазирования составила 0 %, при толщине опухоли свыше 3 мм – 26,3%.

Особый интерес к толщине опухоли как к фактору прогноза лечения, фактору, определяющему вероятность наличия «скрытых» регионарных метастазов, на современном этапе возрастает. В последние годы появились работы, указывающие на успешную возможность дооперационного определения толщины опухоли при ультразвуковом исследовании.

### Выводы

Таким образом, несмотря на рекомендации, дающие при ранних стадиях (сT<sub>1-2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) рака слизистой оболочки полости рта возможность выбора

между самостоятельной лучевой терапией и хирургическим вмешательством, по результату анализа литературы можно сделать вывод о предпочтительности проведения хирургического лечения.

При этом, несомненно, важно дополнять резекцию первичного очага профилактической шейной диссекцией. Избежать ненужного выполнения шейной диссекции могут позволить такие методики, как дооперационное ультразвуковое определение толщины опухоли полости рта или применение методики выявления «сторожевого» лимфатического узла.

При этом патоморфологическое исследование удаленного материала даст возможность при неблагоприятных прогностических факторах дифференцированно определить показания к проведению послеоперационной лучевой терапии.

### Литература

1. Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. : М.: Издательская группа РОНЦ, 2014., 226 с.
2. Wang C.C. Radiation therapy for head and neck neoplasms // 3<sup>rd</sup> ed. New York: Wiley-Liss., 1997. 265 p.
3. Shim S.J., Cha J., Koom W.S. et al. Clinical outcomes for T1–2N0–1 oral tongue cancer patients underwent surgery with and without postoperative radiotherapy // *Radiation Oncology*. – 2010. – Vol. 5:43, p. 2-7.
4. Yuen A.P., Ho C.M., Chow T.L. et al. Prospective randomized study of selective neck dissection versus observation for N0 neck of early tongue carcinoma // *Head Neck*. – 2009. – Vol. 31. Issue 6, – p. 765-772.
5. Al-Rajhi N., Khafaga Y., El-Husseiny J. et al. Early stage carcinoma of oral tongue: prognostic factors for local control and survival // *Oral Oncology* – 2000 – Vol. 36. – p. 508-514.
6. Kligerman J., Lima R.A., Soares J.R. et al. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of the oral cavity // *Am. J. Surg.* – 1994. – Vol. 168. – p. 391-394.
7. Nakagava T., Shibuya H., Yoshimura R. Neck node metastasis after successful brachytherapy for early stage tongue carcinoma // *Radiation Oncology*. – 2003. – Vol. 68. – p. 129–135.
8. Frezza G., Baldissera A., Bunkheila F. et al. Nodal recurrences after exclusive brachytherapy for T1-T2N0 cancer of the oral tongue // *Radiology and nuclear medicine*. – 1996. – Vol. 39. – p. 22.
9. Ferlito A., Inaldo A., Devaney K. et al. Prognostic significance of microscopic and macroscopic extracapsular spread from metastatic tumor in the cervical lymph nodes // *Oral Oncology*. – 2002. – Vol. 38. – p. 747-751.
10. Magnano M., De Stefani A., Lerda W. et al. Prognostic factors of cervical lymph node metastasis in head and neck squamous cell carcinoma // *Tumori*. – 1997. – Vol. 83. – p. 922-926.
11. Mamelle G., Pampurik J., Luboinski B. et al. Lymph node prognostic factors in head and neck squamous cell carcinomas // *Am. J. Surg.* – 1994. Vol. 168. – p. 494-498.
12. Lee J., Litton W. Occult regional metastasis: carcinoma of the oral tongue // *Laryngoscope*. – 1972. Vol 82. – p.1273–1281.
13. Mendelson B.C., Woods J.E., Beahrs O.H. Neck dissection in the treatment of carcinoma of the anterior two-thirds of the tongue // *Surgery, gynecology obstetrics journal*. – 1976. – Vol. 143 – p. 75–80.
14. Романов И.С, Ткачев С.И, Алиева С.Б. Эффективность различных видов профилактического воздействия на зоны регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта cN0 // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2013. – №3. – с. 24–31.

15. Coatesworth A.P., MacLennan K. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the prevalence of microscopic extracapsular spread and soft tissue deposits in the clinically N0 neck // *Head Neck*. – 2002. – Vol. 24, №3. – P. 258-261.
16. Jose J., Coatesworth A.P., Johnston C., MacLennan K. Cervical node metastases in squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: the significance of extracapsular spread and soft tissue deposits // *Head Neck*. – 2003. – Vol. 25. – p. 451-456.
17. Jose J., Coatesworth A.P., MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: histopathologic analysis and reporting // *Head Neck*. – 2003. – Vol. 25. – p. 194-197.
18. van den Brekel M.W., Van Der Waal I., Meijer C.J., Freeman J.L., Castelijns J.A., Snow G.B. The incidence of micrometastases in neck dissection specimens obtained from elective neck dissections // *Laryngoscope*. 1996. – Vol. 106. – P. 987-991.
19. Yuen AP, Wei WI, Wong YM, Tang KC. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma // *Head Neck*. – 1997. – Vol. 19. – p. 583-588.
20. Haddadin KJ, Soutar DS, Oliver RJ et al. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing prophylactic neck dissection /Survival for Patients With Clinically T1/T2, N0 Tongue Tumors // *Head & Neck*. – September 1999. Vol. 21. – p. 517-525.
21. Shah J.P., Patel S.G. *Head and Neck Surgery and Oncology* // 3<sup>rd</sup> Edition. Edinburgh, London, New York: Mosby; 2003. – p. 353-394.
22. Spiro R.H., Huvos A.G., Wong G.Y. et al. Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth // *Am. J. Surg.* – 1986 Oct. – Vol. 152. – p. 345-350.
23. O-charoenrat P., Pillai G., Patel S. et al. Tumor thickness predicts cervical nodal metastases and survival in early oral tongue cancer // *Oral Oncol.* – 2003. – Vol. 39. – p. 386-90.
24. Gonzales-Moles M.A., Esteban F., Rodriguez-Archilla A. et al. Importance of tumour thickness measurement in prognosis of tongue cancer // *Oral Oncol.* – 2002. – Vol. 38. – p. 394-397.
25. Tulenko J., Priore R.L, Hoffmeister F.S. Cancer of the tongue. Comments on surgical treatment // *Am. J. Surg.* – 1966. – Vol. 112. – p. 562-568.
26. Greenberg J.S., El Naggar A.K., Mo V. et al. Disparity in pathologic and clinical lymph node staging in oral tongue carcinoma // *Implications for therapeutic decision making*. – *Cancer*. – 2003. – Vol.98. – p. 508-515.
27. Shingaki S., Takada M., Sasai K. et al. Impact of lymph node metastasis on the pattern of failure and survival in oral carcinomas // *Am. J. Surg.* – 2003. – Vol. 185. – p. 278-84.
28. Woolgar J.A., Rogers S.N., Lowe D. et al. Cervical lymph node metastasis in oral cancer: the importance of even microscopic extracapsular spread // *Oral Oncol.* – 2003. – Vol.39. – p. 130-137.
29. Greenberg J.S., Fowler R., Gomez J. et al. Extent of extracapsular spread. A critical prognosticator in oral tongue cancer // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – p. 1464-1470.
30. Rahima B., Shingaki S., Nagata M. et al. Prognostic significance of perineural invasion in oral and oropharyngeal carcinoma // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* – 2004. – Vol.97. – p. 423-431.
31. National Comprehensive Cancer Network USA. – 2015.  
[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/head-and-neck.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf).
32. European Society for Medical Oncology. – 2015.  
[http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO\\_2010.pdf](http://www.rosoncweb.ru/library/treatment/esmo2010/ESMO_2010.pdf)
33. Mirea D., Grigore R., Safta D. et al. Elective Neck Dissection in patients with stage T1-T2N0 carcinoma of the anterior tongue // *Hippokratia*. – 2014. – Vol.18. – p. 120-124.
34. Alvi A., Johnson J.T. Extracapsular spread in the clinically negative neck N0: implications and outcome //

- Otolaryngol Head Neck Surg. – 1996. – Vol.114. – p. 65–70.
35. Vishnoi J.R., Gupta S., Kumar V. Importance of tumor thickness using intraoral ultrasound in predicting nodal metastasis in early oral cancer presented at 18<sup>th</sup> ECCO – 40<sup>th</sup> ESMO Meeting. 25<sup>th</sup>-29<sup>th</sup> of September 2015. Vienna.
  36. Матякин Е.Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: дисс. На соискание степени доктора медицинских наук: 14.00.14 / Е.Г. Матякин. – М., 1988. – 301 с.
  37. Yamazaki H., Yoshida K., Yoshioka Y. et al. High dose brachytherapy for oral cancer // J. Rad. Res. – 2013. – Vol. 54. – p. 1-17.
  38. Fein D.A., Mendenhall W.M., Parsons J.T. et al. Carcinoma of the oral tongue: A comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery // Head Neck. – 1994. – Vol.16. – P. 358–365.
  39. Harrison L.B., Lee H.J., Pfister D.G. et al. Long term results of primary radiotherapy with/without neck dissection for squamous cell cancer of the base of tongue // Head Neck. – 1998. – Vol.20. – p. 668–673.
  40. Narayanan V, Acharya B, Pradumna Prasad C, Gautam D. Iridium Implantation in T1 and T2 Cancers of Anterior Tongue: Report from B.P. Koirala Memorial Cancer Hospital, Nepal // International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology. – 2012. – Vol.1. – p. 73-77
  41. Pernot M., Hoffstetter S., Peiffert D. et al. Role of interstitial brachytherapy in oral and oropharyngeal carcinoma: reflection of a series of 1344 patients treated at the time of initial presentation // Otolaryngol. Head Neck Surg. – 1996. – Vol. 115. – p. 519-526.
  42. Kumar R., Ghoshal S., Khosla D., Sharma S.C. et al. Biological and Chemical Sciences Neck Failures in Early Node Negative Carcinoma Tongue (T1 T2 N0). An Emphasis on the Importance of Neck Treatment. Research Journal of Pharmaceutical. – 2014. – Vol.5. – P.1515-1524
  43. Parikh HK, Rao RS, Sukhthankar P et al. Surgery in Early Cancer of the Oral Tongue (T1-2). Wide Excision versus Hemiglossectomy // Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. – 1998. – Vol. 50. – P. 349-353.
  44. Лаптев П.И. Комбинированное лечение больных раком губы и органов полости рта с применением локальной СВЧ-гипертермии и CO<sub>2</sub>-лазера, диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук – М., 2004.
  45. Wolfensberger, M, Zbaeren P, Dulguerov P. et al. Surgical treatment of early oral carcinoma-results of a prospective controlled multicenter study // Head & Neck. – 2001. – Vol.23. – p. 525-530.
  46. An S-y, Jung E-J, Lee M. Factors Related to Regional Recurrence in Early Stage Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue // Clinical and Experimental Otorhinolaryngology. – 2008. – Vol.1. – p. 166-170.
  47. Ganly I, Patel S, Shah J. Early Stage Squamous Cell Cancer of the Oral Tongue. Clinicopathologic Features Affecting Outcome.//Cancer. – 2012. – Vol.1. – p. 101-111.
  48. Po Wing Yuen A, Lam KY, Lam LK et al. Prognostic factors of clinically stage I and II oral tongue carcinoma – a comparative study of stage, thickness, shape, growth pattern, invasive front malignancy grading, Martinez-Gimeno score and pathologic features // Head and Neck. – 2002. – Vol.24. – p. 513-520.
  49. Maxwell JH, Ferris RL, Gooding W. et al. Extracapsular Spread in Head and Neck Carcinoma: Impact of Site and Human Papillomavirus Status // Cancer. – 2013. – Vol.15. – P. 3302-3308.
  50. Mohit-Tabatabai MA, Sobel HJ, Rush BF, Mashberg A. Relation of thickness of floor of the mouth stage I and II cancers to regional metastasis // Am. J. Surg. – 1986. – Vol. 152. – p. 351-353.
  51. Любаев В.Л. О тактике хирургического воздействия на регионарных зонах при местнораспространенном раке слизистой оболочки полости рта без регионарных метастазов / В.Л. Любаев // Сб. Опухоли головы и шеи. – М., 1987. – №8. – с. 114-117.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

### ФОЛЛИКУЛЯРНЫЕ ЛИМФОМЫ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

Фолликулярная лимфома – злокачественная В-клеточная опухоль, которую обычно характеризуют:

- медленное прогрессирующее течение;
- умеренная чувствительность к конвенциональной химиотерапии;
- отсутствие возможности 100%-ного излечения;
- высокая опухолевая нагрузка на организм пациента;
- неизбежность наступления рецидива.

Медиана продолжительности жизни больных ФЛ составляет приблизительно 8-10 лет. Несмотря на существующее разнообразие терапевтических подходов и применение таргетных препаратов, этот показатель остаётся неизменным на протяжении последних десятилетий, при этом 10-15 % больных ФЛ обречены на гибель в течение первых 1,5-2 лет после установления диагноза на фоне быстрого прогрессирования и рефрактерного течения ФЛ.

Диагностика фолликулярных лимфом имеет ряд особенностей, терапия фолликулярных лимфом требует тщательности и последовательности и нуждается в стратификации, прогноз заболевания во многом зависит от особенностей опухоли.

Ниже, в разделе «Клинические исследования», журнал «Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина» представляет ряд статей, посвященных этим проблемам, а далее, в разделе «Клинические случаи» – пример терапии такого сложного пациента с применением всего арсенала современных методов диагностики и лечения.

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор – академик М.И. Давыдов). Все больные проходили обследование амбулаторно/стационарно и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (заведующий – профессор Е.А. Османов).

Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика фолликулярной лимфомы проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека (заведующий – профессор А.И. Карселадзе).

В нашем исследовании средний возраст больных составил 56 лет (23÷ 85). Больные старше 60 лет составили 34 % (76 больных), моложе 60 лет – 66 % (147 больных).

Диагноз «фолликулярная лимфома» во всех случаях верифицирован иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала из первичной опухоли. по результатам гистологического исследования опухолевой ткани с обязательным исследованием экспрессии CD20 в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 года.

Для установления иммуноморфологического варианта лимфомы больным применяли иммуногистохимическое (иммуноферментное) окрашивание биоптата опухоли по парафиновым блокам в отделе патологической анатомии опухолей человека и/или иммунофенотипирование клеток экстрамедуллярной опухоли методом иммунофлуоресцентного окрашивания свежемороженых (криостатных) срезов в лаборатории иммунологии гемопоза (заведующий – проф. Н.Н. Тупицын).

Во всех случаях диагноз ФЛ мы устанавливали в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 года.

Амбулаторное обследование пациенты проходили по кабинету онкогематолога, (зав. диагностическим отделением А.Г. Маргарян) в поликлинике РОНЦ.

Всем пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний.

Для установления степени распространения опухолевого процесса использована классификация, принятая в Ann-Arbor (1971).

В нашем Центре идут дальнейшие исследования.

*Заместитель главного редактора журнала «Вестник РОНЦ»  
д.м.н. проф. В.Ю. Сельчук*



Фалалеева Н.А.

## ФОЛЛИКУРЯНЫЕ ЛИМФОМЫ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

### I. ФОЛЛИКУЛЯРНАЯ ЛИМФОМА: ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СРОКА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ

ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

#### Контактная информация:

Фалалеева Наталья Александровна – старший научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина»

Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24 ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, НИИ клинической онкологии, отделение химиотерапии гемобластозов; тел: 8-499-324-28-64

E-mail: [falaleeva-n@mail.ru](mailto:falaleeva-n@mail.ru)

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

#### Резюме

У 223 больных фолликулярной лимфомой изучено прогностическое влияние клинических и лабораторных параметров, составляющих FLIPI, на показатели общей выживаемости и сроки жизни пациентов.

Достоверно ухудшают прогноз: возраст старше 60 лет ( $p=0,001$ ), не оказывая влияния на показатели выживаемости без прогрессирования; повышенный уровень ЛДГ ( $p=0,001$ ); уровень гемоглобина ниже 120 г/л в дебюте заболевания ( $p=0,001$ ).

Кроме того, отмечено отрицательное влияние на прогноз наличия более четырех зон пораженных лимфатических узлов, но только для больных ФЛ со сроками жизни не менее 60 мес. Благоприятное течение ФЛ отмечено у больных с I стадией ФЛ и у больных со II стадией ФЛ при отсутствии исходного поражения лимфатических узлов (размер более 6 см).

При анализе общей выживаемости в группах риска в соответствии с критериями FLIPI прогностически неблагоприятной следует считать лишь группу пациентов, имеющих 3 и более фактора плохого прогноза (группа высокого риска). Сроки жизни больных, относящихся к группам низкого и промежуточного риска, достоверно не различались. Увеличение процентного содержания лимфоцитов в миелограмме (как косвенный признак вовлечения костного мозга) положительно коррелирует с установлением поражения гистологически по трепанобиоптатам костного мозга. Увеличенный процент лимфоцитов костного мозга явился фактором благоприятного прогноза у больных фолликулярной лимфомой.

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, факторы прогноза.

N.A.Falaleeva

## FOLLIKURYANYE LYMPHOMA: SOME ASPECTS OF THE PROBLEM

### I. FOLLICULAR LYMPHOMA: CLINICAL PROGNOSTIC FACTORS

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow

#### Resume

Prognostic factors listed in FLIPI were studied in 223 patients with follicular lymphoma.

Age over 60 significantly worsened prognosis according to overall survival but not to progression free survival. Unfavorable prognostic factors were: elevated levels of LDH ( $p=0,001$ ) and Hemoglobin lower than 120 g/l ( $p=0,001$ ).

More than 4 zones of involved lymph nodes negatively influenced prognosis only in periods of observation over than 60 months. Favorable prognosis noted in patients with stage I follicular lymphoma.

In stage II favorable prognosis noted only in cases without bulky disease. Comparing prognostic groups with low, intermediate and high risk only the high risk group was prognostically unfavorable. Elevation of lymphocyte levels in myelogram (as an indirect signs of bone marrow involvement) correlates with histological signs of involvement. Elevated percentage of lymphocytes in bone marrow defined prognostically favorable group in follicular lymphoma patients.

**Key words:** follicular lymphoma, prognosis.

#### Введение

Фолликулярная лимфома – злокачественная В-клеточная опухоль, которую обычно характеризуют:

- медленное прогрессирующее течение;
- умеренная чувствительность к конвенциональной химиотерапии;
- отсутствие возможности 100% излечения;

- неизбежность наступления рецидива.

Медиана продолжительности жизни больных ФЛ составляет приблизительно 8-10 лет [1]. Несмотря на существующее разнообразие терапевтических подходов и применение таргетных препаратов, этот показатель остаётся неизменным на протяжении последних десятилетий, при этом 10-15 % больных ФЛ обречены на гибель в течение первых 1,5-2 лет после установления диагноза на фоне быстрого прогрессирования и рефрактерного течения ФЛ [2].

В 2004 году опубликованы результаты крупного международного исследования, посвященного влиянию исходных клинических и лабораторных параметров на течение заболевания и сроки жизни пациентов. Из 12 параметров выделены 5, которые имели самостоятельное прогностическое значение:

- возраст старше 60 лет,
- уровень гемоглобина крови ниже 120 грамм на литр,
- повышение уровня лактатдегидрогеназы,
- III-IV стадии заболевания в соответствии с классификацией Ann Arbor (1971),
- наличие более четырех зон специфического нодального поражения [3].

Эти исходные признаки составили основу международного прогностического индекса фолликулярной лимфомы FLIPI.

Группы риска раннего прогрессирования сформированы в зависимости от числа исходных неблагоприятных факторов прогноза:

- низкий риск (0-1 фактор);
- промежуточный риск (2 фактора);
- высокий риск (3 и более факторов).

Оказалось, что ожидаемые сроки жизни больных в различных прогностических группах, выделенных в соответствии с критериями FLIPI, достоверно различны. Так, в группе низкого риска к 10 годам наблюдения останутся живы 71% больных, в то время как в группе высокого риска – лишь 36%. Таким образом, с помощью прогностической модели FLIPI проанализирована общая выживаемость больных – параметр, который при индолентных лимфомах в ряде случаев является независимым от противоопухолевого лечения.

В настоящее время в клинической практике применимы две прогностические модели – FLIPI и FLIPI-2. Относительно новый международный прогностический индекс FLIPI-2 протестирован у 832 больных ФЛ. Самостоятельное прогностическое влияние на выживаемости без прогрессирования имели:

- возраст старше 60 лет,
- поражение костного мозга,
- уровень гемоглобина менее 120 грамм на литр,
- уровень  $\beta_2$ -микроглобулина выше нормы,
- максимальные измеряемые размеры пораженного лимфатического узла более 6 см [1].

Появление FLIPI-2 во многом обусловлено потребностями клиники.

Клинико-лабораторные признаки, составляющие данную прогностическую модель, косвенно учитывают опухолевую нагрузку, показатель, определение которого является наиболее важным фактором, влияющим на выбор терапии при ФЛ [4; 5].

Однако разработанные специально для фолликулярной лимфомы FLIPI и FLIPI-2 недостаточно отражают вариабельность течения заболевания, далеко не в полной мере характеризуют прогноз. Кроме того, существует целый ряд клинических, морфологических, гематологических и иммунологических факторов, прогностическая роль которых пока неясна. В том числе, представляется интересным проанализировать

- влияние поражения костного мозга в дебюте заболевания на непосредственные результаты лечения;
- показатели выживаемости без прогрессирования;
- сроки жизни больных.

Поражение костного мозга входит в состав FLIPI-2 как фактор, отрицательно влияющий на сроки выживаемости без прогрессирования [1]. Литературные данные о прогностическом влиянии поражения костного мозга на продолжительность жизни больных ФЛ неоднозначны и противоречивы [6; 7].

### Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России (директор – академик М.И. Давыдов). Все больные проходили обследование амбулаторно/стационарно и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России (заведующий – профессор Е.А. Османов).

Проведен анализ влияния некоторых клинических и лабораторных характеристик у 223 больных ФЛ на ОВ. Диагноз «фолликулярная лимфома» во всех случаях верифицирован иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала из первичной опухоли.

Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика фолликулярной лимфомы проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека (заведующий – профессор А.И. Карселадзе) по результатам гистологического исследования опухолевой ткани с обязательным исследованием экспрессии CD20 в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 года [8].

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включающее современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний. Для установления степени распространения опухолевого процесса использована классификация, принятая в Ann-Arbor (1971).

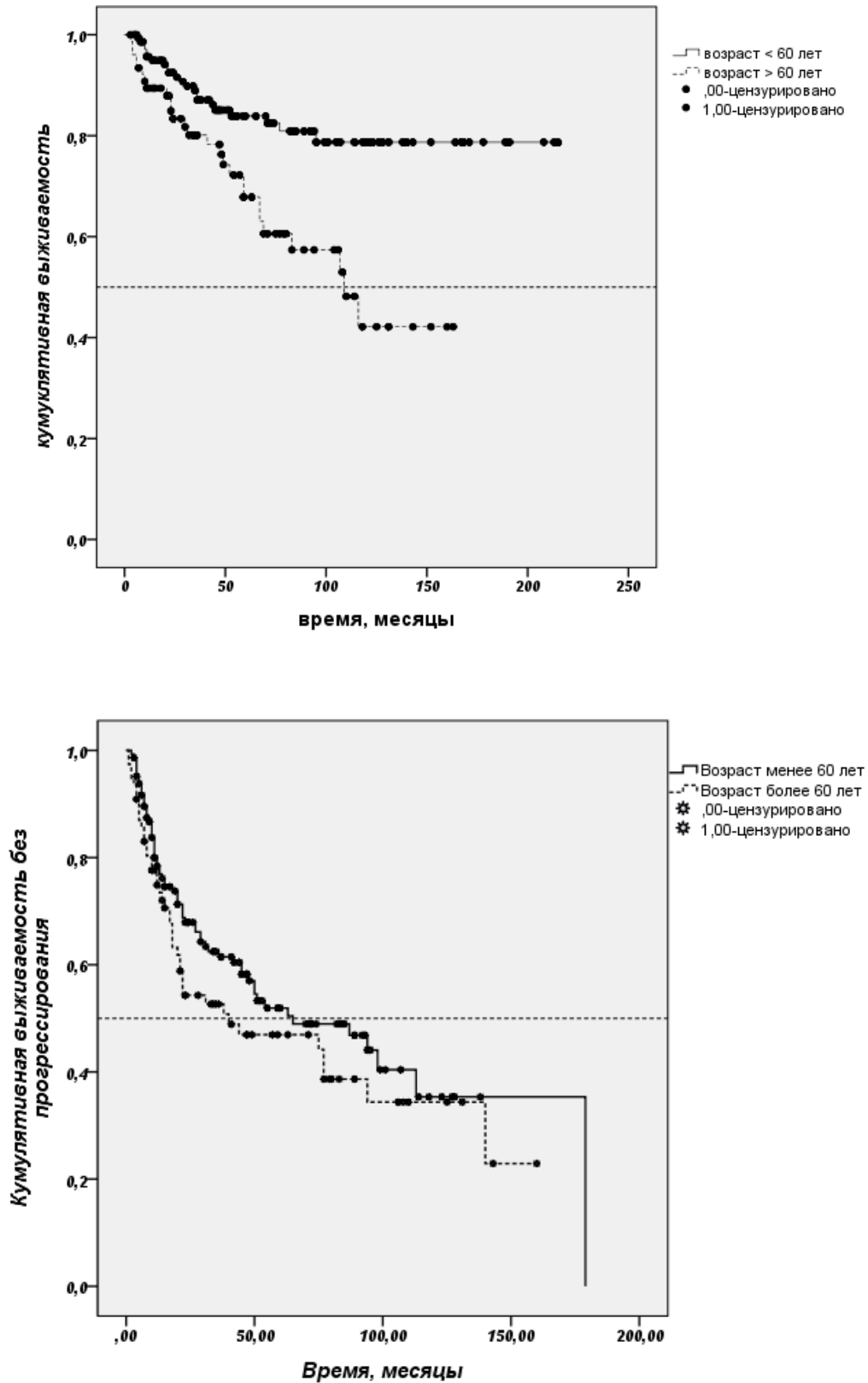


Рис. 1. Выживаемость больных ФЛ.

А: Общая выживаемость в зависимости от возраста.

Б: Выживаемость без прогрессирования в зависимости от возраста.

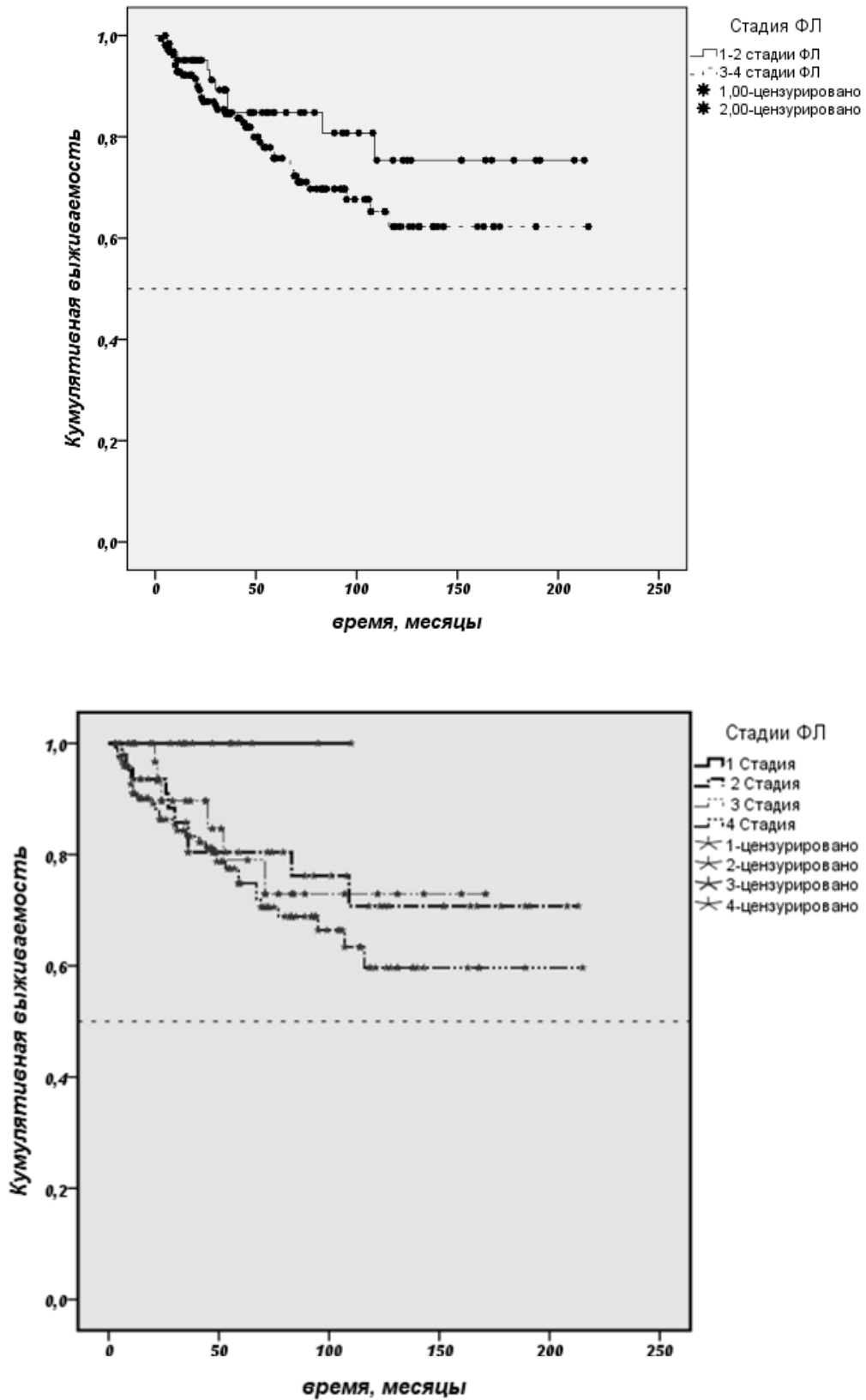


Рис. 2. Выживаемость больных ФЛ.

А: Общая выживаемость больных в зависимости от стадии распространения ФЛ – I-II против III-IV.

Б: Общая выживаемость больных в зависимости от стадии распространения ФЛ; I-II–III–IV.

**Статистический анализ** общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования произведены по методике Kaplan-Meier (1956).

**Статистическая обработка результатов** исследования проведены с использованием программы SPSS 16.0 for Windows.

### Результаты и обсуждение

Проанализировано влияние на отдаленные результаты лечения клинических и лабораторных факторов, традиционно используемых в прогностических системах, разработанных для ФЛ.

#### Возраст больных

Возраст больного является, пожалуй, одним из самых изученных факторов прогноза при всех иммуноморфологических вариантах лимфом (при ФЛ в том числе). Это вполне объяснимо – состояние пациента старше 60 лет, как правило, отягощено сопутствующими заболеваниями, часто усугубляющими течение лимфомы: с одной стороны, в ряде случаев наличие той или иной интеркуррентной соматической патологии является препятствием для назначения определенных методов лечения, возможно, более эффективных в данной клинической ситуации. Известно, что ФЛ встречается преимущественно у взрослых, средний возраст дебюта заболевших составляет 60 лет [9].

В нашем исследовании средний возраст больных составил 56 лет (23÷85). Больные старше 60 лет составили 34 % (76 больных), моложе 60 лет – 66 % (147 больных).

Данные (рис. 1), полученные при анализе общей выживаемости 223 больных ФЛ, в полной мере подтверждают отрицательное влияние возраста старше 60 лет на сроки жизни больных. (рис. 1А). Так, медиана продолжительности жизни в группе больных старше 60 лет составила 110 мес., в группе больных моложе 60 лет медиана не достигнута ( $p=0,001$ ).

Следует отметить, что различия в выживаемости становятся наиболее существенными спустя 4 года после установления диагноза. А в течение первых 4 лет кривые общей выживаемости расходятся незначительно.

Однако мы сочли некорректным сравнение общей выживаемости в группах больных с заведомо очевидной разницей в сроках ожидаемой продолжительности жизни.

Поэтому мы проанализировали показатель, не связанный с биологическим возрастом больного – выживаемость без прогрессирования. При анализе кривых в группах больных достоверного различия не получено –  $p=0,191$  (рис. 1Б).

#### Стадия заболевания

Степень распространения лимфомы на момент установления диагноза до недавнего времени считалась одним из ведущих факторов прогноза и напрямую влияла на выбор лечебной тактики. Больные с распространенными стадиями заболева-

ния – III и IV – традиционно были отнесены к группам неблагоприятного прогноза. Продвинутые стадии неходжкинских лимфом и сейчас входят в качестве факторов плохого прогноза в большинство существующих прогностических моделей.

Однако начиная с 1997 года стали появляться публикации, в которых в качестве неблагоприятного фактора прогноза предлагалось определять не стадию распространения ФЛ, а так называемую опухолевую нагрузку – «*tumor burden*» [10]. В настоящее время эта точка зрения принята во всем мире, следствием чего явилось создание прогностической модели FLIPI-2, где стадия ФЛ более не является прогностическим фактором. Определение опухолевой нагрузки базируется на определении ряда клинических и лабораторных параметров, отражающих как непосредственно размеры опухолевых масс, так и признаки, косвенно указывающие на биологическую активность лимфомы [4; 5].

В нашем исследовании I стадия распространения ФЛ установлена у 15 из 223 больных, II – у 49 больных, III и IV – у 34 и 125 пациентов соответственно. Таким образом, распространенные стадии ФЛ отмечены у большинства пациентов – у 159. Кривые (рис. 2) общей выживаемости больных ФЛ представлены на рис. 2А. Как видно из него, предполагаемые сроки жизни пациентов, в дебюте заболевания которых были установлены начальные, I; II, стадии ФЛ, несколько лучше, чем у пациентов с распространенными – III и IV – стадиями лимфомы. Различие статистически недостоверно ( $p=0,171$ ).

Мы проанализировали этот же показатель для каждой стадии лимфомы в отдельности. При анализе общей выживаемости в этом случае обращает внимание, что расчётные кривые, отражающие сроки жизни больных ФЛ, у которых на момент установления диагноза установлены II, III и IV стадии распространения опухоли, практически совпали (рис. 2 Б). Иными словами, пациенты со II стадией ФЛ в дебюте заболевания имеют показатели ОВ, похожие на таковые у пациентов с продвинутыми – III; IV – стадиями. Лишь немногочисленные больные с установленной I стадией ФЛ имеют лучшие показатели общей выживаемости. Из-за малого их числа различие недостоверно ( $p=0,212$ ).

Таким образом, в настоящем исследовании стадия как самостоятельный прогностический фактор не работает. Предметом нашего изучения являются клинические характеристики больных с I и II стадиями ФЛ.

Так, например, среди 49 лиц с установленной второй стадией ФЛ у 18 (37%) пациентов в дебюте заболевания выявлялись пораженные лимфоузлы размерами более 6 см, что в соответствии с FLIPI-2 относится к факторам неблагоприятного прогноза.

При анализе общей выживаемости сроки жизни в группах больных ФЛ, имеющих II стадию лимфомы, в зависимости от наличия/отсутствия этого признака, достоверно различались,  $p=0,006$  (рис. 3).

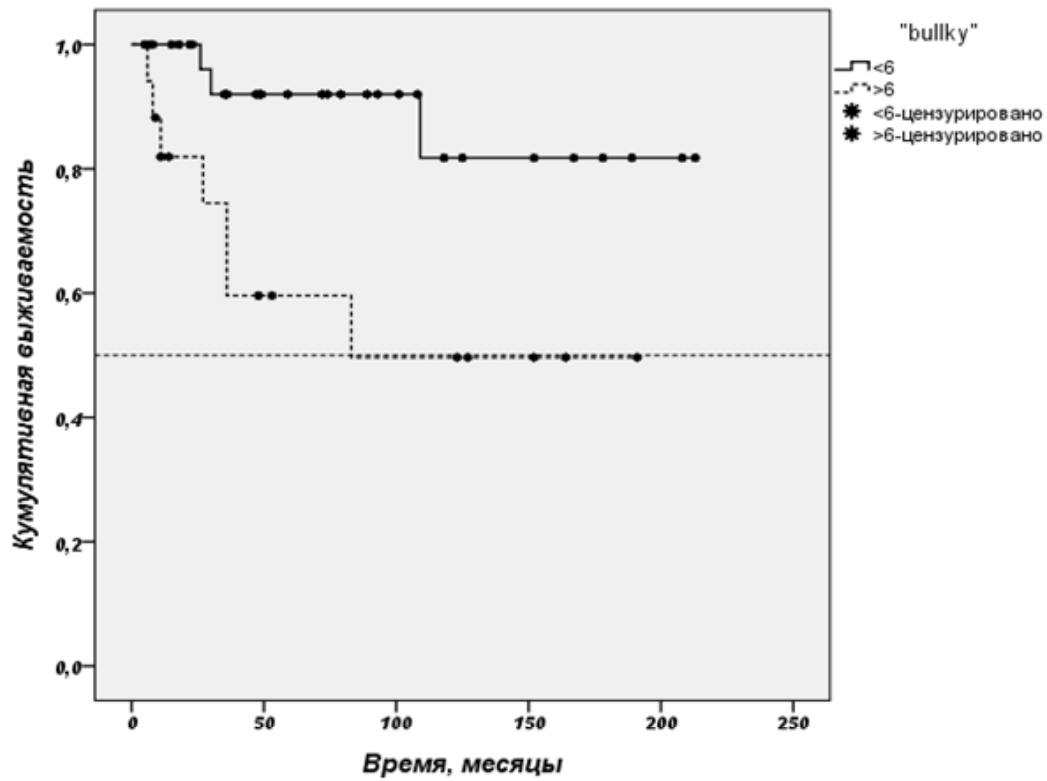


Рис. 3. Общая выживаемость больных ФЛ со II стадией в зависимости от наличия пораженных лимфоузлов размерами более 6 см.

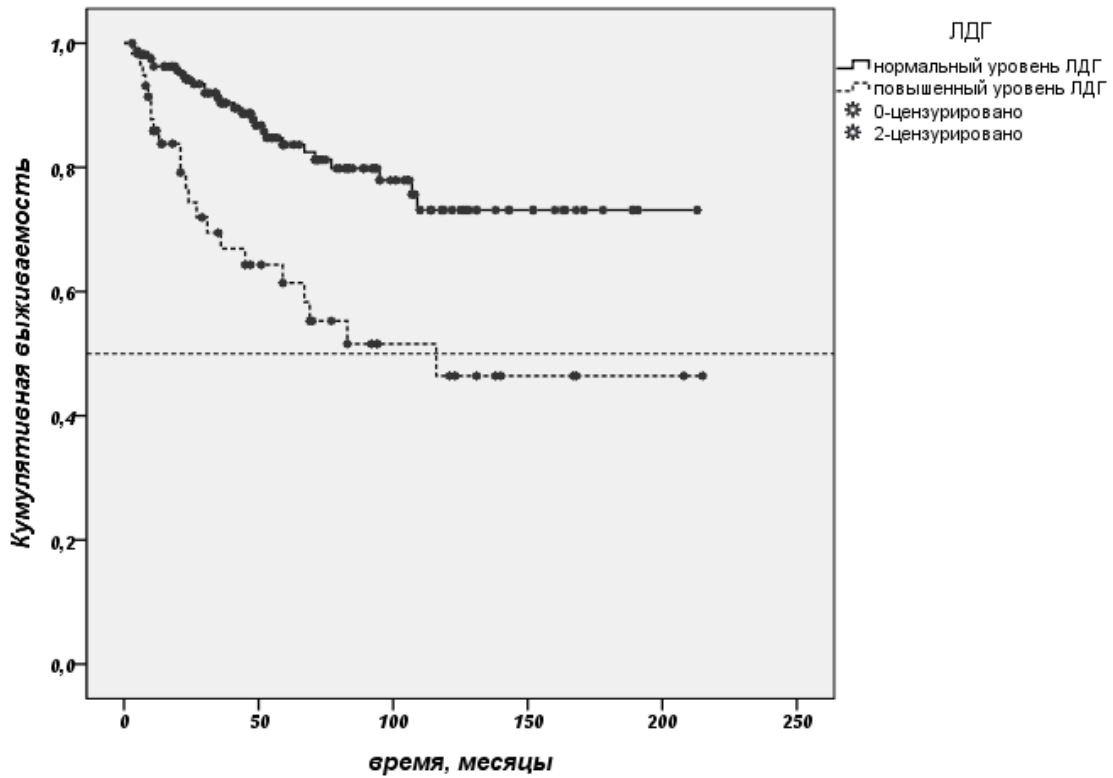


Рис. 4. Общая выживаемость больных в зависимости от уровня ЛДГ

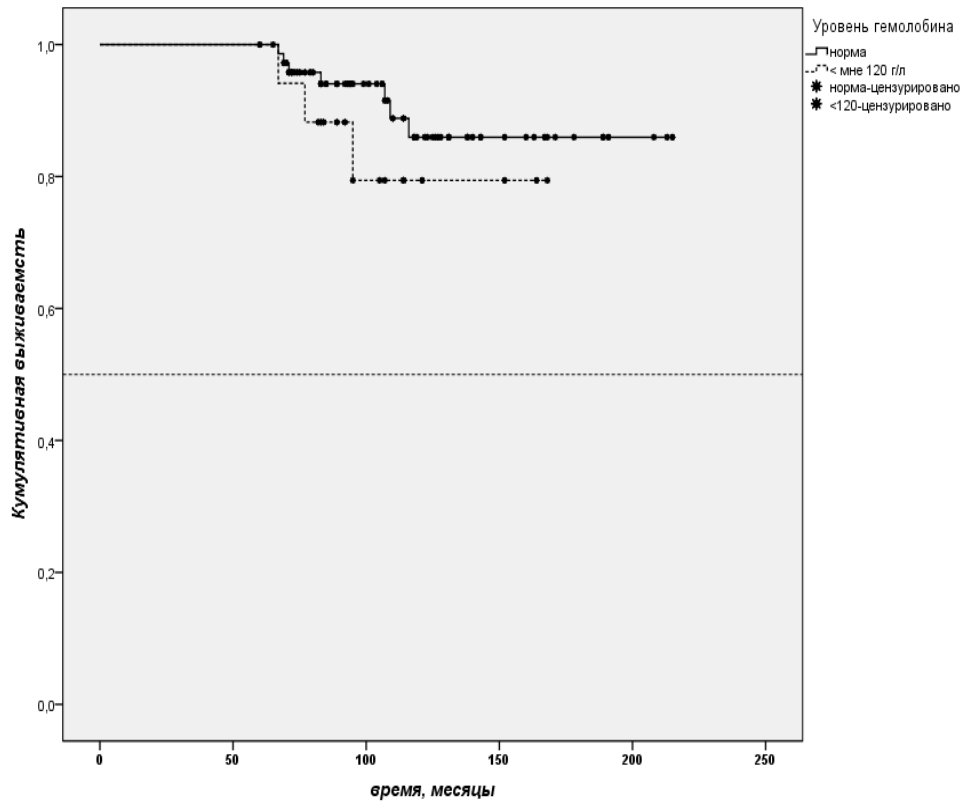
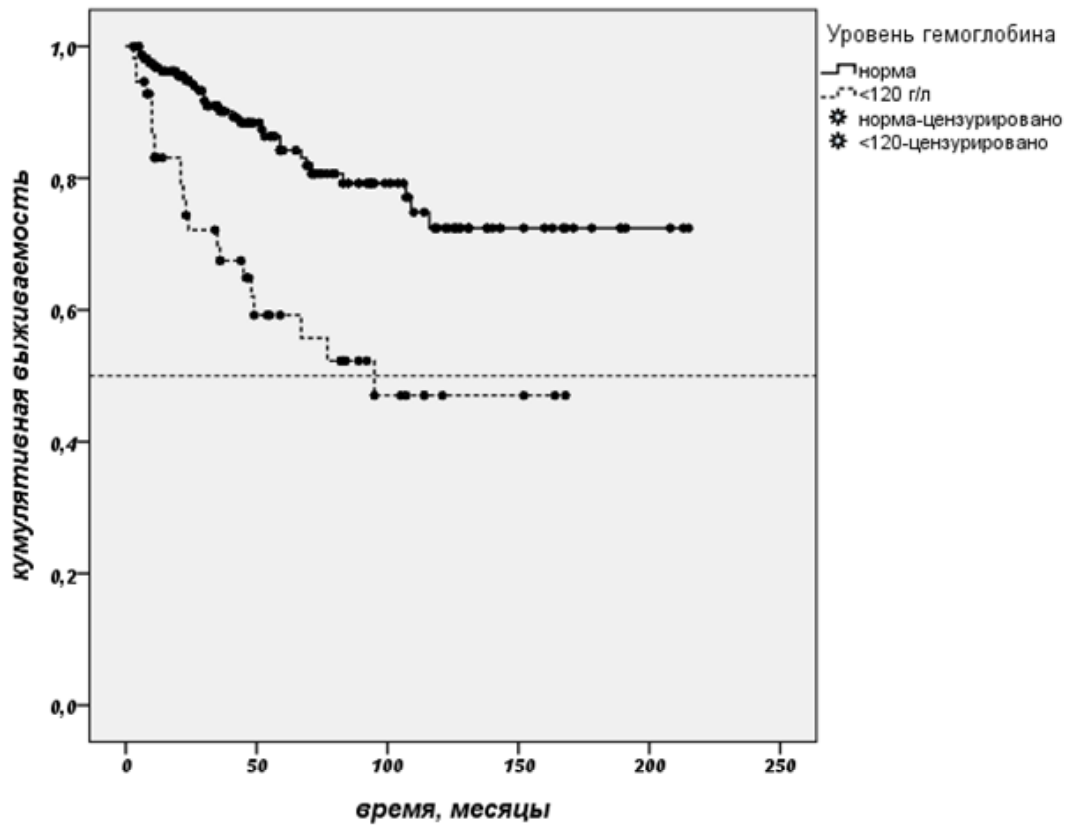
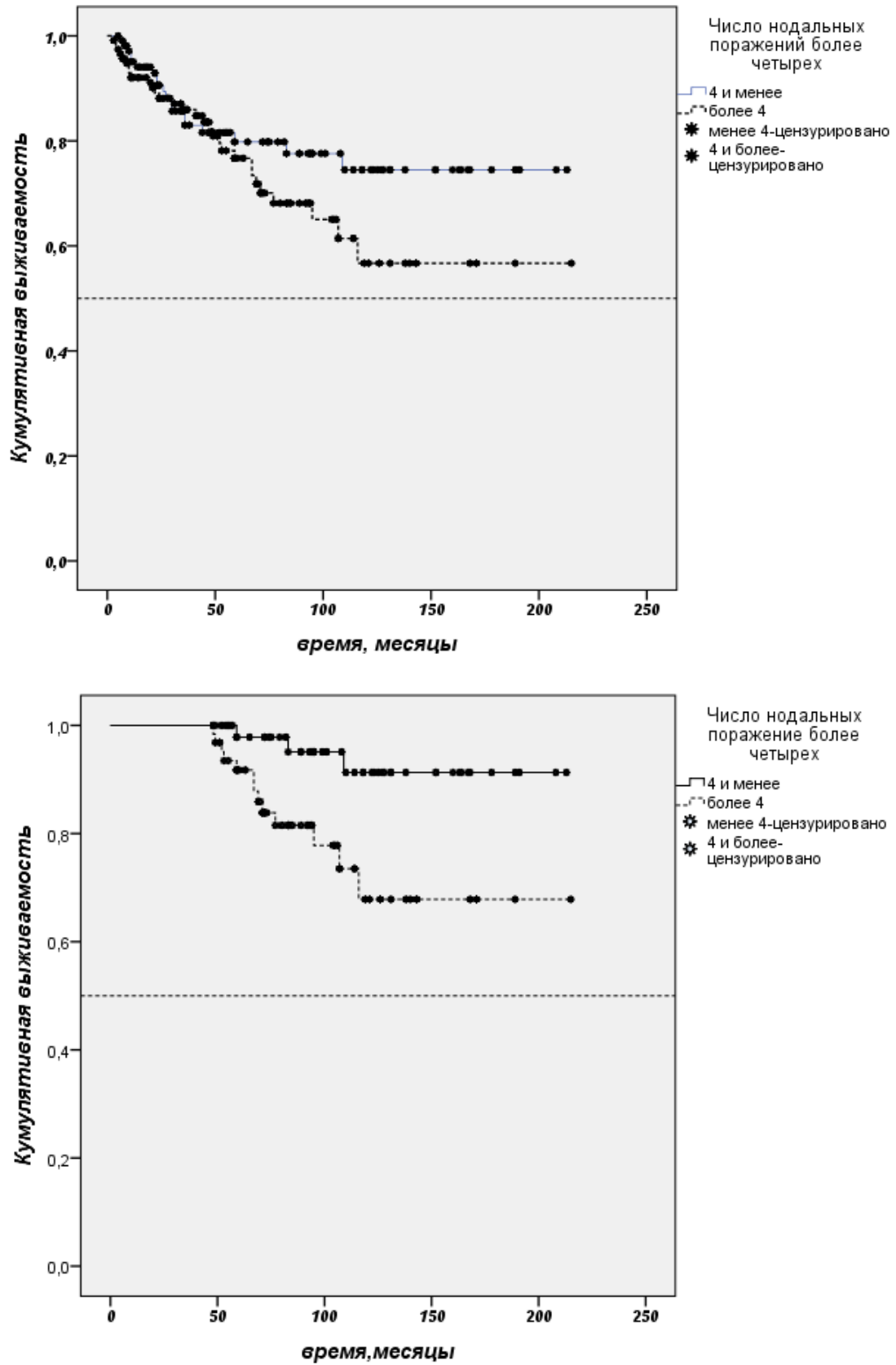


Рис. 5. Уровень гемоглобина и его влияние на прогноз.

А: Общая выживаемость больных в зависимости от исходного уровня гемоглобина.

Б: Общая выживаемость больных в зависимости от исходного уровня гемоглобина в сроки от 48-220 мес.



**Рис. 6.** Общая выживаемость больных в зависимости от числа зон нодального поражения (первые годы болезни).  
 А: Влияние числа зон пораженных лимфоузлов на сроки жизни больных ФЛ  
 Б: Влияние числа зон пораженных лимфоузлов на сроки жизни больных ФЛ (общая выживаемость) при наблюдении в период 48–220 мес.



### **Лактатдегидрогеназа**

Лактатдегидрогеназа – фермент, который участвует в процессе окисления глюкозы и образования молочной кислоты. При всех лимфопролиферативных заболеваниях показатель ЛДГ, как правило, отражает уровень биологической активности опухоли [10], поэтому входит в качестве самостоятельного фактора практически во все прогностические модели. В нашем исследовании влияние уровня ЛДГ на сроки жизни оценено у 223 больных, из них у 59 уровень ЛДГ был повышен. Достоверно лучшими оказались показатели общей выживаемости у больных с нормальным уровнем фермента –  $p=0,000$  (рис. 4).

### **Уровень гемоглобина**

Уровень гемоглобина крови на момент установления диагноза ФЛ является самостоятельным фактором прогноза, который обозначен как в FLIPI, так и в FLIPI-2.

В нашем исследовании анализ проведен у 222 больных ФЛ (рис. 5). У 165 из них уровень гемоглобина составил 120 грамм на литр и более, у 57 этот показатель был ниже 120. При построении кривой выживаемости, показатели сроков жизни больных ФЛ со снижением уровня гемоглобина в дебюте заболевания оказались значительно хуже, по сравнению с группой больных без снижения уровня гемоглобина (рис. 5А). Различия достоверно ( $p=0,001$ ).

Однако кривые расходятся лишь в первые 4-5 лет заболевания, далее идут параллельно. Возможно предположить, что отрицательное прогностическое влияние низкого уровня гемоглобина крови проявляется только в течении первых пяти лет от начала заболевания.

По нашим данным, у больных, проживших более 5 лет, отрицательное влияние низкого уровня гемоглобина нивелируется, разница становится недостоверной –  $p=0,317$  (рис. 5Б).

### **Более четырех зон нодального поражения**

Более четырех зон нодального поражения или более, чем четыре группы лимфатических узлов с признаками лимфомного поражения – этот признак впервые выделен в качестве фактора прогноза на основании международного исследования, данные которого опубликованы в 2004 году, и является частью прогностической модели FLIPI [3].

Однако данные о прогностическом влиянии этого фактора на продолжительность жизни больных весьма разноречивы.

В ряде работ авторы указывают на отсутствие влияния показателя наличия более четырех зон специфического нодального поражения на ОВ [11].

Влияние его на отдаленные результаты лечения (рис. 6) проанализированы в настоящем исследовании у 223 больных ФЛ. Примерно у половины больных (117 человек, 52%) из 223 на момент диагностики ФЛ обнаружены поражённые лимфатические узлы более чем в четырёх зонах. Следует отметить, что в первые четыре года обе кривые об-

щей выживаемости идут параллельно, достоверных различий не выявлено –  $p=0,176$  (рис. 6А). Однако после четырех лет наблюдения кривые расходятся и отрицательное влияние наличия более четырёх зон нодального поражения становится очевидным и достоверным –  $p=0,009$  (рис. 6Б).

### **FLIPI (ФЛИПИ)**

Обозначенные выше факторы вместе составляют прогностическую модель FLIPI. В зависимости от числа исходных неблагоприятных факторов прогноза выделяют группы риска:

- низкий (0-1 фактор),
- промежуточный (2 фактора),
- высокий (3 и более факторов).

FLIPI применен у 223 больных ФЛ: в группу низкого риска отнесены 76 (34%) больных ФЛ, в группу промежуточного риска – 69 (31%) больных, в группу высокого риска вошли 78 (35%) пациентов. По нашим данным (рис. 7) достоверно худшие показатели общей выживаемости отмечены у больных из группы высокого риска ( $p=0,000$ ). Сроки жизни больных ФЛ, отнесенных к группам низкого и промежуточного риска, оказались сопоставимыми. Причем показатели общей выживаемости в этих двух группах идентичны опубликованным данным большинства подобных исследований у больных ФЛ, отнесенных к группе низкого риска [1; 3]. Иными словами, показатели ожидаемой продолжительности жизни больных ФЛ, составляющих в соответствии с критериями FLIPI группу промежуточного риска, по данным настоящего исследования, оказались значительно лучше.

Аналогичные данные были опубликованы в 2010 г. *A. Canovas et al.* [11], что лишь дополнительно подтверждает несовершенство современных прогностических систем и необходимость разработки новых.

### **Поражение костного мозга**

Поражение костного мозга наблюдается по данным разных авторов у 40-70% больных фолликулярной лимфомой [12; 13].

Поражение костного мозга свидетельствует о IV стадии заболевания, однако, несмотря на это, данный признак отсутствовал, как прогностически неблагоприятный, в индексе FLIPI и включен в схемы прогноза относительно недавно – FLIPI-2.

Основными методами установления поражения костного мозга при фолликулярной лимфоме являются морфологические методы – гистологическое исследование трепанобиоптатов костного мозга и гемоцитологическое исследование аспирата костного мозга (миелограмма). Методами верификации специфического лимфомного поражения являются иммуногистохимия, проточная цитометрия и ПЦР-анализ.

Параллельное гистологическое и гемоцитологическое исследование костного мозга проведено у 261 больного. Результаты 2 методов высоко коррелировали между собой, по таблицам сопряженности признаков,  $p=0,008$ .

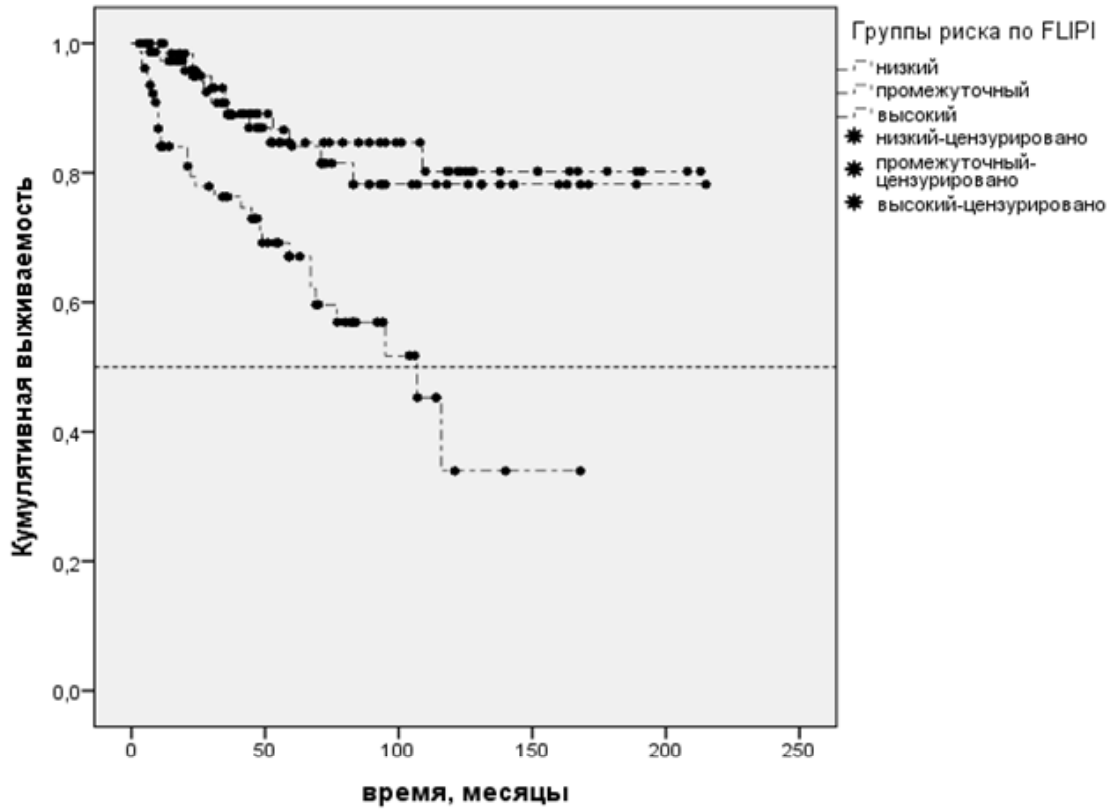


Рис. 7. Общая выживаемость больных ФЛ в группах низкого, промежуточного и высокого риска по FLIP1.

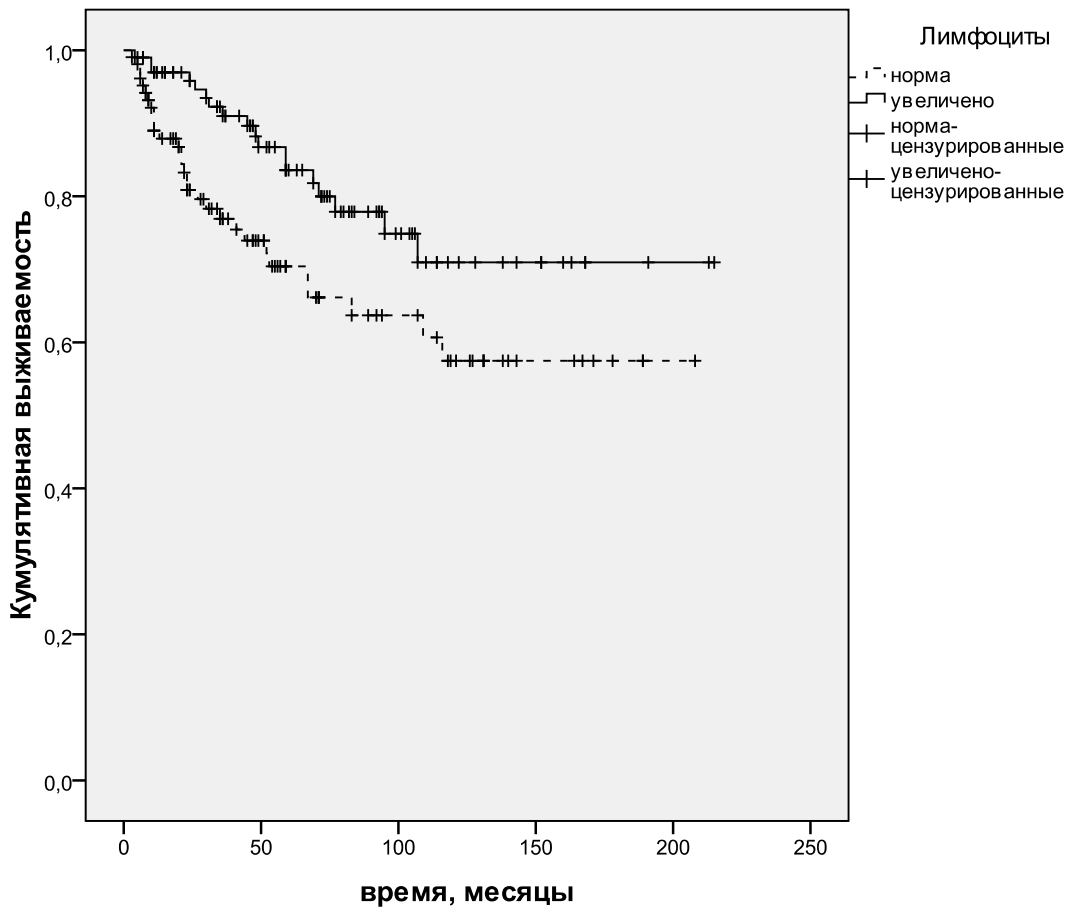


Рис. 8. Выживаемость больных ФЛ в зависимости от содержания лимфоцитов в миелограмме (нормальное/увеличено).

В случаях поражения костного мозга по данным гистологического исследования увеличение процента лимфоцитов в нем отмечено в 58 % случаев. По нашим данным в 85 % случаев обнаружения пролимфоцитов отмечено увеличение процента лимфоцитов в миелограмме и лишь в 15 % (4 больных) случаев наличия пролимфоцитов уровни лимфоцитов были нормальными, признаки достоверно взаимосвязаны,  $p=0,000$ .

Анализ взаимосвязи выживаемости больных ФЛ с увеличением процента лимфоцитов в костном мозге дал неожиданные результаты. Больные с увеличенными количеством лимфоцитов имели лучшие показатели выживаемости, чем больные с нормальным содержанием лимфоцитов в миелограмме,  $p$  (лог-ранк) = 0,02, рис. 8.

Эти данные однозначно свидетельствуют, что при увеличенном проценте лимфоцитов в костном мозге больных ФЛ необходимо использовать дополнительные методы верификации специфического поражения, например, гистологические, так как совпадение результатов этих методов наблюдается лишь в 58 % случаев.

В целом, полученные нами данные относительно прогностических факторов при ФЛ свидетельствуют о том, что не все признаки, перечисленные в индексах FLIPI и FLIPI-2, играют роль в прогнозе ФЛ при использовании современных лечебных схем. Так, возраст больных не является неблагоприятным фактором при анализе выживаемости без прогрессирования. При анализе второй стадии ФЛ важно учитывать наличие массивных опухлевых конгломератов ("bulky", >6 см).

Современные протоколы лечения позволили существенно улучшить прогноз в группе промежуточного риска по FLIPI. Результаты лечения больных этой группы по нашим данным неотличимы от таковых у больных группы низкого риска.

Важно также отметить, что часть прогностических факторов реализуется непосредственно, начиная с периода диагностики, другие – спустя 4-5 лет от начала лечения. Наиболее сложным и неоднозначным в настоящее время является анализ данных по костному мозгу для установления специфического вовлечения которого и оценки этого фактора в прогнозе требуются дополнительные исследования.

#### Литература

1. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project // *J. Clin. Oncology.* – 2009. – Vol.27 – p. 4555-4562.
2. Murakami S., Kato H., Higuchi Y. et al. Prediction of high risk for death in patients with follicular lymphoma receiving rituximab plus cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in first-line chemotherapy // *J. Ann. Hematol.* – 2016 – Vol. 95(8) – p.1259-1269.
3. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. // *J. Blood* – 2004 – Vol.104 – p. 1258-1265.
4. Brice P., Bastion Y., Lepage E. et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte // *J. Clin. Oncol.* – 1997 – Vol. 15 (3) – p. 1110-1117.
5. Ardeshtna K.M., Smith P., Norton A. et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomised controlled trial // *J. Lancet* – 2003 – Vol. 362(9383) – p. 516-522.
6. Cameron D.A., Leonard R.C., Mao J.H., Prescott R.J. Identification of prognostic groups in follicular lymphoma. The Scotland and Newcastle Lymphoma Group Therapy Working Party // *J. Leuk. Lymphoma* – 1993 – Vol. 10(1-2) – p. 89-99.
7. Federico M., Vitolo U., Zinzani P.L. et al. Prognosis of follicular lymphoma: a predictive model based on a retrospective analysis of 987 cases. Intergruppo Italiano Linfomi // *J. Blood* – 2000 – Vol. 95 (3) – 783-789.
8. Swerdlow S.H., Campo E. Harris N.L. et al. (Eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. – WHO Press. – 2008 – 439.
9. Junlén H.R., Peterson S., Kimby E. et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study // *Leukemia* – 2015 – Vol. 29(3) – p. 668-676.
10. Fasola G., Fanin R., Gherlinzoni F. et al. Serum LDH concentration in non-Hodgkin's lymphomas. Relationship to histologic type, tumor mass, and presentation features // *J. Acta Haematol.* – 1984 – Vol.72 (4) – p. 231-238.
11. Cánovas A., Alonso J.J., Barreiro G., Aguirre C. et al. Prognostic factors in follicular lymphoma: the importance of beta-2 microglobulin // *J. Tumori* – 2010- Vol. 96(1) – p.117-121.
12. Chan W.C., Armitagw J.O., Gascoyne R. et al. /A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. // *Blood.* – 1997. – V. 89. –P. 3909-3918.
13. Canioni D., Brice P., Lepage E. et al. / Bone marrow histological patterns can predict survival of patients with grade 1 or 2 follicular lymphoma: a study from the groupe d'Etude des lymphomes folliculaires. // *Br. J. Haematol.* – 2004. –V.126. –P. 364-371.

*Н.А. Фалалеева, А.В. Моженкова, Е.А. Османов, Н.В. Кокосадзе, Н.Н.Тупицын*

## II. ОСОБЕННОСТИ ЭРИТРОПОЭЗА БОЛЬНЫХ Фолликулярной Лимфомой

### Резюме

У 263 пациентов, страдающих фолликулярной лимфомой, на основании детального анализа миелограмм, полученных при диагностике заболевания, оценены показатели эритропоэза. Среднее содержание эритрокариоцитов не отличалось от нормы. Отмечено снижение числа базофильных и полихроматофильных нормобластов у большинства пациентов, а также увеличение процентного содержания оксифильных нормобластов в 73,8 % случаев. При нормальном содержании оксифильных форм эритроидный росток составил  $9,3 \pm 0,5$  % ( $n=68$ ), при повышенном –  $22,8 \pm 0,6$  % ( $n=194$ ),  $p=0,000$ . В группе пациентов с повышенным уровнем оксифильных нормобластов отмечены более высокие уровни гемоглобина:  $132,9 \pm 1,3$  ( $n=187$ ) и  $124,3 \pm 3,1$  ( $n=68$ ),  $p=0,002$ . Максимальная частота повышения числа оксифильных нормобластов отмечена при нормальном содержании лимфоцитов костного мозга. В случаях отсутствия поражения костного мозга по данным гистологического исследования частота повышения процента оксифильных нормобластов составила 78,5 %, при наличии поражения – лишь 67 %,  $p=0,043$ .

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, эритропоэз.

*N.A.Falaleeva, A.V.Mozhenkova, E.A. Osmanov, N.V. Kokosadze, N.N.Tupitsyn*

## II. ERYTHROPOIESIS PECULIARITIES IN FOLLICULAR LYMPHOMA PATIENTS

### Resume

Erythropoiesis at diagnosis was studied in 263 follicular lymphoma patients. Mean number of erythrocytes was in the normal range. Most evident difference from norm in follicular lymphoma patients was the elevation of oxyphilic normoblasts in 73,8% of cases, usually with the declination of basophilic and polychromatophylic forms. Mean number of erythrocytes was much higher in the cases with elevated oxyphilic forms than in normal ones:  $22,8 \pm 0,6$  % ( $n=194$ ) and  $9,3 \pm 0,5$  % ( $n=68$ ),  $p=0,000$ . In patients with elevated oxyphilic normoblasts levels of haemoglobin were significantly higher than in normal ones:  $132,9 \pm 1,3$  ( $n=187$ ) и  $124,3 \pm 3,1$  ( $n=68$ ),  $p=0,002$ . Maximal frequency of oxyphilic normoblast elevation took place in patients with normal bone marrow lymphocyte content. In cases without bone marrow involvement (histological study of trphine biopsy samples) frequency of oxyphilic normoblast elevation was much higher (78,5%) compared to cases with lymphoma involvement (67%),  $p=0,043$ .

**Key words:** follicular lymphoma, erythropoiesis.

### Введение

Фолликулярная лимфома в 40-70 % случаев поражает костный мозг. Обычно имеет место паратрабекулярный тип поражения [1]. Можно выявить как незначительное, так и практически тотальное замещение костного мозга. Вытеснение кроветворной ткани опухолевыми клетками приводит к изменениям со стороны периферической крови, в частности, – к снижению уровня гемоглобина.

Согласно FLIP снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л является важным фактором прогноза ФЛ [2]. По этой причине при ФЛ широко проходят исследования эритроидного ростка костного мозга.

Значительно меньшее внимание при ФЛ врачи уделяют изучению собственно гемопоэтической ткани костного мозга. Вместе с тем, работы по оценке гемопоэза при мелкоклеточных лимфомах (в настоящее время – фолликулярные лимфомы, лимфомы маргинальной зоны, мантийноклеточные лимфомы, лимфомы из малых лимфоцитов/ХЛЛ и тд) в СССР начаты уже в 1964 году. То есть, задолго до появления современных представлений о

классификации лимфом [3]. Эти работы включали детальное исследование эритропоэза на основе парциальных эритроблостограмм. В дальнейшем исследования были в основном сосредоточены на характеристике различий эритропоэза при индолентных и агрессивных лимфомах, а также – на влиянии химиотерапии на гемопоэз [4-6]. Были установлены проявления дизэритропоэза, снижение экспрессии рецепторов к эритропоэтину на CD71<sup>+</sup>-клетках костного мозга, что указывает на молекулярно-биологическую природу дизэритропоэза при лимфоидных опухолях [7].

В наших предшествующих работах [8-10] установлены особенности эритропоэза при плоскоклеточном раке головы и шеи, взаимосвязанные с наличием в костном мозге больных диссеминированных опухолевых клеток.

Увеличенная пропорция оксифильных эритробластов, отмеченная у значительной части больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой, взаимосвязана с иммунофенотипом опухоли и имеет существенное прогностическое значение.

В настоящей статье мы описываем результаты исследования эритропоэза у 263 больных фол-

ликулярной лимфомой, проходивших амбулаторное (по кабинету онкогематолога, зав. диагностическим отделением А.Г. Маргарян) и преимущественно стационарное (отделение химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии, зав. д.м.н. проф. Е.А. Османов) лечение в РОНЦ.

### Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ клинической онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (директор – академик М.И. Давыдов).

Проведена оценка гемопоэза у 263 больных фолликулярной лимфомой. Диагноз «фолликулярная лимфома» во всех случаях был верифицирован иммуногистохимическим исследованием биопсийного материала первичной опухоли.

Морфологическая и иммуногистохимическая диагностика фолликулярной лимфомы проведена в отделе патологической анатомии опухолей человека (заведующий – проф. А.И. Карселадзе) по результатам гистологического исследования опухолевой ткани с обязательным исследованием экспрессии CD20 в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 года [1].

Исследование гемопоэза проведено в морфологической группе лаборатории иммунологии гемопоэза под руководством проф. М.А.Френкель. Мы осуществляли забор костного мозга – трепанобиопсию и получение аспирата в объеме 0,3-0,5 мл – из верхней задней ости подвздошной кости (*spina iliaca posterior superior*) по стандартной методике. Клеточность костного мозга (количество миелокариоцитов) определяли на гематологическом анализаторе *Micros 60* (Франция). Микроскопическое исследование костного мозга (миелограмма) в каждом случае выполнено двумя сертифицированными экспертами-гематоцитологами.

В качестве нормы мы использовали стандартно используемые для эритроидного ростка показатели миелограммы:

- базофильные нормобласты – 1,4-4,6 %;
- нормобласты полихроматофильные – 8,9-16,9 %;
- нормобласты оксифильные – 0,8-5,6 %;
- сумма клеток эритроидного ряда – 14,5-26,5% [11].

У всех больных также изучены показатели периферической крови с использованием норм, принятых в ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программы SPSS 16.0 for Windows 2012.

### Результаты и обсуждение

На основании анализа миелограмм 263 больных ФЛ выделены случаи с повышением, снижени-

ем или нормальными уровнями содержания клеток эритроидного ряда в костном мозге.

Среднее содержание базофильных нормобластов составило  $1,0 \pm 0,05$  %.

Сниженные уровни этих клеток установлены у 184 больных (70,0 %), нормальные – у 79 (30 %), повышения процентного содержания этих клеток не было ни в одном случае.

Среднее содержание полихроматофильных нормобластов составило  $8,7 \pm 0,29$  %.

Сниженные уровни этих клеток установлены у 143 больных (54,4 %), нормальные – у 106 (40,3 %), повышение процентного содержания указанных клеток отмечено лишь у 14 больных (5,3 %).

Среднее содержание оксифильных нормобластов составило  $9,4 \pm 0,32$  %.

Снижения уровней этих клеток не отмечено ни в одном случае, нормальное содержание имело место у 69 больных (26,2 %). У абсолютного большинства пациентов (194 больных, 73,8 %) отмечен повышенный процент оксифильных нормобластов в миелограмме.

Общее количество клеток эритроидного ряда в среднем составило  $19,3 \pm 0,59$  %.

Редукция эритроидного ростка отмечена в 95 случаях (36,6 %), нормальные показатели – в 112 наблюдениях (42,7 %).

Гиперплазия эритроидного ростка имела место у 55 больных ФЛ (21,0%).

При сопоставлении с нормальными средними уровнями эритроидных клеток обращает на себя внимание трехкратное повышение уровней их оксифильных форм (норма 3,2 %) и примерно аналогичное снижение числа базофильных эритробластов (норма 3,0 %). Отмечено значительное снижение полихроматофилов (норма 12,9 %) и практически нормальное содержание общего числа эритрокариоцитов (норма 20,5 %).

Таким образом, при в целом сохранном (с точки зрения процентного содержания в миелограмме) эритроидном ростке отмечены значительные изменения в количестве и соотношении эритроидных предшественников различной степени зрелости.

Имеет место ускоренная дифференцировка эритрокариоцитов с истощением пула базофильных форм, снижением полихроматофилов более, чем у половины больных, и значительным нарастанием доли оксифильных нормобластов, причем в 73,8 % случаев процент этих клеток превышал нормальный уровень.

В нормальной эритроидной дифференцировке (ранее этот феномен называли парциальными эритроблостограммы) среди эритрокариоцитов преобладают полихроматофильные нормобласты, количество клеток следующего после полихроматофилов этапа созревания эритрокариоцитов – оксифильных нормобластов – в норме более низкое.

У пациентов, страдающих ФЛ, наблюдается противоположная ситуация – преобладают окси-

фильные нормобласты. В нашем исследовании у 142 (54 %) больных ФЛ оксифильные нормобласты преобладали над базофильными, то есть, характер эритроблаграммы был изменен.

Мы оценили, насколько изменения эритроблаграммы и, в частности, возрастание процентного содержания оксифильных нормобластов, отражается на показателях крови больных ФЛ.

Из оцененных показателей (число эритроцитов, уровни гемоглобина, MCV, MCH, MPV, MCHC) только концентрация гемоглобина была достоверно связана с повышением числа оксифильных эритробластов в костном мозге больных ФЛ.

Повышенный уровень оксифильных нормобластов был напрямую взаимосвязан только с уровнем гемоглобина:  $124,3 \pm 3,1$  ( $n=68$ ) и  $132,9 \pm 1,3$  ( $n=187$ ),  $p=0,002$ .

Отмечена невысокая, но достоверная прямая корреляция между процентным содержанием оксифильных нормобластов и количеством эритроцитов крови:  $R=0,125$ ,  $p=0,044$  ( $n=250$ ).

Уровни оксифильных нормобластов отражались на общем количестве клеток эритроидного ряда в костном мозге.

При нормальном содержании оксифильных форм эритроидный росток составил  $9,3 \pm 0,5$  % ( $n=68$ ), а при повышенном –  $22,8 \pm 0,6$  % ( $n=194$ ), различия высоко достоверны,  $p=0,000$ .

При оценке сопряженности признаков (общего содержания клеток эритроидного ряда в костном мозге и увеличения процента оксифильных форм) также отмечены достоверные взаимосвязи:

- в случаях снижения доли клеток эритроидного ростка – лишь у 35,8 % больных отмечено повышение числа оксифильных форм,
- при нормальном количестве эритрокариоцитов этот процент возрастал до 93,8;
- а при увеличении количества эритрокариоцитов – до 100 %,  $p=0,000$ .

Обратные взаимосвязи отмечены для полихроматофилов и базофильных нормобластов.

В случаях снижения числа эритрокариоцитов полихроматофильные формы снижены в 100% случаев, при нормальном содержании – в 40,2 % наблюдений, а при увеличенном – лишь в 3,6 % ( $p=0,000$ ).

При снижении количества эритрокариоцитов число их базофильных форм было снижено в 90 % случаев, при нормальном – в 66,1 % наблюдений, при повышенном – в 41,8 % ( $p=0,000$ ).

Следует отметить, что уровни полихроматофильных нормобластов не отражались на показателе гемоглобина периферической крови ( $p>0,05$ ).

Таким образом, ускоренная эритроидная дифференцировка с увеличением процента оксифильных нормобластов ассоциирована повышением суммарного содержания эритрокариоцитов в

костном мозге и с более высоким уровнем гемоглобина крови.

У больных с нормальным содержанием лимфоцитов в миелограмме (косвенный признак отсутствия поражения костного мозга) достоверно более высокие уровни гемоглобина отмечены в случаях повышенного процента оксифильных нормобластов.

Отмечены также близкие к достоверным ( $p=0,053$ ) различия в среднем содержании гемоглобина в эритроците.

У больных с повышенным содержанием лимфоцитов в костном мозге не отмечено достоверной связи между оксифильными нормобластами и уровнем гемоглобина крови ( $p=0,2$ ).

Нами отмечено ранее, что уровни оксифильных нормобластов взаимосвязаны с уровнем лимфоцитов костного мозга.

В случаях снижения лимфоцитов повышение оксифилов наблюдали в 66,7 %, при нормальном количестве лимфоцитов – в 82,4%, а при повышенном – в 64,5 % ( $p<0,05$ ).

То есть, при нормальном содержании лимфоцитов костного мозга частота повышения оксифильных форм максимальна.

Для более точной оценки взаимосвязи изменения эритроидного ростка с наличием специфического лимфомного поражения костного мозга мы обратились к результатам гистологии трепанобиоптатов костного мозга.

Эти данные во многом подтвердили наши наблюдения, полученные на уровне миелограмм.

В случаях отсутствия поражения костного мозга по данным гистологического исследования частота ускоренной эритроидной дифференцировки (повышение процента базофильных нормобластов) составила 78,5 %, при наличии поражения – лишь 67 %. Признаки достоверно взаимосвязаны,  $p=0,043$ .

Наши данные указывают на тот факт, что особенности дифференцировки эритрокариоцитов у больных фолликулярной лимфомой не являются реакцией на специфическое поражение костного мозга опухолевыми клетками.

Напротив, в случаях поражения костного мозга частота увеличения оксифильных форм эритроидного ростка снижается.

По-видимому, уже на более раннем этапе патогенеза фолликулярной лимфомы (до специфического поражения костного мозга опухолевыми клетками) существует определенное влияние клеток фолликулярной лимфомы на костный мозг, заключающееся в индукции ускоренного созревания эритрокариоцитов (накоплении оксифильных форм), что ассоциировано с более высоким уровнем гемоглобина периферической крови.

Насколько данные связи обусловлены фенотипом первичной опухоли – предмет нашего дальнейшего изучения.

## Литература

1. Swerdlow S.H., Campo E. Harris N.L. et al. (Eds.) WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. –WHO Press. – 2008.
2. Solal-Celigny P., Roy P., Colombat P. et al. Follicular lymphoma international prognostic index.//Blood. - 2004. –V.104. –p. 1258-1265.
3. Плотников Ю.К. Эритропоэз при хроническом лимфатическом лейкозе в соответствии с парциальной эритроблостограммой //Тер. архив. – 1964. – Том.36. –с. 71-76.
4. Домникова Н.П., Дегтярева В.В., Непомнящих Л.М./Особенности эритропоэза у пациентов с агрессивными и индолентными неходжкинскими злокачественными лимфомами. // Бюлл. эксперим.биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, №12. – с. 668-672.
5. Домникова Н.П., Петрусенко Е.Е., Мальцева Н.А. / Клинико-морфологическая характеристика эритронапри лимфопролиферативных заболеваниях.//Бюлл. СО РАМН. – 2008. – №6. – с. 35-40.
6. Домникова Н.П., Петрусенко Е.Е., Долгих Т.Ю. и др. / Морфологическая характеристика эритрона у пациентов с агрессивными и индолентными злокачественными лимфомами.//Бюлл. СО РАМН. – 2011. – Т. 31, №2. – с. 31-36.
7. Дьячкова Н.Ю., Ковынев И.Б., Поспелова Т.И. и др. / Цитоморфологическая и молекулярно-биологическая характеристика вторичной эритроидной дисплазии при неходжкинских злокачественных лимфомах.//Бюлл. СО РАМН. – 2013. –Т.33, №2. – с. 109-115.
8. Тимонина Е.Г., Тупицын Н.Н., Подвязников С.О. и др. / Результаты исследования характеристик костного мозга больных плоскоклеточным раком головы и шеи, их клиническое значение. //Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т.6, №1. – с. 55-67.
9. Тупицын Н.Н., Зейналова П.А., Френкель М.А., Османов Е.А. / Роль костного мозга в прогнозе диффузной В-крупноклеточной лимфомы // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2015. –№1. – с. 72-77.
10. Зейналова П.А., Шолохова Е.Н., Френкель М.А. и др. / Взаимосвязь иммунофенотипа диффузной В-крупноклеточной лимфомы с особенностями кроветворения у больных // Технологии живых систем. – 2015. – №1. – с. 63-68.
11. Воробьев А.И. (ред.). Руководство по гематологии. М., Ньюдиамед. 2007. – 1275 с.

*Н.А. Фалалеева, А.М. Можженкова, О.М. Володина, Н.Н. Тупицын, Е.А. Османов*

### III. СПЛЕНОМЕГАЛИЯ У БОЛЬНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНОЙ ЛИМФОМОЙ

#### Резюме

Исследование проведено у 282 больных фолликулярной лимфомой, диагноз которой был во всех случаях верифицирован иммуногистохимически. Вовлечение селезенки отмечено в 70 случаях (24,8%). Селезенка вовлекается реже в лимфомный процесс при II цитологическом типе ФЛ - 17,6% (25/142) - в сравнении с I и III типами - 30,8% (28/91) и 31,4% (11/35) соответственно,  $p=0,038$ . Иммунофенотипической особенностью фолликулярных лимфом с поражением селезенки является экспрессия антигена CD23 ( $p=0,023$ ). В группе низкого риска прогрессирования поражение селезенки отмечено всего в 4% случаев, при промежуточном риске - в 25,6%, при высоком риске - в 45%. Поражение селезенки при ФЛ является фактором неблагоприятного прогноза, с более короткой общей выживаемостью больных ( $p=0,000$ ) и выживаемостью без прогрессирования ( $p=0,002$ ). Наличие спленомегалии достоверно связано с факторами неблагоприятного прогноза фолликулярной лимфомы, такими как повышенный уровень ЛДГ ( $p=0,000$ ), снижением гемоглобина ( $p=0,000$ ), интоксикацией ( $p=0,000$ ) и наличием более 4 зон нодального поражения ( $p=0,000$ ). В случаях поражения селезенки у больных ФЛ костный мозг вовлекается достоверно чаще, чем у больных с интактной селезенкой - 72,9% и 25,6%,  $p=0,000$ .

**Ключевые слова:** фолликулярная лимфома, спленомегалия.

*N.A. Flalaleeva, A.M. Mozhenkova, O.M. Volodina, N.N. Tupitsyn, E.A. Osmanov*

### III. SPLENOmegALY IN PATIENTS WITH FOLLICULAR LYMPHOMA

#### Resume

Spleen involvement was noticed in 70 from 282 follicular lymphoma patients (24,8%). Spleen was much rarer involved in cytological type II of follicular lymphoma 17,6% (25/142) compared to types I and III - 30,8% (28/91) and 31,4% (11/35),  $p=0,038$ . The only immunophenotypic peculiarity of follicular lymphoma with splenomegaly was the expression of CD23 antigen ( $p=0,023$ ). In low risk group according to FLIPI involvement of spleen was noted in 4% of cases, in intermediate - 25,6%, in high risk group 45%. Splenomegaly in FL in an adverse prognostic factor diminishing both overall ( $p=0,000$ ) and progression-free survival ( $p=0,002$ ). Involvement of spleen was significantly associated with unfavourable prognostic factors in follicular lymphoma - diminished level of LDH ( $p=0,000$ ), Hemoglobin lower than 20 g/l ( $p=0,000$ ), intoxication symptoms ( $p=0,000$ ) and more than 4 nodal zone involvement ( $p=0,000$ ). In cases of splenic involvement bone marrow metastases were noted much more frequently than in cases with intact spleen - 72,9% and 25,6%,  $p=0,000$ .

**Key words:** follicular lymphoma, splenomegaly.

#### Введение

Селезенка относится к периферическим органам иммунной системы. Структура органа представлена красной и белой пульпой.

Белая пульпа, то есть периартериоллярные лимфоидные муфты, включает лимфоидные фолликулы с типичными центрами размножения [1 Tur]. Иными словами, в структуре селезенки есть компоненты полностью соответствующие первичным и вторичным фолликулам лимфатических узлов. Неудивительно поэтому, что поражение селезенки является одним из наиболее частых симптомов экстранодального распространения фолликулярной лимфомы (ФЛ) [2].

Вместе с тем, учитывая особенности клеток фолликулярной лимфомы, их способность к выходу за пределы фолликулов, а также в циркуляторное русло, данный тип лимфомы практически всегда протекает не в виде изолированного поражения органа (селезенки), а в сочетании с поражением

лимфатических узлов, костного мозга и т.д. Первичные фолликулярные лимфомы селезенки являются редкостью и по данным японских авторов составляют 5,98% среди первичных лимфом селезенки [3].

В этом существенное отличие от лимфом маргинальной зоны селезенки, возникающих из оседлых нерезицирулирующих клеток, доминирующим синдромом при которых является спленомегалия. Увеличение селезенки не рассматривается в качестве фактора неблагоприятного прогноза в стандартных прогностических индексах ФЛ - FLIPI и FLIPI-2 [4,5], но входит в число симптомов, отражающих объем опухолевой массы, согласно критериям GELF (Group d'Etude des Lymphomes Folliculaire) [6].

Вместе с тем, в литературе отсутствуют данные о влиянии поражения селезенки на прогноз ФЛ, также как и данные относительно взаимосвязи спленомегалии с другими факторами прогноза и биологической активности при ФЛ.



## Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ Клинической онкологии ФГБУ «Российского онкологического научного центра имени Н. Н. Блохина» Минздрава России (директор – академик М.И.Давыдов). 282 больных фолликулярной лимфомой наблюдались, проходили обследование и лечение в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (зав. отделением профессор Е.А.Османов).

Морфологическая диагностика ФЛ проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека (зав. – проф. А.И. Карселадзе) по результатам гистологического исследования опухолевой ткани. Для установления иммуноморфологического варианта лимфомы применялось иммуногистохимическое (иммуноферментное) окрашивание биоптата опухоли по парафиновым блокам в отделе патологической анатомии опухолей человека (зав. – проф. А.И. Карселадзе) и/или иммунофенотипирование клеток экстрамедуллярной опухоли методом иммунофлуоресцентного окрашивания свежзамороженных (криостатных) срезов в лаборатории иммунологии гемопоэза НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» Минздрава России (зав.-проф. Н.Н. Тупицын).

Во всех случаях диагноз ФЛ устанавливался в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей Всемирной Организации Здравоохранения 2008 года [2].

Всем больным проведено общеклиническое обследование, включающее современные общепринятые методы диагностики онкогематологических заболеваний.

Для установления степени распространения опухолевого процесса использовалась классификация, принятая в Ann-Arbor (1971г.).

Статистический анализ общей выживаемости, а также выживаемости без прогрессирования больных производился по методике Kaplan-Meier (1956 г.). Непараметрические данные сравнивались с помощью таблиц сопряженности признаков по критерию  $\chi^2$  Пирсона (1990 г.).

*Статистическая обработка результатов* исследования проводилась с использованием программы SPSS 22.0 для Windows.

## Результаты и обсуждение

Поражение селезенки по данным ультразвукового исследования установлено в 70 из 282 случаев фолликулярной лимфомы (24,8%). Средние размеры органа –  $15,8 \pm 4,3$  см (диапазон от 7 до 30 см, медиана 15 см). Отмечены следующие типы спленомегалии: увеличение органа – 44 больных (62,8%), очаговое поражение при нормальных размерах органа – 6 больных (8,6%), увеличение размеров органа с наличием очагового поражения – 20 больных (28,6%). Средние размеры органа в этих трех группах составили:  $16,4 \pm 0,49$  см (диапазон 11 – 30 см),  $9,8 \pm 0,7$  см (7–12) и  $16,4 \pm 0,67$  (12 – 22).

Поражение селезенки имело достоверную связь с цитологическим типом лимфомы ( $p=0,038$ ) и наблюдалось примерно с равной частотой при I и III цитологических типах – 30,8% (28/91) и 31,4% (11/35), при II цитологическом типе поражение селезенки встречалось вдвое реже – 17,6% (25/142). Среди случаев с поражением селезенки цитологические типы лимфомы распределились следующим образом: I – 43,8% (28/64), II – 39,0% (25/64), III – 17,2% (11/64).

У больных ФЛ с наличием спленомегалии в биопсированных лимфатических узлах при диагностике преобладал нодулярный характер роста – 31 больной (50%), далее следовали нодулярно-диффузный (21%), диффузно-нодулярный (17,7%) и диффузный характер роста (11,3%). При диффузном типе роста опухоли в лимфатических узлах поражение селезенки наблюдалось вдвое чаще (31,8%), чем при нодулярно-диффузном (15,9%), а при нодулярном и диффузно-нодулярном примерно с равной частотой (29,5% и 25%). В целом достоверной связи между характером роста опухоли и поражением селезенки не отмечено,  $p=0,145$ .

У 158 больных ФЛ мы оценили уровни пролиферативной активности клеток первичной опухоли на основании экспрессии антигена Ki-67. Индексы пролиферативной активности не различались у больных с поражением селезенки ( $25,1 \pm 3,2\%$ ,  $n=37$ ) и без такового ( $26,6 \pm 1,6\%$ ,  $n=121$ ),  $p=0,67$ .

Несомненно, интересным представляется анализ особенностей иммунофенотипа ФЛ с поражением селезенки. У всех больных ФЛ отмечена экспрессия CD20 при проведении иммуногистохимического исследования по парафиновым блокам. Во всех изученных случаях имела место мембранная экспрессия CD19. Из 227 случаев ФЛ, изученных на предмет экспрессии CD10 в 164 она была положительной. Частота поражения селезенки не была взаимосвязана с экспрессией CD10 на опухолевых клетках: при CD10+ ФЛ спленомегалия имела место в 25,6% случаев (42 из 164), а в CD10-негативных – в 30,2% (19 из 63),  $p=0,49$ . Сопоставление частоты поражения селезенки в зависимости от иммунофенотип опухоли приведено в табл. 1.

Нами выделены 3 уровня инфильтрации фолликулярной лимфомы Т-лимфоцитами – низкий, умеренный и выраженный. Частота спленомегалии в этих группах составила: 10/30 (33,3%), 41/156 (26,3%) и 8/31 (25,8%), что соответствовало отсутствию достоверной взаимосвязи между признаками,  $p=0,72$ .

Следовательно, из числа иммунофенотипических маркеров фолликулярной лимфомы только экспрессия рецептора CD21 была достоверно связана с поражением селезенки. В CD21-позитивных случаях частота спленомегалии была достоверно более высокой – 61,1% и 30,8%,  $p=0,023$ . Рецептор комплемента CR2 (CD21) известен как маркер, используемый для дифференциальной диагностики мелкоклеточных лимфом, в частности лимфомы из малых лимфоцитов и лимфомы маргинальной зоны селезенки [7].

Таблица 1

Взаимосвязь поражения селезенки с иммунофенотипом фолликулярной лимфомы.

Антиген	Частота поражения селезенки		P
	Антиген-позитивная группа	Антиген-негативная группа	
CD10	42/164 (25,6)*	19/63 (30,2)	0,49
CD23	18/69 (26,1)	38/131 (29,0)	0,66
CD21	11/18 (61,1)	16/52 (30,8)	0,023
CD23 ФДК	50/173 (28,9)	2/7 (28,6)	0,99
CD21 ФДК	26/71 (36,6)	1/6 (16,7)	0,33
Vcl-2	39/165 (23,6)	1/5 (20)	0,85
CD43	3/8 (37,5)	14/40 (35,0)	0,89
Vcl-6	23/105 (21,9)	6/28 (21,4)	0,96
CD38	22/52 (42,3)	3/8 (37,5)	0,78
MUM-1	3/14 (21,4)	4/15 (26,7)	0,74

\*Количество случаев со спленомегалией/всего наблюдений (%%).

Таблица 2

Взаимосвязь поражения селезенки с группами риска, выделяемыми в соответствии с индексом FLIPI.

Группа риска	Частота, %%	Поражение селезенки		Итого
		нет	есть	
низкий	Частота	96	4	100
	% в группе риска	96,0%	4,0%	100,0%
промежуточный	Частота	61	21	82
	% в группе риска	74,4%	25,6%	100,0%
высокий	Частота	55	45	100
	% в группе риска	55,0%	45,0%	100,0%

Таблица 3

Взаимосвязь между поражением костного мозга и поражением селезенки у больных фолликулярной лимфомой.

Поражение селезенки	Частота, %%	Поражение костного мозга		Итого
		Отсутствует	Присутствует	
Отсутствует	Частота	157	54	211
	% в строке	74,4%	25,6%	100,0%
Присутствует	Частота	19	51	70
	% в строке	27,1%	72,9%	100,0%

Таблица 4

Взаимосвязь между характером поражения селезенки и наличием вовлечения костного мозга при фолликулярной лимфоме

Характер поражения селезенки	Частота, %%	Поражение костного мозга		Итого
		Нет	Есть	
Увеличение органа	Частота	7	37	44
	% в строке	15,9%	84,1%	100,0%
Очаговое поражение, нормальные размеры селезенки	Частота	3	3	6
	% в строке	50,0%	50,0%	100,0%
Увеличение размеров селезенки и очаговое поражение	Частота	9	11	20
	% в строке	45,0%	55,0%	100,0%

Таблица 5

Взаимосвязь между поражением селезенки при диагностике и поражением костного мозга на отдаленных этапах лечения

Поражение селезенки	Частота, %%	Поражение костного мозга		Итого
		Нет	Есть	
Нет	Частота	48	10	58
	% в строке	82,8%	17,2%	100,0%
Есть	Частота	13	10	23
	% в строке	56,5%	43,5%	100,0%

Однако, в контексте поражения селезенки при фолликулярной лимфоме этот маркер описан нами впервые.

В целом наши данные показывают, что фолликулярные лимфомы с поражением селезенки характеризуются типичным фенотипом фолликулярных лимфом. В литературе обсуждается существование 2 подгрупп спленических фолликулярных лимфом: а). классическая с транслокацией 14;18 и экспрессией CD10; обычно диагностируется на поздних стадиях, 2). Вcl-2-негативные фолликулярные лимфомы с более высоким цитологическим типом, на этапе диагностики, обычно, заболевание ограничено селезенкой [8].

При анализе взаимосвязей поражения селезенки с различными органами и системами мы, в первую очередь, обратили внимание на те признаки, которые имеют прогностическое значение, то есть, отражены в прогностических индексах FLIPI и FLIPI-2.

Нами не установлено связи с пожилым возрастом больных, среди которых поражение селезенки отмечено в 28,4% случаев (29 из 102) в сравнении с более молодыми пациентами – 22,8% (41/180),  $p=0,32$ . У мужчин вовлечение селезенки имело место несколько чаще, чем у женщин – 30,1% (28/93) и 22,2% (42/189),  $p=0,19$ .

Три важнейших клинико-лабораторных признака – интоксикация, уровень ЛДГ выше нормы и снижение гемоглобина ниже 120 г/л - имели достоверную связь с поражением селезенки при ФЛ.

При наличии симптомов интоксикации спленомегалия отмечена достоверно чаще, чем в случаях отсутствия интоксикации – 50% (37/74) и 15,9% (33/208),  $p=0,000$ .

У больных с повышенными уровнями ЛДГ спленомегалия наблюдалась вдвое чаще, чем у больных с нормальным содержанием лактатдегидрогеназы в сыворотке крови – 41,7% (30/72) и 19,0% (40/210),  $p=0,000$ .

Аналогичная связь отмечена для гемоглобина, при сниженных уровнях которого (ниже 120) спленомегалия наблюдалась вдвое чаще, чем при нормальных уровнях – 41,2% (28/68) и 19,8% (42/212),  $p=0,000$ .

Не отмечено связи поражения селезенки с массивным (>6см) поражением лимфатических узлов ( $p=0,3$ ). При наличии массивного поражения лимфатических узлов спленомегалия отмечена в 27,7% случаев, а при отсутствии – в 22,4.

Поражение селезенки при фолликулярной лимфоме было достоверно взаимосвязано с группами риска по FLIPI,  $p=0,000$ , табл. 2.

В группе низкого риска прогрессирования поражение селезенки отмечено всего в 4% случаев, при промежуточном риске – в 25,6%, при высоком риске – в 45%.

Существует высоко достоверная связь между поражением селезенки и таким признаком неблагоприятного прогноза по FLIPI как наличие более 4 зон нодального поражения.

В случаях отсутствия этого признака селезенка была поражена лишь в 9,6% случаев (13 из 136), а при наличии – в 39% (57 из 146),  $p=0,000$ .

Одним из важных прогностических факторов при фолликулярной лимфоме, включенных в индекс FLIPI-2, является поражение костного мозга. Нами отмечена достоверная связь между поражением селезенки и поражением костного мозга (по данным гистологического исследования материала трепанобиопсии), табл. 3.

В случаях поражения селезенки частота вовлечения костного мозга составила 72,9%, а при интактной селезенке – 25,6%,  $p=0,000$ .

Характер поражения селезенки также имел значение, и максимальная частота метастазирования ФЛ в костный мозг (84,1%) отмечена при увеличении селезенки без явных признаков наличия в ней очагов поражения, табл. 4,  $p=0,011$ .

Вместе с тем, особенностями гемопоза, в числе которых наиболее значимым было увеличение пропорции оксифильных нормобластов, не имели взаимосвязи ни с самим фактом поражения селезенки ( $p=0,34$ ), ни с характером ее поражения у больных фолликулярной лимфомой ( $p=0,75$ ).

Нами также не установлено взаимосвязи между типом очагового характера роста клеток фолликулярной лимфомы в костном мозге (паратрабекулярный, пара- и межтрабекулярный, межтрабекулярный) и особенностями поражения селезенки,  $p=0,74$ .

Не отмечено также связи ( $p=0,79$ ) между поражением селезенки и повышением уровня лимфоцитов в костном мозге (косвенный признак поражения по данным миелограммы).

При анализе костного мозга в рецидиве ФЛ в зависимости от наличия поражения селезенки при диагностике заболевания получены достоверные результаты.

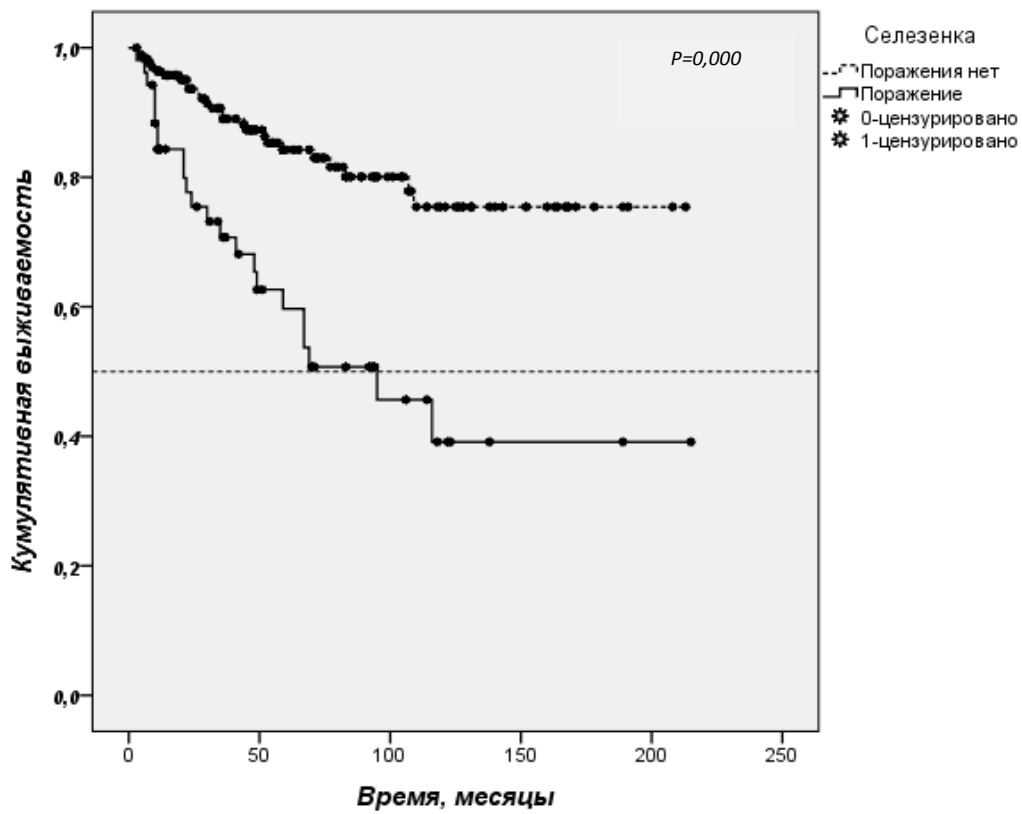


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от поражения селезенки.

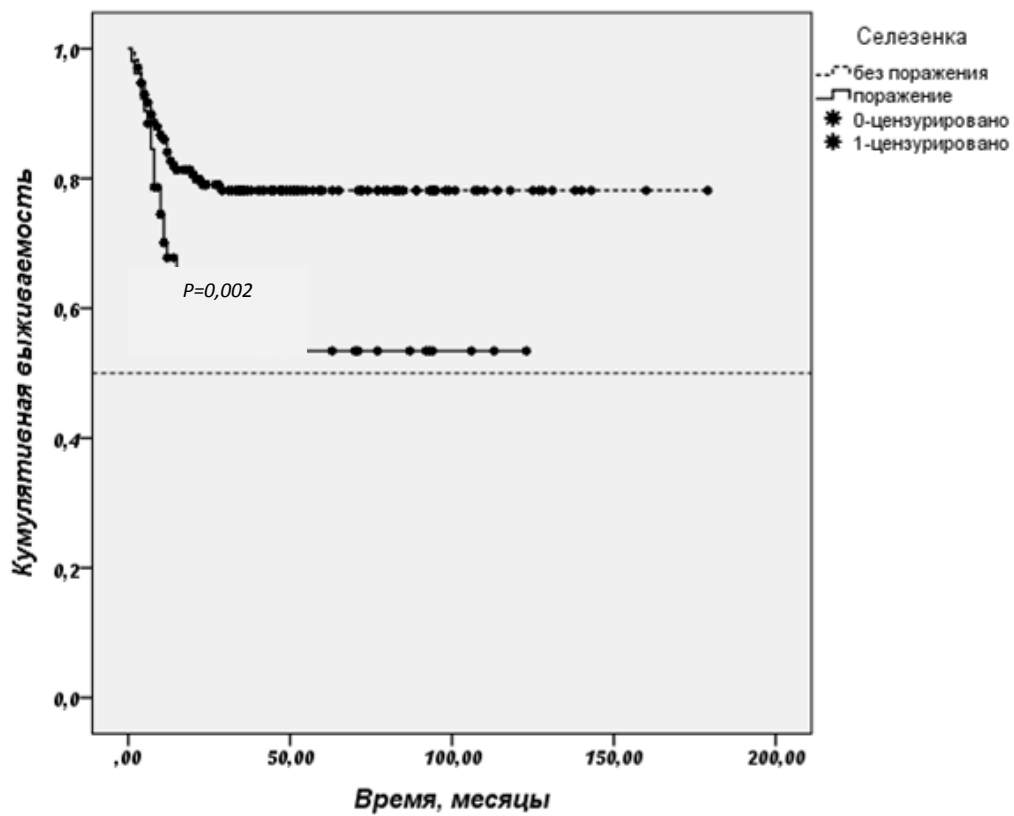


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от поражения селезенки.

Поражение костного мозга отмечено достоверно чаще ( $p=0,004$ ) у больных с поражением селезенки (36% и 9%).

При оценке поражения костного мозга на отдаленных этапах лечения ФЛ (рецидивы и поражение костного мозга у больных, у которых при диагностике оно отсутствовало) отмечена достоверная связь с вовлечением селезенки, табл. 5.

У больных с поражением селезенки вовлечение костного мозга отмечалось в 2,5 раза чаще,  $p=0,014$ .

Поражение селезенки в дебюте ФЛ явилось самостоятельным высоко достоверным прогностическим фактором, негативно влияющим на отдаленные результаты лечения. Кривые общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования в зависимости от наличия или отсутствия поражения селезенки представлены на рисунках 1 и 2.

Таким образом, представленные нами данные свидетельствуют о том, что поражение селезенки наблюдается у 24,8% больных фолликулярной лимфомой (70 из 282).

Селезенка вовлекается реже при II цитологическом типе ФЛ в сравнении с I и III типами. В группе низкого риска прогрессирования поражение селезенки отмечено всего в 4% случаев, при промежуточном риске – в 25,6%, при высоком риске – в 45%. Поражение селезенки при ФЛ является фактором неблагоприятного прогноза, более короткой общей выживаемостью больных и выживаемостью без прогрессирования. Поражение селезенки достоверно связано с факторами неблагоприятного прогноза фолликулярной лимфомы, такими как повышенный уровень ЛДГ, снижением гемоглобина, интоксикацией и наличием более 4 зон нодального поражения. В случаях поражения селезенки у больных ФЛ костный мозг вовлекается достоверно чаще, чем у больных с интактной селезенкой – 72,9% и 25,6%.

Следовательно, поражение селезенки у больных фолликулярной лимфомой является грозным фактором неблагоприятного прогноза, который обязательно необходимо учитывать при выборе тактики лечения пациентов

## Литература

1. Тупицын Н.Н. /Структура и функции иммунной системы человека. Глава в кн. «Клиническая онкогематология» Ред. Профессор М.А.Волкова. 2 издание. М., Медицина. -2007. –С.46-65.
2. Harris N.L., Swerdlow S.H., Jaffe E.S. et al. /Follicular lymphoma. In: WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. Eds.: Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L. et al.//IACR PRESS, Lyon, France. -2008. –P.220-226
3. Shimizu-Kondo K., Kimura Y., Kiyasu J. et al. /Malignant lymphoma of the spleen in Japan: a clinicopathological analysis of 115 cases. //Pathol. Int. -2012. –V.62. –P.577-582.
4. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. // J.Blood – 2004-Vol.104-p. 1258-1265.
5. Federico M., Bellei M., Marcheselli L. et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index 2: A New Prognostic Index for Follicular Lymphoma Developed by the International Follicular Lymphoma Prognostic Factor Project // J. Clin. Oncology.-2009.-Vol.27-p. 4555-4562.
6. Brice P., Bastion Y., Lepage E. et al. / Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des lymphomes folliculaires. Groupe d'Etude des lymphomes de l'adulte.// J.Clin.Oncol. – 1997. –V.15, №3 –P.1110-1117.
7. Асцатуров И.А., Самойлова Р.С., Яхнина Е.И. и др. /Роль иммунофенотипирования в дифференциальной диагностике хронического лимфолейкоза и лимфоцитомы селезенки. //Проблемы гематологии и переливания крови. -1996. –№3. –С.24-29.
8. Mollejo M., Rodriquez-Pinilla M.S., Montes Moreno S. et al. /Splenic follicular lymphoma: clinicopathologic characteristics of a series of 32 cases. // Am. J. Clin. Pathol. -2009. –V.33. –P.730-738.

Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Крупинова Ю.А.

**РАК ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ: ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ**

ФГБУ «Эндокринологический Научный Центр», Российской Федерации

**Контактная информация:**

Крупинова Юлия Александровна, клинический ординатор Федерального Государственного Бюджетного Учреждения Эндокринологический Научный Центр Российской Федерации.

Адрес: г. Москва, улица Дмитрия Ульянова, дом 11, 117036, тел.: 8 (916)- 481- 30-61

e-mail: [j.krupinova@gmail.com](mailto:j.krupinova@gmail.com)

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

**Абстракт**

Рак околощитовидных желез – редкая патология, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Патогенез рака околощитовидных желез по-прежнему остается неизвестным, однако особое внимание в его развитии уделено мутациям в гене *HRPT2/CDC73*. Предоперационная диагностика РОЩЖ представляет серьезную проблему т.к. в настоящее время отсутствуют абсолютно специфические клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические критерии. Диагноз «карцинома околощитовидных желез» в основном возможно поставить при наличии инвазивного роста опухоли и местных или отдаленных метастазов. Хирургическое лечение в настоящее время является единственным эффективным методом лечения первичного гиперпаратиреоза. Выживаемость пациентов после удаления «единым блоком» составляет до 90 % в течение 5 лет и до 70 % в течение 10 лет. К прогностически неблагоприятным факторам в отношении рецидива заболевания относят метастазы в лимфатические узлы на момент постановки диагноза, наличие отдаленных метастазов и нефункционирующие «немые» карциномы ОЩЖ. Необходимо дальнейшее изучение патогенеза данного заболевания, поиск новых маркеров для ранней диагностики и создание более эффективных методов лечения рака околощитовидных желез.

**Ключевые слова:** рак околощитовидных желез, гиперпаратиреоз, *HRPT2/CDC73*, парафибромин, иммуногистохимия.

Mokrysheva N.G., Lipatenkova A.K., Krupinova Y.A.

**CANCER PARATHYROID GLANDS: ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL PRESENTATION, DIAGNOSIS AND TREATMENT**

FSBI "Endocrinology Research Center", the Russian Federation

**Abstract**

Cancer of the parathyroid glands - a rare pathology, characterized by severe course and higher mortality due to severe hypercalcemia. The pathogenesis of cancer of the parathyroid gland is still unknown, but special attention is paid to the development of its mutations in the gene *HRPT2/CDC73*. Preoperative diagnosis ROSCHZH is a serious problem because currently there are no absolutely specific clinical, laboratory, instrumental and morphological criteria. The diagnosis of "cancer of the parathyroid glands," basically can be delivered with on-lichii invasive tumor growth and local or distant metastases. Surgical treatment in the infusion-present time is the only effective treatment for primary hyperparathyroidism. Surviving bridge patients after removal "en bloc" is up to 90% within 5 years and 70% within 10 years. For a poor prognostic factor for recurrence of the disease include metastases in the lymph nodes at diagnosis, presence of distant metastases and nefunktsioniruyushie "dumb" carcinoma. It is necessary to further study the pathogenesis of this disease, the search for new markers for early diagnosis and the creation of more effective treatments for cancer eye-loschitovidnyh glands.

**Key words:** cancer of the parathyroid gland, hyperparathyroidism, *HRPT2/CDC73*, parafibromin, immunohistochemistry.

**Введение**

Рак околощитовидных желез – редкая патология, поражающая пациентов трудоспособного возраста, характеризующаяся тяжелым течением и высокой смертностью вследствие выраженной гиперкальциемии. Карцинома околощитовидных желез относится к медленно прогрессирующим опу-

холям, часто диагноз удается установить лишь спустя годы от начала заболевания в случае рецидива или на поздней стадии, что значительно ухудшает прогноз [1]. Предоперационная верификация РОЩЖ, представляет серьезную проблему для врачей различных специальностей [2]. Ввиду отсутствия специфических клинических, лабораторных и гистологических критериев диагностики

окончательный диагноз «карцинома ОЩЖ» бывает основан на наличии инвазивного роста опухоли и местных или отдаленных метастазов [3].

Необходим четкий алгоритм диагностики данного заболевания и поиск новых методов лечения. Такой подход позволит в значительной степени улучшить как качество жизни пациентов, так и исход заболевания.

### Эпидемиология

Первичный гиперпаратиреоз – одна из самых распространенных эндокринопатий, занимающая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. В группе ПГПТ большую часть составляют аденомы, в меньшей степени – гиперплазии, а наиболее редко встречается РОЩЖ. Распространенность РОЩЖ среди пациентов с ПГПТ составляет примерно 1 % случаев, однако по результатам некоторых исследований отмечена более высокая распространенность [1; 4]. В работе, проведенной в японской популяции, карцинома ОЩЖ встречалась в 2,1 % случаев [1], в Италии – в 5,2 % [5], по данным российского регистра ПГПТ – в 2,5 % [6]. Вероятнее всего, этот факт не показывает отражения истинной частоты, а является следствием смещения выборки. В отличие от доброкачественных аденом паращитовидных желез, которые чаще выявляют у женщин, РОЩЖ встречается с одинаковой частотой у обоих полов [3; 7]. Возраст на момент постановки диагноза составляет в среднем 40 лет, т.е. примерно на 10 лет меньше, чем при аденомах ОЩЖ [3; 5]. РОЩЖ может возникать как спорадически, так и в структуре семейных форм гиперпаратиреоза. Крайне редко встречается у детей [7].

### Этиология и патогенез

Патогенез РОЩЖ по-прежнему остается неизвестным. Среди возможных причин развития выделяют ионизирующее излучение. Однако достоверной взаимосвязи между радиацией и развитием РОЩЖ вследствие малого количества наблюдений не выявлено [8]. Известны единичные случаи развития карциномы околощитовидных желез у пациентов с длительно текущим вторичным гиперпаратиреозом по причине злокачественной трансформации гиперплазированных клеток [9]. Однако в крупном исследовании A. Shatz et al. данных 70 пациентов авторы не получили достоверных доказательств возможности озлокачествления ранее доброкачественных клеток ОЩЖ.

В литературе обсуждается влияние некоторых протоонкогенов и генов супрессоров опухолевой активности на развитие карциномы ОЩЖ.

Ранее ключевым звеном в патогенезе рака ОЩЖ считалась потеря экспрессии гена ретинобластомы (*Rb*) и гена рака молочной железы 2 (*BRAD 2*), локализованных на 13 хромосоме, предложенной в качестве критерия злокачественности ОЩЖ. Однако при последующем изучении были получены противоречивые результаты относительно специфичности потери экспрессии генов *Rb* и

*BRAD 2* при карциноме ОЩЖ. Т.М. Shattuck et al. не определили мутации *Rb* в шести случаях рака с зарегистрированной аллельной потерей 13q [10]. Несмотря на то, что роль генов *Rb* и *BRAD 2* в патогенезе рака ОЩЖ остается не доказанной, проведенные исследования показывают, что изменение экспрессии их генных продуктов могут участвовать в процессе злокачественной трансформации ОЩЖ.

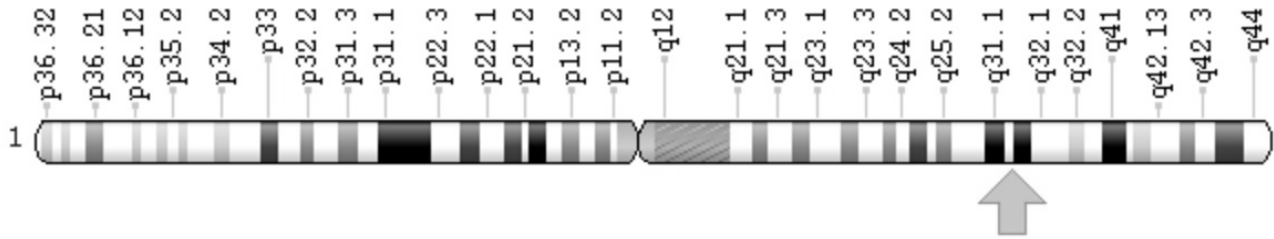
Согласно последним исследованиям, при РОЩЖ активно экспрессируется белок циклин D1 [11]. Циклин D1 координирует работу различных внутриклеточных сигнальных каскадов в течение каждого митотического события и способствует правильному течению клеточного цикла. Формирование комплексов циклина D1 с циклин-зависимыми киназами CDK4 и CDK6 активирует белок ретинобластомы *Rb*, что приводит к прогрессии клеточного цикла и переходу из G<sub>1</sub> в S-фазу. Экспрессия гена циклина D1, в свою очередь, положительно регулируется белком *Rb*. В исследованиях М.А. Vasef et al. при раке избыточная экспрессия циклина D1 наблюдалась в 91 % (в 10 случаях из 11) наблюдений по сравнению с 39 % при аденомах ОЩЖ (в 11 из 28 случаев) и 61 % при гиперплазиях (в 11 случаях из 18) ОЩЖ [12]. Однако не исключено, что чрезмерная экспрессия циклина D1 при раке ОЩЖ является не прямым патогенетическим механизмом, а всего лишь отражением избыточной пролиферации клеток, как это было рассмотрено при транслокации PRAD 1, наблюдаемой при аденомах ОЩЖ.

В настоящее время ключевая роль в развитии карциномы ОЩЖ отводится мутации гена *HRPT2/CDC73*. Ген *HRPT2/CDC73* (cell division cycle protein 73 homolog) расположен на длинном плече 1 хромосомы (1q31.2, рис.), содержит 17 экзонов и кодирует белок парафибромин [13].

Вероятно, в комплексе с другими белками парафибромин участвует в активации транскрипции. Транзиторная избыточная экспрессия парафибромина “дикого” типа в клетках НЕК-293 и NIH3T3 тормозит их пролиферацию, блокируя циклин D1. Таким образом, можно предположить, что после биаллельных инактиваций блокируется тормозящий эффект парафибромина на циклин D1, что приводит к неопластической трансформации клеток [14].

Выявление потери гетерозиготности в локусе 1q31.2 в опухолях ОЩЖ у пациентов с герминальными мутациями в гене *HRPT2/CDC73* указывает на биаллельную инактивацию гена в опухоли и соответствует предположительной функции парафибромина как супрессора опухолевого роста [15]. К настоящему времени известно более 110 мутаций (из них 2/3 – герминальные; 1/3 – соматические) в гене *HRPT2/CDC73*. Мутации могут передаваться по наследству или возникать *de novo* [10].

Герминальные мутации в гене *HRPT2/CDC73* могут приводить к развитию синдрома гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти (НПТ-ЖТ), наследуемому по аутосомно-доминантному типу [13].



**Рис.** Ген *HRPT2/CDC73*; расположение на длинном плече 1 хромосомы 1q31.2 в позиции 25 (цит. по [13-14], с исправлениями).

ПГПТ является первым проявлением синдрома НРТ-ИТ в 95% случаев, при этом ПГПТ чаще возникает в юношеском или раннем молодом возрасте. При этом в 10-15% случаев при синдроме НРТ-ИТ возникает РОЦЖ, что значительно превосходит его частоту среди пациентов со спорадическим ПГПТ (1%) [13]. Герминальные мутации гена *HRPT2/CDC73* наблюдаются в рамках ФНПР – семейного изолированного гиперпаратиреоза. В 2002 г. в семьях с семейным гиперпаратиреозом 2 типа обнаружены мутации гена *HRPT2/CDC73*, локализованного на хромосоме 1q24-q32 и кодирующего белок парафибромин.

Роль гена *HRPT2/CDC73* в патогенезе спорадических карцином ОЩЖ была продемонстрирована и в других исследованиях. В исследовании Howell et al. *HRPT2* мутации были обнаружены в 4 из 4 случаев спорадических карцином; в 0 из 25 спорадических аденом по другим данным [16]. В исследовании Т.М. Shattuck et al. мутация в *HRPT2/CDC73* была обнаружена в 10 из 15 спорадических карцином околощитовидных желез [10].

#### Клиническая картина

Клиническая картина РОЦЖ неспецифична и, как правило, обусловлена симптомами гиперкальциемии: мышечная слабость, боли в костях, тошнота и рвота, диспепсические явления, потеря веса, анорексия, полиурия и полидипсия, депрессия или психозы [6; 17].

В настоящее время нередко можно встретить пациентов с асимптомным течением гиперпаратиреоза при доброкачественном новообразовании, в то время как при РОЦЖ поражении органов-мишеней являются частыми клиническими проявлениями [18-20]. Так, например, по данным зарубежной литературы мочекаменная болезнь выявляется в 56 %, почечная недостаточность – в 84% случаев среди пациентов с карциномой ОЩЖ [21]. Распространённость поражения костной ткани, таких как фиброзно-кистозный остеоит, поднадкостничная резорбция и бурые опухоли при РОЦЖ составляет от 45 до 91 %, а при доброкачественном новообразовании встречается лишь в 5 % случаев [20-21]. По отечественным данным рецидивирующий нефролитиаз встречается в 50 %, низкоэнергические переломы – в 30 %, фиброзно-кистозная остеодистрофия – в 64 % случаев РОЦЖ [6].

Считается, что для РОЦЖ характерна быстрая манифестация заболевания и тяжелое течение.

Тем не менее, в литературе указаны бессимптомные случаи карциномы ОЩЖ (от 10 до 25 % всех РОЦЖ), при которых клиническая картина, как правило, ограничена лишь механическим воздействием на окружающие ткани т.е. «масс-эффектом» [22; 23]. Всего в мире зарегистрировано менее чем 30 подобных случаев [23]. Таким образом, симптомы тяжелой гиперкальциемии и почечной патологии являются необязательным клиническим проявлением РОЦЖ, в то же время их наличие требует обязательного исключения злокачественного новообразования [21; 24].

«Масс-эффект» может проявляться ощущением инородного тела в области шеи, осиплостью голоса, дисфагией, что обычно не беспокоит пациентов с доброкачественным новообразованием ОЩЖ. Чувство «кома в горле» встречается примерно у 40 % пациентов с РОЦЖ, что может быть ошибочно расценено как объемное образование щитовидной железы или тимуса [23; 25; 26]. Ряд авторов предлагают исключать существование РОЦЖ у каждого пациента с параличом возвратного гортанного нерва и гиперкальциемией без предшествующих оперативных вмешательств в области шеи.

Сравнительная характеристика доброкачественных и злокачественных образований ОЩЖ представлена в табл.

#### Диагностика

##### Лабораторная диагностика

Нарушение фосфорно-кальциевого обмена и повышение продукции паратормона, как правило, значительно более выражены при злокачественном поражении ОЩЖ (см. табл. 1). Более того, в 10 % случаев РОЦЖ развивается гиперкальциемический криз (уровень кальция достигает 3-4 ммоль/л, уровень ПТГ в среднем превышает 3 нормы [20; 27]).

В настоящее время ученые проводят исследования с целью выявления новых биохимических маркеров, специфичных для РОЦЖ. M.R. Rubin et al. случайно выявили повышенный уровень ХГЧ в сыворотке крови у пациентов с РОЦЖ. Было выдвинуто предположение о том, что стойко повышенный уровень ХГЧ в моче коррелирует с более агрессивным течением заболевания [28]. Эта гипотеза также подтверждена J.L. Stock et al., которые выявили исходное повышение уровней альфа- и бета-субъединиц ХГЧ у пациентов с РОЦЖ и их значимое снижение после хирургического вмешательства [29].



Таблица

Клинические и биохимические проявления злокачественного и доброкачественного новообразования (адаптировано из главы «Parathyroid Carcinoma» [17] и из автореферата Н.Г. Мокрышевой [6]).

Признак	Аденома ОЩЖ	Карцинома ОЩЖ
Соотношение ж : м	4 : 1	1 : 1
Уровень кальция крови (ммоль/л)	2,7-2,9	3,75-4
Уровень ПТГ (нг/мл)	<2(N)	>3-10(N)
Манифестация заболевания	50-60 лет	40-50 лет
Пальпируемое образование	<2 % случаев	30-76 % случаев
Фиброзно-кистозный остеоит	5 %	40-75 %
Нефролитиаз	10-15 %	40 %
Заболевания почек и костей	Редко	40-50 %
Асимптомное течение	60-80 %	2 %
Объем образования	< 6 см <sup>3</sup>	>6 см <sup>3</sup>

Причина повышения ХГЧ при РОЩЖ до конца неясна и требует дальнейшего изучения.

Одним из перспективных направлений представляется исследование прогностической значимости соотношения различных фракций молекулы ПТГ. Считается, что биологической активностью, помимо цельной молекулы ПТГ (1-84), также обладает ее N-концевой фрагмент (1-34). Именно N-концевой пептид отвечает за связывание с рецепторами на клетках-мишенях. Роль С-концевого фрагмента до конца неясна, и его принято считать гормонально неактивным. Ввиду большей молекулярной массы и/или замедленного метаболизма при хронической болезни почек в крови аккумулируется преимущественно С-концевые фрагменты, что искажает истинные показатели уровня ПТГ. Ряд авторов считают, что при раке ОЩЖ наблюдается гиперпродукция именно N-концевого фрагмента ПТГ [30]. В связи с изложенным было предложено использовать отношение уровней ПТГ (иммунорадиометрический метод второго и третьего поколений) как маркера рака ОЩЖ: (ПТГ 1-84 + аминок-ПТГ)/(ПТГ 1-84 + ПТГ 7-84). В физиологических условиях количество циркулирующего ПТГ 7-84 во много раз превышает количество аминок-ПТГ, поэтому данное соотношение всегда <1 у здоровых людей, в то время как у больных, страдающих РОЩЖ, это соотношение должно быть >1 [31]. В исследовании E. Cavalier чувствительность этого соотношения как маркера рака ОЩЖ составила 83,3 %, специфичность – 100 % [30]. Для количественного определения «интактного» ПТГ в сыворотке используют в основном метод второго поколения – хемилюминесцентный иммуноферментный анализ. При этом антитела двух типов связываются и с аминокислотами N-концевого фрагмента, С-концевого и центрального фрагментов молекулы ПТГ. Предполагается, что использование антитела, высоко специфичного для N-концевого пептида, обеспечит 100 %-ную специфичность для всей молекулы ПТГ и устранил проблему «помех» С-концевых фрагментов.

#### Инструментальные методы исследования

Визуализирующие методы исследования используют в первую очередь с целью топической диагностики. Наибольшую распространённость, в

настоящее время, получили ультразвуковое исследование и скинтиграфия ОЩЖ с <sup>99m</sup>Технетрилом. УЗИ предоставляет общую характеристику образования (размер и топоику). Зарубежные авторы предполагают, что размер опухоли >3 см характернее для РОЩЖ, чем для аденомы [32]. По отечественным данным риск малигнизации возрастает в 3 раза при образованиях объемом от 6 см<sup>3</sup> [6]. В литературе представлены наблюдения, что такие показатели как неоднородность, гипозоногенность образования и неравномерность контуров коррелируют со злокачественностью новообразования, но эти характеристики также не специфичны [33]. Скитиграфия с <sup>99m</sup>Технетрилом используются для выявления атипично расположенных и эктопических ОЩЖ [18; 32; 33].

По результатам одних исследований злокачественное новообразование чаще локализуется в нижних ОЩЖ, другие же авторы ни в расположении, ни в количестве вовлеченных в процесс желез достоверных различий не находят [24; 34].

С целью уточнения локализации ОЩЖ, степени инвазии опухоли в соседние структуры, степени поражения лимфатических узлов предпочтение следует отдавать компьютерной томографии с контрастным усилением и магнитно-резонансной томографии с подавлением сигнала от жира [32]. Считается, что МРТ предпочтительнее КТ в диагностике рецидива заболевания, а КТ предпочтительнее для поиска метастазов в легких. Несмотря на имеющиеся возможности применения современных визуализирующих методик, они не могут дать достоверную информацию об отсутствии или наличии злокачественного процесса в ОЩЖ.

В настоящее время все более активное применение находит комбинированный метод ПЭТ/КТ, который имеет ряд преимуществ по сравнению с рутинными методами визуализации. ПЭТ/КТ предоставляет информацию не только о локализации опухоли, но и об ее метаболической активности [34]. Наиболее перспективным представляется ПЭТ/КТ с <sup>18</sup>F-ФДГ, который признан эффективным методом диагностики злокачественных новообразований (лимфомы, рак молочной железы, рак легких, и т.д.). Фтордезоксиглюкозу захватывают ткани

с повышенным метаболизмом глюкозы, каковыми являются злокачественные новообразования. Захват радиофармпрепарата опухолевыми клетками позволяет определить локализацию мелких образований, метастазов, диагностировать рецидив заболевания [32]. В 2011 г. L. Evangelista et al. ретроспективно рассмотрели истории 5 пациентов, страдавших РОЩЖ, которым проведено ПЭТ/КТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ на разных стадиях заболевания: на начальной, в послеоперационном периоде и при рецидиве РОЩЖ [34]. В результате исследования во всех случаях этот метод диагностики был информативным и доказал свою высокую чувствительность. Одним из ограничений  $^{18}\text{F}$ -ФДГ являются ложноположительные результаты, наблюдаемые при острым или хроническом воспалении, абсцессах, неспецифических реакциях после лучевой терапии, воспалительном процесс после оперативного вмешательства, в связи с чем этот метод исследования рекомендуют использовать не ранее, чем через 3-6 месяцев после хирургического лечения [32].

### Гистологическое исследование

Тонкоигольная аспирационная биопсия, выполняемая с целью цитологического исследования, не нашла широкого применения в клинической практике ввиду наличия риска распространения опухолевого процесса во время проведения процедуры [35; 36].

В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие на этапе рутинного морфологического исследования с окраской гематоксилин-эозином провести дифференциальную диагностику между карциномой и аденомой ОЩЖ. В 1973 г. A. Schantz et B. Castleman предложили морфологические критерии для диагностики рака ОЩЖ, которые стали «классическими»: ядерный полиморфизм, трабекулярное строение, толстая фиброзная капсула, «волоконистые полосы», капсульная и сосудистая инвазия [37]. В тоже время G.L. Clayman et al. продемонстрировали в своем исследовании, что среди 27 пациентов, страдавших РОЩЖ, «волоконистые полосы», митоз и сосудистая инвазия наблюдались лишь у 37 % пациентов, капсульная инвазия – в 26 % случаев, а трабекулярная или лимфатическая инвазия – лишь в 11 % случаев [38]. Таким образом, «классические» критерии, не всегда встречаются при РОЩЖ, и только лишь наличие метастазов является единственным достоверным критерием диагностики.

Для карциномы ОЩЖ характерен медленный рост опухоли и поздние метастазы в легкие (40 %), шейные лимфоузлы (30 %) и печень (10 %). В работе E. Holmes et al. метастазы в лимфатические узлы паратрахеальной клетчатки определяли в 32 % случаев. Реже встречаются метастазы в кости, плевру, поджелудочную железу и перикард [19]. Наиболее частыми локализациями инвазии являются жировая ткань и мышцы шеи, пищевод, щитовидная железа и трахея.

Вероятно, наиболее перспективным для дифференциальной диагностики доброкачествен-

ных и злокачественных образований ОЩЖ является иммуногистохимическое исследование. В работе P.P. Tugan et al. (2014) рассмотрена возможность применения комплексной иммуногистохимической панели. Всего в исследование включены данные 24 пациентов с карциномой ОЩЖ и 14 – с аденомами ОЩЖ. По результатам исследования экспрессия парафибромина наблюдалась в 11 из 24 случаев, галектина-3 – в 13 из 24, циклина D1 – в 2 из 24. У 19 из 24 пациентов, страдавших РОЩЖ, отмечена по крайней мере одна позитивная иммунная реакция с антителами к данным маркерам (чувствительность 79 %, специфичность 100 %). Ни в одном случае аденомы ОЩЖ экспрессия данных маркеров не отмечено [39]. Однако до сих пор не разработана надежная иммуногистохимическая панель для диагностики РОЩЖ, отсутствуют маркеры, которые бы однозначно указывали на злокачественность новообразования [23; 40; 41].

Часто используемый индекс пролиферации Ki-67 % в качестве маркера нейроэндокринного рака теряет свое значение при РОЩЖ [40]. В исследовании A. Stojadinovic et al. уровень Ki-67 значительно отличался по сравнению с аденомами в менее чем в 30 % случаев РОЩЖ [41].

Таким образом, сочетание высокого уровня Ki-67 с другими признаками злокачественного новообразования может помочь в диагностике рака ОЩЖ, однако его низкое значение не позволяет исключить этот диагноз.

Роль активного ангиогенеза при развитии злокачественных новообразований неоспорима, но множество известных на сегодняшний день факторов ангиогенеза обладают различной прогностической ценностью. Среди них – VEGF, PECAM-1, известная как CD31 и CD 105 (эндоглин – рецептор трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ 1). Их прогностическая значимость доказана для нейроэндокринных опухолей иных локализаций (поджелудочная и щитовидная железа, нейроэндокринные опухоли ЖКТ), и теперь представляет интерес для выяснения роли данных маркеров в новообразованиях ОЩЖ (С.С. Juhlin, 2007; R.N. Jennings, 2012).

В настоящее время, ключевая роль в развитии РС отведена мутации в гене *HRPT2/CDC73*, который кодирует белок-онокосупрессор – парафибромин. Инактивация последнего может способствовать развитию синдрома гиперпаратиреоза с опухолью нижней челюсти. Это редко встречающийся синдром, наследуемый по аутосомно-доминантному типу, в рамках которого в 85 % случаев развивается аденома, а в 15 % – РОЩЖ. В последнее время ученые и практики рассматривают целесообразность поиска мутации в гене *HRPT2/CDC73* как маркера рака ОЩЖ [6; 11]. Используя моноклональное антитело к анти-парафибромину, M.H. Tan et al. обнаружили, что потеря иммунореактивности парафибромина имеет чувствительность 96 % и специфичность 99 % для рака ОЩЖ [42]. Исходя из этого, в будущем возможно использование радионуклидов в лечение пациентов, страдающих метастатическим поражением при раке ОЩЖ.

## Лечение

### Хирургическое лечение

Хирургическое лечение является единственным эффективным методом лечения РОЦЖ. Рекомендуемый объем оперативного лечения РОЦЖ – удаление опухоли «единым блоком», т.е. помимо ОЦЖ необходимо удалять прилежащую долю щитовидной железы, перешеек, клетчатку и лимфатические узлы на стороне поражения, а также любой спаянной с опухолью мышцы [18; 19]. Изолированная паратиреоидэктомия и субтотальная резекция нежелательны в связи с высоким риском рецидива заболевания. По результатам крупных исследований частота рецидивов у пациентов после удаления «единым блоком» составила 33 % по сравнению с 50 % после изолированной паратиреоидэктомии [25; 27; 43]. В работе T. Obara et al. у 70 % пациентов, страдавших РОЦЖ (n=163), перенесших удаление «единым блоком», признаки рецидива заболевания отсутствовали в течение года после оперативного лечения [1]. В исследовании С.К Shortell et al. (1991) рецидив заболевания возник у 1 из 8 пациентов (n=11), оперированных «единым блоком» и у всех 3 пациентов, перенесших изолированную паратиреоидэктомию.

К сожалению, объем вмешательства «единым блоком» хирурги выполняют лишь в 12-52 % случаев, что существенно ухудшает прогноз в послеоперационном периоде [15; 20; 21].

Расширение объема операции за счет пролифактической центральной и/или боковой лимфодиссекции не всегда оправданно, так как приводит к увеличению риска развития послеоперационных осложнений и не повышает выживаемость пациентов. Ее выполнение целесообразно лишь при дооперационной или интраоперационной верификации метастазирования опухоли.

Интраоперационное определение ПТГ является высокоинформативным, особенно в случае удаления аденом ОЦЖ. При РОЦЖ уровень ПТГ снижается медленнее, чем после резекции доброкачественных образований ОЦЖ, когда он может нормализоваться в течение 15-30 минут. В. Givi et J.P. Shah рекомендуют расширить объем оперативного вмешательства при отсутствии снижения интраоперационного уровня ПТГ, так как это свидетельствует об отсутствии тотальной резекции опухоли или наличии метастазов [18].

Операция по поводу рецидива заболевания, носит, как правило, паллиативный характер с целью облегчения симптомов «масс-эффекта» и коррекции гиперкальциемии. Снижения уровня кальция удается достичь в 68-86 % случаев [25]. На данный момент отсутствует консенсус об объеме и сроках выполнения повторных вмешательств. С учетом их малой эффективности, пациентам с рецидивом РОЦЖ необходима постоянная консервативная медикаментозная терапия.

### Медикаментозная терапия

Консервативное лечение используется в неоперабельных случаях, при невозможности адек-

ватного хирургического лечения или при гиперкальциемическом кризе. С целью коррекции острой гиперкальциемии используют внутривенную регидратацию в сочетании с петлевыми диуретиками, глюкокортикоиды, кальцитонин, митрамицин и гемодиализ. Краткосрочный эффект отмечен при использовании внутривенных форм бисфосфонатов, однако их эффективность при повторных введениях значительно снижается.

Назначение таблетированных бисфосфонатов пациентам, страдающим РОЦЖ, неэффективно, что может быть обусловлено меньшим антирезорбтивным действием данных препаратов по сравнению с их инъекционными формами [21]. Пролонгированные аналоги соматостатина (Октреотид) способствуют снижению уровня ПТГ лишь у небольшого процента пациентов, поэтому не нашли широкого применения [44].

Наиболее эффективными препаратами для коррекции гиперкальциемии являются кальцимитетики – аллостерические модуляторы кальций-чувствительных рецепторов ОЦЖ. Кальцимитетики повышают чувствительность данных рецепторов уровню внеклеточного кальция, что сопровождается снижением концентрации ПТГ и кальция. В исследовании F. Edward et al. при использовании цинакальцета в дозе 360 мг в сутки уровень сывороточного кальция уменьшался на 0,25 ммоль/л у 62 % пациентов. Наибольшее снижение уровня кальция отмечено у больных с исходно крайне высоким (3,7 ммоль/л) уровнем гиперкальциемии [45]. Преимущество цинакальцета при сравнении с бисфосфонатами заключается в безопасном применении у пациентов со снижением скорости клубочковой фильтрации, развивающейся у 84 % из них с персистирующей формой РОЦЖ и отсутствием прогрессирования хронической болезни почек. При отсутствии эффективности кальцимитетиков требуется проведение диализа с низкой концентрацией кальция в диализате [46].

Проводятся исследования, посвященные иммунотерапии синтетическими человеческими и бычьими ПТГ-подобными пептидами – РТН 1-34, РТН 33-52, РТН 51-84. Препараты вводят в шейные, передние грудные и паховые лимфатические узлы, каждые 4-5 недель, сначала три курса РТН 1-34, с дальнейшим переводом на комбинированную иммунизацию. Выработка антител к ПТГ дебютирует через 2 недели. – Таким образом, снижение уровня свободного ПТГ происходит за счет связывания с антителами и, как следствие, снижается уровень кальция крови. A.R. Bradwell et al. продемонстрировали снижение уровня сывороточного кальция более чем на 1 ммоль/л при использовании человеческих и бычьих ПТГ-подобных пептидов у пациента, страдающего РОЦЖ и с неоперабельными метастазами [47]. Betea D. Et al. при использовании иммунотерапии отметили уменьшение размера опухоли и снижение уровней кальция и ПТГ [48]. Однако иммунизация аналогами ПТГ остается в значительной степени экспериментальным методом лечения у отдельных пациентов.

**Радиотерапия**

РОЩЖ – опухоль, не чувствительная к действию радиотерапии. У большинства пациентов, страдающих РОЩЖ, лучевая терапия не приводит к замедлению роста опухоли или снижению ее гормональной активности. Однако в литературе есть сообщения об успешном использовании лучевой терапии в качестве адъювантного лечения после хирургической операции.

**Прогноз**

Для РОЩЖ характерно прогрессирующее течение заболевания, при котором опухоль постепенно прорастает в окружающие структуры, может распространяться в регионарные лимфатические узлы и/или метастазировать в легкие, печень и кости скелета. Наиболее важным фактором в прогнозе РОЩЖ является объем первичного хирургического вмешательства.

Частота рецидивов заболевания даже после удаления «единым блоком» составляет 30–50 % [19]. Средний период времени между первичным хирургическим лечением и рецидивом составляет 3 года [27]. Выживаемость пациентов после удаления «единым блоком» составляет до 90 % в течение 5 лет и до 70 % в течение 10 лет [20; 27]. К прогностически неблагоприятным факторам в отношении рецидива заболевания относятся метастазы в лимфатические узлы на момент постановки диагноза, наличие отдаленных метастазов и нефункционирующие «немые» карциномы ОЩЖ. G.L. Clayman et al. в качестве группы риска более агрессивного течения заболевания выделили мужчин в возрасте 45 лет с уровнем кальция более 3,2 ммоль/л [20]. Всем пациентам показано пожизненное динамическое наблюдение, так как известны случаи рецидивов заболевания через 15 лет после хирургического лечения [27].

**Литература**

1. Obara T, Okamoto T, Kanbe M. Functioning parathyroid carcinoma: clinicopathologic features and rational treatment. *Seminars in Surgical Oncology*. 1997;13(2):134–141. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2388(199703/04)13:2<134::AID-SSU9>3.0.CO;2-A
2. Sharretts JM, Kebebew E, Simonds WF. Parathyroid cancer. *Seminars in Oncology*. 2010;37(6):580–90. DOI:http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.10.013
3. Oertli, D. and Udelsman, R. Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Berlin: *Springer*. 2007; 3<sup>rd</sup> ed: 311-27.
4. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States/ Lee, Peter K, Jarosek S, Virnig B, Evasovich M. and Tuttle T. *Cancer*. 2007;109(9):1736-1741. DOI: 10.1002/cncr.22599
5. Parathyroid carcinoma: A 22-year experience / Busaidy N, Jimenez C, Habra M, Schultz P, El-Naggar A, Clayman G, Asper J, Diaz E, Evans D, et al. *Head Neck*. 2004; 26(8): 716-726. DOI: 10.1002/hed.20049
6. Мокрышева Н.Г. Первичный гиперпаратиреоз (эпидемиология, клиника, современные принципы диагностики и лечения): автореф. дисс. на соиск. учен. степени д-ра мед. наук – М., 2011., 47 с.
7. Familial parathyroid carcinoma in a child/ Hamill J, Maoate K, Beasley S, Corbett R. and Evans J. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2002;38(3):314-317. DOI: 10.1046/j.1440-1754.2002.00802.x
8. Increased incidence of parathyroid adenomas following X-ray treatment of benign diseases in the cervical spine in adult patients/ Rasmuson T, Damber L, Johansson L, Johansson R, Larsson L.G. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2002;57(6):pp 731-734. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2002.01616.x
9. Parathyroid carcinoma in patients with chronic renal failure on maintenance hemodialysis/ Miki H, Sumitomo M, Inoue H, Kita S. and Monden Y. *Surgery*. 1996; 120(5), pp.897-901. DOI: 10.1016/s0039-6060(96)80101-2
10. Somatic and Germ-Line Mutations of the HRPT2 Gene in Sporadic Parathyroid Carcinoma / Shattuck T., Vdlimdk S., Obara T., Gaz R., Clark O., Shoback D., Wierman M., Tojo K., Robbins C., Carpten J., Farnebo L., Larsson C. and Arnold A. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(18), pp.1722-1729. DOI: 10.1056/nejmoa031237
11. Patterns of Chromosomal Imbalances in Parathyroid Carcinomas / Kytцлд S, Farnebo F, Obara T, Isola J,

- Grimelius L, Farnebo L, Sandelin K. and Larsson C. *The American Journal of Pathology*. 2000;157(2), pp.579-586.
12. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64568-3
  13. Expression of cyclin D1 in parathyroid carcinomas, adenomas, and hyperplasias: a paraffin immunohistochemical study/ Vasef MA, Brynes RK, Sturm M, Bromley C RR. *Mod Pathol*. 1999;12(4):412–6.
  14. HRPT2, encoding parafibromin, is mutated in hyperparathyroidism–jaw tumor syndrome / Carpten J, Robbins C, Villablanca A, Forsberg L, Presciuttini S, Bailey-Wilson J, et al. *Nature Genetics*. 2002; 32(4), pp.676-680. DOI: 10.1038/ng1048
  15. Defective nucleolar localization and dominant interfering properties of a parafibromin L95P missense mutant causing the hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome / Panicker L, Zhang J, Dagur P, Gastinger M. and Simonds W. *Endocrine Related Cancer*. 2010;17(2), pp.513-524. DOI: 10.1677/erc-09-0272
  16. Mutational analyses of RB and BRCA2 as candidate tumour suppressor genes in parathyroid carcinoma / Shattuck, T., Kim, T., Costa, J., Yandell, D., Imanishi, Y., Palanisamy, N., Gaz, R., Shoback, D., Clark, O., Monchik, J., Wierman, M., Hollenberg, A., Tojo, K., Chaganti, R. and Arnold, A. *Clin Endocrinol*.2003; 59(2), pp.180-189. DOI: 10.1046/j.1365-2265.2003.01814.x
  17. HRPT2 mutations are associated with malignancy in sporadic parathyroid tumours/ Howell V, Haven C, Kahnoski K, Khoo S. *Journal of Medical Genetics*. 2003 40(9), pp. 657–663. DOI: 10.1136/jmg.40.9.657
  18. Janice L, Pasieka and Moosa Khalil. Parathyroid carcinoma (Book Chapter 26). 2012; *Springer – Verlag Berlin Heidelberg*. p: 311–2.
  19. Givi, B. and Shah, J. Parathyroid Carcinoma. *Clinical Oncology*. 2010; 22(6), pp.498-507. DOI: 10.1016/j.clon.2010.04.007
  20. Holmes E, Morton D. and Ketcham A. Parathyroid Carcinoma. *Annals of Surgery*. 1969; 169(4), pp.631-640. DOI: 10.1097/00000658-196904000-00022
  21. Koea J. and Shaw J. Parathyroid cancer: biology and management. *Surgical Oncology*. 1999; 8(3), pp.155-165. DOI: 10.1016/s0960-7404(99)00037-7
  22. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. / Hundahl S, Fleming I, Fremgen A. and Menck H. 1985-1995. *Cancer*. 1998;83(12), pp.2638-2648. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981215)83:12<2638::aid-encr31>3.0.co;2-1
  23. Highly aggressive pathology of non-functional parathyroid carcinoma / Piciu D, Irimie A, Kontogeorgos G, Piciu A, Buiga R. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):1. DOI: 10.1186/1750-1172-8-115
  24. Nonfunctional parathyroid carcinoma / Nakamura Y, Kataoka H, Sakoda T, Horie Y. and Kitano H. *Int J Clin Oncol*. 2010;15(5), pp.500-503.
  25. DOI:10.1007/s10147-010-0062-9
  26. Preoperative Predictive Factors for Parathyroid Carcinoma in Patients with Primary Hyperparathyroidism / Bae J, Choi H, Lee Y, Moon M, Park Y, Shin C, Park D, Jang H, Kim S. and Kim S. *Journal of Korean Medical Science*. 2012; 27(8), p.890. DOI:10.3346/jkms.2012.27.8.890
  27. Lee J. Predicting the Presence of Parathyroid Carcinoma. *Annals of Surgical Oncology*. 2005;12(7), pp.513-514. DOI: 10.1245/aso.2005.03.904
  28. Management of Cancer of the Parathyroid / Rao S, Shaha A, Singh B, Rinaldo A. and Ferlito A. *Acta Otolaryngologica*. 2002;122(4), pp.448-452. DOI: 10.1080/00016480260000184
  29. Mittendorf E. and McHenry C. Parathyroid carcinoma. *Journal of Surgical Oncology*. 2005;89(3), pp.136-

142. DOI: 10.1002/jso.20182
30. Human chorionic gonadotropin measurements in parathyroid carcinoma / Rubin M., Bilezikian J., Birken S. and Silverberg S. *European Journal of Endocrinology*. 2008; 159(4), pp.469-474. DOI: 10.1530/eje-08-0169
31. Human Chorionic Gonadotropin Subunit Measurement in Primary Hyperparathyroidism / STOCK J, WEINTRAUB B, ROSEN S, AURBACH G, SPIEGEL, A. AND MARX, S. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1982;54(1), pp.57-63. DOI: 10.1210/jcem-54-1-57
32. The Third/Second Generation PTH Assay Ratio as a Marker for Parathyroid Carcinoma: Evaluation Using an Automated Platform / Cavalier E, Betea D, Schleck M, Gadisseur R, Vroonen L, Delanaye P, Daly A. and Beckers A. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; pp.2013-3730.
33. DOI: 10.1210/jc.2013-3730
34. The Ratio of Parathyroid Hormone as Measured by Third- and Second-Generation Assays as a Marker for Parathyroid Carcinoma / Cavalier E, Daly A, Betea D, Pruteanu-Apetrii P, Delanaye P, Stubbs P, Bradwell A, Chapelle J. and Beckers, A. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(8), pp.3745-3749. DOI: 10.1210/jc.2009-2791
35. PET/CT for the staging and follow-up of patients with malignancies/ Poeppel T, Krause B, Heusner T, Boy C, Bockisch A. and Antoch G. *European Journal of Radiology*. 2009; 70(3), pp.382-392. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.03.051
36. Ultrasonographic Features of Parathyroid Carcinoma / HARA H, IGARASHI A, YANO Y, YASHIRO T, UENO E, AIYOSHI Y, ITO K. and OBARA T. *Endocrine Journal*. 2001; 48(2), pp.213-217. DOI: 10.1507/endocrj.48.213
37. Evangelista L. FDG-PET/CT and parathyroid carcinoma: Review of literature and illustrative case series. *World Journal of Clinical Oncology*. 2011; 2(10), p.348. DOI: 10.5306/wjco.v2.i10.348
38. Implantation of parathyroid carcinoma along fine needle aspiration track/ Agarwal G, Dhingra S, Mishra S. and Krishnani N. *Langenbecks Arch Surg*. 2006;391(6), pp.623-626. DOI: 10.1007/s00423-006-0095-8
39. Cutaneous spreading of parathyroid carcinoma after fine needle aspiration cytology / Spinelli C, Bonadio A, Berti P, Materazzi G. and Miccoli P. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2000; 23(4), pp.255-257. DOI: 10.1007/bf03343718
40. Schantz Md, Castleman Md. Parathyroid carcinoma. *a study of 70 cases*. *cancer*. 1973. 31(3), p.600–605. doi: 0.1002/1097-0142(197303)31:3<600::aid-cnrc2820310316>3.0.co;
41. Gary L. Clayman M.D. Parathyroid carcinoma: Evaluation and interdisciplinary management. *Cancer*. 2004; 100 (5), p. 900–905. DOI: 10.1002/cncr.20089
42. Truran PP, Johnson SJ, Bliss RD. Parafibromin, galectin-3, pgp9.5, ki67, and cyclin d1: using an immunohistochemical panel to aid in the diagnosis of parathyroid cancer. *world journal of surgery*. 2014; 38 (11), PP 2845-2854. DOI: 10.1007/S00268-014-2700-2.
43. Evaluation of Retinoblastoma and Ki-67 Immunostaining as Diagnostic Markers of Benign and Malignant Parathyroid Disease / Farnebo F, Auer G, Farnebo L, Teh B, Twigg S, Aspenblad U, Thompson N, Grimelius L, Larsson C. and Sandelin K. *World J. Surg*. 1999; 23(1), pp.68-74. DOI:10.1007/s002689900567
44. Parathyroid neoplasms: Clinical, histopathological, and tissue microarray-based molecular analysis / Stojadinovic A, Hoos A, Nissan A, Dudas M, Cordon-Cardo C, Shaha A, Brennan M, Singh B. and Ghossein

- R. *Human Pathology*. 2003;34(1), pp.54-64. DOI: 10.1053/hupa.2003.55
45. Tan M. Loss of Parafibromin Immunoreactivity Is a Distinguishing Feature of Parathyroid Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2004; 10(19), pp.6629-6637. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-04-0493
46. Peter K. Lee, Stephanie L, Jarosek R.N. Trends in the incidence and treatment of parathyroid cancer in the United States. *Cancer*. 2007; 109(9), pp. 1736-1741. DOI: 10.1002/cncr.22599
47. Denney A. and Watts N. The Effect of Octreotide on Parathyroid Carcinoma.
48. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(2), pp.1016-1016. DOI: 10.1210/jc.2003-031825
49. Calcimimetics with potent and selective activity on the parathyroid calcium receptor / Nemeth E., Steffey M., Hammerland L., Hung B., Van Wagenen B., DelMar E. and Balandrin M. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1998;95(7), pp.4040-4045. DOI: 10.1073/pnas.95.7.4040
50. Challenges and Pitfalls in the Management of Parathyroid Carcinoma: 17-Year Follow-Up of a Case and Review of the Literature / Witteveen J.E., Haak H.R., Kievit J., Morreau H., Romijn J.A. and Hamdy N.A.T. *HORM CANC*. 2010. 1(4). DOI: 10.1007/s12672-010-0042-6 pp.205-214.
51. Bradwell R. Control of hypercalcaemia of the parathyroid carcinoma by immunisation. *Lancet*. 1999; 353:370–3. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)06469-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)06469-1)
52. Hormonal and biochemical normalization and tumor shrinkage induced by anti-parathyroid hormone immunotherapy in a patient with metastatic parathyroid carcinoma / Betea D., Bradwell a. R., Harvey T.C., Mead G.P., Schmidt-Gayk H., Ghaye B, et al. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004. p. 3413–20. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2003-031911>

*М.В.Савостикова<sup>1</sup>, Е.Ю.Фурминская<sup>1</sup>, Е.С.Федосеева<sup>1</sup>, А.Г.Кудайбергенова<sup>1</sup>, С.В.Зиновьев<sup>2</sup>, О.В.Уткин<sup>3</sup>*  
**СОВРЕМЕННАЯ ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ**

**I. ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ФЛЮОРЕСЦЕНТНАЯ  
 ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭКССУДАТОВ И СМЫВОВ**

<sup>1</sup>ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, Москва

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «НОКОД», Нижний Новгород

<sup>3</sup>ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород

**Контактная информация:**

115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, Савостикова Марина Владимировна

**e-mail:** [savostikovamv@yandex.ru](mailto:savostikovamv@yandex.ru)

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

**Абстракт**

Сравнительно невысокая чувствительность цитологической диагностики при исследовании выпотных жидкостей диктует необходимость применения дополнительных методов. В условиях срочной интраоперационной диагностики флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование играет неocenимую роль в выявлении клеток карцином. Для дифференциальной диагностики метастатических и реактивных выпотов и смывов используются моноклональные антитела к BER-EP4, конъюгированные с флуорохромом FITC. Высокая диагностическая специфичность, чувствительность и точность, а также простота и быстрота исполнения этого метода позволяют успешно применять его в повседневной работе цитолога.

**Ключевые слова:** флуоресцентное иммуноцитохимическое исследование, интраоперационные исследования, Ber-EP4-FITC.

*M.V.Savostikova, E.Yu.Furminskaya, E.S.Fedoseeva, A.G.Kudaybergenova, S.V.Zinovev, O.V.Utkin*

**IMMUNOHISTOCHEMICAL MODERN DIAGNOSIS: PROBLEMS AND SOLUTIONS**

**I. INTRAOPERATIVE FLUORESCENT  
 IMMUNOCYTOCHEMICAL DIAGNOSIS OF EXUDATES AND WASHING**

**Abstract**

The relatively low sensitivity of the cytological diagnosis in the study, you sweaty fluids necessitates the use of additional methods. In the context of the urgent intraoperative diagnosis fluorescent immunocytochemistry plays Neocene-nimuyu role in identifying carcinoma cells. For the differential diagnosis of metastatic and rea-tive effusions and swabs used monoclonal antibodies to BER-EP4, conjugated fluorochrome FITC. The high diagnostic specificity, sensitivity and accuracy, and ease and speed of execution of this method can successfully apply it in their daily work cytology.

**Key words:** fluorescent immunocytochemistry, intraoperative study, Ber-EP4-FITC.

**Введение**

Достоверность традиционной цитологической диагностики при исследовании серозных выпотов и смывов по данным литературы составляет от 95 до 97%, чувствительность – от 62 до 93% [2, 3, 18]. Подобный разброс в чувствительности метода объясняется не только субъективизмом в оценке материала цитологом, но и рядом объективных причин - наличием в препаратах клеток реактивно пролиферирующего мезотелия, обилием и разнообразием клеточного состава, присутствием лишь единичных клеток опухоли, а также изменениями морфологии клеток на фоне проводимой химио- и лучевой терапии. Обнаружение клеток опухоли представляет собой крайне важную диагностическую задачу, поскольку принципиально меняет не только стадию заболевания, но и тактику лечения. За последнее десятилетие особую актуальность приобрел ФИЦХ метод с использованием эпителиального маркера Ber-Ep4-FITC, используемый при срочном исследовании выпотных жидкостей во время операции [5, 6, 9]. ФИЦХ –

это один из вариантов ИЦХ, отличающийся тем, что для выявления реакции антиген-антитело используются флуоресцентные красители (флуорохромы). ФИЦХ-метод позволяет локализовать и идентифицировать клеточные и тканевые антигены, основываясь на их связывании с конъюгированными с флуорохромом антителами, что позволяет визуализировать распределение «мишеней» в исследуемом материале [1]. Первые попытки в определении локализации молекул в тканях с помощью специфических флуоресцентных красителей, связанных с антителами, были предприняты А. Кунсом и Л. Физером в 1941 году, а в 1958 году эти исследования продолжил Дж. Л. Риггс. С появлением новых флуоресцентных красителей, которые значительно увеличили возможности метода, ФИЦХ окрашивание стало использоваться повсеместно, как в клинической диагностике, так и в исследовательской работе. Данные литературы о применении метода ФИЦХ немногочисленны – главным образом, он применяется в дифференциальной диагностике злокачественных новообразований, в первую очередь в экспресс-диагностике метастатических выпотов [1-3; 8; 14-15].



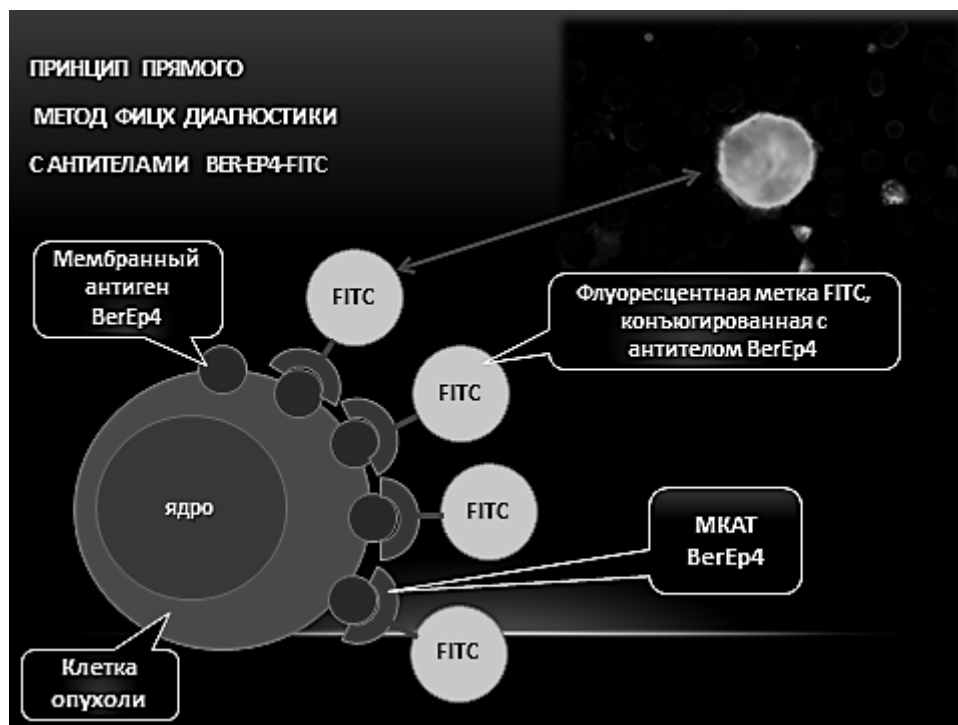


Схема 1. Принцип прямого метода ФИЦХ.

Таблица 1

Характеристика материала

Диагноз	асцит	плеврит	перикардит	смыв
Рак желудка (11)	10	-	1	-
Рак молочной железы (4)	-	4	-	-
Опухоли яичников и маточной трубы (10)	6	-	-	4
Рак тела матки (2)	-	-	-	2
Рак легкого (4)	-	4	-	-
Рак кишки (3)	3	-	-	-
Нейроэндокринный рак толстой кишки (1)	-	1	-	-
Всего: 35 исследований	19	9	1	6

Существует 2 метода проведения ФИЦХ исследования – прямой и непрямой. Прямой метод используется чаще, так как он более быстр и прост в исполнении (схема 1). Такие реакции обычно проводят для выявления антигенов с сильной экспрессией, например, гликопротеина эпителиальных клеток BerEp4, которую мы наблюдаем в виде яркого мембранного окрашивания. Ber-EP4 является молекулой эпителиальной клеточной адгезии, которая состоит из двух гликопротеинов с молекулярной массой 34 и 39 kDa и представляет собой специфический эпителиальный антиген, выявляемый на мембранной поверхности и в цитоплазме практически всех эпителиальных клеток. Данный маркер используется для выявления клеток метастатической аденокарциномы (АК) в выпотных жидкостях. В работе U. Latza, G. Niedobitek et al. были проведены ИЦХ реакции на 37 эпителиальных и неэпителиальных клеточных линиях – было показано отсутствие экспрессии Ber-EP4 в клетках

печени и мезотелия, выстилающего плевральную и брюшную полость [13, 17]. Однако часть работ указывает на то, что данный маркер может определяться в небольшом проценте эпителиоидных мезотелиом – 13-26% [10, 12].

**Цель исследования** - оценить возможности цитоморфологического и флуоресцентного иммуноцитохимического методов при срочной интраоперационной диагностике выпотов и смывов.

#### Материалы и методы

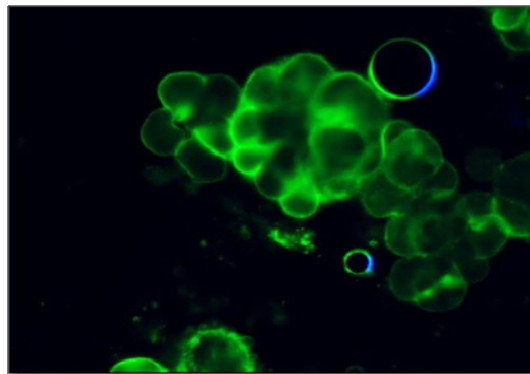
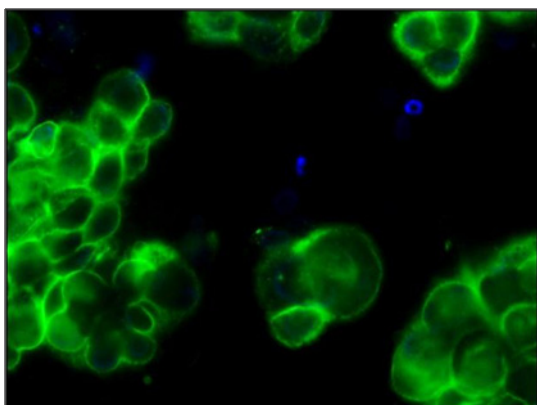
Исследовали 29 экссудатов и 6 смывов с брюшной полости от 35 пациентов, полученных интраоперационно. Серозные выпоты были представлены асцитической (19), плевральной (9) жидкостями и выпотом из перикарда (1) (табл. 1). Гендерное распределение было следующим: 26 женщин и 9 мужчин. Средний возраст женщин составил 52 года, мужчин - 66 лет.

Асцитические жидкости исследованы у 10 пациентов с карциномой желудка, у 6 пациенток с опухолями яичников и маточных труб, у 3 - с АК кишки. Плевральные жидкости исследованы у 4 больных с карциномами легкого, у 4 - с заболеванием молочной железы, в одном наблюдении - при нейроэндокринном раке толстой кишки. Были исследованы 6 смывов с брюшной полости: 2 - при раке тела матки, 4 - при опухолях яичников и маточных труб. У одного пациента проведено исследование выпотной жидкости из перикарда при АК желудка.

В работе использовали прямой метод ФИЦХ с моноклональным антителом (МКАТ) Ber-Ep4, конъюгированным с FITC. Доставленный выпот или смыв распределяли в центрифужные пробирки по 10 мл и откручивали на центрифуге в течение 5 минут в режиме 2000 об/мин. Затем удаляли надосадочную жидкость и добавляли к осадку 0,1-0,3 мкл МКАТ Ber-Ep4-FITC. Перемешав на шейкере, полученную взвесь распределяли по 50-100 мкл в кассеты цитоцентрифуги системы Cytospin-3 и центрифугировали в режиме 1000 об/мин - 5 минут. На полученные монослойные мазки наносили 2-3 мкл флуоресцентного красителя DAPI (для окраски ядер клеток), затем покрывали покровным стеклом. Микроскопию осуществляли на флуоресцентном микроскопе «Axio imager Z2» («Zeiss», Германия) с фотокамерой «Axioscam» с использованием набора фильтров. Яркое свечение мембраны клеток в зеленом свете расценивали как положительную реакцию. Результаты исследований BER-Ep4-FITC были валидизированы стандартным ИЦХ методом с тем же МКАТ и гистологическим исследованием.

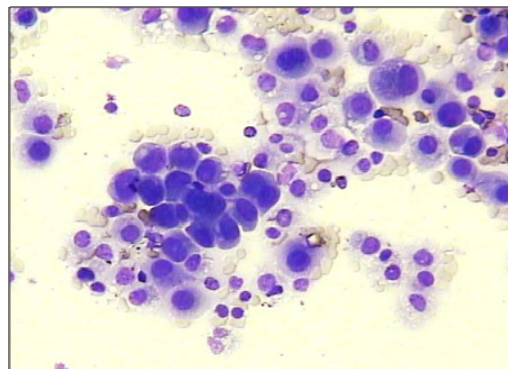
### Результаты

В 15 (43%) из 35 наблюдений цитологическое заключение о наличии метастатического выпота не вызывало затруднений: в цитограммах среди реактивно измененного мезотелия отмечались комплексы клеток АК. Метастатический характер экссудатов в 100% подтверждался яркой позитивной реакцией с МКАТ Ber-Ep4-FITC (рис.1, 2). Полученные данные совпадали с результатами стандартной ИЦХ и гистологического исследования (схема 3).

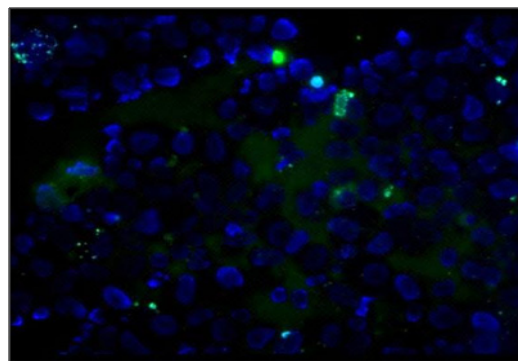


**Рис.1-2.** Асцит, метастаз рака яичников. Положительная экспрессия Ber-Ep4-FITC в клетках опухоли ( $\times 200$ ).

В 8 (23%) из 35 наблюдений при стандартном цитологическом исследовании характер экссудата однозначно был интерпретирован как реактивный. В цитограммах в основном преобладали клетки пролиферирующего мезотелия. Однако, после проведения ФИЦХ исследования, в двух образцах была выявлена яркая позитивная реакция с Ber-Ep4-FITC в единичных клетках карциномы, которая также подтвердилась стандартным ИЦХ исследованием. В других 6 исследованиях экспрессии маркера отмечено не было, что подтвердило реактивный характер выпота (рис. 3, 4). При гистологическом исследовании у этих пациентов диссеминации опухоли по брюшине отмечено не было (схема 3).



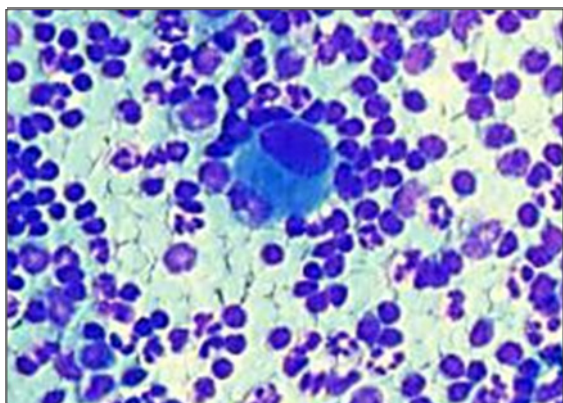
**Рис.3.** Плевральный выпот. Реактивная пролиферация клеток мезотелия ( $\times 200$ ).



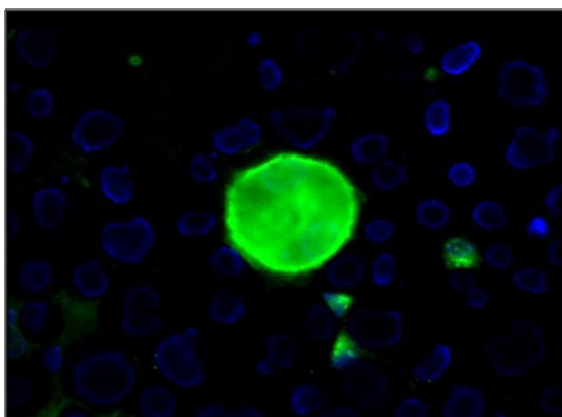
**Рис.4.** Отрицательная экспрессия Ber-Ep4-FITC ( $\times 400$ ).

Практически в каждом третьем исследуемом образце – 12 из 35 (34%) – утвердительно высказаться о характере выпота не представлялось возможным.

В 14% (n=5) наблюдений выявлялись единичные относительно полиморфные клетки, которые трудно было дифференцировать между опухолевыми и клетками пролиферирующего реактивного мезотелия (рис. 5). Учитывая тот факт, что цитологическое исследование проводится в срочном режиме, интраоперационно, существует вероятность гипо- и гипердиагностики. При ФИЦХ исследовании яркая экспрессия Veg-EP4-FITC на мембранах опухолевых клеток делает их легко выявляемыми (рис. 6). Так, в 3 из 5 исследуемых образцов определялось яркое свечение единичных клеток АК. При стандартном ИЦХ исследовании с МКАТ Veg-EP4 результат был тот же. В этих же 3 наблюдениях при гистологическом исследовании были выявлены мелкие очаги (0,3-0,5см) диссеминации АК по брюшине (схема 2).



**Рис. 5.** Плевральный выпот. Среди обилия лейкоцитов определяется единичная клетка АК легкого (×100).

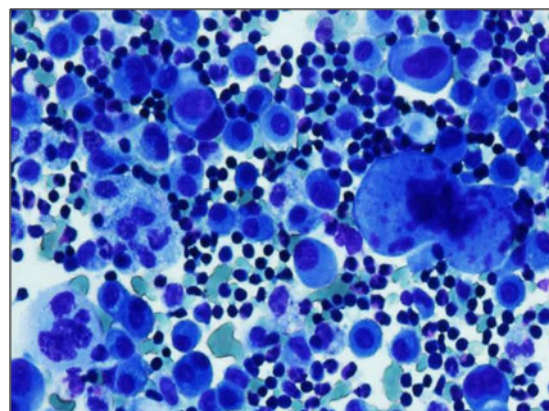


**Рис. 6.** Положительная экспрессия Veg-EP4-FITC в единичной клетке рака (×400).

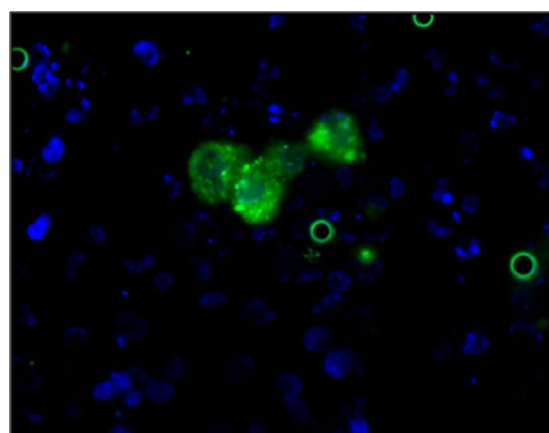
Еще одной причиной «неуверенных» цитологических заключений о характере выпота является обилие и разнообразие клеточного состава - на-

личие пролиферирующего мезотелия, лимфоидных, гистиоцитарно-макрофагальных элементов, лейкоцитов, а также опухолевых клеток, морфологически сходных с клетками мезотелия (рис. 7). Подобный клеточный состав отмечался в 14% (n=5) исследований, что также требовало дополнительного ФИЦХ анализа. Следует отметить, что макрофаги «пожирают» разрушенные опухолевые клетки, в результате чего при ФИЦХ в их цитоплазме выявляется FITC-свечение гранул, содержащих фрагменты поверхностных гликопротеидов мембран (рис. 8). Такие реакции трактуются как отрицательные. Яркое флуоресцентное окрашивание именно мембран опухолевых клеток – это положительная реакция. ФИЦХ и последующая стандартная ИЦХ только в 1 из 5 исследований подтвердили наличие отдельных клеток АК.

Во всех случаях гистологические заключения показали отсутствие диссеминации клеток рака по серозным оболочкам (схема 2).



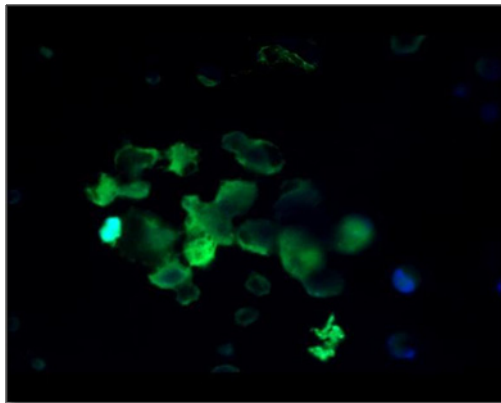
**Рис. 7.** Плевральный выпот. Среди обилия клеток мезотелия, гистиоцитов, лимфоидных элементов определяются единичные клетки рака. (×400).



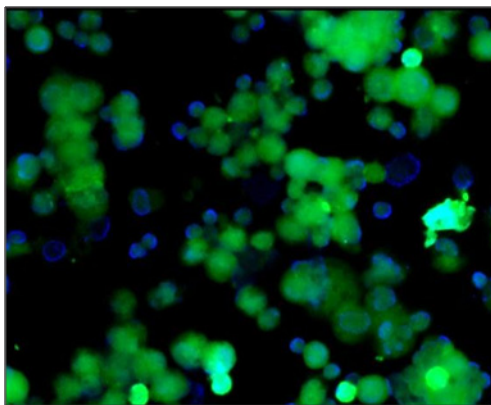
**Рис. 8.** Отрицательная экспрессия Veg-EP4-FITC. Отмечается окрашивание гранул цитоплазмы макрофагов (×200).

Проводимое лучевое и химиотерапевтическое лечение также может вызывать существенные изменения в морфологии опухолевых клеток - в

них часто наблюдаются дистрофия и дегенерация. В 6% (n=2) ФИЦХ исследований экссудатов у пациентов с химиолучевым лечением в анамнезе мы отметили прерывистое и местами слабое окрашивание мембраны в клетках рака, обломки мембран, «размытый» контур клеток (эффект «тающих» мембран) (рис. 9, 10). Этот же эффект был отмечен и при традиционной ИЦХ (схема 2).



**Рис. 9.** Положительная экспрессия Her-EP4-FITC. В клетках рака наблюдается прерывистое окрашивание мембраны ( $\times 200$ ).



**Рис. 10.** Положительная экспрессия Her-EP4-FITC, «размытый» контур мембран клеток опухоли ( $\times 200$ ).

Определенные трудности возникают при исследовании смывов с брюшной полости. Чаще материал получают при патологии яичников, маточных труб и тела матки. Как правило, препараты отличаются малой клеточностью, поскольку смыв производят при отсутствии патологической жидкости в брюшной полости. Это наблюдается при доброкачественной патологии или в случаях, когда пациентке уже провели соответствующее лечение, либо на ранних стадиях заболевания (I-II). В наших исследованиях (V смыва = 5-15 мл) в 90% традиционных и жидкостных препаратов выявлялись лишь отдельные клетки или единичные скопления, либо пласты клеток мезотелия, чаще всего с признаками дегенерации, связанной с воздействием физиологического раствора на клетки. В нашей работе 6 ис-

следований из 35 составили интраоперационные смывы с органов брюшной полости, и только в двух из них мы уверенно высказались о наличии или отсутствии клеток АК. В остальных 4 случаях клеточный состав был подозрителен в отношении рака, что явилось показанием для ФИЦХ диагностики. В итоге эти наблюдения были распределены на две группы: 2 АК (были подтверждены метастазы серозного рака яичника и умеренно-дифференцированной эндометриоидной АК тела матки) и 2 были окончательно отнесены к реактивным выпотам.

### Обсуждение

По данным D.K.Chang, J.W.Kim при минимальном асците (около 50 мл) вероятность карциноматоза брюшины составляет 12,5-25%, а при количестве асцита более 50 мл - до 75-100% [4]. При этом цитологическое исследование является единственным методом диагностики злокачественной природы экссудата.

Как показывает практика, в 34% случаев при подозрении на метастатический процесс в условиях срочного интраоперационного исследования требуется проведение ФИЦХ.

Также необходимо отметить, что даже уверенное заключение о реактивном характере выпота следует подтверждать ФИЦХ исследованием, поскольку в нашей работе в двух наблюдениях (25%) были выявлены единичные клетки рака.

Соответственно, явное наличие комплексов клеток АК в препаратах не требует проведения дополнительных исследований – уверенные цитологические заключения о наличии метастазов АК подтвердились стандартной и флуоресцентной ИЦХ в 100% случаев.

Чувствительность цитологического исследования выпотов и смывов с брюшины по нашим данным составила 94%, специфичность - 100%, точность - 95%. Чувствительность ФИЦХ исследования - 96%, специфичность - 100%, точность - 97%.

### Результаты работы показали ряд преимуществ прямого ФИЦХ метода:

1. Прямая ФИЦХ реакция проводится в один этап, что существенно сокращает время исполнения методики.
2. Минимальное количество этапов в протоколе значительно упрощает методологию и уменьшает вероятность ошибки.
3. Вероятность перекрестной реакции и неспецифического связывания минимальна, так как флуорохром уже конъюгирован с первичным антителом.

### Заключение

ФИЦХ исследование с МКАТ Her-EP4-FITC является надежным и быстрым методом диагностики к выпотных жидкостей.

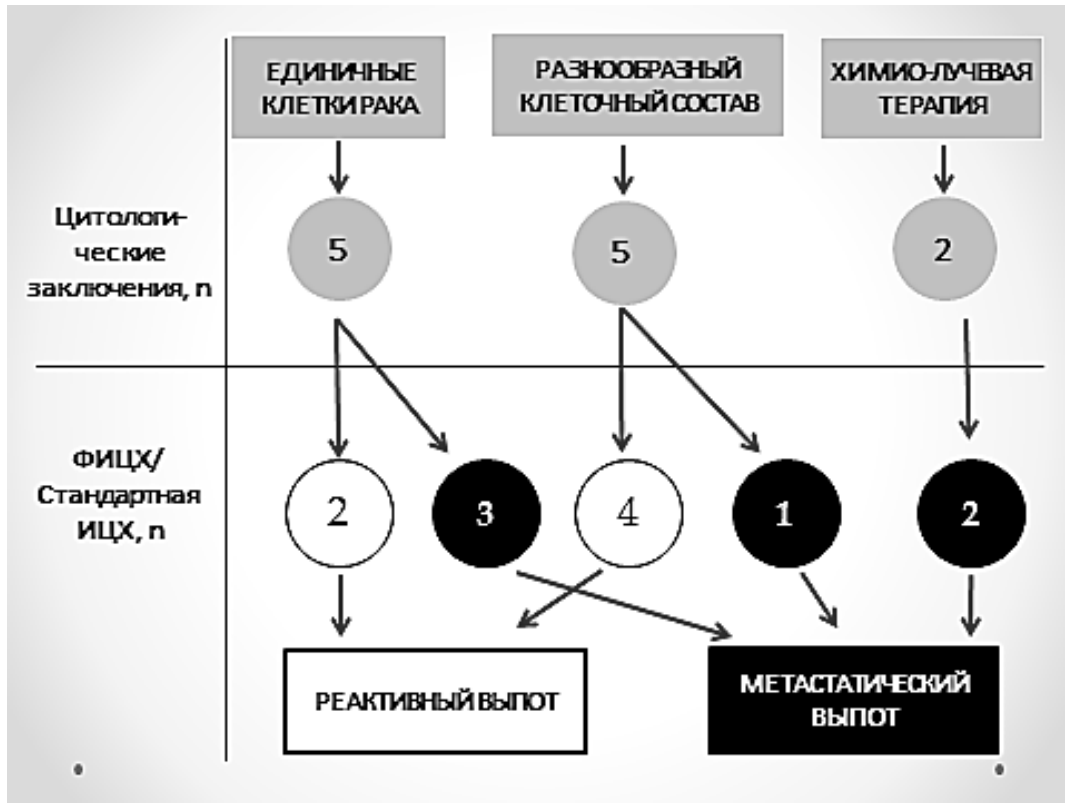


Схема 2. Распределение неуверенных цитологических заключений.

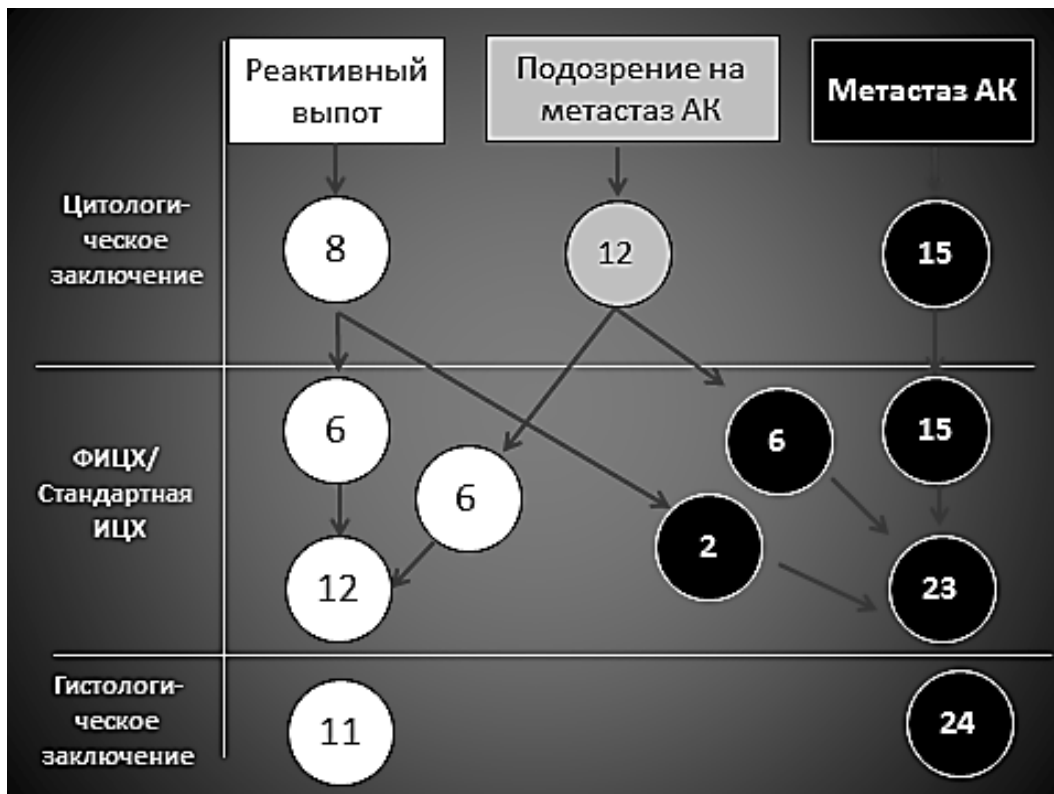


Схема 3. Результаты исследований.

Метод позволяет обнаруживать немногочисленные опухолевые клетки и их скопления, не выявляемые с помощью традиционного цитологического исследования, снизить частоту гипо- и гипердиагностики опухолевого процесса.

Рекомендуется применять ФИЦХ метод при срочном интраоперационном исследовании выпотов, так как он не требует сложной преаналитической предподготовки и значительных временных затрат.

## Литературы

1. Ведунова М.В. Иммуноцитохимические методы исследований в клеточных культурах и тканях. Электронное методическое пособие /Нижний Новгород, 2011. – 30с.
2. Волченко Н.Н., Борисова О.В. Роль эпителиального антигена Ber-EP4 в исследовании экссудата из серозных полостей, Российский онкологический журнал №2-2012г. С.18-22
3. Савостикова М.В. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике биологических жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях. Онкогинекология № 4, 2013, с.41-55
4. Chang D.K., Kim J.W., Kim B.K., Lee K.L., Song C.S., Han J.K., Song I.S. World J. Gastroenterol. -2005- V. 11. (Suppl.42). – P. 6587-6592.
5. Denda T, Kamoshida S, Kawamura J, et al: Rapid immunocytochemistry with simple heat-induced antigen retrieval technique for improvement in the quality of cytological diagnosis. J Histochem Cytochem 2013;61:920-930.
6. Furuhashi A, Sueyoshi N, Kurihara H, et al: Rapid multiple immunocytochemical staining method using microwave irradiation for intraoperative cytology. Acta Cytol 2010;54:283-290.
7. Hiep Phuc Dong, Lilach Kleinberg, Ben Davidson & Björn Risberg Methods for simultaneous measurement of apoptosis and cell surface phenotype of epithelial cells in effusions by flow cytometry.-Nature Protocols 3, 955 - 964 (2008)
8. Hofmann J, Sernetz M. A kinetic study on the enzymatic hydrolysis of fluorescein diacetate and fluorescein-di-beta-D-galactopyranoside. Anal Biochem. 1983 May;131(1):180-6.
9. Koide K, Sakakura C, Hagiwara A, et al: An improved rapid procedure for fluorescence in situ hybridization that is applicable to intraoperative cancer cytodiagnosis. Cancer Lett 2000;158:165-169.
10. Miettinen, M., J. Limon, et al. Calretinin and other mesothelioma markers in synovial sarcoma: analysis of antigenic similarities and differences with malignant mesothelioma. Am J Surg Pathol 2001; 25(5): 610-7.
11. Mönig SP, Luebke T, Soheili A, et al: Rapid immunohistochemical detection of tumor cells in gastric carcinoma. Oncol Rep 2006;16:1143-1147.
12. Ordóñez, N. G. Value of the Ber-EP4 antibody in differentiating epithelial pleural mesothelioma from adenocarcinoma: The M.D. Anderson Experience and a Critical Review of the Literature. American Journal of Clinical Pathology. Volume 109, Issue 1, 1 January 1998
13. Petrakis D1, Pentheroudakis G, Voulgaris E, Pavlidis N. Prognostication in cancer of unknown primary (CUP): development of a prognostic algorithm in 311 cases and review of the literature.-Cancer Treat Rev. 2013 Nov;39(7):701-8.
14. Sernetz M, Thaer A. A capillary fluorescence standard for microfluorometry..J Microsc. 1970 Feb;91(1):43-52.
15. Sernetz M, Thaer A. Micro fluorometric binding studies of fluorescein-albumin conjugates and determination of fluorescein-protein conjugates in single fibroblasts. Anal Biochem. 1972-Nov;50(1):98-109.
16. Shidham V.B., Atkinson B.F., Cytopathologic diagnosis of serous fluids.-Elsevier Saunders, 2007
17. U. Latza, G. Niedobitek, R. Schwarting, H. Nekarda, H. Stein. Ber-EP4: new monoclonal antibody which distinguishes epithelia from mesothelia.-J Clin Pathol 1990;43:213-219
18. Wang B, Li D, Ou X, Yi Q, Feng Y. Diagnostic Accuracy of Ber-EP4 for Metastatic Adenocarcinoma in Serous Effusions: A Meta-Analysis. 2014.

Бутенко Г.Р., Савостикова М.В.

## II. ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Минздрава России

### Контактная информация:

115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», лаборатория клинической цитологии, Савостикова Марина Владимировна

e-mail: [savostikovamv@yandex.ru](mailto:savostikovamv@yandex.ru)

### Абстракт

Средостение содержит многочисленные органы, в которых могут развиваться патологические процессы: вилочковую железу, лимфатические узлы, эктопическую ткань щитовидной и паращитовидной желез, ганглии, мягкие ткани. Большинство новообразований переднего средостения составляют опухоли вилочковой железы, и именно тимомы составляют около 50% новообразований этой локализации.

**Цель работы** – оценить возможности цитологического метода в диагностике эпителиальных опухолей вилочковой железы в соответствии с классификацией ВОЗ (2004, 2015 гг.). Проанализированы данные от 52 больных с гистологически подтвержденными эпителиальными опухолями тимуса, проведено 332 цитоморфологических исследования (122 цитограммы, полученных при аспирационной тонкоигольной биопсии; 210 – интраоперационные отпечатки опухоли). Выявлены цитоморфологические диагностические признаки тимом и некоторых типов рака тимуса в соответствии с классификацией ВОЗ. При наличии адекватного материала цитологическое исследование позволяет установить диагноз тимомы и предположить ее вариант в соответствии с классификацией ВОЗ.

**Ключевые слова:** тимома, рак тимуса, цитологическая диагностика, классификация ВОЗ.

Butenko G.R., M.V. Savostikova

## II. ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ТИМУСА

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow

### Abstract

Mediastinum contains numerous organs in which pathological processes can develop: thymus gland, lymph nodes, ectopic tissues of thyroid and parathyroid glands, gangliya, soft tissues. Tumors of thymus gland make the majority of neoplasms of anterior mediastinum, and thymomas are about 50% of them. Our purpose was to estimate possibilities of cytologic method in diagnostics of thymus gland epithelial tumors according to the WHO classification (2004, 2015). We analysed data from 52 patients with histologically confirmed epithelial tumors of thymus – there were 332 cytomorphological researches (122 fine needle aspiration biopsy samples; 210 – intraoperative imprints). We discovered specific cytomorphological characteristics of thymomas and some types of thymus cancer according to the WHO classification. In the presence of adequate material cytologic research allows to establish the diagnosis of thymoma and to assume its type according to the WHO classification.

**Key words:** thymoma, thymus cancer, cytologic diagnostics, the WHO classification.

### Введение

Диагностика и лечение медиастинальных новообразований по-прежнему остается одной из наиболее сложных проблем онкологии [1–3]. Средостение сравнивают с «ящиком Пандоры», полным сюрпризов для специалистов по торакальной патологии. Это обусловлено большим гистогенетическим и эмбриологическим многообразием опухолей, развивающихся в средостении, сходством их клинических проявлений, а также анатомо-топографическими особенностями этой локализации. Средостение содержит многочисленные органы, в которых могут развиваться патологические

процессы: вилочковую железу, лимфатические узлы, эктопическую ткань щитовидной и паращитовидной желез, ганглии, мягкие ткани. В переднем средостении чаще локализуются: тимомы, лимфомы, герминогенные опухоли, загрудинные опухоли щитовидной и паращитовидной желез; в среднем средостении – лимфомы, перикардиальные и бронхогенные кисты, метастатические опухоли; в заднем средостении – нейрогенные опухоли, бронхогенные кисты [4].

Большинство новообразований переднего средостения составляют опухоли вилочковой железы. В эмбриогенезе человека вилочковая железа закладывается на четвертой неделе внутриутробно-

го развития, раньше других лимфоидных и эндокринных органов. Развивается из третьего и четвертого глоточных карманов и содержит элементы, производные трех зародышевых листков [5; 6]. В процессе эмбриогенеза тимус опускается в область шеи, затем – в передне-верхнее средостение. В результате такой миграции эктопическая ткань тимуса или эктопическая тимома может встречаться в любом месте вдоль этого пути. Примерно до девятой недели развития вилочковая железа остается чисто эпителиальным органом. На десятой неделе в тимус мигрируют малые лимфоциты из печени и костного мозга плода, формируя дольчатость железы. После этого тимус продолжает быстро расти, к моменту рождения масса органа составляет в среднем 15 граммов. Объем и масса вилочковой железы увеличиваются в первые месяцы жизни, достигая максимума в пубертатный период, затем уменьшаясь с довольно большой скоростью – происходит так называемая возрастная инволюция тимуса.

В настоящее время известно, что тимус является одним из центральных лимфоидных органов и играет важную роль в клеточном иммунитете, обеспечивая созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов.

#### **Гистологическое строение вилочковой железы**

Тимус состоит из двух треугольных долей, покрытых соединительнотканной капсулой, от которой отходят перегородки, разделяющие ее паренхиму на дольки размерами 0,2-0,5 мм. В каждой дольке различают корковое и мозговое вещество. Корковая зона состоит преимущественно из лимфоцитов (timoцитов), и небольшого количества эпителиальных и мезенхимальных клеток. В медуллярной зоне преобладают эпителиальные клетки и меньшее количество лимфоцитов. Характерные структуры тимуса, присутствующие исключительно в мозговом веществе – тельца Гассала (концентрические структуры из ороговетших эпителиальных клеток, подвергающиеся кистозной дегенерации). Эпителиальный компонент представлен трехмерной сетью клеток, продуцирующих тимические гормоны: а-, b-тимозины, тимулин, тимопоэтины и др. Индуктивные, гормональные и пролиферативные сигналы эпителиальных клеток способствуют созреванию и дифференцировке тимоцитов. В паренхиме тимуса также находятся и другие клеточные популяции – макрофаги, миоидные, дендритические, плазматические клетки, В-лимфоциты, клетки диффузной эндокринной системы.

Опухоли тимуса, развивающиеся или дифференцирующиеся по направлению к клеточным компонентам тимуса, включают:

- эпителиальные опухоли
- тимомы;
- рак тимуса;
- нейроэндокринные опухоли;
- герминогенные опухоли,

- лимфоидные опухоли,
- гематопоэтические опухоли,
- мезенхимальные опухоли.

Тимома – наиболее часто встречающаяся опухоль переднего средостения у взрослых, составляет около 50 % новообразований этой локализации [7].

На протяжении нескольких десятилетий тимомы являются предметом дискуссий. Предложено более 20 классификаций, основанных на разных критериях определения гистологических типов тимом [6; 8–10]:

- по степени лимфоидной инфильтрации выделяли тимомы с
- минимальной лимфоидной инфильтрацией,
- умеренной лимфоидной инфильтрацией;
- выраженной лимфоидной инфильтрацией;
- по преобладанию в опухоли лимфоидного или эпителиального компонента
- преимущественно лимфоидные тимомы,
- преимущественно эпителиальные тимомы,
- лимфоэпителиальные тимомы;
- по ультраструктурному сходству клеток опухоли с клетками неизменной вилочковой железы
- тимомы с кортикально-клеточной дифференцировкой,
- тимомы с медуллярно-клеточной дифференцировкой,
- смешанные тимомы.

Однако ни одна из классификаций не отвечала основным принципам: учитывать гистогенез, клинические проявления и иметь прогностическое значение.

В 1999 году (модифицирована в 2004 и 2015 гг.) группой экспертов ВОЗ под руководством J. Rosaí предложена классификация, основанная на цитологических характеристиках опухолевых клеток [11–13].

В классификации ВОЗ были выделены две группы тимом, в зависимости от того, какую форму имеют опухолевые эпителиальные клетки: веретенообразную, овальную (тип А) или округлую, полигональную (тип В). По степени лимфоидной инфильтрации и атипии эпителиальных клеток тип В подразделяется на В1, В2 и В3. Опухоли, имеющие участки строения типа А и типа В, обозначены как тип АВ.

В модифицированной классификации ВОЗ опухолей тимуса (2015) тимомы отнесены к злокачественным опухолям [13]:

#### **Тимома**

- Тип А тимома,
- включая атипический вариант 8581/3
- Тип АВ тимома 8582/3
- Тип В1 тимома 8583/3
- Тип В2 тимома 8584/3
- Тип В3 тимома 8585/3



Микронодулярная тимома  
с лимфоидной стромой 8580/1  
Метапластическая тимома 8580/3  
Другие редкие тимомы  
Микроскопическая тимома 8580/0  
Склерозирующая тимома 8580/3  
Липофиброаденома 9010/0

Тимомы типов А, АВ, В1 в большинстве случаев инкапсулированы и имеют благоприятный прогноз, типы В2 и, особенно, В3 отличаются агрессивным течением, инвазией в окружающие органы и большой вероятностью рецидивов [14; 15].

Клинические проявления тимом определяют их размеры, характер роста, эндокринная активность. Примерно у половины больных они протекают бессимптомно, при увеличении размеров опухоли появляется одышка, боли в грудной клетке, может развиваться синдром сдавливания органов средостения.

В некоторых случаях наблюдается сочетание тимомы с паранеопластическими синдромами, среди которых преобладают аутоиммунные заболевания: генерализованная миастения, аутоиммунные гемоцитопении, коагулопатии, системная красная волчанка, прогрессирующий системный склероз, дерматомиозит и др. [6; 16]. Наиболее часто встречается генерализованная миастения (*Myasthenia Gravis*) – тяжелое аутоиммунное заболевание, клинически проявляющееся слабостью и патологической утомляемостью разных групп поперечно-полосатых мышц с нарушением произвольных движений, дыхания, глотания, дизартрией.

Рак тимуса встречается редко (менее 5 % всех опухолей тимуса), включает группу злокачественных эпителиальных опухолей с выраженной атипией. В эту категорию входят также нейроэндокринные опухоли.

В отличие от тимомы, рак не является органоспецифической опухолью тимуса, встречается и в других органах. Характеризуется быстрым ростом, прорастанием в окружающие органы средостения, ранним появлением имплантационных, лимфогенных и гематогенных метастазов.

В классификации ВОЗ (2015) выделены следующие гистологические формы рака:

- Рак тимуса
- Плоскоклеточный рак
- Базалоидный рак
- Мукоэпидермоидный рак
- Лимфоэпителиомаподобный рак
- Светлоклеточный рак
- Саркоматоидный рак
- Аденокарциномы
- Папиллярная аденокарцинома
- Рак тимуса с признаками аденокистозноподобного рака
- Муцинозная аденокарцинома
- Аденокарцинома, БДУ
- NUT карцинома
- Недифференцированный рак
- Другие редкие формы рака тимуса

- Железистоплоскоклеточный рак
- Гепатоидный рак
- Рак тимуса, БДУ
- Нейроэндокринные опухоли тимуса
- Карциноидные опухоли
- Типичный карциноид
- Атипичный карциноид
- Крупноклеточный нейроэндокринный рак
- Комбинированный крупноклеточный нейроэндокринный рак
- Мелкоклеточный нейроэндокринный рак
- Комбинированный мелкоклеточный нейроэндокринный рак
- Комбинированный рак тимуса

Одной из важных задач морфологического исследования является верификация диагноза до начала лечения. Совершенствование методик тонкоигольной пункции под контролем рентгена, КТ, УЗИ позволяет получить адекватный материал для цитологической диагностики. Однако интерпретация данных, полученных при тонкоигольной пункции, нередко вызывает затруднения в связи с большим объемом дифференциально-диагностического поиска, включая многочисленные первичные и метастатические новообразования средостения [17; 18]. Опыт исследования цитологических признаков тимом довольно ограничен [19–21]. Возможности цитологической диагностики вариантов тимом, согласно классификации ВОЗ, рассмотрены лишь в единичных работах зарубежных авторов [22; 23]. В отечественной литературе исследования по этой теме отсутствуют.

**Цель работы** – оценить возможности цитологической диагностики эпителиальных опухолей вилочковой железы в соответствии с классификацией ВОЗ (2004, 2015 гг.)

## Материалы и методы

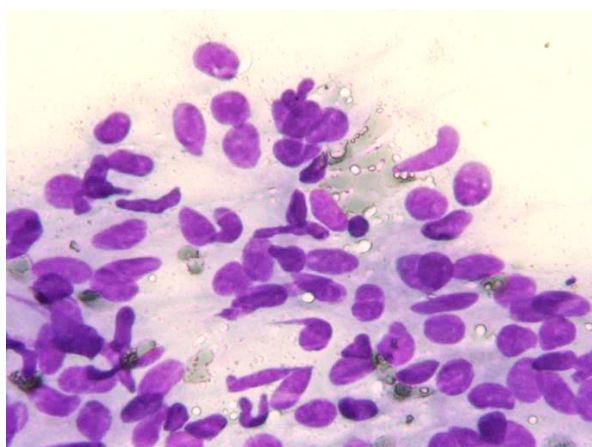
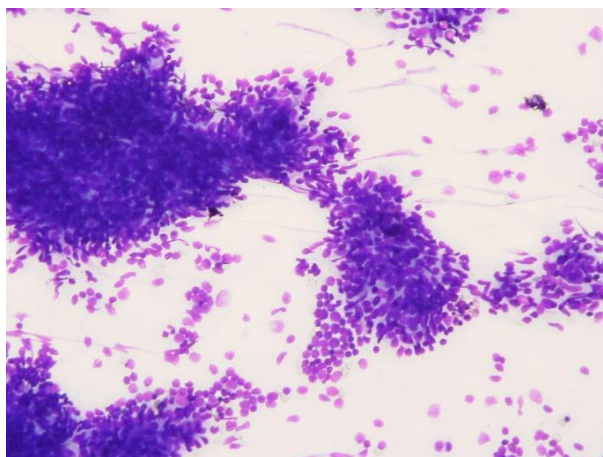
За период 2000-2015 гг. нами исследован материал более 200 пациентов с опухолями средостения, находившихся на обследовании и лечении в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ. Из них – 52 пациента с эпителиальными опухолями тимуса. Исследовался материал аспирационной тонкоигольной биопсии (122 препарата), интраоперационные отпечатки опухоли (210 препаратов). Тимомы были диагностированы у 45 больных, рак тимуса – у 7. Все опухоли, кроме одной, располагались в переднем средостении. В одном случае выявлена эктопическая тимома (в области боковой поверхности шеи).

## Результаты

### Тимома типа А

В нашем исследовании диагноз “тимомы типа А” установлен в 17,8 % случаев (8 наблюдений). Макроскопически все опухоли были инкапсулированы.

Основным цитологическим признаком тимомы А (рис. 1 А-Б) является наличие эпителиальных клеток веретенообразной и вытянутой формы. Клетки располагаются в скоплениях. Некоторые из скоплений – довольно плотные, клетки просматриваются только по периферии (рис. 1 А). Ядра – овальной и вытянутой формы, с нежозернистым хроматином и мелкими, едва заметными светло-голубыми ядрышками (рис. 1 Б).



**Рис. 1** Тимома типа А. Окраска по Паппенгейму.

А: увеличение  $\times 100$ ;  
Б: увеличение  $\times 400$ .

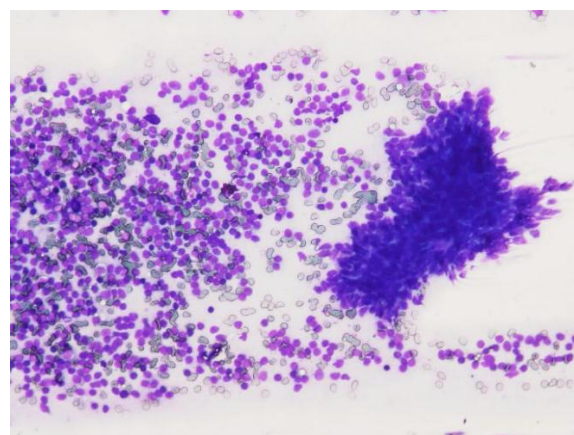
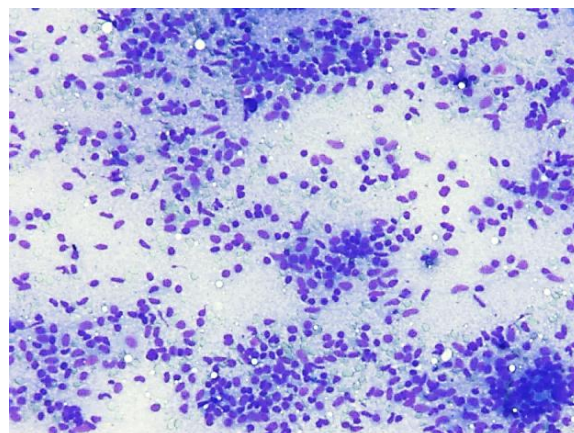
Цитоплазма в большинстве клеток скудная, практически незаметная.

В некоторых группах клеток наблюдаются вытянутые отростки нежно-голубой цитоплазмы, сливающиеся между собой. Лимфоцитов при тимоме А всегда небольшое количество. Только на отдельных участках среди эпителиальных клеток можно обнаружить немного зрелых и незрелых лимфоцитов

#### **Тимома тип АВ**

Тимома АВ диагностирована у 17 пациентов (37,8%). Макроскопически все опухоли имели фиброзную капсулу. В 2 наблюдениях при гистологическом исследовании обнаружены фокусы инвазии в капсулу, у 1 пациента – инвазия в жировую клетчатку.

В цитограммах (рис. 2 А-Б) тимом типа АВ присутствует небольшое количество веретенообразных и вытянутых эпителиальных клеток, которые располагаются разрозненно (рис. 2 А) или скоплениями (рис. 2 Б) среди умеренного или большого количества лимфоцитов.



**Рис. 2.** Тимома типа АВ. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$ .

А: эпителиальные клетки разрозненны.  
Б: эпителиальные клетки разрозненны.

Ядра – вытянутой и овальной формы, с мелкозернистым хроматином и невыраженными мелкими ядрышками. Контуров клеток нечеткие, цитоплазма почти незаметна или отсутствует.

Характерным признаком тимомы АВ является значительно большее количество лимфоцитов, чем при тимоме А.

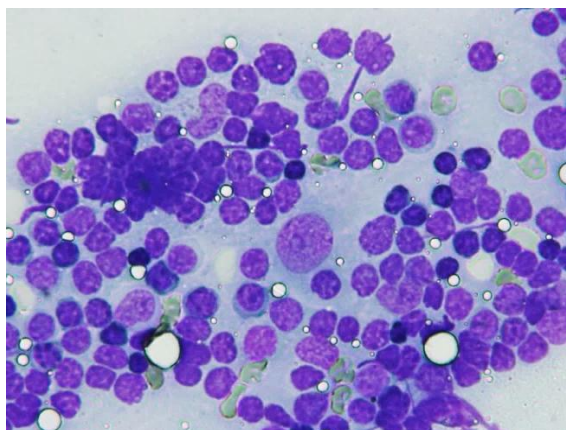
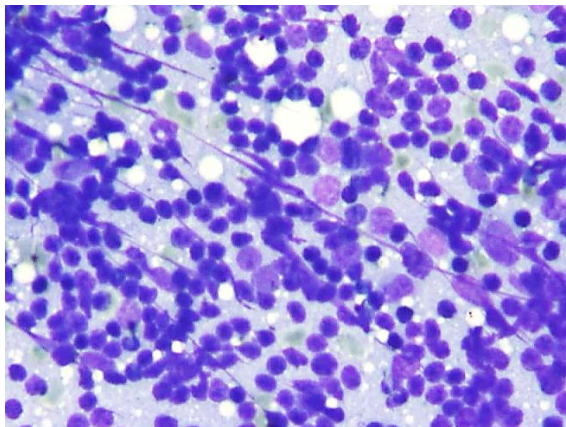
#### **Тимомы типа В**

Основным цитологическим критерием тимомы типа В является наличие опухолевых эпителиальных клеток полигональной или округлой формы и лимфоидных элементов в различных порциях.

#### **Тимома типа В1**

Диагноз “тимома типа В1” (рис. 3 А-Б) установлен в 11 % случаев (5 наблюдений). Адекватный материал аспирационной пункции при тимоме типа В1 всегда высококлеточный.

Отмечается большое количество лимфоцитов разной степени зрелости (рис. 3 А). Опухолевые эпителиальные клетки при тимоме В1 единичные, небольших размеров, почти незаметные среди большого количества лимфоцитов. Ядра – округлой или слегка овальной формы, с ровными контурами, мелкозернистым хроматином и слабо заметными мелкими ядрышками (рис. 3 Б). Цитоплазма клеток – умеренная, с нечеткими границами.



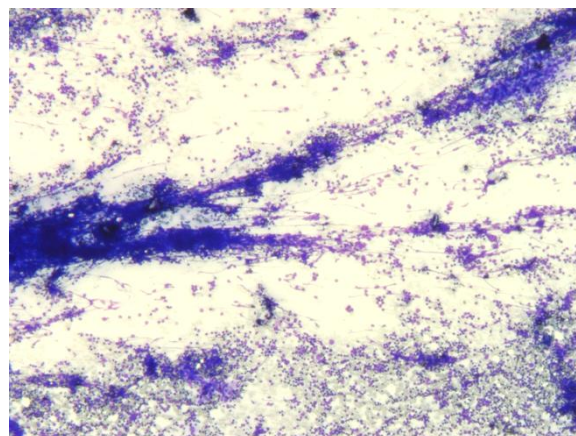
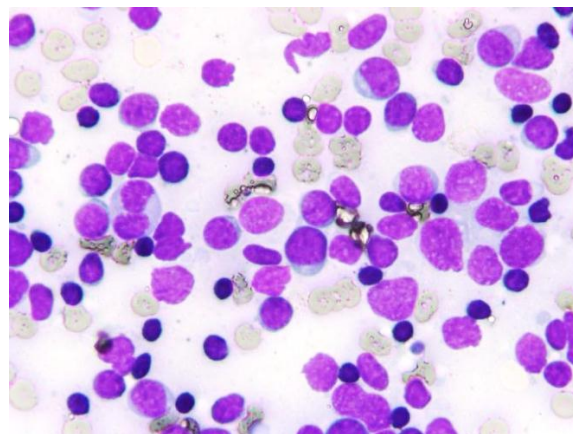
**Рис. 3.** Тимома типа В1. Окраска по Паппенгейму, А: увеличение  $\times 100$ ; Б: увеличение  $\times 400$ .

Большое количество лимфоцитов в препаратах тимомы В1 (рис. 4) может напоминать картину гиперплазии лимфоидной ткани. Характерным для тимомы является наличие очень мелких (диаметром менее диаметра эритроцита) лимфоцитов с резко гиперхромными ядрами и неразличимой структурой хроматина (рис. 4 А). Почти во всех случаях тимом в цитологических препаратах присутствуют плотные тканевые фрагменты с межточечным нитевидным веществом (рис. 4 Б).

#### **Тимома типа В2**

Тимомы типа В2 диагностированы в 11 % наблюдений (5 пациентов). В цитологических препаратах тимомы В2 (рис. 5 А-Б) присутствует заметно большее количество эпителиальных клеток, чем при тимоме В1. Клетки полигональной формы, довольно крупных размеров.

Ядра округлые или овальные, с неровными границами. В большинстве ядер хорошо видны центрально расположенные крупные ядрышки (рис. 5 А). Клетки располагаются небольшими группами и синцитиальными пластами (рис. 5 Б). Лимфоцитов умеренное количество, присутствуют зрелые и незрелые формы.

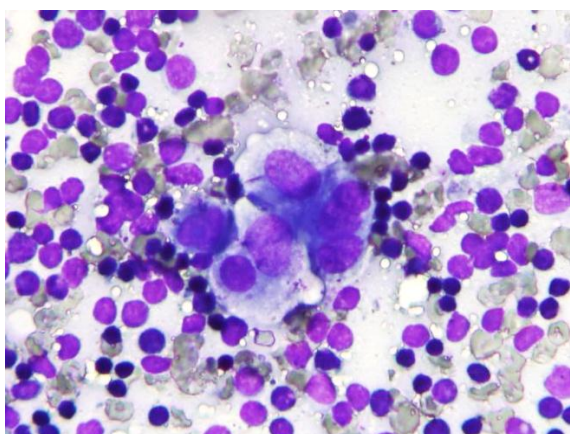
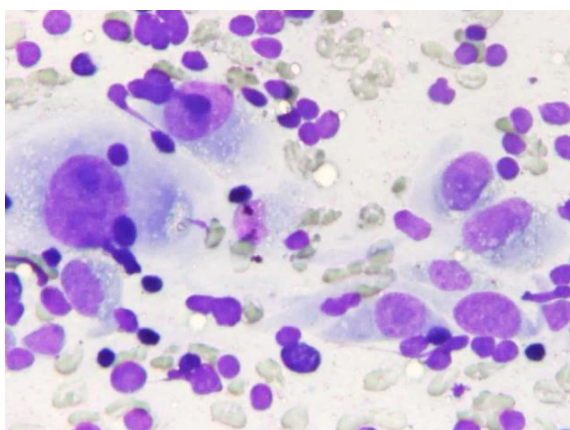


**Рис. 4.** Тимома типа В1. Окраска по Паппенгейму. А: увеличение  $\times 400$ ; Б: увеличение  $\times 100$ .

#### **Тимома тип В3**

Тимомы В3 составили 20 % (9) наблюдений. Почти во всех (рис. 6 А-Б) случаях имелась инвазия опухоли в жировую клетчатку или окружающие органы. При цитологическом исследовании тимомы типа В3 отмечается значительное преобладание эпителиального компонента над лимфоидным (рис. 6 А). Опухолевые эпителиальные клетки крупных размеров, с умеренной атипией. Ядра – округлой формы, с выраженными центрально расположенными ядрышками (рис. 6 Б).

Встречался также вариант тимомы типа В3, при котором преобладали эпителиальные клетки средних размеров (рис. 7 А-Б). Эпителиальные клетки располагаются среди небольшого количества лимфоцитов (рис. 7 А). Ядра небольшие, с умеренной атипией. В большинстве ядер заметны центрально расположенные ядрышки. Клетки формируют скопления, с нагромождением ядер (рис. 7 Б). Цитоплазма – умеренная, с нечеткими границами.



**Рис. 5.** Тимома типа В2. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$ .

- А: хорошо видны крупные ядрышки;
- Б: клетки небольшими группами и синцитиальными пластами.

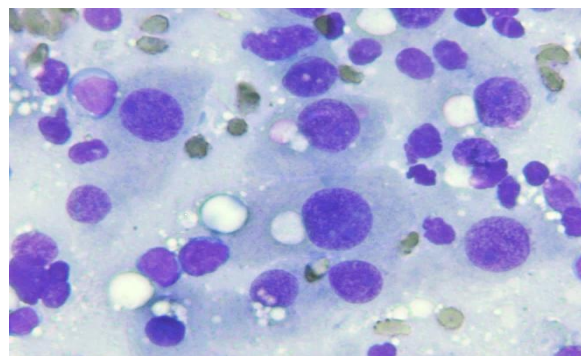
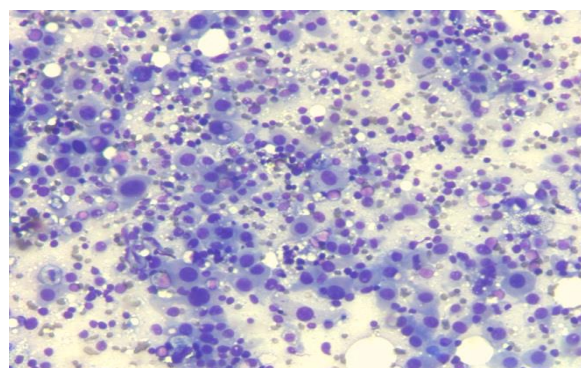
Лимфоцитов при тимоме В3 значительно меньше количество, чем при тимоме В2, присутствуют зрелые и незрелые формы.

#### **Рак тимуса**

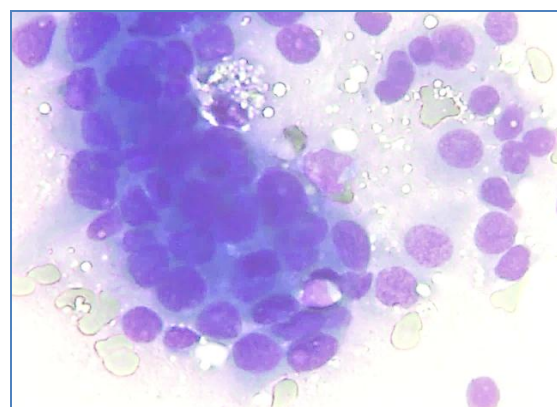
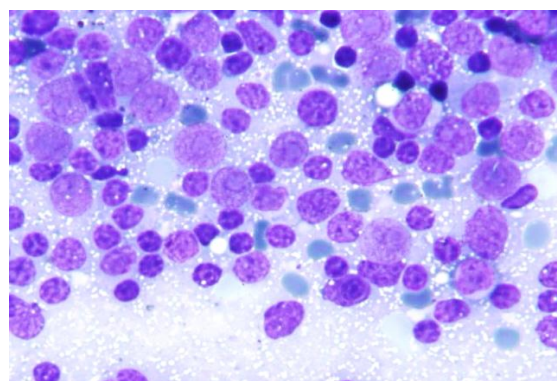
В нашем исследовании было 7 случаев рака тимуса (плоскоклеточный рак – 2, аденокарцинома – 1, нейроэндокринный рак – 4).

В цитogramмах плоскоклеточного рака тимуса отмечается выраженная атипия опухолевых клеток. Клетки крупных размеров, располагаются в пластах и скоплениях (рис. 8 А-Б). Лимфоцитов – немного, характерным отличием от тимомы является отсутствие незрелых лимфоцитов.

Аденокарцинома диагностирована в 1 наблюдении (рис. 9 А-Б), у мужчины 56 лет. При гистологическом исследовании обнаружены опухолевые клетки с эозинофильной зернистой цитоплазмой, формирующие железистые, тубулярные структуры. Отмечается наличие фиброзных прослоек, умеренная лимфоидная инфильтрация. В цитogramмах аденокарциномы тимуса среди зрелых лимфоидных элементов выявлены довольно крупные опухолевые клетки с эксцентрично расположенными ядрами. Клетки располагаются изолированно и небольшими группами, формируют железистые структуры.

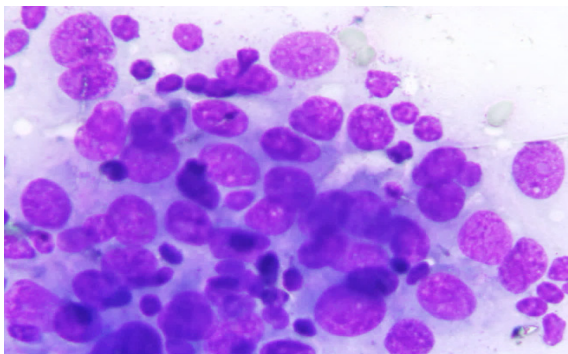
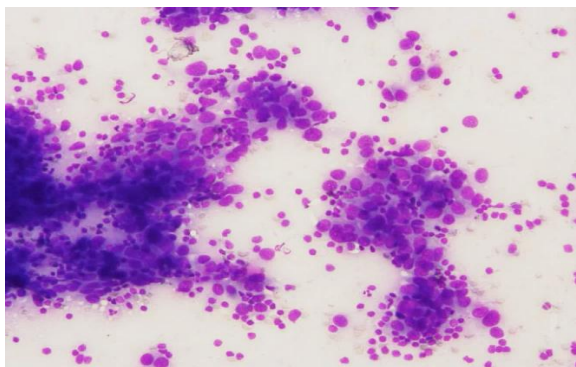


**Рис. 6.** Тимома типа В3. Окраска по Паппенгейму. А: увеличение  $\times 100$ ; Б: увеличение  $\times 400$ .



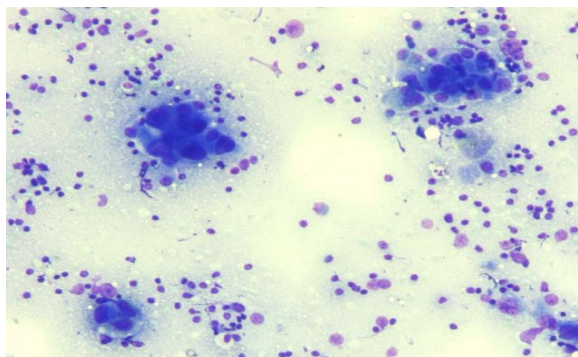
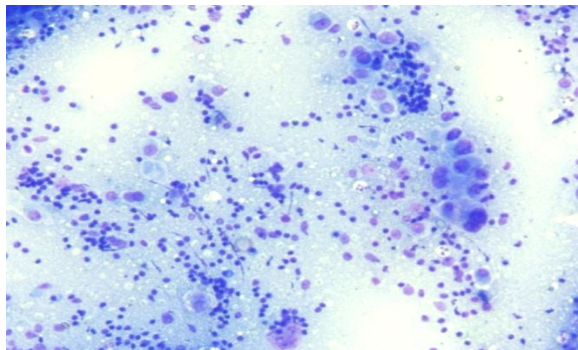
**Рис. 7.** Тимома типа В3. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 400$ .

- А: эпителиальные клетки среди небольшого количества лимфоцитов.
- Б: скопления клеток с нагромождением ядер.



**Рис. 8.** Плоскоклеточный рак тимуса. Окраска по Паппенгейму.

А: увеличение  $\times 100$ ;  
Б: увеличение  $\times 400$ .



**Рис. 9.** Аденокарцинома тимуса. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$ .

А: наличие фиброзных прослоек, умеренная лимфоидная инфильтрация.  
Б: клетки располагаются изолированно или небольшими группами, формируя железистые структуры.

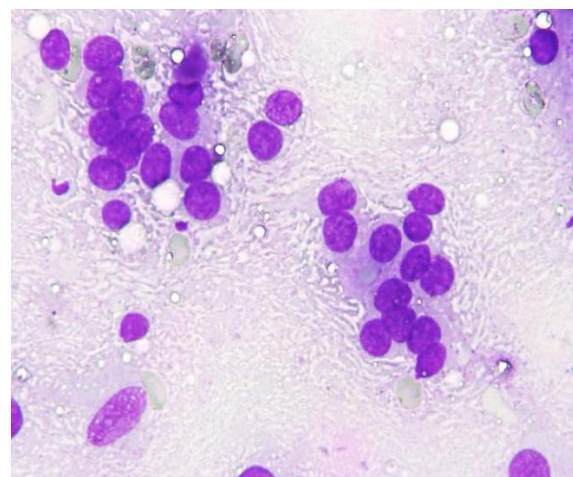
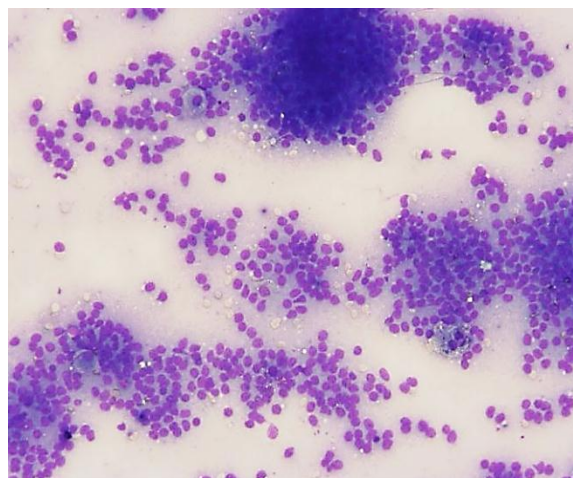
Эпителиальные опухоли тимуса, которые состоят преимущественно из нейроэндокринных клеток, классифицируются как нейроэндокринный рак.

Нейроэндокринные опухоли тимуса отличаются более агрессивным течением, чем их морфологические аналоги в легких.

Нейроэндокринный рак тимуса (Рис. 10 А-Б) в цитологических препаратах имеет типичные морфологические признаки нейроэндокринной дифференцировки.

Клетки располагаются разрозненно, или в скоплениях (рис. 10 А), формируют псевдожелезистые, розеткоподобные структуры (рис. 10 Б).

Ядра округлой, овальной формы с зернистым хроматином и мелкими светлыми ядрышками.



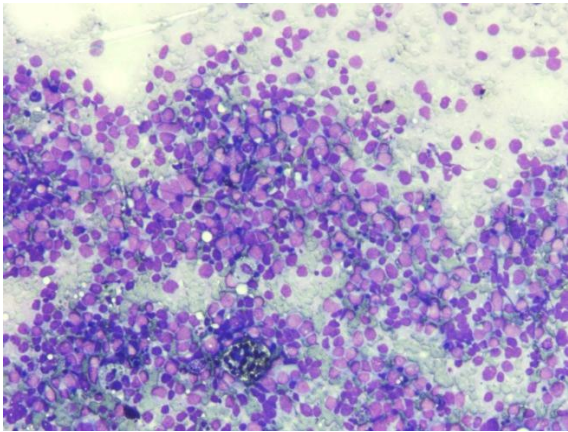
**Рис. 10.** Нейроэндокринный рак тимуса. Окраска по Паппенгейму.

А: увеличение  $\times 100$ ;  
Б: увеличение  $\times 400$ .

Мелкоклеточный рак тимуса характеризуется наличием клеток небольших размеров с узкой цитоплазмой.

Ядра округлой, овальной формы, с мелкозернистым хроматином и неразличимыми ядрышками (рис. 11).

Цитоморфологические признаки сходны с таковыми при мелкоклеточном раке легкого.



**Рис. 11.** Мелкоклеточный рак тимуса. Окраска по Паппенгейму, увеличение  $\times 100$ .

### Заключение

Выявленные цитоморфологические признаки тимом и рака тимуса способствуют правильной интерпретации материала аспирационной пункции новообразований средостения.

При наличии адекватного материала цитологическое исследование позволяет установить диагноз тимомы и предположить ее вариант в соответствии с классификацией ВОЗ.

Дифференцировать рак, нейроэндокринные опухоли тимуса и их легочные аналоги только по цитоморфологическим признакам крайне затруднительно, в связи с чем необходимо учитывать клинико-рентгенологические данные и проводить дополнительные иммуноцитохимические исследования.

### Литература

1. Полоцкий Б.Е. Злокачественные опухоли средостения (диагностика и лечение): Автореф. дис. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук. – М., 1979.
2. Мачаладзе З.О. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение): Автореф. дис. ... на соискание ученой степени докт. мед. наук. – М., 2008.
3. *Marchevsky A. M, Wick M. R.* Pathology of the Mediastinum // Cambridge: Cambridge University Press. – 2014.
4. *Duwe B.V., Sterman D.N., Musani A.I.* Tumors of The Mediastinum // Chest. – 2005. – 128. – P. 2893-2909.
5. *Nishino M., Ashiku S.K., Kocher O.N., Thurer R.L., Boiselle P.M., Hatabu H.* The thymus: a comprehensive review // RadioGraphics. – 2006. – 26. – P. 335-348.
6. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болезни вилочковой железы. – М., 1998. – 231 с.
7. *Ströbel P., Marx A. Badve S., Chan J.K.C., Chen G.et al.* Thymomas. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart – World Health Organization Classification of Tumours. Lyon, 2015. – P. 187.
8. Bernatz P.E., Harrison E.G., Clagett O.T. Thymoma: a clinicopathologic study // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1961. – 42. – P. 424–44.
9. Rosai J, Levine GD. Atlas of Tumor Pathology 2<sup>nd</sup> series, Fasc 13. Armed Forces Institute of Pathology; Washington, DC: 1976. Tumors of the thymus.
10. Marino M, Müller-Hermelink HK. Thymoma and thymic carcinoma: Relation of thymoma epithelial cells to the cortical and medullary differentiation of thymus // Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol. – 1985. – 407. – P. 19–49
11. *Rosai J. Sobin L. H.* World Health Organization International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Tumours of the Thymus – Springer-Verlag; Berlin-Heidelberg, 1999.
12. *Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C.* WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 3<sup>rd</sup> ed., Lyon: IARC, 2004.
13. *Travis W.D., Brambilla E., Burke A.P.* WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4<sup>th</sup> ed., Lyon: IARC, 2015.

14. Kondo K., Yoshizawa K., Tsuyuguchi M., Kimura S., Sumitomo M., Morita J., Miyoshi T., Sakiyama S., Mukai K., Monden Y. WHO histologic classification is a prognostic indicator in thymoma // Ann. Thorac. Surg. – 2004 – 77 (4). – P. 1183–8.
15. Okumura M., Ohta M., Tateyama H., Nakagawa K., Matsumura A., Maeda H., Tada H., Eimoto T., Matsuda H., Masaoka A. The World Health Organization histological classification system reflects the oncologic behavior of thymoma: a clinical study of 273 patients // Cancer. – 2002. – 94(3). – P. 624-32.
16. Зайратьянц О.В., Галил-Оглы Г.А., Паклина О.В., Ветшев П.С., Животов В.А. Опухоли вилочковой железы // Арх. патол. – 2002. – 64 (5). – С. 51–9.
17. Wakely P.E. Cytopathology-histopathology of the mediastinum. Epithelial, lymphoproliferative and germ-cell neoplasms // Ann Diagn Cytopathol. – 2002. – 6. – P. 30-43.
18. Assaad M.W., Pantanowitz L, Otis C.N. Diagnostic accuracy of image-guided percutaneous fine-needle aspiration biopsy of the mediastinum // Diagn Cytopathol. – 2007. – 35. – P. 705–9.
19. Ali S.Z., Erozan Y.S. Thymoma. Cytopathologic features and differential diagnosis on fine needle aspiration // Acta cytol. – 1998. – 42(4). P. 845-54.
20. Shin H.C., Katz R.L. Thymic neoplasia as represented by fine needle aspiration biopsy of anterior mediastinal masses. A practical approach to the differential diagnosis // Acta Cytol. – 1999. – 43. – P. 527–9.
21. Chhieng D.C., Rose D, Ludwig M.E., Zakowski M.F. Cytology of thymomas: emphasis on morphology and correlation with histologic subtypes // Cancer. – 2000. – 90. – P. 24-32.
22. Wakely P.E. Fine needle aspiration in the diagnosis of thymic epithelial neoplasms // Hematol Oncol Clin N Am. – 2008. – 22. – P. 433-442.
23. Ryu H.S., Koh J.S., Park S., Kim M.S., Cho S.Y., Lee S-S. Classification of thymoma by fine needle aspiration biopsy according to WHO classification: a cytological algorithm for stepwise analysis in the classification of thymoma // Acta Cytol. – 2012. – 56. – P. 487-94.

Старикова<sup>1</sup> А.И., Шестаков<sup>1</sup> В.В., Чекуров<sup>2</sup> Е.А., Ордин<sup>1</sup> В.В.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДЕФИЦИТА ЭНЕРГООБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ РАСПРОСТРАНЕННОМ ПЕРИТОНИТЕ

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614000 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26. e-mail: rector@psma.ru.

<sup>2</sup>Государственное автономное учреждение здравоохранения Пермского края Городская клиническая больница № 4, Пермь, ул. Ким, д. 2. e-mail: hosp4perm@mail.ru.

### Контактная информация:

Алла Ивановна Старикова

Адрес: 614000 Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел: +7902 804 88 84

e-mail: starikovaalla@rambler.ru

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

### Реферат

Основной причиной смерти при перитоните является нарастающая полиорганная недостаточность, прогрессирование которой происходит однотипно при различных нозологических формах острой абдоминальной патологии. У таких больных должно быть общее звено патогенеза, приводящее к нарушению работы всех органов. Этим звеном является дефицит энергообмена. Нами предложен косвенный метод оценки дефицита энергообмена при распространенном перитоните. Величину энергопотерь оценивают при помощи модели, отражающей динамику баллов шкалы SOFA, также учитывают стадию полиорганной недостаточности. Ретроспективно изучено 94 истории болезни. Умерло 16 (17%) больных ( $p = 0,05$ ;  $n = 94$ ). Критерием выбора послужило наличие 7 и более баллов шкалы SOFA на первые сутки после операции. Баллы шкалы SOFA определяли на первые, вторые и третьи сутки послеоперационного периода. В результате обнаружена граница критического уровня энергопотерь, превышение которой ведет к летальному исходу. Получена возможность своевременной оценки эффективности проводимого лечения.

**Ключевые слова:** перитонит, полиорганная недостаточность, дефицит энергообмена.

Starikov A.I., Shestakov V.V., Chekurov E.A., Ordin V.V.

## DETERMINATION OF ENERGY EXCHANGE DEFICIT IN PATIENTS WITH MULTIPLE ORGAN FAILURE AT GENERALIZED PERITONITIS

### Abstract

The main cause of death in case of peritonitis is growing multiorgan failure, which occurs progression of the same type at different nosological forms of acute abdomen pathology-tional. Such patients should be the general link of pathogenesis, leading to disruption of Rabo you all organs. This link is the lack of energy. We have proposed an indirect method of assessment of energy deficiency in advanced peritonitis. The amount of energy loss is evaluated by the model, which reflects the dynamics of the SOFA score scale, also take into account the stage of multiple organ is not enough. Retrospectively studied 94 history. 16 died (17%) patients ( $p = 0,05$ ;  $n = 94$ ). The selection criterion was the presence of 7 and more points SOFA scale on the first day of the surgery. SOFA scale points were determined on the first, second and third postoperative day. As a result, found the boundary of the critical level of energy losses, the excess of which leads to death. Received WHO possibility of timely assessment of the effectiveness of the treatment.

**Key words:** peritonitis, multiple organ failure, deficiency of energy.

### Введение

Синдром полиорганной недостаточности при распространенном перитоните имеет многогранный патогенез [1–5]. Существует множество теорий, отражающих причины смерти больных РП. Принято считать, что при РП нарушение метаболизма под действием токсинов и медиаторов приводит к прогрессированию полиорганной недостаточности и летальному исходу [6–9]. Результирующей составляющей нарушений гомеостаза при прогрессирующей

нии заболевания является дефицит энергообмена, который, в свою очередь, сопровождается СПОН. На нарушение энергообмена и гиперметаболизм при РП указывают многие авторы [10–13]. В настоящее время объективную оценку динамики энергообмена при РП получают путем расчета уровня поступивших и затраченных калорий методом калориметрии за сутки [14]. При РП этот метод трудоемок и малоинформативен, поскольку не отражает значимость динамики процесса энергопотерь у конкретного больного.





Рис. 1. Динамика полиорганной недостаточности при благоприятном исходе распространенного перитонита.

Наше исследование было направлено на подтверждение связи динамики энергодефицита больного РП с развитием СПОН, а также на поиск условной границы «критического» энергодефицита, превышение которой приводит к летальному исходу.

#### Материалы и методы

Нами был предложен способ определения дефицита энергообмена при первой стадии полиорганной недостаточности у больных распространенным перитонитом [15]. **Статистическую обработку материала** проводили при помощи программы «Statistica 6». Динамику энергозатрат при РП определяли при помощи баллов шкалы SOFA (возможно использование любой шкалы, отражающей выраженность полиорганной недостаточности) трижды через равные промежутки времени – на 1; 2 и 3 сутки после операции. Важным моментом в исследовании явилось время определения баллов шкалы SOFA – они были определены через равные промежутки времени (через 24 часа на первые, вторые и третьи сутки). Допустимо определение этих баллов через другие равные промежутки времени, при этом ценность метода не изменится. Баллы шкалы SOFA отражают выраженность полиорганной недостаточности. Динамика этих баллов свидетельствует о нарастании или регрессии СПОН, которая фактически отражает потери энергии органов и систем. На основании указанных понятий сформирована модель, позволяющая визуализировать динамику энергозатрат больного РП. Чтобы понять, как именно работает эта модель, необходимо построить график, отражающий возникновение, развитие и регрессию СПОН при РП (рис. 1).

При анализе данного графика выявлен ряд закономерностей:

1. процесс формирования и регрессии полиорганной недостаточности протекает во времени;

2. ось времени является гравитационной направляющей, к которой стремятся значения оси ординат; то есть у больного РП при благоприятном исходе с течением времени баллы шкалы полиорганной недостаточности (SOFA или другой шкалы) стремятся к «0» по оси абсцисс;
3. такое строение графика называется одиночной волной (сходно с солитоном), а волна в физике – это перенос энергии за промежутки времени [16].

Таким образом, установлено, что динамика баллов шкалы SOFA является ни чем иным, как отражением дефицита энергии при полиорганной недостаточности у больных РП. Другими словами, выраженность СПОН отражает дефицит энергообмена в конкретный момент времени. Следовательно, прогрессирование полиорганной недостаточности и летальный исход при РП сопровождаются неспособностью организма удерживать энергию и/или при избыточном ее расходе.

Исходя из представленной точки зрения, дефицит энергообмена играет важную роль в патогенезе полиорганной недостаточности. На практике определение баллов шкалы SOFA дает возможность не только оценить динамику СПОН, но и определить порог критического уровня дефицита энергообмена, превышение которого приведет к летальному исходу. В результате можно прогнозировать исход заболевания и оценивать эффективность проводимого лечения в послеоперационном периоде.

Кроме того, важно учитывать стадию СПОН, так как разные стадии имеют тенденцию к ускорению или замедлению развития процесса [17]. Сочетание динамики баллов шкалы SOFA с определением стадии СПОН составляет суть предложенного нами метода определения критического уровня энергопотерь больных РП.

Ретроспективно изучено 94 истории болезни пациентов 18ч74 лет ( $52 \pm 3,19$  года) с РП и признаками полиорганной недостаточности.

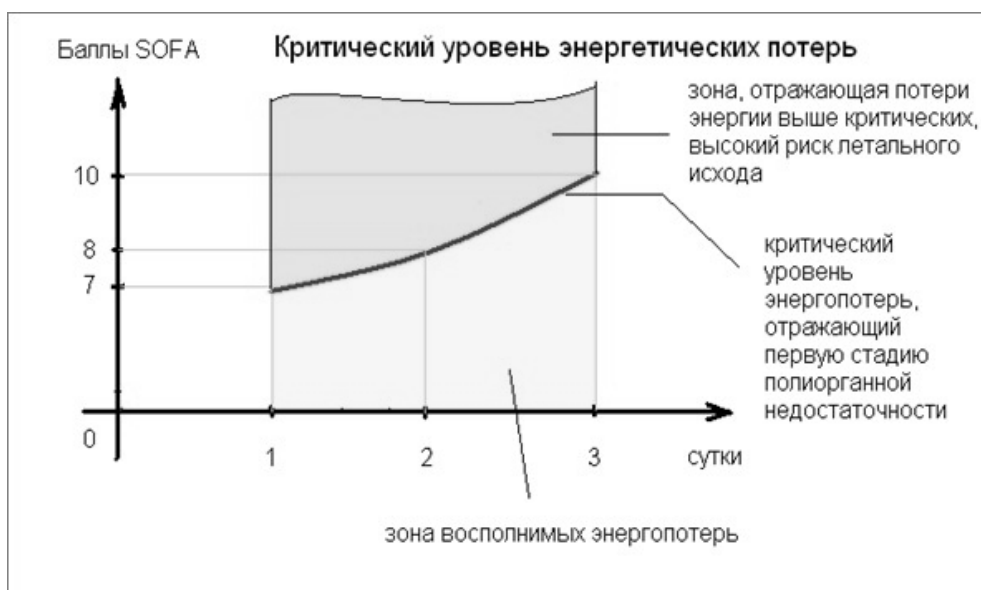


Рис. 2. Критический уровень дефицита энергообмена при первой стадии полиорганной недостаточности.

Баллы шкалы SOFA определяли на 1; 2 и 3 сутки послеоперационного периода через равные промежутки времени. Критерием определения СПОН послужило наличие 7 и более баллов по шкале SOFA, критерием выбора – наличие 7 и более баллов на 1 сутки после операции. Критерий исключения – отсутствие динамики баллов с 1 по 3 сутки послеоперационного периода. Все пациенты находились в отделении реанимации и интенсивной терапии не менее 3 суток после операции.

Средний балл шкалы SOFA больных РП

- 1 сутки –  $7,68 \pm 0,16$ ;
- 2 сутки –  $7,28 \pm 0,39$ ;
- 3 сутки –  $6,69 \pm 0,65$  ( $p = 0,05$ ,  $n = 94$ ).

У всех пациентов определена стадия полиорганной недостаточности. С первой стадией СПОН выявлено 14 (14,9%) больных РП, со второй стадией – 22 (23,4%), с третьей стадией – 34 (36,2%), с четвертой – 24 (25,5%) пациентов ( $p = 0,05$ ,  $n = 94$ ).

Летальность составила 17% – умерло 16 больных. У 14 умерших пациентов выявлена первая стадия СПОН, еще у 2 – вторая.

### Результаты

Средний балл шкалы SOFA среди пациентов с первой стадией полиорганной недостаточности составил

- на 1 сутки  $9,21 \pm 0,22$ ,
- на 2 сутки –  $10,21 \pm 0,3$ ,
- на 3 сутки –  $12,93 \pm 0,48$  ( $p = 0,05$ ,  $n = 14$ ).

Все больные погибли. Эмпирическим путем определен такой уровень дефицита энергообмена, при превышении которого, как правило, наступает летальный исход. Такой условной границей послужили значения баллов шкалы SOFA

- на 1 сутки – 7,
- на 2 сутки – 8
- на 3 сутки – 10.

Данная динамика баллов соответствует первой стадии СПОН (рис. 2).

Следовательно, если у больного РП в первые трое суток после операции имеется первая стадия полиорганной недостаточности, а баллы по шкале SOFA имеют значения равные или превышающие 7; 8 и 10 на 1; 2 и 3 сутки соответственно, высока вероятность летального исхода ( $p = 0,05$ ;  $n = 94$ ).

У погибших 14 больных, имевших первую стадию СПОН, значения баллов шкалы SOFA превышали установленный пороговый уровень дефицита энергообмена.

У двоих погибших больных со второй стадией СПОН значения шкалы SOFA также превышали критические, однако имелся положительный эффект от лечения. Этот положительный эффект заключался в снижении скорости прогрессирования полиорганной недостаточности (замедление ее развития). Возможно, этим больным не хватило собственных ресурсов или времени, чтобы выжить.

Средний балл шкалы SOFA у больных со второй стадией СПОН составил:

- 1 сутки –  $7,23 \pm 0,06$ ,
- 2 сутки –  $8,32 \pm 0,27$ ,
- 3 сутки –  $8,32 \pm 0,27$  ( $p = 0,05$ ,  $n = 22$ ).

Среди 22 (23,4%) больных, имевших вторую стадию СПОН, у 20 человек уровень дефицита энергообмена не превышал пороговый для летального исхода, они остались живы. Двое больных из этой группы, энергопотери которых были выше критических, погибли. У обоих умерших больных получены следующие значения баллов шкалы SOFA: 1 сутки – 8, 2 сутки – 10 и 3 сутки – 10.

У пациентов, имевших третью стадию полиорганной недостаточности, средний балл шкалы SOFA составил

- 1 сутки –  $7,82 \pm 0,13$ ,
- 2 сутки –  $7,15 \pm 0,29$ ,
- 3 сутки –  $4,85 \pm 0,32$  ( $p = 0,05$ ,  $n = 34$ ).

Уровень дефицита энергообмена также не превышал критического.

У больных с четвертой стадией СПОН средний балл шкалы SOFA составил

- 1 сутки –  $7 \pm 0$ ,
- 2 сутки –  $4,79 \pm 0,29$ ,
- 3 сутки –  $4,17 \pm 0,44$  ( $p = 0,05$ ,  $n = 24$ ),

Уровень дефицита энергообмена не превысил пороговых для летального исхода значений.

### Обсуждение

Таким образом, для наступления летального исхода при РП важны 2 фактора:

1. нарастающая скорость полиорганной недостаточности (то есть 1 стадия СПОН),
2. уровень дефицита энергообмена, превышающий пороговые значения (при использовании баллов шкалы SOFA это значения, превышающие на первые сутки 7; на вторые сутки – 8 и на третьи сутки – 10).

Если при оценке динамики полиорганной недостаточности при РП по шкале SOFA определяют дефицит энергообмена выше критического уровня на фоне первой стадии СПОН, то, при современных методах лечения, летальность стремится к 100%. Методом калориметрии невозможно прогнозировать исход заболевания и своевременно оценивать эффективность проводимого лечения в раннем послеоперационном периоде [18–21]. Отсутствует возможность определения критического уровня энергообмена.

Предложенный способ является объективным, не затратным, простым в использовании и актуальным методом оценки состояния больного РП с явлениями СПОН в послеоперационном периоде, а энергопотери больного обуславливают

динамику и выраженность СПОН. Данный факт может быть использован для поиска альтернативных методов лечения больных РП (восполнение и сохранение энергобаланса новыми способами).

Простое определение динамики баллов SOFA не дает полной картины течения заболевания [22–25]. Необходимо учитывать стадию СПОН, а не только ее выраженность. Следует понимать, что энергопотери при СПОН выражаются баллами шкал оценки полиорганной недостаточности, это позволяет разрабатывать и внедрять альтернативные методы лечения при РП, учитывающие энергобаланс конкретного больного.

### Заключение

Таким образом, после наших исследований можно сделать следующие выводы.

1. Предложенная гипотеза свидетельствует о том, что дефицит энергообмена у больных РП тесно связан с патогенезом полиорганной недостаточности.
2. При РП важно проводить оценку динамики СПОН (стадию и выраженность), в том числе – для определения дефицита энергообмена.
3. При выявлении первой стадии СПОН в сочетании с баллами по шкале SOFA на 1 сутки – 7, на 2 сутки – 8 и на 3 сутки – 10 и более определяют превышение критического уровня дефицита энергообмена и прогнозируют летальный исход.
4. Требуется разработка новых эффективных способов и алгоритмов лечения РП, включающих коррекцию энергообмена. Необходимо построение математической модели, способствующей разработке таких способов.

### Литература

1. Альфонсова Е.В., Забродина Л.А. Роль ацидоза в механизмах формирования полиорганной недостаточности // Ученые записки Забайкальского государственного университета. – 2014. – № 1. – С. 82–8.
2. Персистирующая полиорганная недостаточность / Григорьев Е. В., Плотников Г. П., Шукевич Д. Л., Головкин А. С. Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 3. – С. 82–6.
3. Кемеров С.В. Основные аспекты лечения полиорганной недостаточности // Казанский медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 366–8.
4. Редько А. А., Чаленко В. В. Полиорганная недостаточность. М.: «Медицина», 2012. – 624 с.
5. Role of selective V(2)-receptor-antagonism in septic shock: a randomized, controlled, experimental study / Rehberg S., Ertmer C., Lange M., Morelli A., Whorton E., Dьnser M., Stroh-hdcker A.K. // J. Crit Care. – 2010. – № 14. – P. 200.
6. Здзитовецкий Д. Э., Винник Ю. С., Борисов Р. Н. Динамика и коррекция полиорганной недостаточ-

- ности у больных распространенным гнойным перитонитом при этапном хирургическом лечении // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – № 2. – С. 45.
7. Роль надпочечников в возникновении и развитии синдрома полиорганной недостаточности при острой тонкокишечной непроходимости / Николенко В.Н., Милюков В.Е., Долгов Е.Н., Богданов А.В. // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2012. – № 2. – С. 9-14.
  8. Савельев В.С., Петухов В.А. Перитонит и эндотоксиновая агрессия. М.: «Медицина»; 2012.– 326 с.
  9. Vincent J.L., Nelson D.R., Williams M.D. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? // J. Crit. Care Med. – 2011. – № 39. – P. 1050–5.
  10. Некоторые аспекты патогенеза полиорганной недостаточности при острой кишечной непроходимости / Переходов С.Н., Милюков В.Е., Телепанов Д.Н., Гурьев Г. С. // Хирургия. – 2010. – № 6. – С. 70-2.
  11. Радивилко А.С., Григорьев Е.В. Системный воспалительный ответ и апоптоз в патогенезе посттравматической полиорганной недостаточности // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 18-23.
  12. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis / Shapiro N. I., Schuetz P., Yano K., Sorasaki M., Parikh S. M., Jones A. E., et al. // J. Crit Care. – 2010. – № 14. – P. 182-7.
  13. Котляров А.Н., Чуриков В.В., Абушкин И.А. Инновационные стратегии снижения риска развития полиорганной недостаточности тяжелого сепсиса при хирургической инфекции у детей // Вестник Южно-Уральского государственного университета. – 2013. – № 1. – С. 126-31.
  14. Measuring metabolic rate in the field: the pros and cons of the doubly labelled water and heart rate methods / Butler P.J., Green J.A., Boyd I.L., Speakman J.R. Functional Ecology. – 2004. – № 18. – P. 168–83.
  15. Сандаков П.Я., Самарцев В.А., Старикова А.И. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера Министерства здравоохранения Российской Федерации». Способ определения дефицита энергообмена при первой стадии полиорганной недостаточности у больных распространенным перитонитом. Патент РФ № 2570345 от 10.11.15.
  16. Голубев А. Н. Солитоны // Наука и жизнь. – 2001. – № 11. – С. 24-28.
  17. Сандаков, П.Я., Старикова А.И. Определение показаний к релапаротомии при распространенном перитоните // Хирургия. – 2014. – № 4. – С. 16-19.
  18. Energy expenditure: components and evaluation methods / Volp A.C.P., de Oliveira F.C.E., Alves R.D.M., Esteves E.A., Bressan J. // Nutr. Hosp. – 2011. – № 3. – P. 430-440.
  19. Соколов А.И., Сото С.Х., Тарасова И.Б. Современные методы измерения суточных энергозатрат, используемые при оценке пищевого статуса // Вопросы питания. – 2011. – № 3. – С. 62-67.
  20. Передерий В.Г., Гвоздецкая Л.С. 13С – бикарбонатный дыхательный тест в индивидуальном подборе суточного количества килокалорий у пациентов с избыточной массой тела и ожирением // Крымский терапевтический журнал. – 2010. – № 2. – С. 112-115.
  21. Bremer A.A., Auinger P, Byrd R.S. Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: findings from the 1999-2004 // Arch Pediatr. Adolesc. Med. – 2009. – № 6. – P. 328.
  22. Федичева Е.В., Гаскина Л.В., Горбачева С.М. Прогностическая значимость шкал в исходе полиор-

- ганной недостаточности // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2008. – №. 3. – С. 154-155.
23. Прошин Д. Г. Особенности течения сепсиса в раннем послеоперационном периоде у лиц пожилого и старческого возраста с применением продленных методов заместительной почечной терапии: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Самара, 2012. – 26 с.
24. Прошин Д.Г., Владимиров А.С., Порывай О.А. Особенности течения и лечения сепсиса у больных пожилого возраста с применением продленных методов заместительной почечной терапии // материалы, посвященные 135-летию муниципального медицинского учреждения «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» городского округа Самара. Изд-во ООО «Офорт». – Самара, 2010. – С. 195-198.
25. Гвоздик Т.П. Определение критериев к повторным хирургическим вмешательствам при интраабдоминальных инфекциях, осложненных печеночной недостаточностью: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Уфа, 2012. – 25 с.

*О.В. Сомонова, А.Л. Елизарова, В.Ю. Сельчук, И.И. Матвеева*

**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РИВАРОКСАБАНА  
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ОНКОЛОГИИ**

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.*

*А.Л. Елизарова – к.б.н., старший научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России*

*В.Ю. Сельчук – д.м.н., профессор, главный врач аппарата управления клинических институтов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России*

*И.И. Матвеева - д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России*

**Контактная информация:**

*О.В. Сомонова - д.м.н., ведущий научный сотрудник клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава России,*

*Адрес: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24, тел. 8-915-343-74-87*

*E-mail: [somonova@mail.ru](mailto:somonova@mail.ru),*

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

**Резюме**

Для больных злокачественными новообразованиями характерен высокий риск развития тромботических осложнений, которые осложняют противоопухолевое лечение и ухудшают выживаемость онкологических пациентов. Основную роль в патогенезе тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями играют изменения в системе гемостаза, вызываемые как самой опухолью, так и методами лечения. Ривароксабан – новый оральный антикоагулянт, является высокоселективным прямым ингибитором X фактора свертывания крови. В клинических исследованиях ривароксабан продемонстрировал высокую эффективность в профилактике и лечении тромботических осложнений, в том числе - и у онкологических пациентов.

**Ключевые слова:** онкологические больные, тромботические осложнения, ривароксабан.

*O.V. Somonova, A.L. Elizarova, V.U. Selchuk, I.I. Matveeva*

**POSSIBILITY OF USE OF RIVAROXABAN FOR THE TREATMENT  
OF VENOUS THROMBOEMBOLIC EVENTS IN ONCOLOGY**

*FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow*

**Resume**

Patients with malignant disease often develop thromboembolic complications, and the incidence of thrombosis complicates anti-cancer therapy and affects survival rates. The main role in pathogenesis of thrombotic complication in cancer patients is changes in the hemostatic system caused by the tumor itself as well as methods of treatment. Rivaroxaban - a new oral anticoagulant, is a highly selective direct inhibitor of coagulation factor X. In clinical studies, rivaroxaban demonstrated high efficacy in the prevention and treatment of thrombotic complications, including - and in cancer patients.

**Key words:** oncological patients, thrombosis, rivaroxaban.

**Введение**

Для онкологических больных характерен высокий риск развития тромботических осложнений, в том числе – тромбозов глубоких вен и тромбозов легочной артерии. Эти осложнения ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти больных злокачественными новообразованиями [1; 2]. В современных исследованиях показано, что онкологическое заболевание повышает риск развития тромботических осложнений в 4-7 раз [3]. Так, на аутопсии признаки тромбозов глубоких вен

обнаруживаются у 50 % онкологических пациентов; тромбоз легочной артерии являлась причиной смерти у 15 % больных, у 43 % пациентов – фоном для других смертельных осложнений [4]. Следует подчеркнуть, что летальность больных с развившимися тромбозами, особенно в первый год после установления диагноза злокачественной опухоли, в 2-3 раза выше в сравнении с пациентами без тромбозов. По данным Sorenson H.T. (2000 г.) годовая выживаемость онкологических больных при появлении у них тромбозов вен составляет 12 %, тогда как у пациентов без развития тромбоза глубоких вен – 36 % [5].

Основными причинами внутрисосудистого тромбообразования, как было показано еще Р. Вирховым (1846-1856 гг.), являются: повреждение сосудистой стенки, повышенная склонность крови к свертыванию и замедление скорости кровотока. Из этих элементов классической триады Вирхова именно гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками, является особенно значимым и определяющим фактором у больных злокачественными новообразованиями.

Причины активации свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтной активностью моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови [6; 7].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 онкологических больных, показали, что у 85-90 % пациентов еще до начала лечения имеет место гиперкоагуляция с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у пациентов с распространенными стадиями заболевания [8]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венопункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, опухолевая компрессия венозного кровотока предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [9].

Риск тромбозов значительно возрастает при проведении хирургических вмешательств, поскольку длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значимо активируют систему свертывания крови. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни, под руководством Nicolaidas показал, что у 50-60 % онкологических пациентов, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей, протекающий бессимптомно [10; 11].

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии. В крупных контролируемых исследованиях было показано увеличение риска венозных тромбоэмболических осложнений в 2-7 раз у больных, получающих хи-

миотерапию [12]. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10 %. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15-20 % в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов [13]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы. Эти исследования показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях в отсутствие противоопухолевой терапии повышен незначительно. Этот риск увеличивается до 1-2 % при назначении адъювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5-7 %. У больных, страдающих распространенным раком молочной железы, при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18 % [14; 15].

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения являются:

- повреждение клеток эндотелия сосудов,
- прямая активация тромбоцитов,
- повышение уровня фактора Виллебранда фактора Виллебранда,
- снижение фибринолитической активности,
- снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности,
- освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией.

Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [16].

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений и нуждаются в профилактике и лечении тромбозов адекватными дозами антикоагулянтов. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Международные конференции (ASCO 2013; ACCP 2012; ESMO 2013; NCCN 2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики антикоагулянтами всем стационарным онкологическим больным при отсутствии противопоказаний. Медикаментозная профилактика необходима больным, перенесшим перенесшим оперативное вмешательство продолжительностью более 30 минут. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антитромботической профилактики в послеоперационном периоде в течение 4 недель. Для амбулаторных онкологических больных рутинная профилактика не рекомендуется за исключением больных множественно миеломой, получавших иммуномодуляторы в комбинации с системной химиотерапией [17-19].

В настоящее время НМГ считают основными препаратами в профилактике и лечении тромботических осложнений у онкологических больных.

В ряде исследований (в частности, исследование CLOT) было показано, что вероятность клинически выраженного рецидива проксимального тромбоза глубоких вен или ТЭЛА у онкологических больных, получавших НМГ (дальтепарин), достоверно ниже по сравнению с последовательной терапией дальтепарин+варфарин [20]. Согласно рекомендациям АССР (2012 год), для онкологических больных рекомендуется длительная монотерапия НМГ [21].

Однако в реальной клинической практике существуют препятствия для длительного применения инъекционных НМГ. Некоторые больные не могут колоть НМГ, необходим подбор дозы в зависимости от массы тела, возможен риск развития гепарининдуцированной тромбоцитопении.

В последние годы появилась новая группа антикоагулянтов (так называемые новые оральные антикоагулянты), в частности, прямые ингибиторы II и X факторов свертывания крови (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) с более направленным узким спектром действия и длительным терапевтическим эффектом.

Наиболее перспективными препаратами в этой группе являются ингибиторы X фактора свертывания крови, в частности, ксарелто.

Ксарелто, или ривароксабан, является высокоселективным прямым ингибитором X фактора свертывания крови, который играет центральную роль в коагуляционном каскаде, запускающем процесс внутрисосудистого свертывания крови.

Каковы же преимущества ривароксабана?

- Во-первых, удобство перорального приема, т.е. препарат в таблетках;
- Во-вторых, этот препарат имеет фиксированную дозу для всех пациентов, независимо от веса, возраста, пола и расовой принадлежности.

В отличие от непрямых антикоагулянтов, ксарелто имеет низкую степень взаимодействия с другими лекарственными препаратами и пищей и не требует мониторинга параметров коагуляции [22; 23].

В настоящее время проведено 6 больших рандомизированных исследований по изучению эффективности и безопасности применения ксарелто для профилактики и лечения тромботических осложнений, в том числе – у онкологических больных.

Наиболее интересными представляются исследования EINSTEIN-DVT и EINSTEIN PE, где был изучен ривароксабан для лечения симптомных ТГВ и ТЭЛА [24; 25]. Больные были рандомизированы в соотношении 1 : 1; часть из них получали ривароксабан (15 мг×2 раза в день 3 недели, затем 20 мг×1 раз в день продолжительностью 3; 6 или 12 мес.); пациенты другой группы получали так называемую стандартную терапию, которая включала

эноксапарин (1 мг/кг×2 раза в день) 5 или более дней, затем непрямые антикоагулянты под контролем МНО (N = 2-3).

В исследовании включены данные более 8 тысяч пациентов, в том числе и онкологические больные. При включении в исследование было выявлено 3 группы онкологических больных:

- 1 группа имела онкологическое заболевание в анамнезе;
- у пациентов 2 группы выявлено онкологическое заболевание при включении, т.е. наличие активного рака исходно (менее 6 месяцев) или его рецидива или метастазирования;
- у больных 3 группы установлен активный рак во время исследования (новый диагноз рака).

Был проведен субанализ эффективности и безопасности ривароксабана у онкологических пациентов, в том числе, с активной формой онкологического заболевания (655 лиц). Основная точка эффективности – рецидив ВТЭ с клиническими симптомами (сумма фатальных и не фатальных ТЭЛА и ТГВ), основная точка безопасности – клинически значимые кровотечения, массивные кровотечения, смерть от всех причин. В результате показано, что у пациентов с онкологическим заболеванием в анамнезе достоверных различий в эффективности и безопасности в обеих группах не было. У пациентов с активным онкологическим заболеванием ривароксабан был также эффективен как стандартная терапия при меньшем количестве массивных кровотечений. Риск массивных кровотечений снижался на 58 %.

Эффективность лечения ривароксабаном не зависела от возраста, веса, клиренса креатинина, рецидива или метастазирования рака, химиотерапии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что у пациентов с активным онкологическим заболеванием ривароксабан имеет сходную эффективность, меньшую частоту массивных кровотечений и одинаковую частоту смертности по сравнению со стандартной терапией. Можно считать, что, в случае предпочтения врачом, ксарелто является альтернативой стандартной терапии.

Совсем недавно появилась информация о том, что при очередном пересмотре европейских инструкций всех новых оральных антикоагулянтов получено положительное решение комитета ЕМА в отношении ксарелто. Учитывая данные субанализа EINSTEIN у такого количества пациентов с онкологическим заболеванием, применение ривароксабана не противопоказано у этой группы больных и не требует применения с осторожностью [26].

Какова же длительность первоначального лечения тромбозов у онкологических пациентов?

Продолжительность терапии ВТЭ у онкологических больных зависит от различных факторов и может составлять 3-6 месяцев, достигая неопределенно долгого периода, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска разви-



тия тромботических осложнений. Ривароксабан позволит легче и комфортнее лечить столь серьезные осложнения онкологического заболевания как тромбозмболические [ESMO, 2014].

### Заключение

Ривароксабан – препарат из группы новых оральных антикоагулянтов, зарегистрирован для лечения ВТЭ, вторичной профилактики, в том числе разрешен к применению у онкологических пациентов. Ривароксабан может быть применен:

- как альтернатива НМГ, в случае предпочтения пациента принимать таблетированный препарат с целью улучшения качества жизни;
- при невозможности делать инъекции;
- для долгосрочной профилактики рецидива ВТЭ у пациентов, завершивших 6-месячный курс лечения НМГ;
- при гиперчувствительности к гепарину.

### Литература

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer.//Journal of thrombosis and haemostasis. – 2011. – V. 9 (Suppl 1). – P.316-24.
2. Levine M.N., Rickles F., Kakkar A.K. Thrombosis in cancer patients//American Society of Clinical Oncology, 38 Annual Meeting, Orlando – 2002. – May 18-21. – P. 57–0.
3. Geerts W.H., Pineo G.F., Heit J.A. et al. Prevention of venous thromboembolism//The Seventh ACCR Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy//Chest. – 2004. – V. 126 (Suppl). – P. 338S-400S.
4. Kakkar A.K., Haas S., Walsh D. et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery (abstract)//Thromb.Haemost. – 2001. – V. 86 (suppl). – P.0c1732.
5. Arcelus J.I. Recognizing the risk of VTE in surgical patients//International Surgical Thrombosis Meeting “Optimizing VTE Management in surgical patients” (abstract). – Greece, 2007. – P.13-7.
6. Amin C., Mackman N., Key N.C. Microparticles and cancer//Pathophysiol. Haemost.Thromb. – 2008. – V.36. – P. 177–83.
7. Magnus N., D’Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer//Thrombosis Research. – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – P.S1-S9. P. S1- S9.
8. Соимова О.В., Маджуга А.В., Елизарова А.Л., Зубрихина Г.Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии//Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2007. – С.135–7.
9. Mandala M., Labianca R. Venous thromboembolism (VTE) in cancer patients. ESMO Clinical Recommendations for prevention and management//Thrombosis Research. – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S117-S119.
10. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer//Thromb Res. – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S8-S11.
11. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K Thrombosis and cancer//American Society of Clinical Oncology, 41 Annual Meeting. – 2005. – P. 748-577.
12. Bloom J.W., Vanderschoot J.P., Oostindier M.J. et al. Incidence of venous thrombosis in a large cohort of 66329 cancer patients: results of a record linkage study.//J.Thromb. Haemost. – 2006. – V. 4. – P. 529-35.
13. Otten H.M., Mathijssen J., Ten C.H. et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon.//Arch. Inter. Med. – 2004. – V. 164. – P. 190-4.
14. Agnelii G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer//Thrombosis Research. – 2010. – V.125 (Suppl.2). – P. S17-S20.
15. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy//Thromb. Haemost. – 1997. – 78. – P. 133-6.
16. Cohen A.T., Nandini B., Wills J.O. et al. VTE prophylaxis for the medical patients: where do we stand? - A focus on cancer patients.//Thromb. Res. – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S21-S29.
17. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014//J.Clin.Oncol. – 2015. – 33. – P. 654–6.
18. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer//Thromb. Res. – 2014. – V. 133. – (Suppl. 2). – S122-S127.
19. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines//Ann. Oncol. – 2011, 22 (Suppl. 6). – p.vi85-vi92. p.vi85-vi92.
20. Lee A.Y., Levine M.N., Baker M.D. et al. Low-Molecular-Weight Heparin versus a Coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer//The New England J. of Medicine. – 2003. – 349.-P. 146-153.
21. Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9<sup>th</sup> ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines//Chest. – 2012. – 141. – P. e 419S - 494S.
22. Caitlin Wharin et al. Management of venous thromboembolism in cancer patients and the role of the new oral anticoagulants//Blood Reviews. – 2014. – 28.– P. 1-8.
23. Verso M., Agnelii G. New Strategies of VTE prevention in cancer patients// Thromb. Res. – 2014. – P. S128-S132.
24. Prints M.H., Lensing A.W., Bauersachs R. et al. Oral rivaroxaban versus standart therapy for the treatment of symptomatic venous thromboembolism: a pooled analysis of the EINSTEIN-DVT and PE randomized studies//Thrombosis Journal. – 2013. – 11. – P. 21-31.
25. Prints M.H. Lensing A.W.A, Brighton T.A. et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer (EINSTEIN-DVT and EINSTEIN-PE): a pooled subgroup analysis of two randomized controlled trials//The Lancet Haematology. – 2014. – 1, e37-e46.
26. Prints M.H. et al. Oral rivaroxaban versus enoxaparin with vitamin K antagonist for the treatment of symptomatic venous thromboembolism in patients with cancer//The Lancet Haematology. – 2014. – S. 2352-3026

УДК 616.37-006.484-053.5:616-089.87

Давыдов М.И., Казанцев А.П., Керимов П.А., Булетов Д.А., Матинян Н.В.,  
Михайлова Е.В., Близуков О.П., Трофимов И.А.

## **ПАРАНГЛИОМА ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РЕБЕНКА 9 ЛЕТ: РЕДКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина», Минздрава России

### **Контактная информация:**

Давыдов Михаил Иванович, академик РАН, профессор, директор ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава  
России, заслуженный деятель наук РФ, главный онколог Минздрава России

Адрес: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24

E-mail: [ronc@list.ru](mailto:ronc@list.ru)

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

### **Резюме**

В НИИ ДОиГ поступил мальчик 9 лет с опухолевым образованием верхнего этажа брюшной полости (>10 см). В ходе комплексного обследования, включающего современные методы лучевой диагностики и морфологического исследования, установлен диагноз: «Злокачественная параанглиома головки поджелудочной железы». Пациенту проведено хирургическое лечение в радикальном объеме – гастропанкреатодуоденальной резекции. По окончании хирургического лечения ребенок выписан под динамическое наблюдение. На момент написания статьи мальчик жив без признаков рецидива или прогрессирования заболевания.

Из *an. morbi*: болен в течение 6 месяцев до момента поступления; на фоне инфекционного процесса желудочно-кишечного тракта при выполнении комплексного обследования по месту жительства обнаружено указанное новообразование брюшной полости. В ДККБ г. Хабаровска выполнена лапароскопическая биопсия образования. Гистологическое заключение – злокачественная параанглиома. Там же проведено повторное оперативное вмешательство с целью удаления новообразования, однако по техническим причинам проведена частичная мобилизация опухоли, повторная биопсия. Там же выполнено еще одно оперативное вмешательство – релaparотомия, ушивание язвы 12-ти перстной кишки в связи с массивным кровотечением. После консилиума с участием химиотерапевта проведен один курс VC (винкристин 1.5 мг в день 1, циклофосфан 220 мг в день 1), после восстановления показателей гемограммы ребенок направлен в НИИ ДиОГ для определения дальнейшей тактики. После дообследования принято решение о попытке хирургического лечения в объеме ГПДР.

По нашим и литературным данным в настоящее время такие операции у детей характеризует удовлетворительная переносимость. Осложнения и летальность в группе детей, перенесших стандартную ГПДР с резекцией воротной вены (что соответствует литературным данным), статистически достоверно не отличаются от частоты осложнений и летальности в группе детей, которым резекцию сосудов не выполняли. Аналогичные результаты получены у взрослых больных.

В нашем наблюдении показаны преимущества стандартной ГПДР с пластикой сосудов по сравнению с заведомо паллиативными обходными анастомозами (частота осложнений и летальности в обоих случаях одинаковы, но отдаленная выживаемость взрослых выше после стандартной ГПДР с пластикой сосудов). Операция прошла успешно. В настоящее время ребенок жив, питается самостоятельно и находится под динамическим наблюдением нашей клиники без признаков рецидива.

**Ключевые слова:** параанглиома головки поджелудочной железы, гастропанкреатодуоденальная резекция, осложнения хирургического лечения, редкий клинический случай.

Davydov M.I., Kazantsev A.P., Kerimov P.A., D.A. Buletov, Matinyan N.V.,  
Mikhailova E.V., Bliznyukov O.P., Trofimov I.A.

## **PARANGLIOMA PANCREATIC HEAD AT CHILD 9 YEARS: RARE CLINICAL CASE**

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow

### **Resume**

To the SRI of pediatric oncology and hematology of N.N. Blokhin Cancer Research Center, entered a boy of 9 years with tumor of upper abdomen (>10 cm). During the comprehensive examination, including modern methods of radiological diagnostics and morphological studies, been diagnosed malignant paraganglioma head of the pancreas. The patient underwent surgical treatment in a radical extent – gastropankreasduodenum resection. After surgical treatment the child was discharged under dynamic observation.

At the time of this article, the boy is alive with no evidence of recurrence or progression of the disease.

From *an. morbi*: the boy is sick for 6 months prior to admission; by place of residence, when performing a compre-

hensive survey, with an infectious process of the gastrointestinal tract, detected the tumor in abdominal cavity. In Khabarovsk were made laparoscopic biopsy. The histological conclusion – malignant paraganglioma. There's also a repeated surgery to remove tumors, but for technical reasons, a partial mobilization of the tumor, repeat biopsy. There's also performed another surgery – relaparotomy, suturing massive bleeding from duodenum ulcer. After consultation with chemotherapist were made one course VC (vincristine 1.5 mg on day 1; cyclophosphamide 220 mg on day 1), after the restoration of the child indicators of hemogram, the boy were sent to the SRI of pediatric oncology to determine further tactics. After further examination a decision about trying surgery in the amount of gastropankreasduodenum resection.

According to our data and data in the literature, in the present time, such surgery in children characterized by a satisfactory tolerability. Complications and mortality in a group of children who underwent standard GPDR with resection of the portal vein (which corresponds to published data), not significantly different from the rate of complications and mortality in a group of children who did not perform vascular resection. Similar results were obtained in adult patients.

Our observations have shown the advantages of the standard GPDR with angioplasty compared with known palliative bypass (the rate of complications and mortality in both cases are the same, but the survival of adult distal higher after Standard GPDR with angioplasty).

Operation was successfully completed. At the moment the child is alive and under the dynamic supervision of our clinic with no signs of recurrence.

**Key words:** paraganglioma of the head of the pancreas, gastropankreasduodenum resection, surgical complications, rare clinical case

## Введение

Параганглиома встречается довольно редко (1: 2 000 000 – 2 500 000). Встречается опухоль обычно от 24 до 70 лет, средний возраст – 47 лет, в детском возрасте в доступной нам литературе известны единичные случаи [1].

Параганглиома – опухоль, исходящая из ткани нервных гребешков симпатических и парасимпатических параганглиев (рис. 1).

Прогностически неблагоприятные факторы (обусловлены типом новообразования):

- степень дифференцировки опухоли;
- инвазия капсулы ПЖ;
- ретроперитонеальная внеорганный инвазия;
- инвазия сосудов верхней брыжеечной артерии и вены (*a. mesenterica superior* et *v. mesenterica superior*) и воротной вены (*vena portae*).

По классификации ВОЗ 2013 года параганглиомы включены в группу параганглиом и гломусных опухолей, относящихся к опухолям мягких тканей<sup>1</sup>. Для злокачественной парасимпатической ПГ характерны медленный рост и позднее метастазирование. Близость клеток ПГ к нервным клеткам и волокнам свидетельствует об их не только генетическом и эмбриогенетическом, но и о функциональном родстве [2]. Исследователи предполагают, что нехромоаффинные ПГ секретируют полипептидные гормоны, не являющиеся катехоламинами [3]. Наиболее часто ПГ выявляют в области каротидного гломуса, яремной ямки, орбиты, в спинномозговом канале, забрюшинном пространстве. Вместе с тем, имеются сообщения и о более редкой локализации ПГ у взрослых: щитовидная железа, мочевого пузырь, предстательная железа, легкие, сердце, средостение [*ibid.*].

<sup>1</sup>Такие новообразования называли также ранее зернистоклеточной, альвеолярной опухолью, карциноидом, хемодектомой.

Опухоль встречается обычно в 24÷70 лет (средний возраст – 47 лет), у детей известны единичные случаи злокачественной ПГ брюшной полости [4; 5].

## Клиническое наблюдение

Пациент Ч., 9 лет, поступил в отделение опухолей торакоабдоминальной локализации НИИ ДОиГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для продолжения лечения, начатого по месту жительства.

*Из an. vitae.* Ребенок от 1 беременности, протекавшей без осложнений, 1 родов на 39-40 неделе гестации, Апгар 7/8 баллов, срочных родов; грудное вскармливание до 1 года.

Раннее развитие без особенностей, у специалистов не наблюдался. Прививки по возрасту.

В анамнезе со слов родителей хронических или острых заболеваний нет. Физическое и психическое развитие по возрасту. В семье онкологических заболеваний не отмечено.

Впервые образование выявлено 6 месяцами ранее, когда на фоне инфекционного процесса желудочно-кишечного тракта при выполнении комплексного обследования обнаружено новообразование брюшной полости.

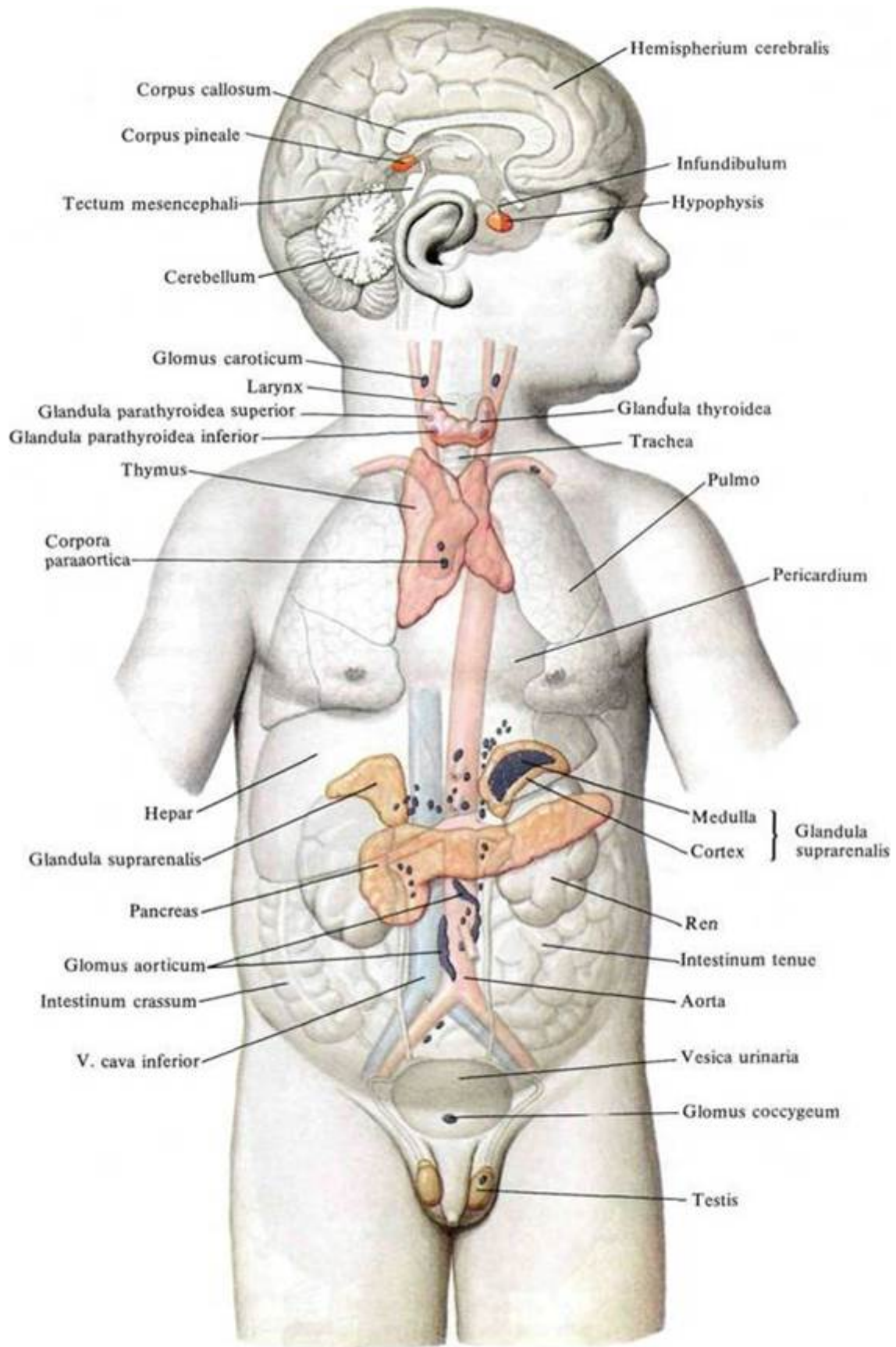
## *Из an. morbi.*

По месту жительства выполнена лапароскопическая биопсия образования, гистологический диагноз – злокачественная параганглиома.

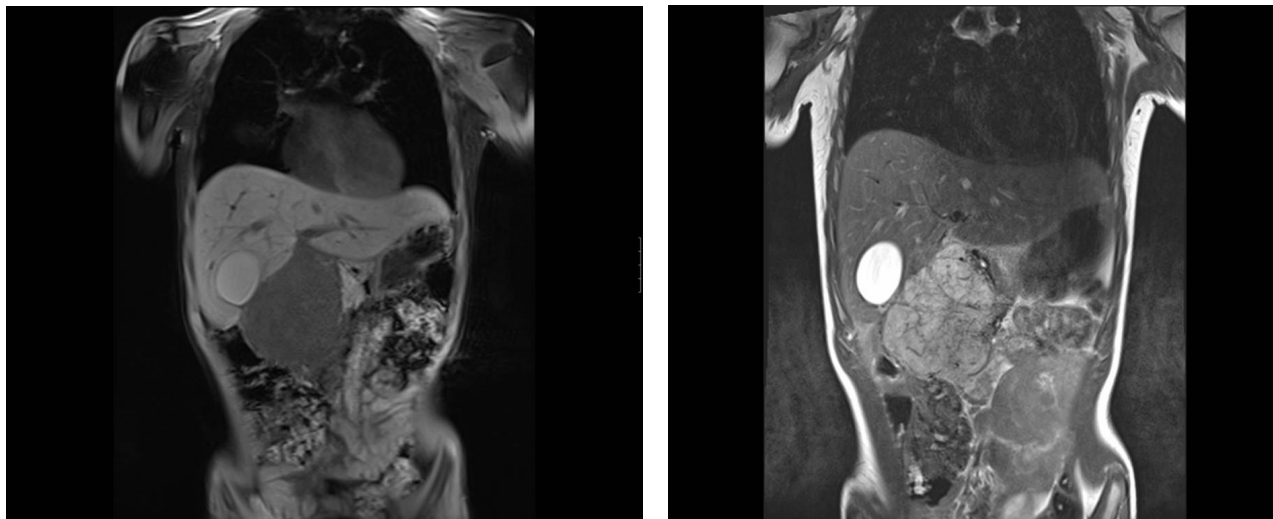
Повторное оперативное вмешательство предпринято там же с целью удаления опухоли.

Однако в связи с техническими сложностями проведена лишь частичная мобилизация опухоли, т.е. фактически выполнена расширенная биопсия. Отметим, что послеоперационный период осложнился массивным кровотечением (источник в выписке не конкретизирован).

В связи с продолжающимся кровотечением ребенку выполнена третья операция – релaparотомия, ушивание ятрогенной перфорации ДПК.



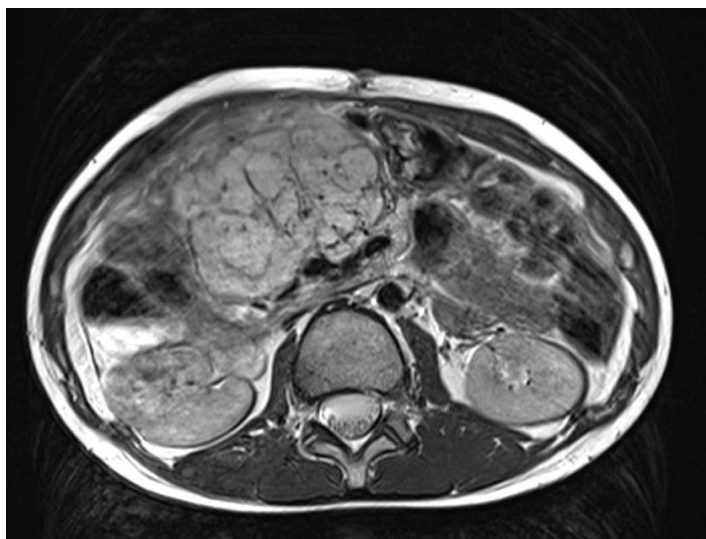
**Рис. 1.** Скопления гормонально-активных и рецепторных клеток, имеющих общее происхождение с вегетативной нервной системой (цит. по Захарычеву В.Д. и соавт. [3], с изменениями).



**Рис. 2.** Больной Ч., 9 лет. МРТ брюшной полости.

А: T1 ВИ в коронарной проекции до в/в контрастирования Омнисканом.

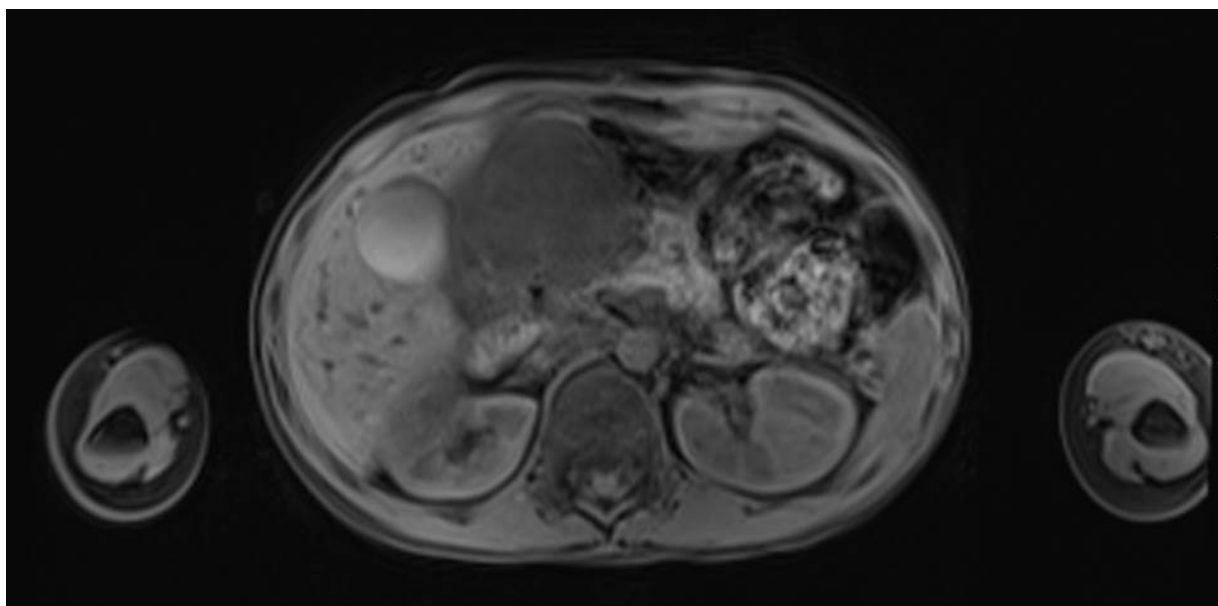
Б: T2 ВИ в коронарной проекции артериальная фаза (активное накопление). (головка подж. Железы, опухоль, отношение прилегания к другим органам и тканям – к печени, желчному пузырю, ДПК, петлям кишечника).



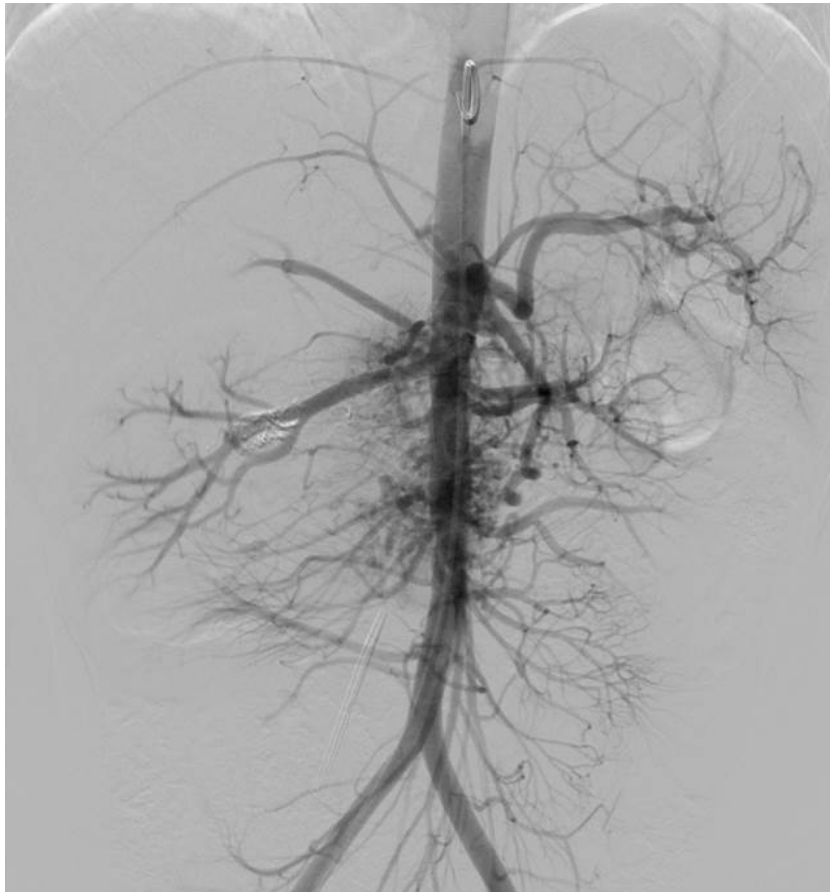
**Рис. 3.** Больной Ч., 9 лет.

А: T1 ВИ (аксиальная проекция) до в/в контрастирования. Опухоль, исходящая из головки поджелудочной железы.

Б: T1 ВИ (аксиальная проекция) после в/в контрастирования. Интенсивное накопление контрастного препарата (Омнискан) тканью опухоли.



Б



А



Б



**Рис. 4.** Больной Ч., 9 лет. Субтракционная цифровая ангиография (Digital subtractional angiography - DSA). Кровоснабжению опухоли происходит из двух верхних панкреатодуоденальных артерий (*a.a. pancreaticoduodenales superiores* 1) из функционально расширенной гастродуоденальной артерии (*a. Gastroduodenalis* 2), нижней панкреатодуоденальной артерии (*a. pancreaticoduodenalis inferior*) отходящей от правой верхней брыжеечной артерии (*a. mesenterica superior dextra*) чревного ствола *truncus coeliacus* 3.

А – абдоминальная аортография (артериальная фаза).

В проекции головки поджелудочной железы определяется гиперваскулярное образование, содержащее в своем массиве патологические артериальные сосуды большого диаметра. Основными источниками кровоснабжения являются патологические сосуды, отходящие от панкреатодуоденальной артерии, о природе которых судить сложно.

Б – абдоминальная аортография (капиллярная фаза). Указанное образование интенсивно накапливает контрастный препарат (пунктир).

В – контроль: абдоминальная аортография (артериальная фаза) после эмболизации. Стрелками указаны эмболизированные сосуды.

С помощью смеси гистоакрила и липиодола ультрафлюида выполнена эмболизация следующих питающих артерий:

1. двух верхних панкреатодуоденальных артерий (*a. pancreaticoduodenalis superior*) – /красные стрелки/ - из функционально расширенной гастродуоденальной артерии (*a. gastroduodenalis*);
2. нижней панкреатодуоденальной артерии (*a. pancreaticoduodenalis inferior*) /синяя стрелка/, отходящей от верхней брыжеечной артерии (*a. mesenterica superior*).
3. При контрольной аортографии отмечается уменьшение васкуляризации опухолевого узла примерно на 90%.

В раннем послеоперационном периоде вновь развилось кровотечение из верхних отделов ЖКТ, которое остановлено при выполнении ЭГДС (острая? язва ДПК, анатомический отдел не указан). Гистологическое заключение: злокачественная параангиома, совпадает с предыдущим. ИГХ не выполняли.

Консилиум с участием химиотерапевта – больному показано лекарственное лечение.

Через 1 месяц после последней операции проведен первый курс ПХТ VC (винкристин и циклофосфан в конвенциональных дозах). Лечение перенес удовлетворительно.

Однако при контрольном обследовании сокращения размеров опухоли выявлено не было.

Ребенок направлен на консультацию в НИИ ДОиГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России для решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

После комплексного обследования, включавшего выполнение КТ, МРТ с внутривенным контрастированием (рис. 2-3) в брюшной полости справа на уровне Th<sub>XI</sub>-L<sub>II</sub> определяется опухолевое образование неоднородной солидной структуры, исходящее из головки поджелудочной железы, размерами 7,5×6,2×8,4 см, в опухоли расположены множественные извитые сосуды. По краю опухоли – множественные расширенные, извитые патологические сосуды из бассейна верхней брыжеечной артерии (*a. mesenterica superior*). Консилиумом с участием директора РОНЦ академика РАН, профессора Давыдова М.И.; директора НИИ ДОГ, академика РАН, профессора Алиева М.Д. заведующего торако-ауодоминальным отделением НИИ ДОГ, д.м.н. Казанцева А.П., зав. отд. анестезиологии НИИ ДОГ и группы анестезиологов, врачей торако-абдоминального отделения НИИ ДОГ, принял решение об оперативном удалении опухоли. Перед оперативным вмешательством для уточнения особенностей кровоснабжения опухоли, а также решения вопроса о возможной эмболизации питающих ее сосудов – дообследование.

Выполнена ангиография чревного ствола (рис. 4 А-В).

Вышеуказанные артерии эмболизированы.

#### **Техника операции:**

Положение больного на спине, с валиком под поясничным изгибом позвоночника.

Срединная лапаротомия от мечевидного отростка до лобкового симфиза.

Ревизия: выявлена опухоль головки поджелудочной железы размерами 10×9×8 см (рис. 5 А-В). Другой патологии нет. Принято решение о выполнении гастропанкреатодуоденальной резекции. Начата мобилизация головки поджелудочной железы. Последняя мобилизована, выполнены холецистэктомия, ГПДР (резецирован дистальный отдел желудка, удалены вся двенадцатиперстная кишка, головка поджелудочной железы, резецирована тонкая кишка на протяжении 20 см), лимфодиссекция гепатодуоденальной области. При отделении опу-

холи от воротной вены установлено, что имеет место прорастание стенки сосуда; выполнена краевая резекция воротной вены с реконструктивной пластикой местными тканями. Начат реконструктивный этап операции (рис. 6) посредством формирования панкреатоюноанастомоза, холедохоеюноанастомоза на отключенной по Ру (Roux) петле тонкой кишки, гастроэнтероанастомоза также на отключенной по Ру петле тонкой кишки, энтероэнтероанастомоза.

Тщательный гемостаз с использованием коагуляции. Брюшная полость дренирована в области гепатикоеюноанастомоза, панкреатоюноанастомозов и в области малого таза.

Послойное ушивание раны.

Косметический шов на кожу.

Больному проведена комбинированная сбалансированная многокомпонентная анестезия с эпидуральной анальгезией. Учитывая локализацию опухоли, предполагаемую кровопотерю выполнен инвазивный мониторинг гемодинамики (канюляция левой лучевой артерии). Также с начала оперативного вмешательства мы проводили забор крови из операционной раны с целью аутологичной гемотрансфузии с использованием аппарата «Селл Сейвер» С.А.Т.С фирмы «Fresenius» Германия, методом возврата аутокрови высокой степенью очистки «on line» в объеме 700 мл. Интраоперационная кровопотеря 1000 мл (70 % ОЦК).

Поддержание сердечно-сосудистой системы проведено постоянной инфузией норадrenalина.

По окончании операции больной экстубирован на операционном столе. Гемодинамика стабильна.

Ближайший послеоперационный период на фоне заместительной, антибактериальной, симптоматической терапии протекал гладко.

После операции больной 7 суток находился в отделении реанимации.

Отдаленный послеоперационный период осложнился острым ферментативным панкреатитом с повышением уровня ферментов (панкреатической амилазы) до 3 норм после начала активного энтерального питания на 10 сутки, в связи с чем энтеральное питание отменено и снова начато на 15 сутки.

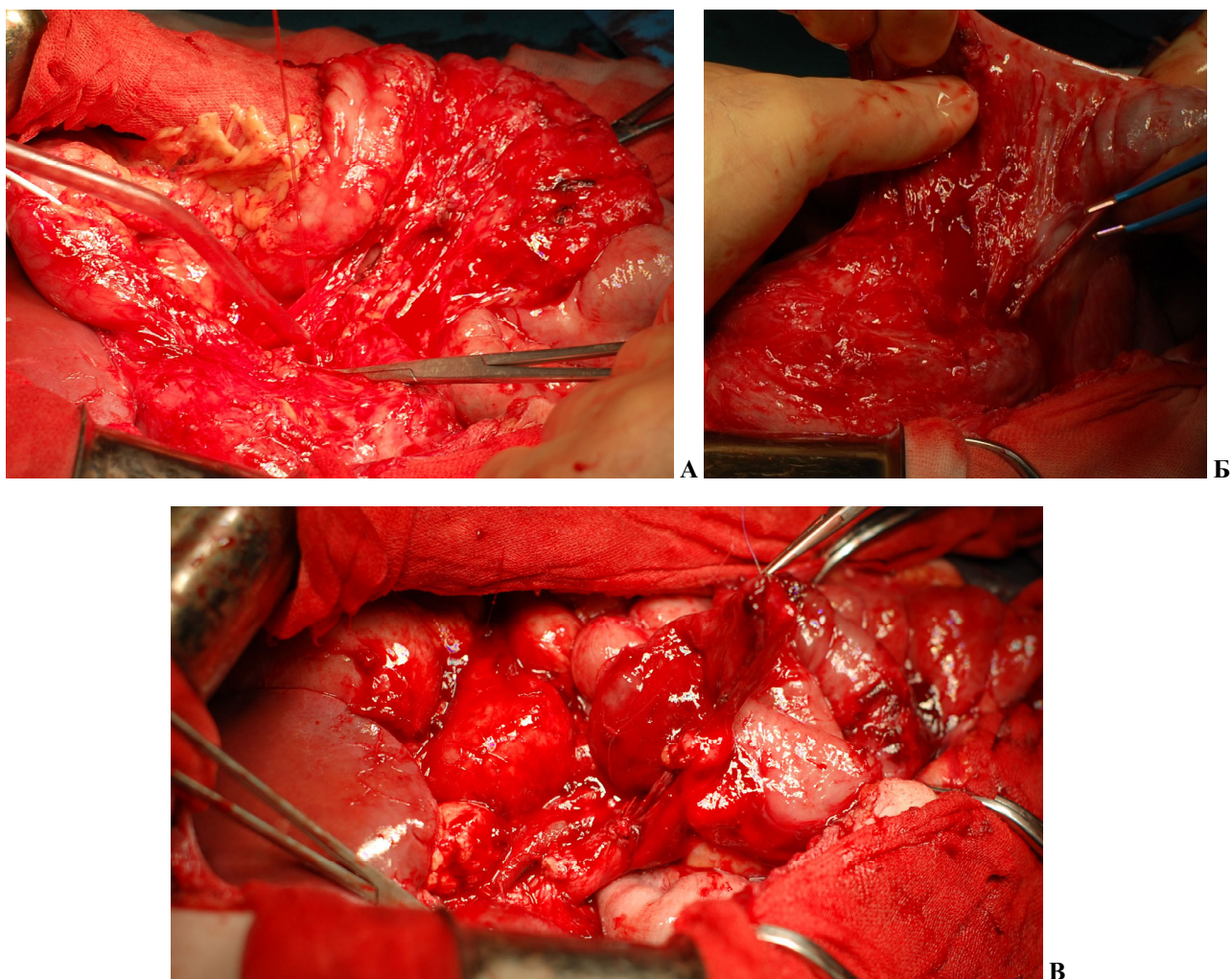
Дальнейший послеоперационный период протекал без осложнений.

#### **Гистологическое заключение РОНЦ**

Макроскопическое описание опухоли рис. 7 (А-Б).

Блоком: 12-перстная кишка длиной 14 см, с головкой поджелудочной железы 4×3,5×3 см, желчным пузырем 6×4×4 см и общим желчным протоком длиной 6 см. Между нисходящей частью стенки 12-перстной кишки и головкой поджелудочной железы круглый опухолевый узел 7×6×6 см. Ткань опухоли дольчатая, серо-красная, с тонкими радиальными прослойками серого цвета. Сформирована тонкая серая капсула узла опухоли. Опухоль врастает в медиальную стенку 12-перстной кишки и головку поджелудочной железы.





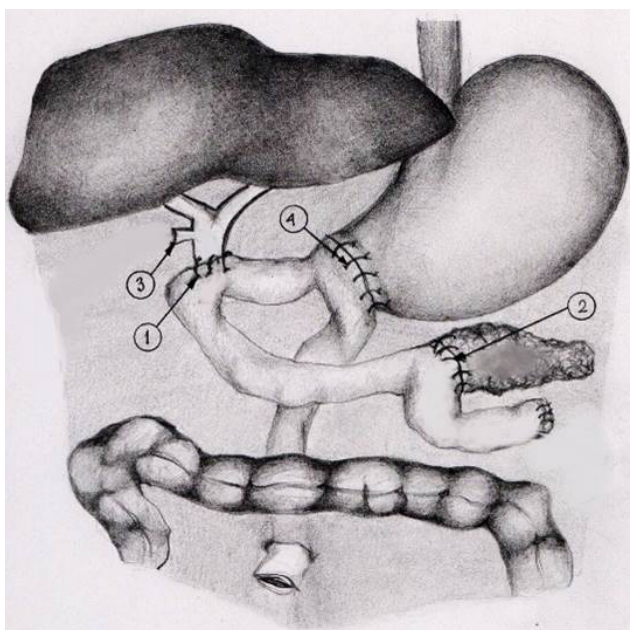
**Рис. 5.** Пациент Ч. Этапы операции.

А: Ревизия раны. На держалку взята головка поджелудочной железы, отведена петля тонкой кишки, опухоль прилежит к печени (Hepar) и интимно спаяна с ДПК (Duodenum).

Б: Интимное прилежание (врастание) опухоли (tumor) к ДПК (duodenum).

В: Операционная рана перед реконструктивным этапом операции.

Печень (hepar), петли кишки (intestinum), воротная вена (v. porta после пластики медиальной стенки), чревный ствол (tr. coeliacus) в области бифуркации, культя поджелудочной железы (pancreas).



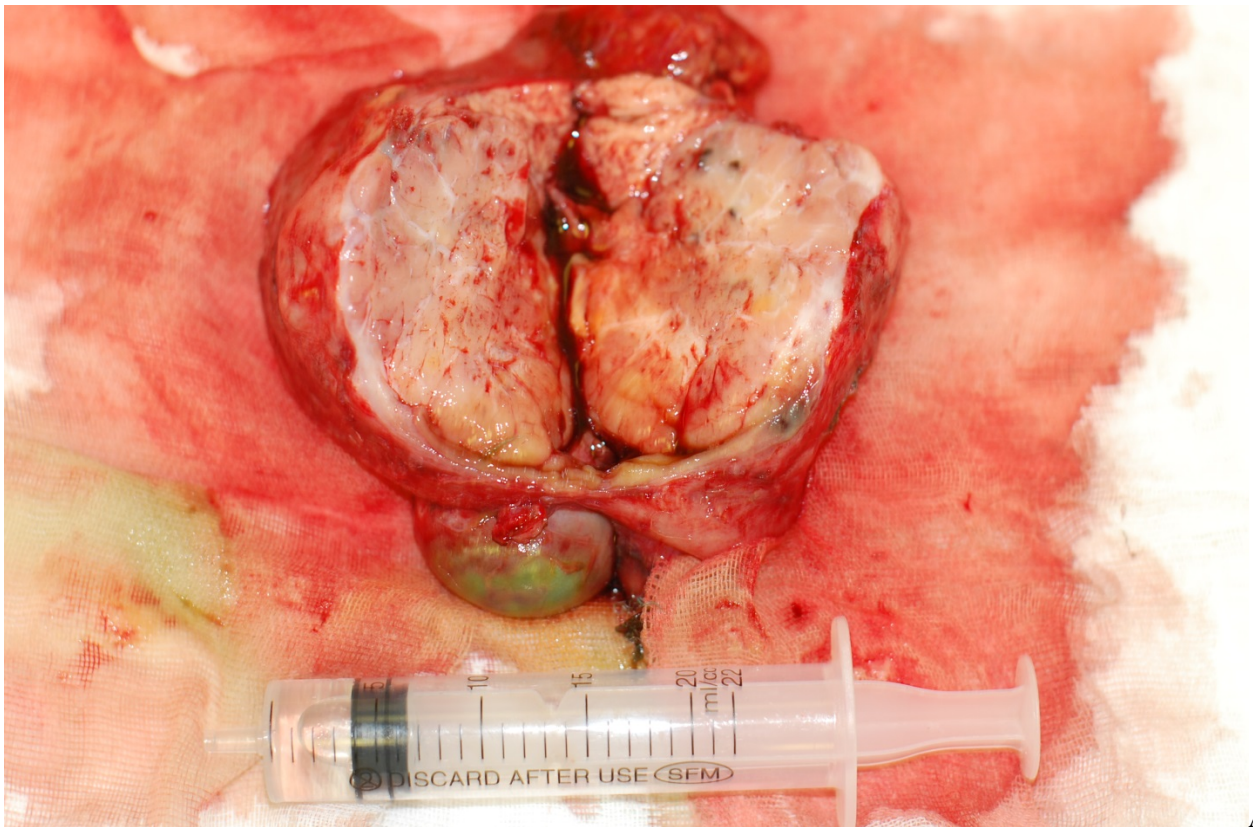
**Рис. 6.** Схема реконструктивного этапа.

4 – гастроэнтероанастомоз

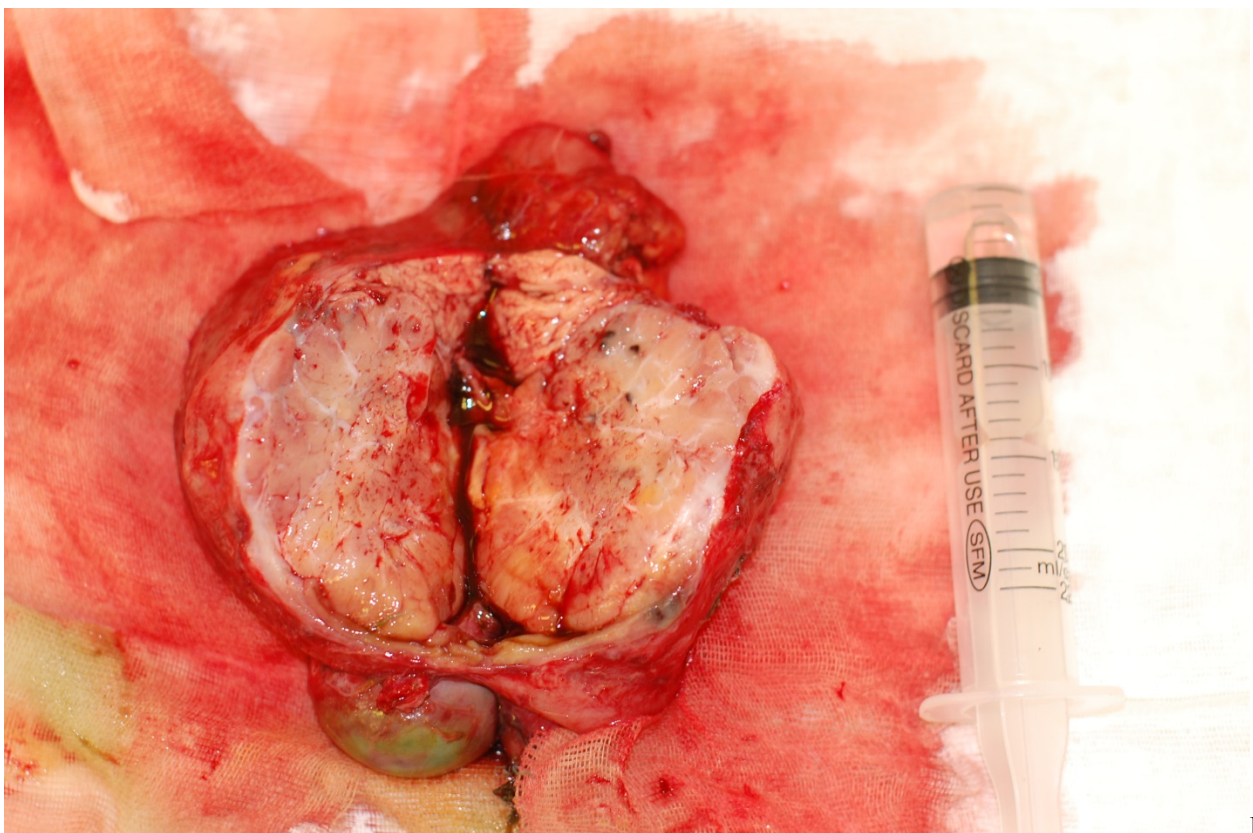
3 – культя пузырного протока;

1 – гепатикоэнтероанастомоз;

2 – культя поджелудочной железы.

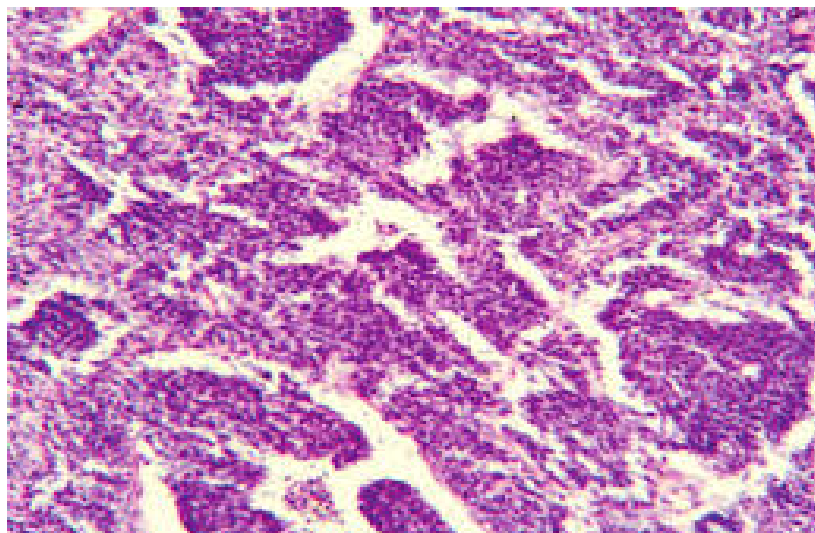


А



Б

**Рис. 7.** Удаленный макропрепарат. Опухоль с желчным пузырем.  
А: горизонтальный размер.  
Б: Вертикальный размер.



**Рис. 8.** Микропрепарат. Злокачественная низкодифференцированная опухоль, параганглиома. Нет лечебного патоморфоза. Окраска гематоксилином-эозином;  $\times 200$ .

Общий желчный проток проходим по тонкому зонду, открывается в печеночно-поджелудочной ампуле БДС. Слизистая кишки складчатая, красная, в просвете – химус. Ширина краев резекции 12-перстной кишки 1,6 см и 2,4 см, головки поджелудочной железы – 2,5 см. В клетчатке вокруг поджелудочной железы и по ходу общего желчного протока выделены 10 лимфоузлов длиной 0,5-1 см.

В опухоли наличествуют прослойки фиброзной ткани. Признаки ангиолимфатической инвазии параганглиомы не обнаружены. Сформированная фиброзная капсула узла опухоли. Очаги трансапсулярной инвазии параганглиомы в стенку 12-перстной кишки, где опухоль инфильтрирует (снаружи-внутри) мышечную и подслизистую оболочки. На слизистой оболочке кишки этом месте – острая язва, дно которой покрыто фибрином. Не обнаружено врастания опухоли в ткань головки поджелудочной железы – опухоль отделена от нее собственной фиброзной капсулой. Не обнаружено врастания опухоли в печеночно-поджелудочную ампулу БДС. В краях резекции 12-перстной кишки, общего желчного протока и головки поджелудочной железы опухолевых клеток не обнаружено. В 10 удаленных панкреатодуоденальных лимфоузлах опухолевые клетки не обнаружены. Микроскопическое описание: злокачественная параганглиома (рис. 8).

Признаки лечебного патоморфоза опухоли не обнаружены – все клетки параганглиомы пригодны к идентификации.

Динамический контроль:

В день +60 от оперативного вмешательства ребенку выполнено комплексное обследование, включавшее КТ и МРТ органов брюшной полости, УЗИ органов брюшной полости.

Признаков рецидива заболевания не выявлено.

#### Выводы

1. Для определения тактики лечения крайне важна первичная морфологическая верификация диагноза.
2. Уточненная дооперационная диагностика ПГ очень трудна и возможна лишь при гистологическом (иммуногистохимическом) исследовании биопсийного (операционного) материала.
3. В настоящее время ГПДР является технически хорошо разработанной операцией, которая имеет минимальную летальность – 2,2% на 100 вмешательств.

#### Литература

1. Ю.И. Патютко, А.Г. Котельников, М.Г. Абгарян Современное хирургическое и комбинирование лечение больных экзокринным раком головки поджелудочной железы и органов периапулярной зоны – Практическая онкология, 2004; 5 (2): 94-107.
2. Langrehr J.M., Bahra M., Kristiansen G. et al. Department for General, Visceral and Transplantation Surgery, Charité, Campus Virchow Clinic, 13353 Berlin, Germany. PMID: 27455156 DOI: 10.1097/SLA.0000000000001914 [PubMed].
3. Захарычев В.Д., Ганул А.В., Галахин К.А., и др. Внутригрудные нехромаффинные параганглиомы (хемодектомы). – Онкология, 2005; 7 (1): 79–85.
4. Кармазовский Г.Г., Коростелев А.Н., Дубова Е.А., Туманова У.Н. Параганглиома сердца. – Хирургия, 2011; 1: 61–4.
5. Седых С.А., Тепляков В.В., Епифанов С.В. и др. Диагностика и лечение злокачественной параганглиомы подвздошно-паховой области. – Сибирский онкол. Журнал, 2009; 36 (6): 78–82.

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616.441-006.6-033.2-07

Гельфанд И.М., Романов И.С., Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Романова Л.Ф.

**ДИССЕМИНИРОВАННАЯ ПАПИЛЛЯРНАЯ МИКРОКАРЦИНОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

### Контактная информация:

Гельфанд Игорь Михайлович, аспирант отделения опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей НИИ КО РОНЦ им. Н.И. Блохина Минздрава России

Адрес: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24

E-mail: [igorgelf@yandex.ru](mailto:igorgelf@yandex.ru)

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

### Абстракт

Представлено наблюдение диссеминированного рака щитовидной железы T<sub>1a</sub>N<sub>1b</sub>M<sub>1</sub>, IVc стадия, с метастазами в лимфатических узлах шеи справа, лимфатических узлах средостения, легких, паховых лимфатических узлах, мягких тканях правой голени, костях скелета. Особенность наблюдения - опухолевый очаг в щитовидной железе 0,8 см.

**Ключевые слова:** папиллярная микрокарцинома щитовидной железы. отдаленные метастазы, диссеминированный папиллярный рак щитовидной железы

Gelfand I.M., Romanov I.S., Kondrateva T.T., Pavlovskaya A.I., Romanova L.F.

**DISSEMINATED MICROCARCINOMAS PAPILLARY THYROID GLAND**

FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow

### Abstract

Clinical case presented disseminated papillary thyroid cancer T<sub>1a</sub>N<sub>1b</sub>M<sub>1</sub>, IVc stage, with metastases in neck lymph nodes, mediastinal lymph nodes, lungs, inguinal lymph nodes, soft tissues of right shin, bones. Peculiarity of case – primary tumor lesion 0,8 cm.

**Key words:** papillary microcarcinoma of thyroid, disseminated differentiated thyroid cancer, distant metastases.

### Введение

За последние два десятилетия заболеваемость раком щитовидной железы значительно увеличилась, в основном - благодаря успехам ранней диагностики [1], что, тем самым, привело к увеличению числа выявления, микрокарцином [2], что **не оказало** влияния на выживаемость, но имело огромное влияние на пациентов и систему здравоохранения разных стран.

О популяционной частоте папиллярной микрокарциномы можно косвенно судить по результатам ультразвукового исследования и аспирационной биопсии узлов щитовидной железы. По данным Takebe К [3] результаты скрининга узловой патологии щитовидной железы в Японии среди женщин 30 лет и старше выявили у 3,5 % из них папиллярный рак, причем в половине выявленных случаев опухоли были <1 см в ø. Все пациенты с подозрением на папиллярный рак щитовидной железы бы-

ли прооперированы, диагноз подтвержден при гистологическом исследовании. Если пересчитать эти данные на популяционные, получается, что частота встречаемости 2 000 случаев на 100 000 женщин в возрасте старше 30 лет. Пик заболеваемости приходится на 40-летний контингент [4]. Папиллярная микрокарцинома, к которой относятся опухоли ≤10 мм в ø, характеризуется медленным ростом и низким метастатическим потенциалом. Такие опухоли часто обнаруживают в безвыборочном аутопсийном материале или они представляет собой случайную находку после оперативных вмешательств, выполненных по поводу узлового зоба [5].

Частота микрокарцином щитовидной железы, обнаруженных на патологоанатомическом исследовании, колеблется от 6,5 до 35,6 % [6].

Были проанализированы рекомендации американской, британской и европейской Ассоциаций специалистов по раку щитовидной железы. Так, по данным Wu [7] американские специалисты по раку

щитовидной железы в 70 % случаев считают, что выполнения гемитиреоидэктомии при папиллярной микрокарциноме щитовидной железы вполне достаточно для радикального лечения при отсутствииотягчающих факторов (ранее проведенная лучевая терапия на шею и наличие в семейном анамнезе рака щитовидной железы, мужской пол). Гемитиреоидэктомия противопоказана при наличии отягчающих факторов (мультифокальный рост, распространение за капсулу щитовидной железы, наличие регионарных метастазов, сосудистая инвазия). В 30% случаев многие авторы считают, что при папиллярной микрокарциноме возможно выполнение только тиреоидэктомии. Большинство эндокринологов и хирургов полагают, что при микрокарциноме щитовидной железы достаточно гемитиреоидэктомии, но при наличии ракового узла размером более 5 мм рекомендуют выполнять тиреоидэктомию. Менее 2 процентов респондентов при отсутствии отягчающих факторов рекомендуют наблюдение [8]. Проведен анализ литературы сравнения 2 групп больных папиллярной микрокарциномой щитовидной железы T<sub>1a</sub> (узел <1 см) и T<sub>1b</sub> (узел <2 см). Среди пациентов с T<sub>1b</sub> выполнение тиреоидэктомии показало более хорошие показатели выживаемости, чем при выполнении гемитиреоидэктомии. Среди пациентов с T<sub>1a</sub> объем хирургического лечения не повлиял на выживаемость [9; 10].

Обзор рекомендаций ведущих мировых организаций показал, что гемитиреоидэктомия является подходящим вариантом лечения папиллярной микрокарциномы щитовидной железы низкого риска [11]. Назначение радиоiodтерапии показано при наличии отдаленных метастазов и распространении опухоли за капсулу щитовидной железы [12].

С клинической точки зрения папиллярная микрокарцинома чаще всего имеет благоприятный прогноз, частота рецидива в течении 30-летнего периода не превышает 4%, а летальный исход встречается крайне редко - менее, чем в 0,5 % случаев. При размере карциномы 5÷10 мм частота мультифокальности карциномы в щитовидной железе составляет 27 %, наличие очагов опухоли в противоположной доле - 12 %. Метастазы в лимфатические узлы центральной клетчатки - 28 %; в 3,5 % случаев центральной клетчатка поражена с обеих сторон [4].

Также по данным различных авторов папиллярные микрокарциномы щитовидной железы могут протекать достаточно агрессивно, у 1/3 опухолей обнаружен мультифокальный рост, регионарное метастазирование отмечено в 30% случаев, экстрагитироидное распространение - в 20% случаев; отдаленное метастазирование - в 3% наблюдений [13].

Больная Н., 1955 г.р, в 2007 году отметила появление узла в мягких тканях шеи справа в проекции щитовидной железы. Обратилась в РОНЦ РАМН. Обследование: УЗИ щитовидной железы: структура щитовидной железы диффузно неоднородна, в правой доле два узла (2,0 см в ø и 1,1×2,2 см) общими размерами 3,1 см; в левой доле на границе с перешейком - гипозоногенный узел 1,0×0,7

см (киста). Шейные лимфатические узлы не увеличены. Радиоизотопное исследование щитовидной железы: в правой доле «горячий» очаг повышенного накопления РФП в верхнем полюсе, в левой доле - неравномерное распределение РФП.

Из материала ТИАБ во всех случаях приготовлены стандартные цитологические препараты, фиксированы выслушиванием на воздухе, окрашены азуром и эозином по методу Лейшмана

Пункция узла правой доли, цитологическое заключение: зоб.

Анамнез не отягощен.

От операции по семейным обстоятельствам больная отказалась.

7 (!) лет спустя (сентябрь-декабрь 2014) после бытовой травмы голени (ушиб, подвывих в правом голеностопном суставе) появились боль и отек в мягких тканях правой голени.

Через 2 месяца обратилась в городскую больницу, где заподозрен тромбоз глубоких и поверхностных вен правой голени, проведена консервативная терапия без эффекта.

Болевой синдром в правой голени усилился в течение месяца, вырос отек мягких тканей правой голени, появилось ограничение подвижности в правом коленном и голеностопном суставах.

Самостоятельно (по медицинской страховке) обратилась в другое лечебное учреждение. При дообследовании (дуплексное сканирование вен нижних конечностей: исследование поверхностные и глубокие вены обеих нижних конечностей проходимы; в мышечной ткани задней поверхности правой голени в верхней трети и средней трети визуализируются множественные гипозоногенные неоднородные образования с четкими неровными контурами размерами от 25×7мм до 57×22мм; КТ органов грудной клетки: во всех долях обеих легких выявляются множественные образования неправильной формы, с четкими неровными тяжистыми контурами, расположенные субплеврально и интерпаренхиматозно, размерами до 23 мм; имеются немногочисленные увеличенные до 15-17 мм лимфатические узлы средостения).

Пациентка вновь обратилась в РОНЦ РАМН. Поликлинический этап.

1. Исследование крови на гормоны щитовидной железы и онкомаркеры:

ТГ 105,1 нг/мл (норма < 60 нг/мл),  
Т3 0,98 нМоль/л (норма 1,2-2,8 нг/мл),  
ТТГ 0,9 мЕд/л (норма 0,2-4,0 мЕд/л),  
Ат-ТГ 19,9 Ед/л (норма <50 Ед/л),  
Ат-ТРО 53,0 Ед/мл (норма <12 Ед/мл),  
Свободный Т4 16,4 пгк/мл (норма 19-23 пгк/мл)  
РЭА 1,5 нг/мл (норма <50 нг/мл),  
СА 125 111 Ед/мл (норма <35 Ед/мл),  
СА-19-9 5 Ед/мл (норма <37 Ед/мл).

2. УЗИ:

щитовидная железа увеличена в размерах, структура ее неоднородная, с множественными узлами в обеих долях и перешейке; правая доля 2,5×2,3×5,7 см, левая доля - 2,5×2,8×5,6 см, перешеек толщиной 0,6 см.

В правой доле определяется гипоезогенный узел 2,0×1,6 см, к нему прилежит изоэзогенный узел неоднородной структуры 1,6×1,2 см, сливающиеся в конгломерат общим размером до 3,5 см. В левой доле определяются узловые образования ячеистой структуры до 1,5 см в диаметре. На границе с перешейком определяется гипоезогенный узел 0,8 см в ø.

#### **ТИАБ образований**

Печень не увеличена, КВР правой доли 14,8 см. Контуры ровные, структура паренхимы диффузно неоднородная, в доступных визуализации отделах очаговые изменения не определяются. Вены портальной системы не расширены, сосудистый рисунок не изменен.

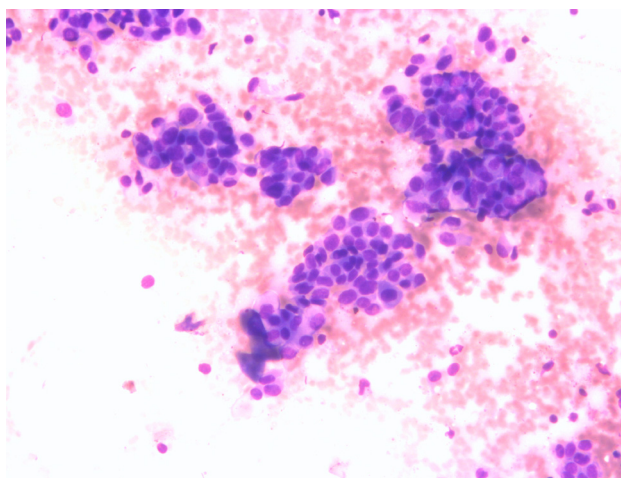
Внутри- и внепеченочные желчные протоки не расширены. В области ворот печени – без патологических образований. На уровне L<sub>II-IV</sub>, между НПВ и БОА определяются лимфатические узлы до 1,2×1,0 см; 3,7×2,3×4,4 см.

В подвздошной области слева лимфатические узлы не определяются. По ходу наружных подвздошных сосудов справа определяются лимфатические узлы размером до 1,0 см. В пахово-подвздошной, бедренной областях справа определяются множественные лимфатические узлы размером до 1,4 см.

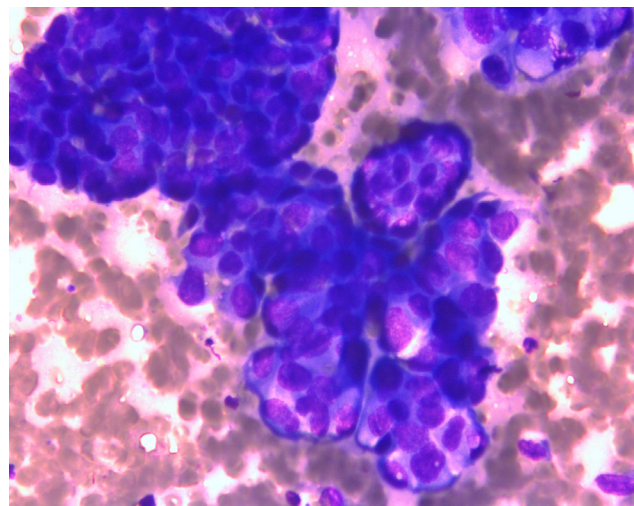
В мягких тканях правого бедра и голени – множественные гипоезогенные узловые образования от 0,5 см до 1,0 см. В нижней 1/3 бедра, в области коленного сустава и в верхней 1/3 голени выявлены опухолевые конгломераты, о точных размерах которых по УЗИ судить затруднительно ~ до 7,0×8,0 см.

#### **Выполнена ТИАБ**

Пункция паховых лимфатических узлов: рак метастатический с наличием папиллярных структур (рис. 1). Пункция узла щитовидной железы: папиллярный рак (рис. 2).



**Рис. 1.** Больная Н. Рак щитовидной железы. Пунктах лимфатического узла паховой области, цитологический препарат, окраска по методу Лейшмана увеличение × 200



**Рис. 2.** Больная Н. Рак щитовидной железы. Метастаз папиллярного рака щитовидной железы: папиллярная цитоархитектоника, полиморфизм клеток и ядер, внутриядерные цитоплазматические включения, увеличение × 200;

КТ органов грудной клетки: в легких с обеих сторон определяются множественные метастазы размерами от 0,2 см до 2,4×1,5 см.

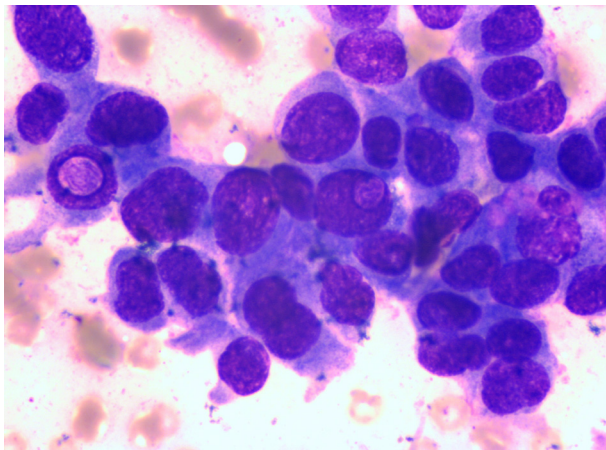
В нижних отделах легких метастазы сливаются с формированием инфильтратов, распространяющихся перибронховаскулярно. Корни легких расширены, уплотнены за счет опухолевой инфильтрации просветы нижнедолевого и среднедолевого бронхов справа сужены.

Справа на уровне задних отростков X-XI ребер выявлено многоузловое образование жировой плотности 7,2×2,9×5,0 см.

В средостении определяются множественные увеличенные лимфатические узлы - бифуркационный 3,6×2,0 см, правые паратрахеальные до 1,1 см в переднем средостении до 1,8×1,1 см. Выпота в плевральных полостях и полости перикарда нет. Подмышечные, подключичные и надключичные лимфатические узлы не увеличены.

В правой дужке Th<sub>II</sub> определяется уплотнение округлой формы 0,7 см в диаметре (появилось по сравнению с предыдущим исследованием). Многоузловое уплотнение на костальной плевре справа остается прежних размеров.

МРТ правой голени: в мягких тканях по задней поверхности верхней трети правой голени выявляется интенсивная инфильтрация с нечеткими неровными контурами, расположенная в пределах камбаловидной и икроножных мышц, с распространением в правый коленный сустав; прилежащие мышцы выражено отечны, размеры измененных мягких тканей с учетом перифокального отека 25×7,2×5 см; в костях формирующих правый коленный сустав, определяются множественные очаги пониженного МР сигнала, размерами до 1 см в диаметре, выполнена биопсия опухоли м/т правой голени, гистологическое заключение: метастаз папиллярный аденокарциномы щитовидной железы.



**Рис. 3.** Больная Н. Рак щитовидной железы. Пунктат образования мягких тканей голени, цитологический препарат, окраска по методу Лейшмана

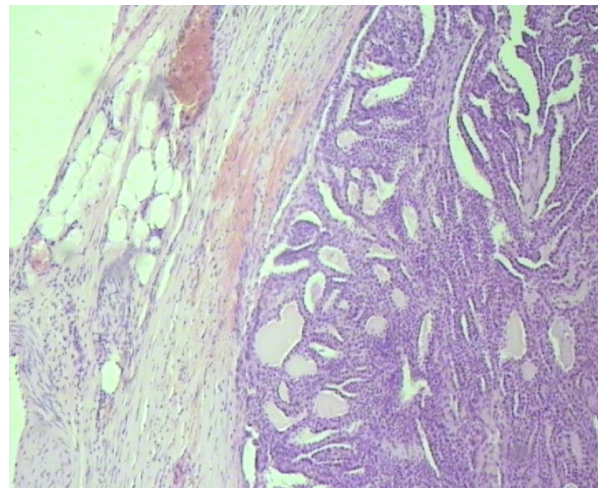
**Госпитализирована для тиреоидэктомии**

Перед операцией пациентке выполнено повторное УЗИ-исследование щитовидной железы и зон регионарного метастазирования. Периферические лимфатические узлы: слева подчюлестные, подбородочные, шейные, надключичные, подключичные – не увеличены, структура не изменена. Справа в нижней трети шеи, кзади от верхней яремной вены определяется лимфатический узел неоднородной структуры 0,8×0,6 см - метастаз; увеличенные подключичные лимфатические узлы не определяются. Щитовидная железа: увеличена, структура обеих долей неоднородна, в левой доле определяется множество узлов ячеистой структуры до 1,5×1,3 см с умеренным кровотоком; в области перешейка слева - жидкостное образование - киста? Ее размеры 0,8 см в диаметре. В правой доле определяется узел с неровными четкими контурами 2,2×1,4 см со слабым кровотоком; кроме того, определяются узлы ячеистой структуры до 1,7×1,1 см по задней поверхности правой доли; располагаясь паратрахеально, определяется узел ячеистой структуры 2,1×1,8 см.

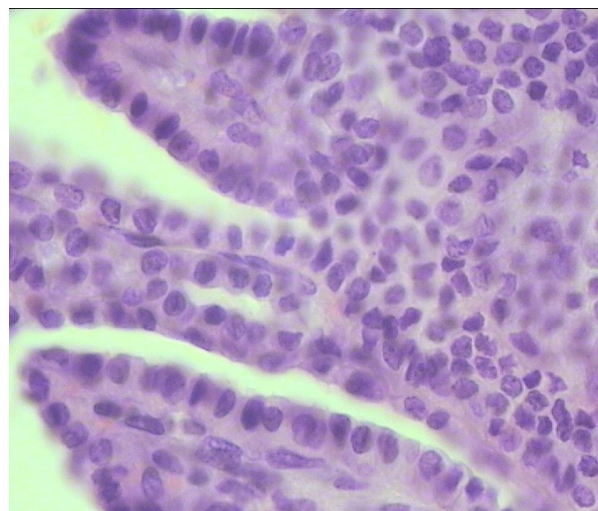
РИД костей скелета: множественные очаги повышенного накопления РФП в области костей черепа, позвоночника, костей таза, ребер (билатерально), грудины, ключицы, лопаток, плечевых, бедренных костей, костей предплечий и голени. Картина метастатического поражения костей указанной локализации. Пациентке выполнена тиреоидэктомия. Фасциально-фулярное иссечение клетчатки шеи справа.

Морфологическое исследование операционного материала: щитовидная железа в виде 2 долей и перешейка, вся поражена опухолевыми узлами. Правая доля размерами 7×3×2 см, левая доля размерами 4×5×3 см, перешеек размерами 1×1,5×1,5 см, на разрезе ткань щитовидной железы на всем протяжении дольчатого вида, серая, с множественными кистами, заполненными геморрагическим содержимым. В небольшом фрагменте жировой клетчатки определяется рост опухоли.

Узловое образование диаметром 0,8 см правой доли щитовидной железы имеет строение папиллярного рака, типичный вариант, с прорастанием в ткань щитовидной железы и капсулу железы. Достоверных признаков сосудистой инвазии и прорастания в окружающую жировую клетчатку не определяется. В ткани железы признаки диффузно-узлового зоба. В 3 из 9 лимфатических узлов – метастазы папиллярного рака щитовидной железы.



**Рис. 4** Больная Н. Рак щитовидной железы. Гистологический препарат. Опухоль имеет строение папиллярного рака щитовидной железы, представленного плотно расположенными сосочковыми структурами ×75. Окраска гематоксилином и эозином.



**Рис. 5.** Больная Н. Рак щитовидной железы. Гистологический препарат. Сосочковые структуры покрыты одним рядом опухолевых клеток × 400.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Признаков нарушения функции возвратных нервов и парашитовидных желез не отмечено. Больная была выписана из клиники и проконсультирована в одном из учреждений, проводящих радиойодтерапию. В целях подготовки к радиойодтерапии был отменен L-тироксин. На фоне отмены

супрессивной и заместительной терапии у больной отмечено бурное прогрессирование опухолевых очагов и через 2 недели наступил летальный исход.

#### Заключение

Данный клинический случай представляет интерес в свете современных дискуссий относительно лечебной тактики в отношении микрокарцином щитовидной железы.

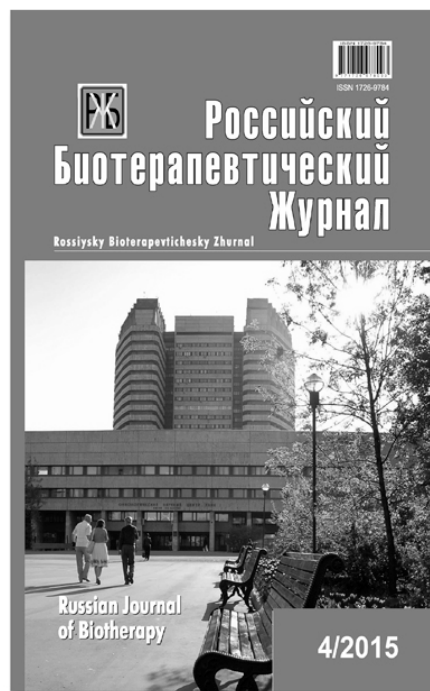
Так в частности Y. Ito et al. [8] по результатам своей публикации сделали вывод о возможности тактики динамического наблюдения за пациентами с папиллярными микрокарциномами щитовидной железы.

Но в нашем случае мы видим, что длительное динамическое наблюдение привело к развитию крайне агрессивного метастатического процесса, который привел к гибели пациентки.

#### Литература

1. Hughes D.T., Haymart M.R., Miller B.S., Gauger P.G., Doherty G.M. /The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years // *Thyroid*. – 2011- Vol.21 - p. 231-236.
2. Malandrino P., Pellegriti G., Attard M. / Papillary thyroid microcarcinomas: a comparative study of the characteristics and risk factors at presentation in two cancer registries // *Journal Clinical Endocrinology & Metabolism*. -2013 – Vol. 98(4) - p. 1427-1434.
3. Takebe K., Date M., Yamamoto Y. et al. Mass screening for thyroid cancer with ultrasonography/ [in Japanese] // *KARKINOS*. - 1994 - Vol. 7 - p. 309-317.
4. Рак щитовидной железы: современные подходы к диагностике и лечению / П.О. Румянцев, А.А. Ильин, У.В. Румянцева, В.А. Саенко. - М.: ГЭОТАР- Медиа, 2009. - с. 268-270.
5. Ezzat S. et al. / Thyroid incidentalomas - prevalence by palpation and ultrasonography // *Arch. Intern. Med*. – 1994. - Vol. 154. - p. 1838-1840.
6. Thorvaldsson S., Tulinius H., Bjornsson J., Bjarnason O. / Latent thyroid carcinoma in Iceland at autopsy // *Pathol. Res. Pract*. 1992.-Vol.188 - p. 747- 750.
7. Wu A.W., Wang M.B., Nguyen C.T. / Surgical practice patterns in the treatment of papillary thyroid microcarcinoma // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg*. – 2010. – Vol. 136(12) – p. 1182-1190.
8. Ito Y., Miyauchi A., Inoue H., Fukushima M. / An. observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients // *World J. Surg*. - 2010. - Vol. 34(1) - p. 28-35.
9. Nixon J., Ganly I., Patel S. / Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy // *Surgery*. - 2012. - Vol. 151(4) - p. 571—579.
10. Nixon J., Ganly I., Shah J. / Thyroid cancer: surgery for the primary tumor // *Oral Oncol*. - 2013. - Vol 49(7) – p. 654-658.
11. Perros P., Boelaert K., Colley S. et al. / Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin. Endocrinol, (Oxf)*. - 2014. - Vol. 81. - p. 1-122.
12. Haugen B.R., Alexander E.K., Bible K.C. / 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer // *Thyroid*. – 2016. – Vol. 26. – P 1-133.
13. Baudin E., Travagli J., Ropers J. / Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave-Roussy Institute experience // *Cancer*. - 1998. - Vol.83 - p. 553-559.





Зейналова П.А., Тумян Г.С., Ларионова В.Б., Кондратьева Т.Т., Купрышина Н.А., Долгушин М.Б., Одзарова А.А., Володина О.М., Ахмедов М.И.

**ПЕРВИЧНАЯ ДИФУЗНАЯ В-КРУПНОКЛЕТОЧНАЯ ЛИМФОМА ЦНС, ОСЛОЖНЕННАЯ АСПЕРГИЛЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**  
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

**Контактная информация:**

Зейналова Первин Айдыновна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения химиотерапии гемобластозов НИИ КО «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» Минздрава России

Адрес: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д.24

Статья поступила 06.06.2016, принята к печати 14.06.2016.

Zeynalova P.A., Tumyan G.S., Larionova V.B., Kondratyeva T.T., Kupryshina N.A., Dolgushin M.B., Odzharova A.A. Volodina O.M., Ahmedov M.I.

**PRIMARY DIFFUSE LARGE CELL LYMPHOMA, CENTRAL NERVOUS SYSTEM, COMPLICATIONS OF PULMONARY ASPERGILLOSIS**  
FSBI «N.N. Blokhin RCRC» Russian Ministry of Health, Moscow

**Введение**

Диффузные крупноклеточные В-лимфомы ЦНС – группа заболеваний, включающих все первичные внутримозговые или внутриглазные лимфомы. Из данной нозологии исключены:

- лимфомы твердой мозговой оболочки,
- внутрисосудистые крупноклеточные В-лимфомы,
- системные лимфомы
- вторичные лимфомы,
- лимфомы, ассоциированные с иммунодефицитом.

**Эпидемиология**

Диффузные крупноклеточные В-лимфомы ЦНС составляют

- <1% среди всех НХЛ;
- 2-3% среди всех опухолей ЦНС;

Чаще встречается у мужчин (2 : 1) и у лиц пожилого (старше 60 лет) возраста. Средний возраст заболевших составляет примерно 60 лет.

Иммунодефицит – основной фактор риска возникновения заболевания.

ДБКЛ ЦНС бывают первичные и системные.

Первичные ДБКЛ ЦНС составляют:

- 1 % среди всех НХЛ;
- 3 % среди опухолей мозга;
- 12 % среди всех экстракраниальных поражений при ДБКЛ.

Системные ДБКЛ ЦНС предполагают:

- 5 %-ный риск рецидива в ЦНС;
- изолированные или системные рецидивы имеют разный прогноз.

**Этиология**

Вирус Эпштейна-Барр, при ДБКЛ ЦНС, как правило, не детектируют.

Опухолевые клетки и эндотелиальные клетки могут взаимодействовать посредством актива-

ции ИЛ-4, что, в свою очередь, создает благоприятную среду для роста опухоли.

Многие ДБКЛ ЦНС (и яичек) демонстрируют отсутствие или уменьшенную экспрессию белков главного комплекса гистосовместимости I и II классов (HLA-DR I-II), что позволяет опухолевым клетками избегать иммунных атак («иммунные заповедники»).

Первичная ДБКЛ ЦНС (рис. 1А-Б) имеет следующую клиническую картину:

- в 60 % случаев – солитарный очаг поражения;
- в 5% случаев – лептоменингеальное поражение;
- в 20 % случаев – поражение органов зрения;

Первичная ДБКЛ ЦНС. Солитарный очаг поражения с поражением глубоких структур мозга двустороннее поражение органа зрения.

Особенности клинической картины (в каждом случае зависят от локализации поражения и определяют тяжесть дебюта заболевания):

1. Фокальный нейродефицит 60 % – нарушение когнитивных или моторных функций; 30 % – нарушение зрения; 20 % – судорожные припадки (впервые).
2. Вовлечении арахноидальной оболочки – головные боли и нейропатия черепно-мозговых нервов.
3. Поражение стекловидного тела – помутнение зрения, фотофобия, боль в глазах.

**Алгоритм диагностики**

Тщательный сбор анамнеза.

Общий анализ крови с акцентом на лейкоцитоз, формулу и СОЭ; биохимический анализ сыворотки крови с акцентом на содержание альбумина и уровень ЛДГ.

При подозрении на лимфому ЦНС обязательны:

- Люмбальная пункция.
- Пункция костного мозга.
- МРТ/КТ с контрастированием.
- КТ, УЗИ, РГК – для исключения метастазов.
- Вирусный статус (ВЭБ, герпесы, гепатиты и др.).
- УЗИ яичек у пациентов > 60 лет.
- Обследование у офтальмолога. Исследование глазного дна, включая биомикроскопию.
- Биопсия очага поражения в головном мозге (стереотаксическая биопсия, трепанация).
- До определения диагноза следует исключить/не назначать кортикостероиды.
- ИГХ-диагностика – следует проводить по спинно-мозговой жидкости (CD20<sup>+</sup>, CD22<sup>+</sup>, CD79<sup>a</sup>, CD10<sup>-+</sup>, BCL6<sup>+</sup>, MUM1<sup>+</sup>).

**Рис. 2.** Результат стереотаксической биопсии (гистологическое исследование биоптата).

А: Mum<sup>+</sup>  
Б: Ki-67<sup>+</sup>

Свойства:

- расположение клеток вдоль сосудов;
- обширные поля некроза;
- опухоль имеет постгерминальное происхождение

*Прогностический индекс при лимфомах ЦНС по FLIPI/FLIPI-2*

Отрицательные факторы (группа плохого прогноза)

1. Возраст >50 лет;
2. ECOG >1;
3. ЛДГ повышенный;
4. Белок в ликворе +;
5. Поражение глубоких структур мозга по КТ/МРТ.

Лечение подразумевает 4 варианта:

- ЛТ
- ЛТ ► ХТ
- ХТ
- ХТ ► ЛТ

И необходима обязательная симптоматическая посиндромная терапия в зависимости от анамнеза (инфекционного, микологического, вирусологического и соматического, поэтому так важен его тщательный сбор).

*Лекарственная терапия:*

- Высокодозная терапия Цитозаром в комбинации с Метотрексатом значительно улучшает результаты лечения больных первичными лимфомами ЦНС.
- Эффективность полихимиотерапии доказана – 69 % (Цитозар+Метотрексат) vs 40% (монотерапия Метотрексатом).

- Хорошо себя зарекомендовало применение аффинных моноклональных антител. Эффективна терапия в режиме MATRix (Метотрексат + Цитозар + Ритуксимаб + Тиотепа) – 49 % в сравнении с 23 % (Метотрексат + Цитозар) и 30 % (Метотрексат + Цитозар+ Ритуксимаб) [4; 5].

Отрицательный момент – высокая гематологическая токсичность (IV степень по ВОЗ) в группе MATRix.

*Лучевая терапия*

Лимфомы ЦНС являются высокорadioчувствительными опухолями. Как правило, ЛТ применяют после завершения химиотерапии и проводят с целью консолидации. В связи с диффузно-инфильтративной природой ПЛЦНС и частым вовлечением в процесс орбиты, ЛТ следует проводить на весь головной мозг.

Обычно используется стандартное фракционирование – РОД 2 Гр×5 раз в неделю.

При достижении полной регрессии опухолевых узлов после химиотерапии СОД составляет 30-36 Гр; при частичной регрессии тактика лечения определяют индивидуально (подведение СОД на весь головной мозг 36-44 Гр при наличии мультифокального поражения; СОД 30-36 Гр на весь объем головного мозга, затем локальное облучение крупных или угрожающих жизни опухолевых узлов до СОД 36-44 Гр).

ЛТ на весь головной мозг надо проводить с двух боковых полей с экранированием лицевого скелета, а на отдельные очаги выполнять с нескольких направлений.

*Клиническое наблюдение*

В мае 2016 года в поликлинику РОНЦ им. Н.Н.Блохина обратился пациент Б., 53 лет, с жалобами на двоение в глазах, слабость.

При обследовании по месту жительства (март 2016)

ПЭТ – опухолевое образование в левой гемисфере мозжечка с поражением оболочек головного и спинного мозга.

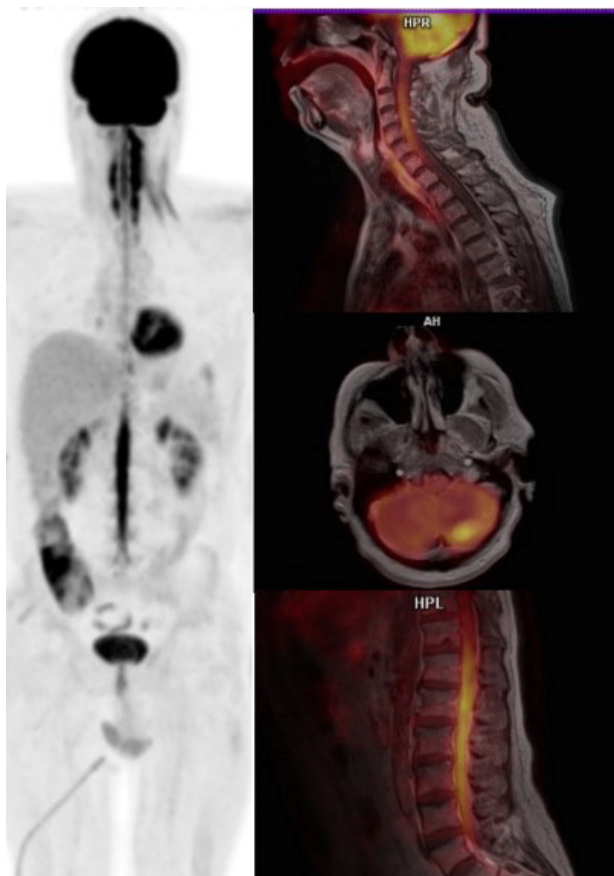
Диагностическая люмбальная пункция в РОНЦ: неходжкинская В-клеточная лимфома.

Госпитализирован (срочно, т.к. диплопия нарастала и усугубилась тяжелыми головными болями) в отделение химиотерапии гемобластозов НИИ КО РОНЦ (заведующий – профессор Е.А. Османов) для дообследования и терапии. В условиях поликлиники дообследование решено, учитывая нарастающую тяжесть состояния, не проводить.

*Неврологический*

*и офтальмологический статус при поступлении*

Сознание ясное. Ориентирован в месте и пространстве. Обонятельных нарушений нет. Зрение в пределах возрастной нормы. Диплопия. Левосторонний птоз верхнего века, MRD=±2 мм. Экзофтальм нет. Конвергенция (прямая и содружественная) в норме.



**Рис. 1.** Большой Ч., ПЭТ.

Исходно – объемное образование левой гемисферы мозжечка 2,4×1,4 см с max SUV 40,67; патологическое накопление ФДГ в структурах дурального мешка на уровне L<sub>V</sub>-S<sub>II</sub> с max SUV 13,05.

Гипостезия левой стороны лица в зоне нижнечелюстного нерва, болей нет. Гипотрофии жевательных мышц нет.

Слух без патологии. Симптомов орального автоматизма нет.

Признаков расстройств глотания и фонации нет.

Язык по средней линии.

Гипотрофии мышц плечевого пояса нет. Чувствительных нарушений нет. Суставно-мышечное чувство сохранено.

Объем движений и сила в конечностях без патологии. Мышечный тонус в пределах нормы. Пальценосовая проба – мимопадание с обеих сторон. В позе Ромберга неустойчив.

Анализ крови:

Общий анализ крови	
Лейкоциты	19,39×10 <sup>9</sup> /л
Эритроциты	5,11×10 <sup>12</sup> /л
Гемоглобин	15,4 г/дл
Гематокрит	45,7%
Тромбоциты	398×10 <sup>9</sup> /л
Нейтрофилы	86,8%
Лимфоциты	9,3%
Моноциты	3,7%
Эозинофилы	0,1%
Базофилы	0,1%

Лейкоцитарная формула:	
Миелоциты	3%
Сегм. нейтрофилы	81%
Лимфоциты	12%
Моноциты	4%

Биохимический анализ сыворотки крови

Глюкоза	6,5 ммоль/л
Креатинин	90 мкмоль/л
АСТ	88 Ед/л
ЛДГ	610 Ед/л
ЩФ	249 Ед/л

Лучевые методы исследования: ПЭТ (рис. 1), МРТ головы (рис. 2)

В левой гемисфере мозжечка определяется зона повышенного МР-сигнала в режимах T2, T2-FLAIR и DWI до 2,8×1,6 см, латеральнее определяется аналогичный участок до 1,0 см.

После в/в контрастирования отмечается интенсивное равномерное накопление контрастного препарата в указанных зонах, а также множественные участки накопления в стволе до 0,5 см. Также нельзя исключить накопление по ходу твердой и мягкой оболочек мозжечка.

КТ органов грудной клетки (рис. 6А)

Определяются множественные очаги и фокусы уплотнения в обоих легких по ходу междолевой, костальной плевры и в легочной ткани. Все уплотнения имеют неправильную форму, легочная ткань вокруг них уплотнена по типу «матового стекла». Наиболее крупный фокус уплотнения в наддиафрагмальных отделах S10 нижней доли справа 3,0×2,0 см, стал распространяться вплоть до наддиафрагмальных отделов.

В средостении увеличенные лимфатические узлы: правые нижние паратрахеальные, узлы впереди карины, в аортопульмональном окне, бифуркационные до 1,8×0,7 см.

**Заключение. Изменения в легочной ткани неясного генеза УЗИ**

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства патологических изменений не выявлено.

Яички не увеличены, контуры ровные, структура однородная. В проекции придатков – без дополнительных образований

Люмбальные пункции.

Иммунофенотипирование ликвора (рис. 4):

Более 50% клеток в ликворе (55%) представлены В-клетками, положительными по экспрессии В-лимфоидного антигена CD19.

Они характеризуются как зрелые В-клетки, так как позитивны по экспрессии общелейкоцитарного антигена CD45, экспрессии зрело-В-клеточного антигена CD20. Отчетливой экспрессии маркера CD10 на В-клетках не определяется. Они клональны по экспрессии легких цепей Ig каппа типа.

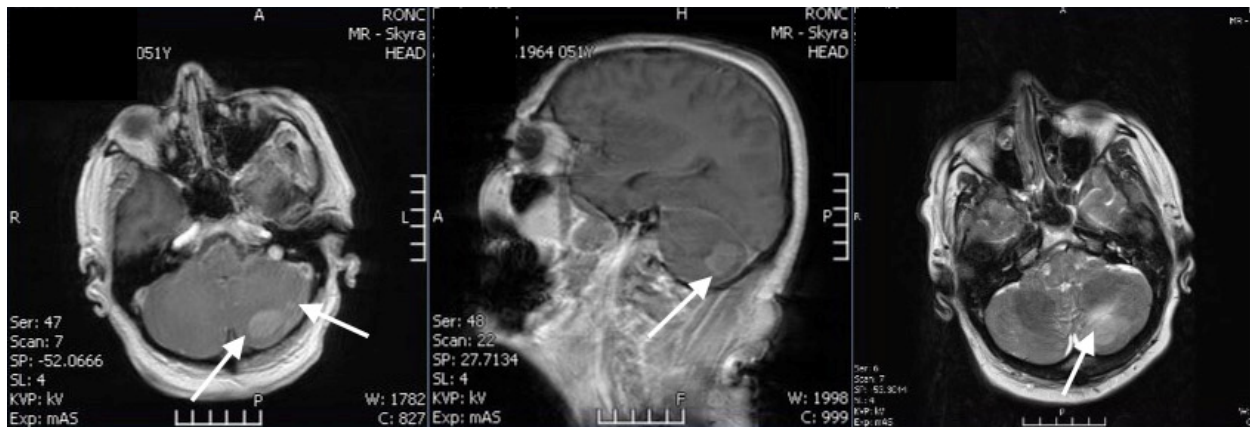


Рис. 2. МРТ с внутривенным контрастированием в режимах T2 (А), T2-flair (Б), DWI (В). Образования левой гемисферы мозжечка размерами 2,8×1,6 см и 1,0 см в диаметре (отмечены белыми стрелками).

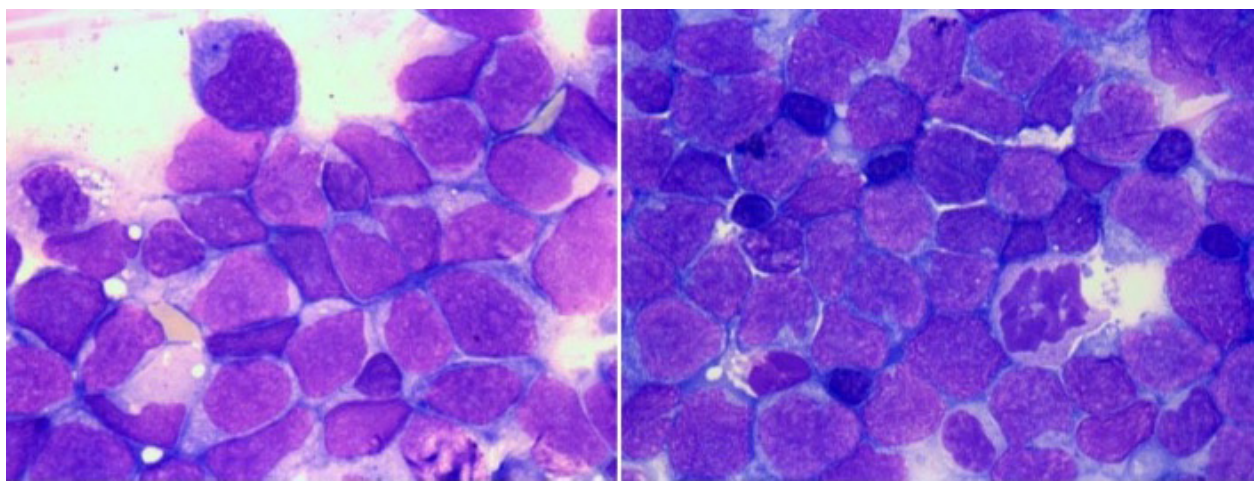


Рис. 3. Цитология ликвора (А-Б). Крупные клетки типа центробластов с большим количеством митозов, характерные для лимфомы.

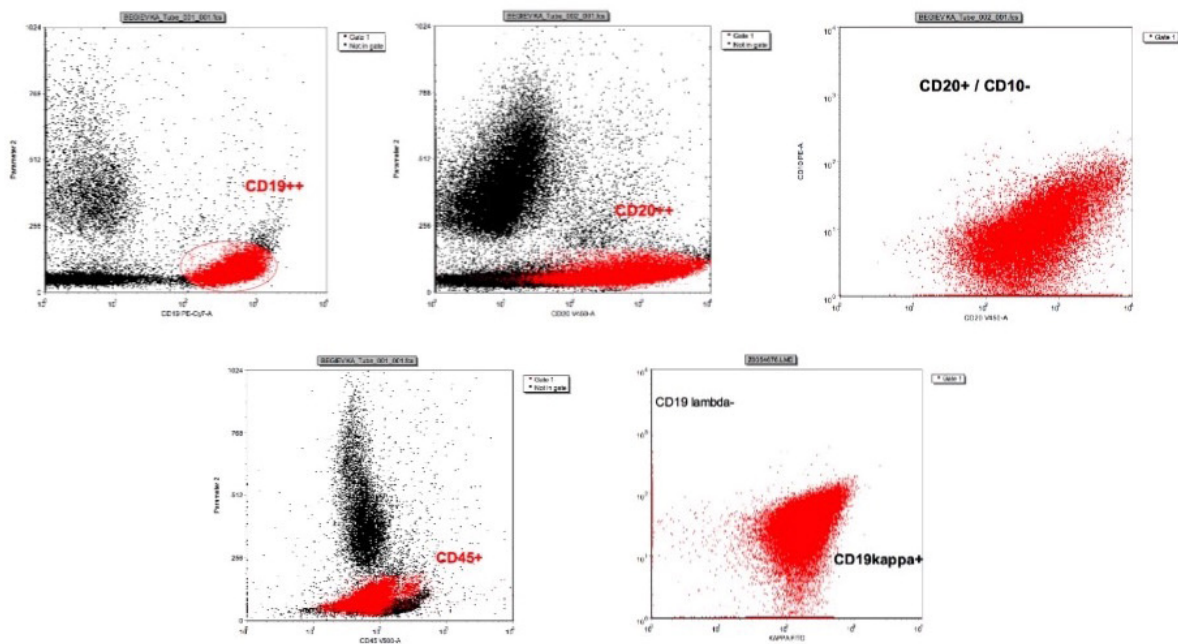
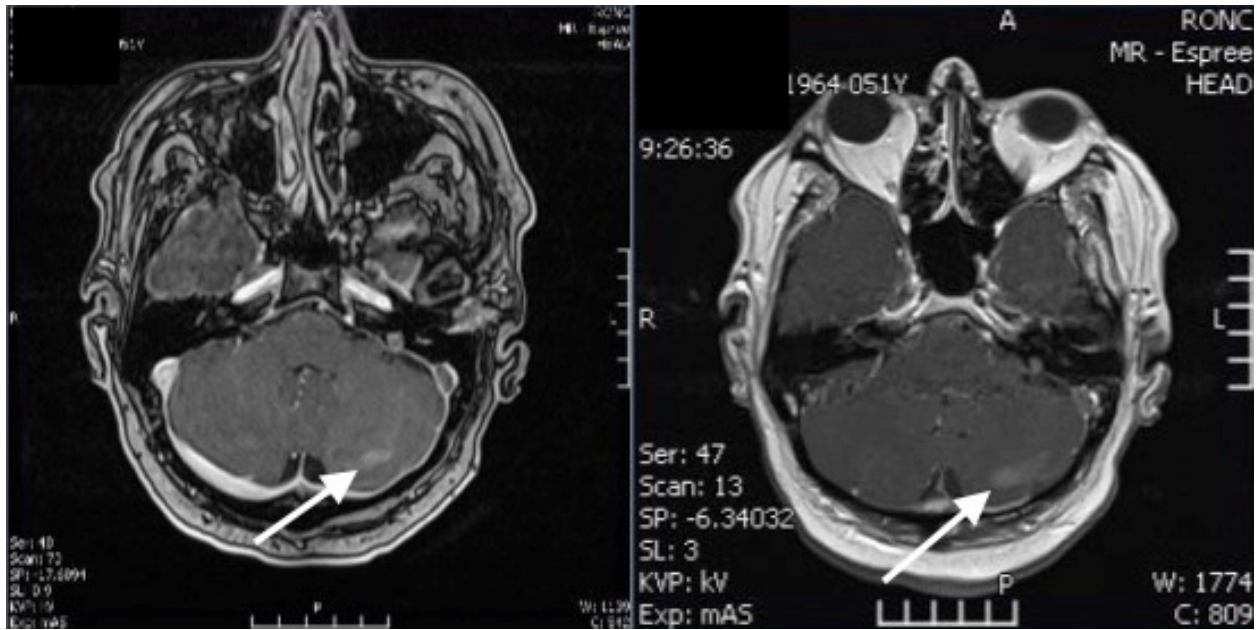
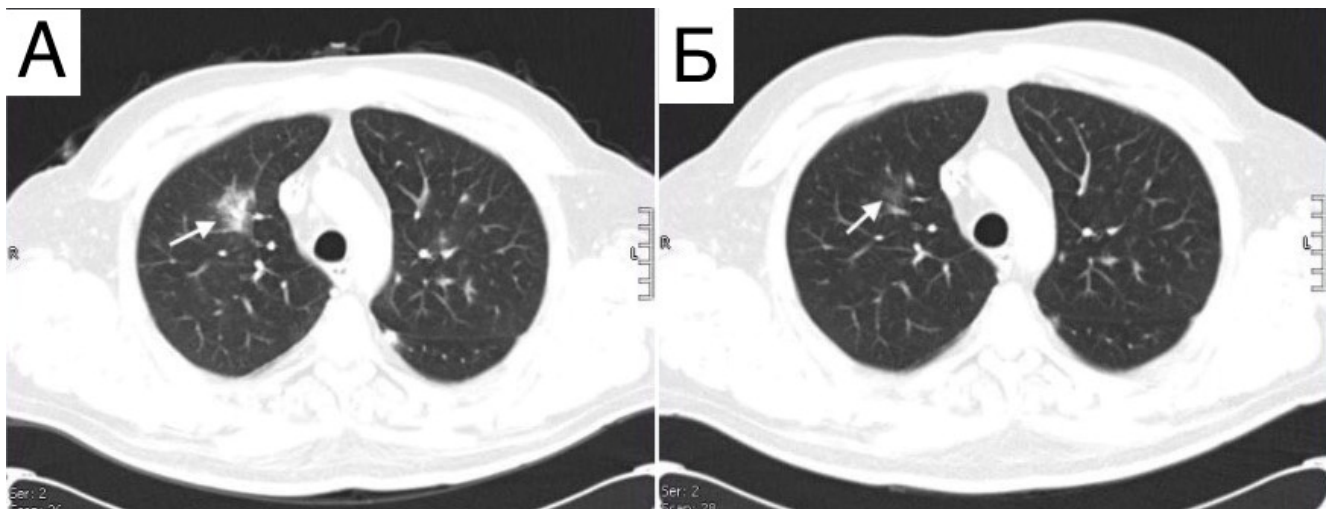


Рис. 4. Иммунофенотипирование цереброспинальной жидкости: 55% клеток клональны по к-типу, негативная экспрессия CD5, CD10, положительная экспрессия CD19, CD20, CD45.



**Рис. 5.** Контрольная МРТ. Уменьшение размеров первичных опухолей до 1,9×1,0 см и 0,3×0,4 см соответственно (А-Б; отмечено стрелками).



**Рис. 6.** КТ легких.

А: первичное исследование, выявившее образование в сегменте S10 правого легкого, предположительно – аспергиллез (отмечено белой стрелкой).  
 Б: контрольное исследование с оценкой эффекта терапии Вифендом, демонстрирующая почти полный регресс поражения (отмечено белыми стрелками).

По совокупности клинических и иммунофенотипических признаков, с учетом бластной морфологии клеток, можно констатировать поражение ЦНС при периферической В-клеточной лимфоме высокой степени злокачественности.

Диагноз:

Первичная диффузная В-крупноклеточная лимфома ЦНС.

Вероятностный диагноз аспергиллеза легких (по результатам КТ).

Согласно прогностическому индексу, у больного неблагоприятный вариант ДВКЛ.

Начата терапия по схеме Ритуксимаб + Метотрексат + Цитозар+дексаметазон

1 курс

- ритуксимаб 700 мг в/в кап в день 0
- метотрексат 4 г (в день 1)
- цитозар (суммарная доза 12 г, первые 2 дня)
- дексаметазон 16 мг/сутки (7 дней)

За день до начала системной химиотерапии проведена люмбальная пункция с интратекальным введением метотрексата, цитозара, дексаметазона.

Лечение с учетом физикальных данных и результата КТ органов грудной клетки мы, сделав заключение о грибковом поражении легких, проводили на фоне терапии вифендом (300 мг в/в 2 раза в день). На 7 сутки развилась цитопения IV степени по ВОЗ.

Таблица

Динамика цитоза люмбальных пункций больного Ч.

Показатель	Пункция			
	I	III	IV	V
Цвет	Розовая	Розовая	Розовая	Розовая
Прозрачность	Мутная	Мутная	Мутная	Мутная
Примесь крови	Да	да	Да	Да
Белок	> 1,0 г/л	> 1,02 г/л	> 0,42 г/л	0,84 г/л
Цитоз	1820 кл/мм <sup>3</sup>	128 кл/мм <sup>3</sup>	62 кл/мм <sup>3</sup>	14 кл/мм <sup>3</sup>
Микроскопия. В препарате, приготовленном на цитоспине, найдено на 100 кл				
Нейтрофилы	6%			
Лимфоциты	20%			
Соноциты	1%			
Бласты	73%			
эритроциты	Покрывают все поле зрения			

Проведена трансфузия тромбоцитарной (1 доза) и эритроцитарной (3 дозы) взвеси. Через 21 день – 2 курс химиотерапии (дозы препаратов редуцированы в связи с аспергиллезом легких):

- метотрексат 2 г
- цитозар 8 г

Динамика КТ легких (рис. 6 А и Б): часть из множественных очагов и фокусов уплотнения в обоих легких, по костальной и междолевой плевре перестали определяться, оставшаяся часть значительно уменьшилась в размерах. Участки «матового стекла» сохраняются. Контрольный наиболее крупный фокус уплотнения в наддиафрагмальных отделах S10 нижней доли справа практически перестал определяться.

#### Заключение. Положительная динамика

#### Планируется

1. проведение еще 2 курсов химиотерапии по схеме Ритуксимаб + Метотрексат +

#### Цитозар

2. ПЭТ/КТ для оценки эффекта лечения.
3. Сбор ПСК, трансплантация ПСК

После первого курса ХТ исчезла диплопия.

Динамика содержания лимфоцитов в ликворе представлена в табл.

Таким образом, представленное наблюдение говорит о возможности терапии первичной диффузной В-крупноклеточной лимфомы ЦНС, несмотря на сопутствующее тяжелое поражение легких.

Диагностика и лечение проведены в тесном сотрудничестве со следующими подразделениями РОНЦ:

1. отделение цитологии;
2. отдел иммунологии гемопоза;
3. отдел лучевой диагностики: ПЭТ/КТ, МРТ, УЗИ;
4. лаборатория бактериологии.

#### Литература

1. Ferreri A.J. et al.: Prognostic scoring system for primary CNS lymphomas: the International Extranodal Lymphoma Study Group experience.//J. Clin. Oncol., 2003, 21(2): 266-72.
2. Pollack I.F. et al.: Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma.//Cancer, 1989; 63 (5): 939-47.
3. Abrey L.E. et al.: Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model.//J. Clin. Oncol 24 (36): 5711-5
4. International Extranodal Lymphoma Study Group experience.//J. Clin. Oncol. 21 (2): 266-72, 2003.
5. Pollack I.F. et al. Prognostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma. Cancer 63 (5): 939-47, 1989.
6. Abrey L.E. et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer.

## СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БТ	– брахитерапия
ВАТЛЭ	– видеоассистированная торакоскопическая лобэктомия
ГЭР	– гастроэзофагеальный рак
ДН	– динамическое наблюдение
ДЛТ	– дистанционная лучевая терапия
ЗЛАЭ	– забрюшинные лимфаденэктомии
КЭР	– кардиоэзофагеальный рак
ИАХТ	– интраартериальная химиотерапия
КД	– криодеструкция
МКРР	– (метастатический) колоректальный рак
ЛК	– лазеркоагуляция
ЛДГ	– лактат дегидрогеназа
ЛИПП	– лекарственно-индуцированное повреждение печени
ЛХТ	– локальная химиотерапия
МС-ПЦР	– метилспецифичная ПЦР
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
НГО	– несеминозные герминогенные опухоли
НМКРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
НЯ	– нежелательные явления
СНЯ	– серьезные нежелательные явления
МКРЛ	– мелкоклеточный рак легкого
РРО	– рак репродуктивных органов
РБ	– ретинобластомы
РОД	– разовая очаговая доза
РТ	– радиотерапия
РТМ	– рак тела матки
РМЖ	– рак молочной железы
ипРМЖ	– инвазивно-протоковый рак молочной железы
идРМЖ	– инвазивно-дольковый рак молочной железы
РШМ	– рак шейки матки
РЯ	– рак яичников
серРЯ	– серозный рак яичников
СЕКО	– секоизолярицирезинол
СМЭР	– селективный модулятор эстрогенных рецепторов
СО	– симптоматические операции
СОД	– суммарная очаговая доза
СОК	– стромальные опухолевые клетки
СХТ	– системная химиотерапия
ТМЭ	– тотальная мезоректумэктомия
ТЛЭ	– торакоскопическая лобэктомия
ТТТ	– транспупиллярная диод-лазерная термотерапия
ТТТП	– трансторакальная тонкоигольная пункция
ТХТ	– термохимиотерапия
ЛФ	– лекарственная форма
ЭКС	– экстракапсулярное
ЭМТ	– эпителиально-мезенхимальная трансформация
ФР	– фактора роста
ХТ	– химиотерапия
ЦВС	– центральная вена сетчатки
ЦКР	– циркулярный край резекции
ЦЦЛ	– централизованные цитологические лаборатории
ЦРО	– циторедуктивные операции
ЧЛР	– частота локорегионарного рецидивирования
ШД	– (профилактическая) шейная диссекция



ABC	– <b>activated B-cells</b> –тип
ASA	– <b>American Society of Anesthesiologists</b>
BC	– <b>breast cancer</b>
BT	– <b>brachytherapy</b>
CT	– <b>cryotherapy</b>
DF	– <b>drug formulation</b>
ECOG	– <b>Eastern Cooperative Oncology Group</b>
<i>FcεRII</i>	– Экспрессия низкоаффинного <i>Fc</i> рецептора II для <i>IgE</i>
GEP	– <b>Gene Expression Profiles</b>
GCB-тип	– <b>Germinal Center of B-lymfocyte</b>
GCDSG	– <b>Gastrointestinal Cancer Disease Site Group</b>
IPI	– прогностический индекс ( <b>International Prognostik Index</b> )
IMRT	– визуальный контроль с модуляцией интенсивности
LC	– <b>laser coagulation</b>
MMC	– <b>митомицин C</b>
NCCN	– <b>Clinical Practice Guidelines in Oncology</b>
RB	– <b>retinoblastoma</b>
SEKO	– <b>secoisolaricirezinol</b>
SMER	– <b>modulator of estrogen receptors</b>
TGF-β	– <b>transformer genesis factor β</b> (трансформирующий фактор роста-β)
TSG	– <b>tumor suppressor genes</b> (ген-супрессор опухолевого роста)
TTT	– <b>transpupillary thermotherapy</b>
UICC	– <b>Union for International Cancer Control</b>