

ВЕСТНИК

РОНЦ им. Н. Н. Блохина

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

1

**ТОМ 26
2015**



ВЕСТНИК РОНЦ им. Н.Н. Блохина

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

**Том 26, №1 (94)
Январь–март 2015**

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

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. Турьянская, 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. Турьянская, Б.Б. Крюков
Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7-499-324-5537. E-mail: ronc@list.ru
Подписано в печать 04.03.2015. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 5.
Тираж 1000 экз.
Принт и постпринт Печатный центр "Удача"
115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23
© ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», 2014
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 26, №1 (94)
January–march 2015**

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

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
Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: +7-499-324-5537. E-mail: ronc@list.ru
Permitted for print 04.03.2015. Format 60 × 90/8. Bulk 5 printed sheets.
Circulation 1000 copies.
Print and postprint Polygraphcenter "Luck"
115478 RF, Moscow, Kashirskoye sh. 23,
© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 2014
No reproduction is permitted without reference to the Journal of N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center

СОДЕРЖАНИЕ №1-2015

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

М.М. Давыдов

**САРКОМЫ ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
(СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ).....3**

Алиев В.А., Расулов А.О., Барсуков Ю.А.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА.....15**

М.А. Ибраев, И.Н. Туркин

**КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РАК:
ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ,
ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА.....23**

ДИСКУССИЯ

Ю.Г. Паяниди, К.И. Жордания, М.В. Савостикова, А.Г. Маргарян

РАК ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИИ. ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ.....33

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

П.А. Зейналова, Е.Н. Шолохова, Н.Н. Тупицын

**ПРОГНОЗ ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ:
НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ.....43**
I. НЕОБХОДИМО ЛИ ВЫДЕЛЯТЬ GCB- И ABC-ТИПЫ ДВКЛ?
II. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УТРАТЫ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ HLA-DR

Маринов Д.Т. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маргарян А.Г., Аллаhverдиев А.К., Назлиев П.Б.

**ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ КАК МЕТОД ВЫБОРА
ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ
НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ.....55**

Валиев Р.К., Файнштейн И.А., Нечушкин М.И., Нурбердыев М.Б.

**ОЦЕНКА ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ.....59**

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Короленкова М.В.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ.....63
I. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ
II. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗУБОВ

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Давыдов М.И., Давыдов М.М., Герасимов С.С., Чарчян Э.Р., Груздев

В.Е., Мачаладзе З.О., Абдулаев А.Г., Тагиева Х.С.

**ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО
С ГИГАНТСКОЙ НЕЙРОСАРКОМОЙ ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ.....73**

Правила публикации статей.....54; 62; 72

Список принятых сокращений.....77

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 617.542+616.381]-006.3.04(048.8)

¹М.М. Давыдов, ²З.О. Мачаладзе**САРКОМЫ ТОРАКО-АБДОМИНАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ
(СОВРЕМЕННАЯ СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ)**¹к.м.н., заведующий хирургическим отделением торакальным НИИ КО "РОНЦ им. Н.Н. Блохина"²д.м.н., с.н.с. централизованного научно-организационного отдела "РОНЦ им. Н.Н. Блохина"

Адрес для переписки: РФ, 115448 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБНУ НИИ КО "РОНЦ им. Н.Н. Блохина", Давыдов Михаил Михайлович;

Внеорганные саркомы торако-абдоминальной локализации – собирательный термин, служащий для обозначения новообразований различного генеза и происходящих из разнородных тканей, объединенных только лишь по анатомическому расположению. В эту группу опухолей входят мягкотканые саркомы средостения и грудной клетки, забрюшинного пространства, малого таза, а также саркомы «сложных» локализаций – гигантские забрюшинные опухоли с распространением в грудную полость и средостение, и наоборот – новообразования торакальной локализации с проникновением в брюшную полость. Они представляют собой гетерогенную группу опухолей, которые классифицируют в зависимости от микроскопических признаков, степени дифференцировки тканей и биологического потенциала.

Внеорганные мягкотканые саркомы довольно редки и составляют, по разным оценкам 1-2% всех злокачественных опухолей. Наиболее часто возникают в возрасте 40–60 лет. Эта группа опухолей чрезвычайно разнообразна, существует более 100 гистологических вариантов [1; 4; 8; 12; 15; 24; 33; 34; 46]. Течение заболевания имеет индивидуальные клинические, прогностические и хирургические особенности. Приблизительно 10-20% всех сарком развиваются в забрюшинном пространстве, значительно реже имеют внутригрудную локализацию. По данным зарубежных авторов первичные внеорганные саркомы средостения диагностируют в 1-8% случаях [1; 4; 6–8; 12; 15; 16; 24; 33; 34; 37; 46; 66].

Следует отметить, что внеорганные саркомы внутригрудной локализации – крайне редкая группа опухолей. На данный момент наиболее значимый мировой опыт опубликован Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, USA, New-York (47 наблюдений в период с 1940-1991; [37]) и Российским онкологическим научным центром им. Н.Н. Блохина (2008; 52 пациента [6; 16]).

Гистогенетический внеорганные опухоли подразделяют на три основные группы:

- опухоли мезодермального происхождения;
- опухоли нейрогенной природы;
- опухоли из эмбриональных остатков (тератомы, хордомы).

Ключевые слова: внеорганные саркомы торако-абдоминальной локализации, хирургическое лечение, прогноз, гистогенез.

Гистиогенез**и классификация опухолей мягких тканей**

Большинство зарубежных исследователей внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации рассматривают их в едином комплексе с мягкоткаными новообразованиями, исходя только из гистогенеза, не учитывая локализацию, однако именно последняя во многом определяет специфичность диагностической и лечебной тактики.

Согласно гистологической классификации опухолей ВОЗ под названием «мягкие ткани» обозначают все неэпителиальные внескелетные ткани, за исключением ретикулоэндотелиальной системы и тканей, поддерживающих специфические органы и внутренности. К ним также относят нейроэктодермальные ткани периферической и автономной нервной системы.

В настоящее время единственной общепризнанной в мире гистологической классификацией опухолей мягких тканей является классификация ВОЗ 2013 года, которая считается модификацией предыдущей классификации опухолей 2002 с учетом современ-

ных представлений об этих новообразованиях [41; 42]. При определении биологического потенциала опухолей мягких тканей ВОЗ (2013) рекомендует подразделять их на четыре категории, которые не следует смешивать со степенью злокачественности. Даны следующие определения этих категорий:

Доброкачественные – опухоли свойственны экспансивный рост; при адекватном хирургическом удалении неоплазмы большие могут быть излечены. Для этих образований нехарактерны местные рецидивы, хотя в исключительно редких случаях доброкачественные опухоли могут местно рецидивировать и давать метастазы (менее 1 на 50 000 случаев). Причина такого метастазирования не всегда ясна и, вероятно, связана с ошибкой первичного морфологического диагноза. Существуют примеры как псевдозлокачественного так и псевдодоброкачественного морфологического строения опухолей. Уже одного этого достаточно для признания следующего факта: при отсутствии «надежного» гистологического диагноза опасно пытаться предсказать клиническое поведение конкретной опухоли мягких тканей.

Гистогенез опухолей и их шифры		
Опухоли жировой ткани		
<i>Доброкачественные</i>		
	Липома	8850/0
Веретеночклеточная (плеоморфноклеточная липома)		8857/0
	Гибернома	8880/0
<i>Промежуточные (местно агрессивные)</i>		8850/1
	Атипическая липоматозная опухоль	8850/3
	Высокодифференцированная липосаркома	
<i>Злокачественные</i>		
	Дедифференцированная липосаркома	8858/3
	Миксоидная липосаркома	8852/3
	Плеоморфная липосаркома	8854/3
	Липосаркома БДУ	8850/3
Фибробластические (миофибробластические) опухоли		
<i>Доброкачественные</i>		
	Эластофиброма	8820/0
	Кальцифицирующая фиброзная опухоль	8817/0
<i>Промежуточные (местно агрессивные)</i>		
	Фиброматоз десмоидного типа	8821/1
	Липофиброматоз	8851/1
	Гигантоклеточная фибробластома	8834/1
<i>Промежуточные (редко метастазирующие)</i>		
	Выбухающая дерматофибросаркома	8832/1
	Солидарная фиброзная опухоль	8815/1
	Злокачественная солидарная фиброзная опухоль	8815/3
	Воспалительная миофибробластическая опухоль	8825/1
<i>Злокачественные</i>		
	Фибросаркома взрослых	8810/3
	Миксофибросаркома	8811/3
	Склерозирующаяся эпителиоидная фибросаркома	8840/3
Фиброгистиоцитарные опухоли		
<i>Доброкачественные</i>		
	Глубокая доброкачественная ФГ	8831/0
<i>Промежуточные (редко метастазирующие)</i>		
	Плексиформная фиброгистиоцитарная опухоль	835/1
	Гигантоклеточная опухоль мягких тканей	9251/1
Опухоли гладкомышечной ткани		
<i>Доброкачественные</i>		
	Глубокая лейомиома	890/0
<i>Злокачественные</i>		
	Лейомиосаркома (исключая кожную)	8890/3
Перицитарные (периваскулярные) опухоли		
	Гломусная опухоль (и ее варианты)	8711/0
	Злокачественная гломусная опухоль	8711/3
	Ангиолейомиома	8894/0
Опухоли скелетных мышц		
<i>Злокачественные</i>		
	Эмбриональная рабдомиосаркома*	8910/3
	Альвеолярная рабдомиосаркома**	8920/3
	Плеоморфная рабдомиосаркома	8901/3
	Веретеночклеточная (склерозирующаяся) РСМ	8912/3

Сосудистые опухоли мягких тканей*Доброкачественные*

Гемангиома	9120/0
Эпителиоидная гемангиома	9125/0
Лимфангиома	9170/0

Промежуточные (местно агрессивные)

Капошиформная гемангиоэндотелиома	9130/1
-----------------------------------	--------

Промежуточные (редко метастазирующие)

Псевдомиогенная*** гемангиоэндотелиома	9136/1
--	--------

Злокачественные

Эпителиоидная гемангиоэндотелиома	9133/3
Ангиосаркома мягких тканей	9120/3

Костно-хрящевые опухоли

Хондрома мягких тканей	9220/0
Внескелетная мезенхимальная хондросаркома	9240/3
Внескелетная остеосаркома	9180/3

Опухоли нервов*Доброкачественные*

Шванома (включая варианты)	9560/0
Нейрофиброма (включая варианты)	9540/0
Плексиформная нейрофиброма	9550/0
периневрома	9571/0
Злокачественная периневрома	9571/3
Доброкачественная Тритон-опухоль	
Гибрид-опухоли нервов	9563/0

Злокачественные

Злокачественная опухоль ПНС	9540/3
Эпителиоидная злокачественная опухоль ПНС	9542/3
Злокачественная Тритон-опухоль	9561/3

Опухоли неясной дифференцировки*Промежуточные (редко метастазирующие)*

Ангиоматозная фиброзная гистиоцитома	8836/1
Оссифицирующая ФМО	8842/0
Злокачественная оссифицирующая ФМО	8842/3
Смешанная опухоль без уточнений	8940/0
Доброкачественная фосфатурическая МО	8990/0
Злокачественная фосфатурическая МО	8990/3

Злокачественные

Синовиальная саркома без уточнений	9040/3
Веретеночлесточная синовиальная саркома	9041/3
Эпителиоидная саркома	8804/3
Светлоклеточная саркома мягких тканей	9044/3
Внескелетная саркома Юинга	9364/3

Недифференцированные (неклассифицируемые саркомы)

Недифференцированная веретеночлесточная саркома	8801/3
Недифференцированная плеоморфная саркома	8802/3
Недифференцированная круглоклеточная саркома	8803/3
Недифференцированная эпителиоидная саркома	8804/3
Недифференцированная саркома без уточнений	8805/3

* включая ботриоидную, анапластическую

** включая солидную, анапластическую

***схожая с эпителиоидной саркомой

ПНС – периферический нервный ствол

ФМО – фибромиксоидная опухоль

МО – мезенхимальная опухоль

Оценка степени злокачественности опухоли по FNCLCC		
Гистологический признак	Балл	Определение гистологического признака
Дифференцировка опухоли		
	1	Высокая
	2	Умеренная
	3	Низкая
Количество митозов		
	1	0÷9 митозов в 10 полях зрения ×400
	2	10÷19 митозов в 10 полях зрения ×400
	3	> 19 митозов в 10 полях зрения ×400
Некроз опухоли		
	0	Отсутствует
	1	< 50%
	2	> 50%

Промежуточные (местно агрессивные) – опухоли мягких тканей этой категории часто местно рецидивируют и обладают местно-деструктивным ростом. Они не содержат каких-либо признаков, говорящих о склонности к метастазированию, однако требуют широкого иссечения в пределах здоровых тканей для уменьшения вероятности местного рецидива. Прототипом опухолей данной категории является десмоид.

Промежуточные (редко метастазирующие) – опухоли этой группы часто обладают местно агрессивным ростом. Кроме того, для них чётко документирована способность в редких случаях к метастазированию. Риск возникновения таких метастазов составляет менее 2%.

Но предсказать способность к метастазированию для конкретной опухоли даже при тщательном морфологическом исследовании невозможно. Метастазы чаще всего обнаруживают в лимфатических узлах и лёгких. Представителем опухолей этой категории является флексиформная фиброгистиоцитарная опухоль

Злокачественные – помимо способности к местно-деструктивному росту и местному рецидивированию, злокачественные опухоли мягких тканей (называемые также саркомаами мягких тканей) имеют высокий риск отдалённых метастазов (от 20 до 100 % случаев в зависимости от гистогенеза).

Риск метастазирования некоторых сарком низкой степени злокачественности составляет 2–10%, но они способны рецидивировать. Часто потенциал злокачественности и риска отдалённого метастазирования у рецидивных опухолей выше, чем у первичной.

Следует отметить, что при торако-абдоминальной локализации встречаются далеко не все варианты опухоли мягких тканей, многие из них идентичны по клиническому течению, их одинаково диагностируют и лечат.

Различия заметны только при тщательном гистологическом и иммуногистохимическом исследовании [20].

Из всего многообразия нозологических форм опухолей мягких тканей, выделенных в классифика-

ции ВОЗ (2013), включая массу доброкачественных вариантов, при торако-абдоминальной локализации встречаются (см. табл. 1)

"Поведение" опухоли закодировано по международной классификации онкологических болезней (ICD O; 2000):

0. Для доброкачественных опухолей;
1. Для неопределённой злокачественности или неясного поведения;
2. Для карциномы *in situ* или внутриэпителиальных неоплазий III степени злокачественности
3. Для злокачественных опухолей;

По мнению некоторых авторов, более достоверно определение степени злокачественности на основании системы, разработанной французской федерацией национальных противораковых центров – табл. 2).

Существенным отличием новой классификации от предыдущей следует считать изменение в принципах определения степени злокачественности мягкотканых новообразований (G), сохраняя при этом и двухступенное деление на опухоли низкой степени злокачественности *low grade*, включая G₁ и высокозлокачественные (*high grade*) саркомы – G₂ и G₃.

Степень злокачественности (критерий G) определяют по совокупности ряда морфологических признаков:

- степень дифференцировки опухоли
 - клеточное строение,
 - плеоморфизм клеток,
 - митотическая активность,
 - наличие участков некроза
- характер роста
 - экспансивный
 - инвазивный
- количество митозов
- распространённость некроза [25].

Сумма баллов трех гистологических признаков определяет три степени злокачественности:

- Степень I – 2-3 балла,
- Степень II – 4-5 баллов,
- Степень III – 6-8 баллов.

Только морфологическая характеристика опухоли ни в коей мере не может соответствовать интересам практики.

Принципиально важной является оценка распространенности опухолевого процесса. В определенной мере этому требованию удовлетворяет предложенная W.O. Russel et al. в 1977 г. классификация мягкотканых сарком, вошедшая в 1998 г. в TNM-классификацию UICC.

Классификация

мягкотканых сарком (UICC, 7 edition, 2009)

Категория T (tumor, опухоль)

- *Размеры:*

- T₁ – < 5 см
- T_{1a} – поверхностная опухоль
- T_{1b} – глубокая опухоль
- T₂ – > 5 см
- T_{2a} – поверхностная опухоль
- T_{2b} – глубокая опухоль

Категория N (nodules, лимфатические узлы)

Наличие увеличенных лимфатических узлов

N₀ – регионарные лимфатические узлы не увеличены

N₁ – пальпируются увеличенные лимфатические узлы

Категория M (metastases, метастазы)

Наличие отдаленных метастазов

M₀ – метастазов нет

M₁ – имеются отдаленные метастазы

Зрелость опухоли (G)

Низкодифференцированные (grade 3)

Высокодифференцированные (grade 1–2)

Группировка по стадиям

I	T ₁₋₂ N ₀ M ₀ G ₁
IIA	T _{1a-b} N ₀ M ₀ G ₂₋₃
IIB	T _{2a-b} N ₀ M ₀ G ₂
III	T _{2a-b} N ₀ M ₀ G ₃
	Любая TN ₁ M ₀ Любая G
IV	Любая T Любая N M ₁ Любая G

Диагностика

Проблема диагностики и лечения больных с внеорганными новообразованиями торако-абдоминальной локализации остается в числе наиболее сложных и актуальных разделов онкохирургии.

Диагностические мероприятия, применяемые при опухолях средостения и саркомах забрюшинной локализации, имеют общие принципы, и включают в себя физикальные, лабораторные, общеклинические инструментальные и специальные методы исследования.

Первый этап диагностики – тщательный сбор анамнеза, осмотр и пальпация. Все симптомы не являются специфичными для внеорганных опухолей и могут лишь дать основание заподозрить их наличие.

Из лабораторных методов исследования наибольшее значение имеет определение уровня β-ХГЧ и α-ФП для идентификации герминогенной опухоли.

Методом скрининга для внеорганных опухолей забрюшинного пространства и малого таза является УЗИ-исследование (чувствительность – 74,6%, специфичность – 78,6%, точность – 75,4%). Также оно является наиболее популярным методом контроля при выполнении пункционной биопсии любой мягкотканой опухоли [1–3; 10; 16; 26].

Для новообразований внутригрудной локализации метод скрининга – рентгенография грудной клетки в двух проекциях [2; 5; 16]. Наиболее ценными методами визуализации являются КТ и МРТ *с/без введения контраста*. Внедрение в клиническую практику сКТ позволяет изучить структуру новообразования, за счет воссоздания трехмерной модели наглядно представить в нужном объеме дальнейшее оперативное вмешательство. Контрастирование сосудов в момент исследования и применение МРТ повышают точность визуализации магистральных сосудов, что важно для исключения или выявления их инвазии/компрессии (чувствительность метода – 94,9 %, специфичность – 95,5%, точность – 95,1% [10; 11; 14; 23; 26; 43].

Биопсия первичных внеорганных опухолей, резектабельных на основании данных инструментальных методов обследования, нецелесообразна, так как получение гистологического диагноза не влияет на тактику лечения. *Пункция* опухоли под контролем К/Т или УЗИ-исследования с забором материала для гистологического и цитологического исследования показана при подозрении на лимфому или герминогенную опухоль забрюшинного пространства при планировании предоперационного лечения; если по данным инструментальных исследований опухоль является нерезектабельной и при подозрении на метастатический характер образований в забрюшинном пространстве.

Отметим, что при определении специфического гистологического диагноза возможны разногласия в интерпретации микроскопической картины. Все шире в диагностике внеорганных опухолей торако-абдоминальной локализации используют иммуногистохимическое исследование с использованием антител к промежуточным филаментам (визентин, кератин, S-100, десмин и другие), которое позволяет уменьшить частоту двойственной интерпретации гистологической принадлежности опухоли. Этому же способствует внедрение в диагностику цитогенетических методов исследования, направленных на выявление характерных для сарком хромосомных aberrаций, чаще всего – транслокаций.

Рентгенологическое исследование с контрастом органов мочевыделительной системы используют для выявления сдавления или смещения мочеточников. Обязательным компонентом при обследовании больных с внеорганными забрюшинными опухолями должно явиться исследование функции почек.

Большую помощь хирургу при выполнении оперативного вмешательства могут оказать данные ангиографии, анатомической предпосылкой к которому являются атипизм ангиоархитектоники и избыточная васкуляризация, которые свойственны многим опухолям и отличают их от нормальных тканей.

Илеокаваграфия – контрастное исследование вен – имеет большое значение в диагностике внеорганных забрюшинных опухолей. Этот метод, как и аортография, помогает при решении вопроса о резектабельности опухоли [1; 9; 10; 16; 26].

Анализ полученной на дооперационном этапе информации должен позволять объективно оценить клиническую ситуацию в каждом конкретном случае с учетом всех интра- и послеоперационных рисков. Отказ от оперативного вмешательства требует крайне веских обоснований.

Хирургическое лечение

Основным и единственно радикальным методом терапии внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации вне зависимости от гистологического строения и локализации является хирургическое лечение. Главное, что объединяет их – стратегия хирургического лечения.

Отличительной чертой операций при внеорганных саркомах в середине прошлого века были крайне неудовлетворительные непосредственные результаты – низкая резектабельность (25-40%), высокая послеоперационная летальность (30%). Неудовлетворенность результатами привела к совершенствованию оперативных подходов. Хирурги в торакоабдоминальном отделении НИИ КО РОНЦ им. Н.Н. Блохина во главе с академиком РАН М.И. Давыдовым отработали и значительно модифицирована стратегию онкохирургии. Сформулированы и внедрены в практику её основные постулаты – онкологическая адекватность, максимальная безопасность и высокая функциональность.

1. Онкологическая адекватность: мобилизация "острым путем" по принципу «от сосуда к пораженному органу», правильная последовательность мобилизации с целью профилактики интраоперационной диссеминации опухолевых клеток, профилактический принцип моноблочной интраабдоминальной и медиастинальной лимфодиссекции.
2. Максимальная безопасность: правильный выбор оперативного доступа, объема хирургического вмешательства.
3. Высокая функциональность: выбор рационального метода пластики и формирование технически простого и в тоже время высоко функционального анастомоза и адекватного варианта сосудистой реконструкции.

Операции по поводу внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации не зря относят к числу самых сложных хирургических вмешательств. Совершенствование методик реанимационно-анестезиологического подхода и, главное, разработка и совершенное владение техническими приемами торако-абдоминальной и сосудистой хирургии, позволило выполнять сложнейшие «неклассифицируемые» операции в «одних руках». Ожидаемым результатом стало повышение радикализма хирургического лечения с 47 по 95%, значи-

тельное улучшение непосредственных и отдаленных результатов [17–19; 21; 23]. Больные с гигантскими местно-распространенными внеорганными саркомами торако-абдоминальной зоны, которые в подавляющем большинстве клиник нашей страны являются «бесперспективными», получили шанс на выздоровление.

Хирургический метод лечения данной патологии является "золотым стандартом". Применение предоперационной химиотерапии, лучевой терапии с целью уменьшения размера опухоли не привело к существенным результатам [1; 6–8; 17; 18; 21; 23; 32–35; 47–50; 55; 56; 61; 62; 70].

Основываясь на данных литературы и опыте нашей клиники по поводу внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации последних 30 лет, сегодня мы выделяем ряд ключевых проблем:

- внеорганные саркомы характеризует высокая частота местных рецидивов, что обусловлено не только нерадикальностью оперативного вмешательства, но мультифокальным ростом опухоли [25; 36; 65];
- при удалении опухолей больших размеров гистологическое исследование чистоты края в ряде случаев чрезвычайно сложно выполнить с учетом всех плоскостей резекции [32–35; 47–50];
- наибольший процент рецидивов отмечают в неспециализированных клиниках, это обусловлено нерадикальностью оперативных вмешательств [50].

Решение данных проблем, на наш взгляд, состоит в пересмотре принципов оперативного лечения пациентов с внеорганными новообразованиями торако-абдоминальной локализации. Предложен следующий комплекс мероприятий, который может как повысить радикальность оперативного вмешательства, так и улучшить качество жизни пациентов:

- расширение показаний к расширенным мультивисцеральным резекциям; операций на магистральных сосудах;
- использование одномоментных хирургических методик при опухолях «сложных» локализаций (расположении в плевральной полости и забрюшинном пространстве, что требует виртуозного владения навыками торако-абдоминальной хирургии);
- внедрение органосохранных методик, в частности, нефросохранные операции (выделение почки из опухоли с удалением капсулы органа), аутотрансплантация органов, непосредственно не вовлеченных в опухолевый процесс (при невозможности безопасного выделения сосудов для протезирования, обширного вовлечения мочееточника и т.п.);
- тщательное тотальное удаление клетчатки на стороне опухолевого поражения с использованием принципов лимфодиссекции;

- выполнение циторедуктивных и паллиативных вмешательств оправдано при высокоагрессивных опухолях (применение хирургических подходов позволяет «смягчить» выраженное местное прогрессирование болезни, замедлить темп роста);
- лечение данной категории больных только в крупных высокоспециализированных центрах.

Ряд авторов в лечении больных с внеорганными опухолями опирались лишь на хирургический способ [46–48; 55; 61]. Другие сочетали оперативное лечение, являющееся доминирующим, со специальными методами лучевой и химиотерапии [47; 51; 52; 55]. Многие оказались разочарованы в эффективности этих методов, однако на современном этапе остро стоит вопрос о проведении рандомизированного исследования с целью оптимизации комбинированных методов лечения в отношении различных видов опухолей [36].

Имеются лишь немногочисленные сообщения о единичных положительных эффектах химиотерапии [39] и лучевой терапии [28; 52; 73]. Однако выполнение этих методов терапии диктовала, чаще всего, невозможность хирургического лечения.

В целом, практически все связывают положительные прогностические перспективы только с возможностью максимально полного удаления новообразований.

Успех хирургического лечения внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации детерминирован несколькими позициями:

1. анатомическим расположением опухоли, ее взаимоотношением с соседними органами и главное, связью с жизненно важными структурами;
2. гистологическим типом опухоли;
3. биологической агрессивностью злокачественной опухоли.

Резектабельность внеорганных сарком по данным литературы колеблется в широких пределах – 25–95 % случаев.

R_0 –резектабельность сарком размером >10 см составляет <70% (пробную операцию выполняют 8–13% пациентов, в основном – из-за вовлечения в опухоль крупных сосудов [32–35]. В 17–86% случаев возникает необходимость проведения расширенных мультивисцеральных резекций [32–35; 46–48]. Следует отметить, что показатели резектабельности выше при липосаркомах и нейрогенных опухолях, но ниже при лейомиосаркомах [18; 22; 24; 26; 38; 40; 44; 50; 57; 59; 60; 64].

Радикальное хирургическое вмешательство предполагает удаление единым блоком первичной забрюшинной опухоли и пораженных окружающих структур с мобилизацией тканей вне пределов псевдокапсулы опухоли. Оптимальным объемом операции является «экстракапсулярное» выделение опухоли в едином блоке с окружающей клетчаткой и вовлеченными в процесс органами. При несо-

блюдении этого правила или вынужденном его нарушении, частота развития локальных рецидивов возрастает. Так, в первый год после хирургического вмешательства рецидив возникает более, чем у четверти больных [46; 54; 63; 69].

Но после микроскопического исследования сведения о распространенности опухолевого процесса могут меняться. Следовательно, определение характера операции также может модифицироваться от радикальной до паллиативной.

Характер операции – радикальная или паллиативная – определяют непосредственно после хирургического вмешательства на основании интраоперационных данных. Целесообразно применять используемую на Западе классификацию, основанную на наличии или отсутствии резидуальной (R) опухоли после хирургического лечения. Согласно этой классификации, все хирургические операции должны включать символ R:

R_0 – нет остаточной опухоли;

R_1 – имеется микроскопическая остаточная опухоль;

R_2 – имеется макроскопическая остаточная опухоль.

Интересны определение инвазивных свойств опухоли и факта наличие псевдокапсулы, предложенные в торако-абдоминальном отделе НИИ КО РОНЦ. Изучая зависимость инвазивных свойств опухолей забрюшинного пространства от результатов хирургического лечения, мы разделили опухоли по форме роста на две группы – инвазивный (без псевдокапсулы, либо прорастание опухоли за пределы капсулы) и экспансивный (рост опухоли в пределах псевдокапсулы или прорастание только капсулы). При анализе показателей полной резектабельности забрюшинных опухолей мы выяснили, что процент радикальных операций напрямую зависит от характера роста и инвазивных свойств опухоли. При инвазивном характере роста опухоли процент радикальных операций составил 57–72%, при экспансивном – 100% [17].

Выбор хирургического доступа

Адекватность хирургического вмешательства, помимо указанных выше позиций, во многом определяет соответствующий операционный доступ.

Хирургический доступ – ключ к реализации задач хирургического метода. От правильного планирования хирургического доступа зависит многое: возможность выполнения необходимого хирургического объема и течение раннего послеоперационного периода.

Хирургический доступ при опухолях органов брюшной полости и забрюшинной локализации может быть чрезбрюшинным, внебрюшинным, поясничным, торакоабдоминальным, брюшно-промежностным, промежностным (с удалением копчика, резекцией крестца). Большинство хирургов предпочитают чрезбрюшинный доступ (применяют, по разным данным, у 68–95% больных).

При внеорганных саркомах внутригрудной локализации и опухолях верхней апертуры грудной

стенки хирургический доступ сугубо индивидуален и зависит от анатомического расположения опухоли, ее размеров, степень вовлечения в процесс органов и магистральных сосудов [16].

При локализации новообразования в *средостении* наиболее целесообразно начать операцию из бокового торакотомного доступа, при котором менее вероятна травма опухоли с нарушением ее целостности на данном этапе. Кроме того, боковой доступ легче расширить в нужном направлении, что имеет немаловажное значение при выполнении комбинированных операций. С успехом могут быть использованы переднебоковая торакотомия и продольная стернотомия, двусторонняя торакотомия с поперечным рассечением грудины, передняя торакотомия или стернотомия + воротникообразный разрез на шее по Кохеру [2; 5; 6; 16].

Современные тенденции *агрессивной хирургии* в последние годы включают стремительное увеличение доли **комбинированных и расширенных** вмешательств в лечении местно-распространенных опухолей торако-абдоминальной локализации.

Главной целью этих операции является улучшение онкологических результатов за счёт радикального удаления опухоли не только врастающей в соседние органы, но и с целью более широкой диссекции для достижения максимально возможного "отрицательного" края резекции.

По данным достаточно крупных исследований, вышедших в зарубежной литературе за последние годы, частота поражения сосудистой стенки при лечении неорганных забрюшинных опухолей колеблется в широких пределах – 18–34% [22; 53]. Показания к проведению хирургических сосудистых вмешательств достигают 40%. В одном обзоре отмечено, что 34 % пациентов с забрюшинными неорганными опухолями приходилось выполнять резекции крупных сосудов [53].

Принцип расширения показаний к мультиорганной резекции позволяет увеличить общую и безрецидивную выживаемость. Мультиорганная резекция выполняется в большинстве (17–86 %) случаев. Часто резецируют либо удаляют почку, толстую/тонкую кишку, поджелудочную железу, мочевой пузырь при забрюшинной локализации опухоли [33; 48; 54]; легкое, пищевод, диафрагму, перикард при внутригрудной локализации опухоли [6; 7; 16; 37; 57].

В целом ряде случаев допустимо и представляется целесообразным частичное удаление новообразования, т.е. циторедуктивная операция. В таких случаях удаление основного массива опухоли, с одной стороны, облегчают состояние больных, избавляя от симптомов, связанных со смещением и сдавлением органов, сосудов, нервных стволов, а с другой – создает значительно более благоприятные условия для последующей попытки лучевой, лекарственной или иной противоопухолевой терапии.

Показания к паллиативным операциям при внеорганных саркомах следует определять с большой осторожностью из-за возможных серьезных осложнений, но и отказ от них должен быть тща-

тельно обоснован, а решение должно приниматься консилиумом с участием хирурга, радиолога и химиотерапевта. В нашей стране П.П. Горзов и В.И. Столяров более 20 лет назад сообщили о 3–летней и 5–летней выживаемости после частичных резекций внеорганных сарком равных, соответственно, $57,7 \pm 10,8\%$ и $47,2 \pm 11,1\%$ [4].

Эндовидеохирургия в лечении внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации имеет несомненную важность применения её в неясных случаях – как с диагностической целью, так и для возможного радикального удаления забрюшинных опухолей. На данный момент в литературе существует 21 публикация о применении лапароскопии в хирургическом лечении внеорганных новообразований. Всего насчитывают порядка 27 известных случаев.

Осложнения

Операции по поводу внеорганных сарком торакоабдоминальной локализации сопряжены с различными осложнениями, как в ходе самой операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Частота осложнений, делящихся по временному признаку на интраоперационные и послеоперационные, остается на достаточно высоком уровне – от 16 до 35% [1; 3; 5; 16; 17; 23; 33–35; 45–48]. Наиболее частые хирургические осложнения как при забрюшинных, так и внутригрудных саркомах – кровотечение и нагноение послеоперационной раны.

Кровотечение возникает как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде. Причины различны: ранения патологически расширенных крупных сосудов; обильное кровотечение из ложа удаленной опухоли. При недостаточной экспозиции, неадекватном доступе крайне тяжело остановить диффузное кровотечение из вен крестцового сплетения, что иногда приводит к смерти больного на столе [1; 8]. Вторым по частоте и по тяжести осложнением является ранение смежных с опухолью органов. Выходом из сложившейся ситуации является расширение объема проводимого вмешательства. Третьим по частоте осложнение – ранение брыжеечных сосудов в процессе широкой мобилизации забрюшинной саркомы. Во всех сомнительных случаях следует выполнять резекцию ишемизированных участков кишки.

Гнойно-воспалительные осложнения требуют долгой медикаментозной, а иногда и хирургической коррекции [1; 29; 45; 49; 67].

В целом спектр послеоперационных осложнений очень широк, что связано с разнообразием хирургических операций, применяемых в лечении сарком торако-абдоминальной локализации.

Критическое осмысление "хирургических" послеоперационных осложнений убеждает, что, прежде всего, их развитие связано с дефектами оперативной техники, неправильной оценкой интраоперационной ситуации и, порой, создания самим хирургом дополнительных сложностей. В меньшей степени, по мнению академика М.И. Давыдова, возникновение этих осложнений зависит от так называемых «общебиологических» причин.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных НСТАЛ

Особенность забрюшинных внеорганных сарком – высокая вероятность локального рецидива, возникновение которого зависит не только от биологических свойств опухоли (степень злокачественности, размер, локализация, гистологический тип и т.д.), но и от радикальности первичного хирургического лечения [30; 72].

В первый год после хирургического лечения рецидив сарком мягких тканей возникает более чем у четверти больных, в течение первых двух лет – у половины. 5-летняя выживаемость после операций варьирует от 20,0 до 77,0% и зависит от радикальности и объема выполненной операции, морфологической структуры, дифференцировки, размера и локализации опухоли [30; 68].

В ряде работ, вышедших за последние годы за рубежом, отмечена тенденция к расширению показаний к оперативным вмешательствам [33-35]. Продemonстрировано выраженное положительное влияние «агрессивного» хирургического подхода на отдаленные результаты лечения больных внеорганными забрюшинными саркомами. В исследование вошли достаточно большие когорты больных – 347 [48] и 249 [35]. Все они разделены на две группы. Первая включала больных, которым были применены «макроскопически видимые» радикальные вмешательства, не всегда носящие комбинированный характер. Во второй преобладали мультивисцеральные резекции, проведенные с использованием «агрессивного» подхода. Процент радикальных операций составил 95% в обеих статьях. При оценке отдаленных результатов авторы добились практически трехкратного снижения рецидивов заболевания, общая выживаемость составила 65, безрецидивная – 78%. С внедрением агрессивного подхода пятилетняя выживаемость возросла с 48 до 66% [35; 48].

В целом в лечении больных с внеорганным саркомами торако-абдоминальной локализации в настоящее время наблюдается полное единодушие. За последние 30 лет все авторы высказываются в пользу хирургической тактики. Только радикальное хирургическое лечение может улучшить отдаленные результаты.

Показатели радикальности при внутригрудной локализации сарком остаются на низком уровне – не более чем у 64% пациентов удается достичь R₀ резекции опухоли [16; 37]. После радикальных операций 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составляет 75; 62,5 и 48,6% против 63,6; 27,2 и 18,1% соответственно при паллиативных [16].

Местный рецидив остается самой частой формой проявления болезни. Так как чувствительность к химиотерапии и лучевому лечению низка, возникает вопрос о необходимости повторных операций, которые позволяют существенно продлить жизнь пациентам. В настоящее время ни у кого не возникает сомнений в возможности и целесообразности хирургического лечения рецидивных опухолей [46; 54; 63; 68; 69].

Как и при первичном новообразовании, хирургический метод является единственным, позволяющим достичь полной или частичной ремиссии. Следует отметить, что эти операции имеют ряд особенностей, отягчающих как проведение самой операции, так и течение послеоперационного периода:

1. Выполняют в условиях нарушенных анатомо-топографических взаимоотношений органов и структур средостения,
2. Выполняют на фоне спаечного процесса, который может быть настолько выражен, что с трудом удается провести ревизию для уточнения возможности выполнения радикального хирургического вмешательства.
3. Не всегда возможно установить, вызвана ли интимная связь органов спаечным процессом или прорастанием опухоли, что диктует расширение объема оперативного вмешательства.
4. Операции сопровождаются большими техническими трудностями, поэтому естественно ожидать тяжелого течения послеоперационного периода с развитием различных осложнений.
5. В определенной степени трудности радикального хирургического вмешательства зависят от типа предшествующей операции и расположения первичной опухоли.

При рецидивах опухоли выбор оперативного доступа диктуют те же соображения, что и при первичном новообразовании.

По данным некоторых авторов до 90% рецидивных опухолей не имеют псевдокапсулы и обладают агрессивным инвазивным ростом [17]. Целесообразность повторной операции также определяют время, прошедшее с момента первой операции до возникновения рецидива, гистологическая структура опухоли. Чем раньше возник рецидив, тем меньше шансов на его радикальное удаление [68; 69].

Причины возникновения рецидивов

Очевидно, ведущую роль играет наличие опухолевых клеток по краю резекции. Шанс прогрессирования при этом повышается почти в два раза. Однако известно, что внеорганные саркомы обладают мультицентрическим ростом и могут иметь множество зачатков. Так же на стороне поражения основные «опухоли-спутники». Данные образования могут играть не последнюю роль в местной опухолевой прогрессии [25]. Вот почему для повышения радикальности оперативно лечения важно применение агрессивного хирургического подхода, широкое иссечение окружающей клетчатки по принципу "от сосудов" с применением всех правил лимфодиссекции.

Радикальность повторных оперативных вмешательств снижается в зависимости от порядкового номера рецидива. При первом рецидиве – 57-64%, при втором – 33%, при третьем и выше не превышает 14%. [51]. Местный рецидив – основная причина смерти больных после радикального

хирургического лечения внеорганной саркомы торако-абдоминальной локализации.

Только агрессивный хирургический подход может привести к повышению эффективности лечения локальных рецидивов [46; 48; 68; 69].

По данным многих авторов лимфогенное метастазирование не свойственно внеорганным саркомам. Эти опухоли метастазируют гематогенно и имплантационно [1; 16; 17; 23; 31; 58]. Вероятность возникновения отдаленных метастазов при внеорганных саркомах варьирует от 15,0 до 34,0%. В развитии отдаленных метастазов локальный рецидив определяющей роли не играет [31; 58].

Плеоморфные и низкодифференцированные опухоли высокой степени злокачественности способны метастазировать в легкие достаточно часто – в 40-50% случаев [17; 31; 71].

Сосудистая инвазия и инфильтративный тип опухоли, по мнению Engellau J. et al., являются факторами риска для возникновения отдаленных метастазов, хотя Gustafson P. et al. не находят этому подтверждения в своих исследованиях. Наиболее частая локализация метастазов – легкие (72,0%), мягкие ткани (27,0%), печень (18,0%) и головной мозг (9,0%). Хирургическую тактику при одиночных метастазах в каждом конкретном случае выбирают отдельно [31].

Резюме

Таким образом, в лечении внеорганных сарком торако-абдоминальной локализации важен мультидисциплинарный подход.

Современная онкохирургия на данном этапе развития находится на стыке многих хирургических специальностей.

Хирург, оперируя в двух полостях, должен обладать не только глубокими надежными знаниями топографической анатомии, но и навыками использование разнообразных подходов.

Только при таком развитии стратегии школы современной онкохирургии и накоплении опыта оперативных вмешательств возможно надеяться на улучшение показателей выживаемости в столь сложной группе пациентов.

Опыт, который накоплен на данный момент усилиями хирургов торако-абдоминального отдела РОНЦ им Н.Н. Блохина, не только в нашей стране, но и за рубежом является уникальным, что обуславливает дальнейшее совершенствование хирургических методик, а также подвигает нас к более детальному изучению результатов лечения и особенностей индивидуального прогнозирования течения заболевания.

Литература

1. *Бачиашвили А.К.* Комплексная диагностика, лечение и прогноз неорганных опухолей забрюшинного пространства: Дис ... д-ра мед. наук. – М., 1988. – 296 с.
2. *Гольберт З.В., Лавникова Г.А.* Опухоли и кисты средостения. – М.: Медицина, 1965. – С. 21- 69.
3. *Горбунов Г.Ф. А.М. Мережко, И.Л. Горский и др.* Диагностика и лечение первичных неорганных опухолей забрюшинного пространства // Клиническая хирургия. – 1996. – № 7. – С. 11-13.
4. *Горзов П.П.* Хирургическое лечение неорганных опухолей забрюшинного пространства: Дисс... канд. мед. наук. – СПб, 1993. – 233 с.
5. *Гудовский Л. М., Добровольский С.Р.* Хирургия новообразований средостения // Анналы науч. центра хирургии РАМН. – 1998. – № 7. – С. 65-69.
6. *Давыдов М.И., Мачаладзе З.О., Полоцкий Б.Е. и др.* Мезенхимальные опухоли средостения // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 1 (25). – С. 64 -74.
7. *Давыдов М.И.* Вторая ежегодная Российская научно-практическая конференция // Торакальная онкология, г.Краснодар, 2004. – 72 с.
8. *Даниель-Бек К.В. Шафир И.И.* Забрюшинные опухоли: М.: Медицина, 1976. – 191с.
9. *Ижевский Г.Б.* Комплексная диагностика объёмных образований забрюшинного пространства: Дис... канд. мед.наук. – М., 1995. – 217 с.
10. *Какиашвили Н.Н.* Методы лучевой диагностики в оптимизации диагностической и хирургической тактики при неорганных забрюшинных опухолях: Дис... канд.мед.наук. – М., 2008. – 146с.
11. *Кармазанов Г.Г. Федоров В.Д., Вилявин М.Ю.* КТ в диагностике неорганных опухолей забрюшинного пространства // КТ томография поджелудочной железы и органов забрюшинного пространства. – М.: Паганель, 2000. – С. 261-295.
12. *Клименков А.А. Губина Г.И.* Неорганные забрюшинные опухоли: основные принципы диагностики и хирургическое тактики // Практическая онкология. – 2004. – Т. 5, №4. – С.285-290.
13. *Клименков, А.А. Губина Г.И., Неред С.Н. и др.* Основные принципы лечения забрюшинных неорганных опухолей. // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2001. – №3. – С. 33-37.
14. *Котляров П.М. Винникова А.В., Шадури Е.В. и др.* Дифференциальная диагностика внутри и забрюшинных неорганных опухолей по данным комплексного лучевого обследования // Материалы VII Всероссийского научного форума «РАДИОЛОГИЯ 2006». – М., 2006. – С. 296-299.
15. *Кочнев В.А.* Клиника, дифференциальная диагностика и стадирование сарком мягких тканей // Практическая онкология. – 2004. – Т.5, №4. – С. 240-242.
16. *Мачаладзе З.О.* Опухоли средостения (Дифференциальная диагностика и лечение): Дис... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 506 с.

17. Назлиев П.Б. Хирургическое лечение и клиничко-морфологические критерии диагностики и прогноза у больных с неорганными забрюшинными саркомами плеоморфного строения // Автореф. дис... канд.мед.наук. – М., 2007. – 21с.
18. Неред С.Н., Дан В.Н., Стилиди И.С. и др. Длительное наблюдение после удаления неорганный забрюшинной лейомиосаркомы с протезированием подвздошных артерии и вены // Анналы хирургии. – 2009. – N 3. – С.76-78.
19. Неред С.Н., Стилиди И.С., Клименков А.А. и др. Клиничко-морфологические особенности и результаты хирургического лечения забрюшинных неорганных липосарком // Вопросы онкологии. – 2012. – N 1. – С.94-100.
20. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Изд. 3-е. – Казань: Титул, 2004. – С.208-221.
21. Стилиди И.С. Губина Г.И., Неред С.Н. и др. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2006. – № 5. – С. 4-6.
22. Стилиди И.С., Губина Г.И., Божян В.Р. и др. Резекция и пластика нижней полой вены при опухолях забрюшинной локализации // Анналы хирургии. – 2011. – N 6. – С.36-43.
23. Стилиди И.С., Тюрин И.Е., Губина Г.И., Неред С.Н., Клименков А.А., Назлиев П.Б., Селчук В.Ю. Непосредственные результаты хирургического лечения неорганных забрюшинных опухолей // Российский онкологический журнал. – 2007. – N 1. – С.25-29.
24. Трапезников Н.Н., Каранетян Р.М., Геворкян А.А. и др. Ретроспективный анализ результатов лечения сарком мягких тканей // Новое в онкологии. Сборник научных трудов. – вып. 5. – Воронеж, 2001. – С. 67.
25. Шугабейкер П.Х., Каракузис В.Н. Хирургия сарком костей и мягких тканей. – М.: Медицина, 1996. – 440 с.
26. Юсифов Р.Г. Клиническое значение магнито-резонансной томографии в диагностике забрюшинных неорганных опухолей: Дис... канд. мед. наук. – М., 2002. – 139 с.
27. Antman K., Crowley J., Balcerzak S.P. et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas // J. Clin. Oncol. – 1993. – Vol. 11. – P. 1276-1285.
28. Ballo M.T., Zagars G.K., Pollock R.E. et al. Retroperitoneal soft tissue sarcoma: an analysis of radiation and surgical treatment // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2007. – Vol.67. – P.158-163.
29. Barbetakis N., Samanidis G., Samanidou E. et al. Primary mediastinal liposarcoma: a case report // J. Med. Case Reports. – 2007. – Vol.1. – P.161.
30. Barnes L., Tse L.L.Y., Hunt J.L. et al. Tumors of the paragangli- onic system: introduction / Barnes L., Eveson J.W., Reichart P. et al. (eds.) // World Health Organisation Classification of Tumours . Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. – IARC Press. Lyon, 2005. – P. 362-370.
31. Blackmon S.H., Shah N., Roth J.A. et al. Resection of pulmonary and extrapulmonary sarcomatous metastases is associated with long-term survival // Ann. Thorac. Surg. – 2009. – Vol. 88. – P. 877-884.
32. Bonvalot S., Cavalcanti A., Le Pe'choux C. et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis // Eur. J. Surg. Oncol. – 2005. – Vol.31. – P.917-923.
33. Bonvalot S., Raut C.P., Pollock R.E. et al. Technical Considerations in Surgery for Retroperitoneal Sarcomas: Position Paper from E-Surge, a Master Class in Sarcoma Surgery, and EORTC-STBSG // Ann. Surg. Oncol. – 2012. – Vol. 19, N9. – P.2981-2991.
34. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M. et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 31–37.
35. Bonvalot S., Rivoire M., Castaing M., et al. Primary retroperitoneal sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol.27. – P.31-37. повтор.
36. Brennan M.F. Editorial: retroperitoneal sarcoma: time for a national trial // Ann. Surg. Oncol. – 2002. – Vol.9. – P.324-325.
37. Burt M., Ihde J.K., Hajdu S.I. et al. Primary sarcomas of the mediastinum: results of therapy // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1998. – Vol.115. – P.671-680.
38. Dalpiaz O., Gidaro S., Lipsky K. et al. Case report: Laparoscopic removal of 10 cm retroperitoneal liposarcoma. J. Endourol. – 2007. – Vol. 21, N 1. – P.83-84.
39. Demetri G.D., Chawla S.P., von Mehren M. et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules // J. Clin. Oncol. – 2009. – Vol. 27. – P. 4188-4196.
40. Eggermont A.M.M. Isolated limb perfusion in the management of locally advanced extremity soft tissue sarcoma // Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2003. – Vol.12. – P. 469-483.
41. Fletcher C. D. M. Rudholm A. D., Singer S. Soft tissue tumours: Epidemiology, clinical features, histopathological typing and grading / Fletcher C.D.M., Unni K., Krishnan M. F. (eds). – Pathology and Genetics of Tumours of Soft Tissue and Bone // World Health Organization Classification of Tumors. – IARC PRESS. Lyon, 2002. – P.12-18.
42. Fletcher C.D.M., Bridge J.A. Hogendoorn Pancras C., Mertens Fredrik WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone // International Agency for Resears Cancer. – Lyon, 2013. – P. 10-11.
43. Frassica F.J., Khanna J.A., Mc Carthy E.F. The role of MR imaging in soft tissue tumor evaluation: perspective of the orthopedic oncologist and musculoskeletal pathologist // Magn. Reson. Imaging Clin. N. Am. – 2000. – Vol.8. – P. 915-927.

44. *Funamizu N., Sasaki A., Matsumoto T. et al.* Laparoscopic resection of a retroperitoneal schwannoma behind the lesser omental sac // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan. Tech.* – 2004. – Vol.14, N3. – P.175-177.
45. *Gronchi A., Bonvalot S, Le Cesne A. et al.* Resection of uninvolved adjacent organs can be part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcoma // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27. – P.2106-2107.
46. *Gronchi A., Casali P.G., Fiore M. et al.* Retroperitoneal soft tissue sarcomas: patterns of recurrence in 167 patients treated at a single institution // *Cancer.* – 2004. – Vol.100. – P.2448-2455.
47. *Gronchi A., Frustaci S., Mercuri M. et al.* Short, full-dose adjuvant chemotherapy in high-risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30, N 8. – P. 850-856.
48. *Gronchi A., Lo V.S., Fiore M. et al.* Aggressive surgical policies in a retrospectively reviewed single-institution case series of retroperitoneal soft tissue sarcoma patients // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.24-30.
49. *Grosso F., Jones R.L., Demetri G.D. et al.* Efficacy of trabectedin (ecteinascidin-743) in advanced pretreated myxoid liposarcomas: a retrospective study // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol. 8. – P. 595-602.
50. *Gutierrez J.C., Perez E.A., Moffat F.L. et al.* Should soft tissue sarcomas be treated at high-volume centers? An analysis of 4205 patients // *Ann. Surg.* – 2007. – Vol.245. – P.952-958.
51. *Hensley M.L., Ishill N., Soslow R. et al.* Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: results of a prospective study // *Gynecol. Oncol.* – 2009. – Vol. 112, N3. – P. 563-567.
52. *Jones J.J., Catton C.N., O'Sullivan B. et al.* Initial results of a trial of preoperative external-beam radiation therapy and postoperative brachytherapy for retroperitoneal sarcoma // *Ann. Surg. Oncol.* – 2002. – Vol. 9. – P.346-354.
53. *Kilkenny J.W., Bland K.I., Copeland E.M.* Retroperitoneal sarcoma: the University of Florida experience // *J. Am. Coll. Surg.* – 1996. – Vol. 182. – P.329-339.
54. *Lehnert T., Cardona S., Hinz U. et al.* Primary and locally recurrent retroperitoneal sarcoma: local control and survival // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol.35. – P.986-993.
55. *Lewis J.J., Benedetti F.* Adjuvant therapy for soft tissue sarcomas // *Surg. Oncol. Clin. North Am.* – 1997. – Vol.6. – P.847-862.
56. *Lewis J.J., Leung D., Woodruff J.M.* Retroperitoneal soft-tissue sarcoma: analysis of 500 patients treated and followed at a single institution // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol.228. – P.355-365.
57. *Macchiarini P., Ostertag H.* Uncommon primary mediastinal tumours // *Lancet Oncol.* – 2004. – Vol.5. – P.107-118.
58. *Maki R.G., Wathen J.K., Patel S.R. et al.* Randomized phase II study of gemcitabine and docetaxel compared with gemcitabine alone in patients with metastatic soft tissue sarcomas: results of sarcoma alliance for research through collaboration study 002 // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P. 2755-2763.
59. *Mingoli A., Cavallaro A., Sapienza P. et al.* International registry of inferior vena cava leiomyosarcoma: analysis of a world series on 218 patients // *Anticancer Res.* – 1996. – Vol.16. – P.3201-3205.
60. *Pervaiz N., Colterjohn N., Farrokhyar F. et al.* A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma // *Cancer.* – 2008. – Vol. 113. – P. 573-581.
61. *Pisters P.W.* Resection of some—but not all—clinically uninvolved adjacent viscera as part of surgery for retroperitoneal soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P.6-8.
62. *Pisters P.W.T., O'Sullivan B., Maki R.G.* Evidence-based recommendations for local therapy for soft tissue sarcomas // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol.25. – P. 1003-1008.
63. *Schwarzbach M.H.M., Cardona S., Hinz U. et al.* Clinical results in the treatment of primary and locally recurrent retroperitoneal soft-tissue sarcomas // *Sarcoma.* – 2005. – Vol.9. – Abstr. – P.107.
64. *Schwarzbach M.H.M., Hormann Y., Hinz U. et al.* Results of limb-sparing surgery with vascular replacement for soft tissue sarcoma in the lower extremity // *J. Vasc. Surg.* – 2005. – Vol.42. – P.88-96.
65. *Shiabata D., Lewis J.J., Leung D.* Is there a role for incomplete resection in the management of retroperitoneal liposarcomas? // *J. Am. Coll. Surg.* – 2001. – Vol.193. – P.373-379.
66. Soft tissue sarcoma. In *American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual.* 6th edition. – New York: Springer, 2002. – P.193-197.
67. *Stoeckle E., Coindre J.M., Bonvalot S. et al.* Prognostic factors in retroperitoneal sarcoma: a multivariate analysis of a series of 165 patients of the French Cancer Center Federation Sarcoma Group // *Cancer.* – 2001. – Vol. 92. – P.359-368.
68. *Stojadinovic A., Yeh A., Brennan M.F.* Completely resected recurrent soft tissue sarcoma: primary anatomic site governs outcome // *J. Am. Coll. Surg.* – 2002. – Vol.194. – P.436-447.
69. *Van Dalen T., Hoekstra H.J., van Geel A.N., et al.* Locoregional recurrence of retroperitoneal soft tissue sarcoma: second chance of cure for selected patients // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2001. – Vol.27. – P.564-568.
70. *Van Dalen T., Plooi J.M., van Coevorden F. et al.* Long-term prognosis of primary retroperitoneal soft tissue sarcoma // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2007. – Vol.33. – P.234-238.
71. *Van der Graaf W.T., Blay J.Y., Chawla S.P. et al.* Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial // *Lancet.* – 2012. – Vol. 379, N.9829. – P. 1879-1886.
72. *Wunder J.S., Nielsen T.O., Maki R.G. et al.* Opportunities for improving the therapeutic ratio for patients with sarcoma // *Lancet Oncol.* – 2007. – Vol.8. – P.513-524.
73. *Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R. et al.* A randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol.16. – P.197-203.

Алиев В.А.¹, Расулов А.О.¹, Маргарян А.Г.², Барсуков Ю.А.¹

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

¹Алиев Вячеслав Афандиевич, кандидат медицинских наук, с.н.с. отделения колопроктологии НИИ КО РОНЦ

¹Расулов Арсен Османович, д.м.н., заведующий отделением колопроктологии НИИ КО РОНЦ

¹Барсуков Юрий Андреевич, д.м.н., профессор, в.н.с. отделения колопроктологии НИИ КО РОНЦ

²Маргарян Армен Гарителович, заведующий отделением научно-консультативным РОНЦ

Адрес для переписки: РФ, Москва 115448 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБНУ НИИ КО "РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Алиев Вячеслав Афандиевич;

E-mail: afandi@inbox.ru

Продемонстрированы современные возможности лечения метастатического колоректального рака. Освещены аспекты паллиативного лечения, когда выполнялись лишь дренирующие операции. С появлением новых лекарственных препаратов расширены показания к выполнению циторедуктивных вмешательств. Обосновано комбинированное лечение диссеминированного колоректального рака, продемонстрировано обоснование выполнения циторедуктивных операций различного объема, включая резекции печени, которые наряду с использованием современных схем лечения улучшают отдаленные результаты у этой тяжелой категории больных.

Ключевые слова: циторедуктивные операции, симптоматические операции, метастатический колоректальный рак.

Колоректальный рак занимает четвертое место в структуре онкологической патологии, а удельный вес среди всех заболеваний составляет 2-10%. Ежегодно на нашей планете регистрируется около 600 000 вновь заболевших. В 2011 г. в РФ зарегистрировано 34 238 новых случаев заболевания раком ободочной кишки и 26 316 – раком прямой кишки (М.И. Давыдов, Е.М. Аксель, 2011). Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается довольно высокой: до 50 % пациентов погибают от прогрессирования заболевания в течение 3-5 лет после, казалось бы, радикальной операции (В.И. Кныш и соавт., 1994; В. Nordlinger, J.L. Faucheron, 1994). Несмотря на то, что в большинстве случаев рак ободочной и прямой кишки имеет определенную симптоматику, до 80% больных поступает в клинику с III и IV стадиями заболевания, а у каждого третьего из числа оперированных диагностируют отдаленные метастазы, чаще всего – в печень (В.Д. Федоров, Н.Н. Блохин, 1981; В.И. Кныш с соавт., 1986; M Chabert. et al., 1989; А.В. Гуляев, 1991; Ю.А. Барсуков с соавт., 2007). Более половины пациентов госпитализируют в общехирургические стационары по экстренным показаниям с клиникой осложненного течения заболевания (кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация полого органа).

Еще сравнительно недавно, в конце прошлого века, хирургические вмешательства при раке толстой кишки с отдаленными метастазами выполняли лишь по жизненным показаниям. Они носили симптоматический характер, и, как правило, заключались в формировании разгрузочной колостомы или обходного анастомоза (В.П. Петров, 1987; В.И. Кныш с соавт., 1988; Г.В. Бондарь с соавт., 1989; Nanoch et al., 1987). В последние годы отношение к больным метастатическим колоректальным раком претерпело значительные изменения. Подход к лечению российской и западной школ

принципиально отличаются. В странах Европы и США онкологи считают оправданным проведение химиотерапии (более эффективным методом prolongации жизни) этой категории больных, а не радикальные хирургические вмешательства – мало результативными и лишь откладывающими сроки начала лекарственного лечения. Предпочтительность такой тактики зарубежные исследователи мотивируют также сравнительной редкостью грозных осложнений (обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение), возникающих не более, чем у 20% пациентов (С.Р. Scoggins et al., 1999; S. Benoist et al., 2005; A. Muratore et. al., 2007; P. Naredi 2009). Встречаются лишь единичные работы зарубежных авторов, отдающих предпочтение выполнению на первом этапе удалению первичного очага (G.M. Nash et al., 2002; L. Ruo et al., 2003; G. Gennaro et al., 2008). Эта позиция совпадает с отечественной идеологией лечения диссеминированного колоректального рака, целью которого является выполнение циторедуктивных операций с последующим воздействием на метастатические очаги. Следует отметить, что понятие «циторедуктивная хирургия» изначально использовалось в онкогинекологии, когда после удаления первичных опухолей яичников и последующего проведения химиотерапии, удавалось достичь значительного увеличения общей выживаемости (Я.В. Бохман с соавт, 1993).

Поводом для повышенного интереса к лечению колоректального рака с отдаленными метастазами является, с одной стороны, неуклонный рост заболеваемости, частота запущенных форм, отсутствие тенденции к улучшению отдаленных результатов, а с другой – тот факт, что совершенствование хирургической техники, успехи анестезиологии и реанимации, мощные антибактериальные препараты позволили резко сократить число послеоперационных осложнений и летальность.

Успехи химиотерапии (появление новых лекарственных препаратов и схем лечения) позволяют надеяться на возможность успешного воздействия на неудаленные очаги опухоли. Для объективной оценки результатов циторедуктивных операций в зависимости от степени распространения опухолевого процесса в настоящее время используется международная TNM-классификация (UICC, 2009). По этой классификации символ M_1 обозначает наличие отдаленных метастазов, M_{1a} – метастазы в одном органе, M_{1b} – метастазы более, чем в одном органе или по брюшине. При планировании циторедуктивной операции оценку общего состояния больного проводят по шкале ECOG-ВОЗ и шкале Карновского, которые учитывают функциональное состояние важнейших органов и систем, наличие сопутствующих заболеваний. При солитарных и единичных отдаленных метастазах в печень или легкие необходимость удаления первичной опухоли, как правило, не вызывает сомнений. При множественных метастазах вопрос о том, кому из пациентов и когда целесообразно выполнять циторедуктивную операцию (последовательность хирургического и лекарственного этапа) требует анализа и обоснования, но степень риска оперативного вмешательства не должна быть выше, чем при выполнении радикальных операций.

Для систематизации клинических наблюдений, позволяющей более объективно оценить результаты лечения в зависимости от распространенности опухолевого процесса и степени радикальности выполненной операции, важным является символ R (residual tumor; UICC, 2009). Полное удаление первичной опухоли и солитарного или единичных метастазов соответствует символу R_0 . Удаление первичной опухоли при оставлении отдаленных метастазов обозначают как R_2 , частичное удаление отдаленных метастазов – R_{2b} , нерадикальное удаление первичной опухоли при наличии отдаленных метастазов – R_{2c} . Пятилетняя ОВ больных всех категорий группы R_2 составляет 0-5% [1]. Радикальное же или полное удаление как первичного очага, так и отдаленных метастазов, выполненные одновременно или последовательно (R_0 -резекции) позволяют добиться хороших пятилетних результатов у половины таких пациентов.

Но даже в тех случаях, когда в силу распространенности процесса полное удаление метастатических очагов выполнить нельзя, возможно деструктивное воздействие на них (термоабляция и криовоздействие и т.д.). Кроме того, циторедуктивные оперативные вмешательства, устраняя причину возможных осложнений рака толстой кишки и уменьшая объем опухолевой массы, создают более благоприятные возможности для химиотерапии. Большой интерес представляет создание эффективных комбинаций лечения современными химиопрепаратами. Накоплен уже солидный опыт лечения больных диссеминированным колоректальным раком после удаления первичного очага с применением современных схем (FOLFOX, XELOX, FOLFIRI), позволяющего улучшить отдаленные результаты. В настоящее

время это лечение с эффектом дополняют таргетные препараты (бевацизумаб, эрбитукс и др.), механизм действия которых заключается в блокировании ангиогенеза в опухоли.

До сих пор лечение диссеминированного рака прямой кишки не имеет единых стандартов и унифицированной тактики. В современной литературе недостаточно полно, а порой и противоречиво освещены вопросы, касающиеся возможностей улучшения отдаленных результатов лечения больных с диссеминированным раком прямой кишки. Есть лишь единичные работы, в которых отражены основные аспекты комбинированного лечения с использованием неoadьювантной химиолучевой терапии при метастатическом раке прямой кишки (J.M. Robertson, 1996; C.R.Scoggins et al., 1999; P. Michel et al., 2004; Б.А. Бердов, Т.П. Почуев, 2006).

Комбинированное и комплексное лечение локализованных форм рака прямой кишки позволило существенно улучшить отдаленные результаты по сравнению с чисто хирургическим методом, прежде всего, за счет снижения локорегионарных рецидивов (до 3-5%). Поэтому при выполнении циторедуктивных операций различного объема при метастатическом раке прямой кишки, позволяющих добиться 3-, 4- и даже 5-летней ОВ, возникает вопрос о необходимости проведения мероприятий по профилактике местных рецидивов.

Выбор тактики лечения больных раком толстой кишки в зависимости от локализации и степени местного распространения опухоли, числа метастазов в пораженном органе и количестве метастатически пораженных органов должен быть различным. Вопрос о выборе последовательности лечебных мероприятий (начинать ли с циторедуктивной операции или ей должно предшествовать лекарственное лечение), определение метода воздействия на метастатически пораженный орган, тактика в отношении первичной опухоли при метастатическом раке прямой кишки (лучевая либо химиолучевая терапия), выбор лекарственных препаратов, их комбинации и сроках лечения остаются неизученными. Продление жизни и улучшение ее качества у этой тяжелой категории пациентов, считавшихся до недавнего времени подлежащими лишь симптоматической терапии, является актуальной проблемой современной клинической онкологии.

Заболеваемость и смертность больных колоректальным раком

Среди злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта колоректальный рак занимает одно из ведущих мест [2]. Ежегодно в мире регистрируется более 940 000 новых случаев этого заболевания, около 130 000 из которых проживает в США. Рак ободочной кишки в экономически развитых странах по отношению к раку прямой кишки составляет примерно 2 : 1, в остальных – 1 : 1 [3], в России этот показатель составляет 1,2 : 1.

Верушкин В.И. и соавт. (1996) ретроспективно изучили истории болезни 1717 пациентов и отметили позднюю обращаемость больных за ме-

дицинской помощью. До 6 месяцев от первых признаков заболевания диагноз был установлен только у 22% больных; при поступлении в стационар 41,3% больных имели опухоли 3-4 стадии [4].

В России в 2007 г. IV стадия заболевания имела место 28,9% больных раком ободочной кишки с впервые установленным диагнозом и у 25,6% – больных раком прямой кишки. Летальность на первом году с установления диагноза составила 34,4% и 30,0% соответственно [5]. У пациентов, подвергшихся потенциально радикальному лечению, не имевших впоследствии рецидивов, у 55% выявляется метастатическое поражение печени [6].

Чаще всего колоректальный рак метастазирует в печень. К моменту установления диагноза 20-25% больных уже имеют отдаленные метастазы в печень [6-10]. В практическом здравоохранении такие больные попадают в разряд «инкурабельных» и получают симптоматическую терапию, либо подлежат оперативному лечению в объеме дренирующих операций. Материалы различных авторов показывают, что средняя продолжительность жизни больных с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень на фоне симптоматической терапии колеблется от 2 до 10 мес [11-16].

Смертность от рака ободочной и прямой кишки остается довольно высокой, каждый год в Великобритании 18000 пациентов и 55000 в США. Эти цифры соответствуют показателям смертности (3 000 на 1 000 000 населения) и в других экономических развитых странах [17]. По данным программы SEER 5-летняя ОВ больных колоректальным раком в США составила 60%. Средний показатель по странам Европы находится на уровне 41%, в Восточной Европе и России – 30% [1].

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований колоректальный рак занимает второе место после рака лёгкого. В 2014 году в России от колоректального рака умерли 38 343 человек. В структуре смертности мужчин рак ободочной кишки занимает 4 место (5,6%), рак прямой кишки – 5 место (5,3%); у женщин рак ободочной кишки занимает 3 место (9,5%), рак прямой кишки – 5 место (6,4%). Смертность от рака ободочной кишки в России с 2003 по 2009 г. увеличилась на 5,2% у мужчин и на 8,1% у женщин [18].

У 27,7% больных раком толстой кишки во время постановки первичного диагноза уже имеются клинически определяемые метастазы [19], [20], при этом 10-20% метастазов в печень являются резектабельными [21].

Возможности комбинированного лечения рака прямой и ободочной кишки с синхронными отдаленными метастазами

Еще сравнительно недавно, в конце прошлого века, хирургические вмешательства при раке толстой кишки с отдаленными метастазами выполнялись лишь по жизненным показаниям, носили симптоматический характер, и, как правило, заключались в формировании разгрузочной колостомы или обходного анастомоза [22-24]. В результа-

те многолетних усилий к 1940 гг. сложилась весьма стройная система взглядов на хирургическое лечение больных раком прямой и ободочной кишки, утвердились принципиальные позиции, позволяющие рекомендовать рациональные операции при этом заболевании. Однако предложенные показания и противопоказания ограничивали число пациентов, так как при первичном обследовании врачи выявляли большую группу больных с отдаленными метастазами. Они подлежали либо отказу в лечении, либо формированию колостомы в связи с развитием кишечной непроходимости. В 1972 г. В.И. Кныш и соавт. изучили протоколы вскрытия трупов 104 больных, страдавших раком прямой кишки, которым не выполнено хирургическое лечение, наиболее часто у этих больных (64%) выявлены метастазы в печень [25].

Распространенность колоректального рака определяет различные клинические проявления. Три основные:

1. Местно-распространенный процесс без отдаленных метастазов;
2. Первичная опухоль любых размеров с резектабельными отдаленными метастазами;
3. Генерализация опухолевого процесса или наличие множественных нерезектабельных метастазов [26].

Целесообразность выполнения паллиативных операций даже при множественных отдаленных метастазах оправдана, при выполнении которых важным является выбор объема хирургического вмешательства, при этом риск паллиативной операции не должен превышать риск возможных осложнений и летальности [27-30].

Однако, у пациентов метастатическим раком ободочной и прямой кишки, перенесших удаление первичной опухоли и получающих в дальнейшем лекарственную терапию, могут возникнуть различные осложнения, что может потребовать дальнейшего оперативного лечения [31]. У пациентов, которые перенесли паллиативные резекции, развивались в последующем эпизоды кишечной непроходимости, которые требовали хирургического вмешательства [32].

Общепринятая стратегия лечения больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень не определена окончательно и сегодня. Тем не менее, большинство исследователей считают, что достичь хороших результатов можно лишь при лечении, направленном как на первичную опухоль, так и на метастатические очаги [33]. Развитие осложнений, связанных с первичной опухолью; острая кишечная непроходимость, кровотечение, перфорация, свищи, диктует необходимость экстренного оперативного лечения. Основная цель операций – спасение жизни больного и, при резектабельной первичной опухоли и отсутствие соматических противопоказаний ее удаление. Дальнейшая тактика ведения больного зависит от операбельности метастатических очагов. Предпочтение – хирургическому методу с последующей химиотерапией [34].

В последние годы отношение к больным с метастатическим колоректальным раком претерпело значительные изменения. При этом подходы к лечению российской и западной школ принципиально отличаются. В странах Европы и США онкологи считают оправданным проведение химиотерапии более эффективным методом продления жизни у этой категории больных, а паллиативные хирургические вмешательства – мало результативными и лишь откладывающими сроки начала лекарственного лечения. Предпочтительность такой тактики зарубежные исследователи мотивируют также сравнительной редкостью грозных осложнений (обтурационная кишечная непроходимость, перфорация кишки, массивное кровотечение), возникающих не более, чем у 20% пациентов [35–38]. Использование эндоскопических методов позволяет увеличить успех в ликвидации кишечной непроходимости или кровотечения. Кишечная непроходимость, вызванная опухолью может быть успешно ликвидирована стентами, поставленными эндоскопически, и эффективными в 90% [39]. Точно также эндоскопические абляционные методы лечения могут быть полезны в контроле непроходимости и геморрагических симптомов. Они могут включать эндоскопическую лазерную терапию, лазер, лечение холодом, трансанальные резекции, или ФДТ [40]. Так, терапия лазером Nd:YAG может обеспечить эффективную паллиативную процедуру почти в 90% случаев рака ободочной и прямой кишки с показателями осложнения меньше чем 10% [41]. Встречаются лишь единичные работы зарубежных авторов, отдающих предпочтение выполнению на первом этапе удалению первичного очага [42–43]. Эта позиция совпадает с отечественной идеологией лечения диссеминированного колоректального рака, целью которого является выполнение циторедуктивных операций с последующим воздействием на метастатические очаги. Успехи химиотерапии (новые лекарственные препараты и схемы лечения) позволяют надеяться на возможность успешного воздействия на неудаленные очаги опухоли.

L. Ruo (2003) показал преимущества общей выживаемости при удалении первичного очага при ее бессимптомном течении, по сравнению с проведением только лекарственного лечения [44].

В то же время имеются сведения, что при сравнении групп с запущенным колоректальным раком при использовании современной химиотерапии и резекции колоректального рака с последующей химиотерапией не было никаких существенных различий между этими двумя группами с точки зрения дальнейших кишечных осложнений [45].

В последние годы все более популярным становятся циторедуктивные операции. Следует отметить, что термин «циторедуктивная хирургия» впервые применен в онкогинекологии, когда после удаления первичной опухоли и последующего лечения оставшихся метастазов противоопухолевыми препаратами, удавалось достичь значительного увеличения выживаемости [46–47]. В последнее

десятилетие термин циторедуктивная операция появился и в арсенале онкопроктологов [23; 48–51]. Связано это с тем, что число осложнений и летальность после обширных операций удалось свести к минимуму, а также появлением новых более эффективных схем лекарственного лечения. Причиной повышенного интереса к выполнению такого рода операций являются данные о возможности с их помощью улучшить не только качество жизни больных [28; 47], но и отдаленные результаты.

Возможность выполнения циторедуктивной (а не симптоматической) операции коррелирует с глубиной опухолевой инвазии. При множественных метастазах вопрос о том, кому из пациентов и когда целесообразно выполнять циторедуктивную операцию (последовательность хирургического и лекарственного этапа) требует анализа и обоснования, но степень риска оперативного вмешательства не должна быть выше, чем при радикальной операции такого же объема [52].

При солитарных и единичных отдаленных метастазах в печень или легкие необходимость удаления первичной опухоли, как правило, не вызывает сомнений. По данным литературы больным при солитарных или одиночных метастазах в печень, которым удается достичь 100% полной (визуальной) циторедукции живут 3; 5 и более лет [53–59]. Это еще раз подчеркивает, что удаление первичного очага с резекцией метастатически пораженного органа (печень, легкие) в радикальном объеме (R₀-резекции) позволяет добиться хороших пятилетних результатов практически у половины таких пациентов – от 20 до 50%.

Циторедуктивные операции заключаются в резекции первичного или рецидивного опухолевого очага и одновременном полном или частичном удалении отдаленных метастазов. Н.Н.Симонов и соавт. (2002) различают 4 вида циторедукции:

- 1) 100 %-ная визуальная опухолевая редукция – путем типичной или комбинированной операции удаляют первичный опухолевый очаг и все отдаленные метастазы;
- 2) частичная опухолевая циторедукция – удаляют первичный опухолевый очаг и производят частичное удаление отдаленных метастазов;
- 3) частичная опухолевая циторедукция – резецируют первичный опухолевый очаг, метастазы не удаляют;
- 4) удаление отдаленных метастазов в различные сроки после ранее выполненной радикальной или циторедуктивной операции [51].

При анализе полученных данных авторы делают вывод: при распространенных формах рака прямой кишки преимущества активной хирургической тактики очевидны [*ibidem*].

Разбираемая проблема настолько актуальна, что является предметом дискуссий на страницах научных журналов. Гринев М.В. с соавт. (2002) в статье «Оправдана ли циторедуктивная хирургия в

лечении колоректального рака 4 стадии» [49] считают, что циторедуктивные операции включают в себя обязательное удаление первичной опухоли или основной ее массы с синхронным или метастазным удалением отдаленных метастазов.

Главной целью при этом является не абластичность удаления отдаленных метастазов, а максимально возможная степень уменьшения объема опухоли в организме, несмотря на диссеминацию опухолевого процесса.

Смысл подобных вмешательств состоит в значительно большей эффективности подавления оставшегося минимального солитарного макроскопического объема опухолевой ткани и/или генерализованного микроскопического пула опухолевых клеток в ходе послеоперационной иммунохимиотерапии [49; 60]. В своей статье М.В. Гринев приводит обоснование циторедуктивной терапии, включающее в себя следующие положения:

- 1) уменьшение опухолевой массы увеличивает чувствительность оставшейся опухоли к химиотерапии и радиационной терапии за счет:
 - а. увеличения пропорции пролиферирующих опухолевых клеток;
 - б. улучшения клеточного распределения кислорода и питательных веществ внутри оставшейся опухоли;
 - в. уменьшения вероятности развития резистентных клонов;
 - г. уменьшения числа химиотерапевтических циклов, необходимых для иррадиации опухоли.
- 2) Уменьшение опухолевой антигенемии приводит к уменьшению активности Т-супрессоров и активизации иммунного ответа [60–62].
- 3) Уменьшение иммуносупрессивных факторов, вырабатываемых опухолевыми клетками, приводящая к деблокированию иммунной системы [60; 63; 64].
- 4) Позволяет иммунной системе «... легче справиться ...» с оставшейся опухолевой массой [60].

Новые технологии позволили улучшить результаты хирургического лечения больных метастатическим колоректальным раком [65–67], смертность, при которой снизилась до уровня 5% [ibidem].

К сожалению, после возникновения метастазов в печени они быстро появляются в других органах и нередко служат причиной смерти даже при отсутствии рецидива в печени [10].

По данным ряда исследователей число больных, проживших 5 лет после хирургического лечения метастазов в печень достигает 20–40%. [68–72].

На сегодняшний день в мировой литературе нет разногласий о целесообразности выполнения резекций печени по поводу метастазов колоректального рака [73–77]. Существуют противоречи-

вые данные о целесообразности выполнения операций на печени в нерадикальном объеме [ibidem].

Отсроченная резекция печени более выгодна, так как за период наблюдения и лекарственного лечения позволяет выявить чувствительность к химиотерапии, тем самым обосновать рациональность хирургического вмешательства на печени. Таким образом, выбор объема оперативного лечения до сих пор не определен и чаще всего зависит от опыта хирургической бригады [78].

Несмотря на совершенствование ранней диагностики и использование скрининговых программ, уже на этапе постановки диагноза у 20% больных колоректальным раком выявляют отдаленные метастазы, а у 25–30% их обнаруживают при последующем динамическом наблюдении после лечения [79; 80]. На сегодняшний день существует мнение, что комбинированные резекции печени с удалением первичной опухоли предпочтительнее только с точки зрения качества жизни и экономической целесообразности [81–83].

Альтернативным подходом к лечению этой категории больных является удаление на первом этапе первичной опухоли с последующим проведением в течение 2–3 месяцев химиотерапии, после чего выполняют резекцию метастатического поражения печени.

В 2005 г. Европейская ассоциация гепатологов предложила измененную систему стадирования КРР на этапе метастазирования [84]:

- IVa – метастазы в печени легко удалимы;
- IVb – метастазы в печени практически удалимы;
- IVc – метастазы в печени, которые могут быть удалены после уменьшения их размеров;
- IVd – метастазы в печени практически не удалимы;
- Va – метастазы внепеченочной локализации, которые могут быть удалены;
- Vb – метастазы внепеченочной локализации, которые не могут быть удалены.

В настоящее время представленные критерии резектабельности рака печени были пересмотрены [85].

На сегодняшний день имеется, по крайней мере, три категории пациентов с метастазами колоректального рака в печень, которые подходят под критерии резектабельности:

- 1) метастазы в печени являются явно резектабельными на момент их выявления;
- 2) метастазы в печени нерезектабельны на момент их выявления, но потенциально могут стать резектабельными после первичной ХТ, которая носит название конверсионная ХТ;
- 3) метастазы в печени нерезектабельны на момент их выявления и имеется очень низкая вероятность того, что они станут резектабельными даже при использовании эффективной ХТ.

Относительными противопоказаниями к резекции печени являются:

- синхронный рак прямой кишки;
- множественные, диффузные или большие метастазы печени;
- внепеченочные метастазы;
- высокий уровень АПФ (>200 нг/мл).

У пациентов, у которых отсутствуют доказательства наличия внепеченочных метастазов, основными противопоказаниями к резекции печени являются метастазы, локализующиеся вблизи от печеночных вен и нижней полой вены или вблизи от ворот печени, а также большие или множественные метастазы в печени.

Противопоказанием к резекции печени обычно является результатом комбинации этих основных причин, не позволяющих выполнить резекцию с сохранением достаточной границы нормальной ткани ≥ 1 см.

Резекцию можно выполнять лишь в исключительных случаях у пациентов, у которых имеется не более 4 метастазов, однако эти системы были приняты в практику еще до появления современной ХТ [10; 86; 87].

Таким образом, высокая запущенность колоректального рака подчеркивает актуальность проблемы, что обуславливает интерес онкологов к совершенствованию подхода к лечению метастатического КРР.

Литература

1. Е.М. Аксель, М.И. Давыдов, Т.И. Ушакова. Злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта: основные статистические показатели и тенденции//Современная онкология – 2001–№4–Т. 3 – с. 141–5.
2. A. Jemal, R. Siegel, E. Ward et al.//C.A. Cancer – J. Clin. Cancer statistics, 2009 – Vol. 59 – p. 225–49.
3. П.П. МакНелли//Секреты гастроэнтерологии – М.-СПб., – 1999 – 1023 С.
4. В.И. Верушкин, А.М. Ратманов и др.//Опыт хирургического лечения рака толстой и прямой кишки//Вопросы онкологии – 1996 – Т. 42 – №2 – с. 84–8.
5. В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова//Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году//М., 2008 –182 С.
6. Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак., А.Н. Поляков и др.//Хирургическое комбинированное лечение больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени//Онкологическая колопроктология – 2011 – №1 – с. 32-40.
7. F. Denstman//An approach to the newly diagnosed colorectal cancer patient with synchronous stage 4 disease – Surg. Oncol. Clin. N. Am. – 2013 – Vol. 23(1) – P. 151–60.
8. A. Dupré, J. Gagniere, Y. Chen et al.//Management of synchronous colorectal liver metastases – Bull. Cancer – 2013 – Vol. 100(4) – P. 363-71.
9. N. Kemeny, F. Fata//Arterial, portal, or systemic chemotherapy for patients with hepatic metastasis of colorectal carcinoma – Hepatobiliary Pancreat Surg. – 1999 – Vol. 6 – №1 – P. 39-49.
10. B. Nordlinger, M. Guiguet, J. Vaillant et al.//Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver – Cancer – 1996 – Vol. 77 – №7 – P. 1254-62.
11. А.М. Гранов и др.//Эндоваскулярная хирургия печени – Л.: Медицина, 1986 – 224 С.
12. V.P. Chuang//Angiographic contributions to the management of advanced Cancer – Amer. J. Roentgenol. – 1984 – Vol. 142 – P. 385–8.
13. M.E. Clouse//Hepatic artery embolization for bleeding and tumors – Surg. Clin. N. Amer. – 1989 – Vol. 69 – P. 419–32.
14. R. Doci, P. Bingsami., F. Montalto et al.//Prognostic factors for survival and disease-free survival in hepatic metastases from colorectal cancer treated by resection – Tumori – 1995 – Vol. 81(3 Suppl) – P. 143–6.
15. J.G. Georghagan, J. Scheele//Treatment of colorectal liver metastasis: Review – Brit. J. Surg. – 1999 – Vol. 86 – P. 158–69.
16. R. Jamada, M. Sato//Hepatic artery embolisation in 120 patients with unresectable hepatoma – Radiol. – 1983 – Vol. 148 – P. 397-401.
17. S.L. Parker, T. Tong, S. Bolden et al.//Cancer statistics – in: C.A. Cancer J. Clin. – 1996 – V. 46 – №1 – P. 5-27.
18. М.И. Давыдов, Е.М. Аксель//Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. – Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина РАМН – 2011 – №3 (22) –172 с.

Схемы ПХТ, приведенные в статье (цит. по книге "Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний" под ред. Переводчиковой Н.И., Горбуновой В.А., изд. 4, М., 2014):

XELOX:

Оксалиплатин - 135 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в день 1

Капецитабин (кселода) 2000 мг/м²/сут внутрь в 2 приема с первого дня (вечер) по 15 день (утро)

Повторение цикла каждые 3 недели

FOLFOX 6:

Оксалиплатин – 100 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в день 1

Лейковорин – 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия в 1 день

5-FU – 400 мг/м² в/в струйно в 1-й день

5-FU – 2400 мг/м² в/в 46-часовая инфузия в день 1(в помпе)

Повторение цикла каждые 2 недели

FOLFIRI:

Иринотекан - 180 мг/м² в/в 90-минутная инфузия

Лейковорин - 400 мг/м² в/в 2-часовая инфузия

5-FU – 400 мг/м² в/в струйно

5-FU – 2400 мг/м² в/в 46-часовая инфузия

Повторение цикла каждые 2 недели

19. А.М. Гарин//Рак толстой кишки – 1998 – 58 с.
20. В.И.Кныш//Рак прямой и ободочной кишки – М., Медицина – 1997 – 304 С.
21. M. Michael, J.J. McKendrick, M. Bressel et al.//Colorectal Cancer – J. Clin. Oncol. – 2012 – Vol. 30 – P. 3628.
22. В.А. Алиев, Ю.А. Барсуков//Современные тенденции в лечении колоректального рака – Современные медицинские технологии – 2013 – №10 – с. 12–7.
23. Г.В. Бондарь, В.П. Звездин, А.И. Ладур//Радикальные и паллиативные комбинированные операции в хирургическом лечении рака прямой кишки – Хирургия – 1990 – №4 – с. 58-61.
24. В.И. Кныш//Рак прямой и ободочной кишки – М., Медицина – 1997 – 304 С.
25. В.И.Кныш, В.С.Григорян//Местное распространение, метастазирование и причины смерти у больных раком прямой кишки, не подвергшихся радикальному лечению/Вестник Академии медицинских наук СССР – 1972 – №10 – с. 81–3.
26. В.Д.Федоров//Рак прямой кишки / М., Медицина – 1987 – 320 С.
27. В.А. Алиев//Циторедуктивные операции при диссеминированном колоректальном раке с использованием в комбинированном лечении дендритных клеток, премированных опухолевыми антигенами: дисс. на соискание ученой степени канд. мед. наук – М., 2007 – 127 С.
28. В.С. Ананьев, Г.В. Голдобенко., В.Л.Черкес и др.//Рак ободочной кишки – М., Медицина : 1997 – с. 101–3.
29. О.К. Кулакеев, Н.О. Сабденов и др.//Паллиативные операции при раке толстой и прямой кишок – Материалы 4 Всероссийского съезда онкологов – Ростов, 2005 – с. 275–6.
30. Е.А.Надвикова, А.В.Важенин и др.//Циторедуктивные операции в лечении рака прямой кишки – Там же – с. 287.
31. J. Makela, K. Haukipuro., S. Laitinen et al.//Palliative operations for colorectal cancer – Dis. Colon Rectum – 1990 – V. 33 – P. 846–50.
32. N.C. Tebbutt, A.R. Norman, D. Cunningham et al.// Intestinal complications after chemotherapy for patients with unresected primary colorectal cancer and synchronous metastases – Gut. – 2003 – V.52 – P. 568–73.
33. R. Adam//Colorectal cancer with synchronous liver metastases – British Journal of Surgery – 2007 – V. 94 – P. 129–31.
34. Т.П. Почуев//Лучевая терапия в паллиативном лечении больных колоректальным раком с синхронными метастазами в печень: дисс. ... на соискание ученой степени канд. мед. наук – Обнинск, 2007 – 140 С.
35. S. Benoist, K. Pautrat, E. Mitry et al.//Treatment strategy for patients with colorectal cancer and synchronous irresectable liver metastases – Br. J. Surg. – 2005 – V. 92 – P. 1155–60.
36. A. Muratore, D. Zorzi., H. Bouzari et al.//Asymptomatic colorectal cancer withun-resectable liver metastases: immediate colorectal resection or up-front systemicche-motherapy? – Ann. Surg. Oncol. – 2007 – Vol. 14(2) – P. 766-70.
37. P. Naredi//Databases of hepatic resection for metastatic colorectal cancer-useful aids for clinical decisionmaking – Surg. Oncol. – 2008 – Vol.17(1) – P. 15–6.
38. C.R. Scoggins, I.M. Meszoely, C.D. Blanke//Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease – Ann. Surg. Oncol. – 1999 – V. 6. – P. 651-7.
39. F. Camunez, A. Echenagusia., G. Simo et al.//Malignant colorectal obstruction treated by means of self-expanding metallic stents: effectiveness before surgery and in palliation in Radiology. - 2000. -Vol.216 - P. 492-497.
40. M.Dohmoto, M.Hunerbein, P.M.Schlag. // Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma / Eur. J. Cancer – 1996 – Vol. 32A – P. 25–9.
41. E.M. Mathus-Vliegen, G.N. Tytgat//Laser ablation and palliation in colorectal malignancy. Results of a multicenter inquiry//Gastrointes.t Endosc. – 1986 – Vol. 32 – P. 393–6.
42. G.M. Nash, L.B. Saltz, N.E. Kemeny et al.//Radical resection of rectal cancer primary tumor provides effective local therapy in patients with stage IV disease – Ann. Surg. Oncol. – 2002 – Vol. 9(10) – P. 954-60.
43. L.Ruo, R.P. DeMatteo, L.H. Blumgart//The role of adjuvant therapy after liver resection for colorectal cancer metastases – Clin. Colorectal. Cancer – 2001 – Vol. 1(3) – P. 154–66; discussion 167-168.
44. L. Ruo, C. Gougoutas, P.B. Paty//Elective bowel resection for incurable stage IV colorectal cancer: prognostic variables for asymptomatic patients/J. Am. Coll. Surg. – 2003 – Vol. 196(5) – P. 722–8.
45. G.J. Seo, J.W. Park, S.B.Yoo et al.//Intestinal complications after palliative treatment for asymptomatic patients with unresectable stage iv colorectal cancer – J. Surg. Oncol. – 2010 – Vol. 102(1) – P. 94–9.
46. Я.В.Бохман, М.А.Лившиц, В.Л.Винокуров//Новые подходы к лечению гинекологического рака/СПб. – Гиппократ – 1993 – 223 С.
47. Т.С. Одарюк, С.И. Севостьянов, Р.В. Смесола//Метастатические опухоли яичников у больных раком прямой кишки – Вестник хирургии – 1981 – №2 – с. 21–4.
48. Г.И. Воробьев, Т.С. Одарюк, Ю.А. Шельгин и др.//Хирургическая тактика у больных раком толстой кишки с метастазами в печень – Колопроктология – 2002 – №2 – с. 2-5.
49. М.В.Гринева, Ф.Х.Абдусаматов//Оправдана ли циторедуктивная хирургия в лечении колоректального рака 4 ст. – Вопросы онкологии – 2000 – Т. 46, – №1 – с. 107–11.
50. Е.П. Куликов, И.Д. Бубликов//Результаты лечения больных распространенным раком толстой кишки – Российский онкологический журнал – 2001 – №6. – с. 8-10.
51. Н.Н.Симонов//Хирургическое лечение рака прямой кишки при наличии отдаленных метастазов, циторедуктивные, паллиативные, симптоматические операции–Практическая онкология–2002–Т. 3, №2 – с. 130–5.
52. В.А. Алиев, Д.В.Подлужный, М.Ю.Федянин и др.//Нестандартные подходы к лечению больных метастатическим раком прямой кишки– Онкологическая колопроктология – 2011 – Т. 1 – №3 – с. 55-60.
53. М.В.Гринева//Циторедуктивная хирургия – СПб.: Гиппократ – 2003 – с. 91.
54. И.В. Сагайдак//Хирургическое и комбинированное лечение больных с метастазами рака толстой кишки в печень: автореф. дис. ... докт. мед. наук – М., – 2003 – 48 С.
55. S.A. Curley, F. Izzo., P. Delrio et al.//Radiofrequency ablation of unresectable primary and metastatic hepatic malignancies: results in 123 patients – Ann. Surg. – 1999 – Vol. 230 – P. 1-8.

56. *A.E. Mahfouz, B.Hamm, D. Mathien*//Imaging of metastases to the liver – *Eorop. Radiol.* – 1996 – Vol. 6. – P. 607–14.
57. *F. Meriggi, P. Bertocchi, A. Zaniboni*//Management of potentially resectable colorectal cancer liver metastases – *World. J. Gastrointest. Surg.* – 2013 – Vol. 5(5) – P. 138–45.
58. *G. Onik, B. Rubinsky, R. Zemel et al.*//Ultrasound-guided hepatic cryosurgery in the treatment of metastatic colon carcinoma. Preliminary results – *Cancer* – 1991 – Vol. 67 – P. 901–7.
59. *L. Solbiati, S.N.Goldberg, T.Ierace et al.*//Hepatic metastases: percutaneous radio-frequency ablation with cooled-tip electrodes – *Radiology* – 1997 – Vol. 205 – P. 367–73.
60. *И.М. Ройм*//Основы иммунологии – М.: Мир – 1991 – 262 С.
61. *И.А.Дизер, Е.С.Смолянинов, В.И.Тихонов и др.*//Субпопуляция Т-лимфоцитов у больных раком желудка – *Вопросы онкологии* – 1991 – Т. 37 – №7-8 – с. 800–5.
62. *G. Grinis, P. Targonsky, M. Shawwn et al.*//Cytoreductive surgery impedes metastasis and enhances the immune response: a preliminary report. – *J. Surg. Oncol.* – 1991 – Vol. 48 – с. 122–6.
63. *А.Э. Медведев, ББ. Фукс., К. Юрианс и др.*//Исследования действия иммуносупрессивных факторов опухолевых клеток на выработку цитокинов лимфоцитами и макрофагами и на иммунную активность интерлейкина-2 – *Бюл. Экспер. Биол.* – 1991 – Т. III – №5 – с. 523–5.
64. *S. Murakami, A. Satomi, K. Ishida*//Serum soluble interleukin-2 receptor in colorectal cancer – *Acta Oncol.* – 1994 – Vol. 33. – P. 19-21.
65. *E. Delva, Y. Camus, B. Nordlinger et al.*//Vascular occlusions for liver resections: operative management and tolerance to hepatic ischemia – *Ann. Surg.* – 1989 – Vol. 209 – P. 211–8.
66. *T. Nagao, S. Inove, T. Mizuta*//One hundred hepatic resections – *Ann. Surg.* – 1985 – Vol. 202 – P. 42–9.
67. *K. Takenaka, T. Kanematsu, K. Fukuzawa*//Can hepatic failure after surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients be prevented? – *World J. Surg.* – 1990 – Vol. 14 – P. 123–7.
68. *Y. Fong, L.H. Blumgart, A.M. Cohen*//Surgical treatment of colorectal metastases to the liver – *C.A. Cancer J. Clin.* – 1995. – Vol. 45 – P. 50-62.
69. *N. Petrelli, B. Gupta, M. Piedmonte*//Morbidity and survival of liver resection for colorectal adenocarcinoma – *Diseases of the Colon and Rectum* – 1991 – Vol. 34 – P. 899-904.
70. *S. Rossi, E. Buscarini, F. Garbagnati et al.*//Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode – *A.J.R.* – 1998 – Vol. 170 – P. 1015–22.
71. *J.K. Seifert, T.C. Bottger, T.F. Weigel et al.*//Prognostic factors following liver resection for metastases from colorectal cancer – *Hepatogastroenterology* – 2000 – Vol. 47 – №31 – P. 239–46.
72. *M.T. Seymour*//Colorectal cancer: treatment of advanced disease – *Cancer treatment reviews* – 1998 – Vol. 24 – P. 119–31.
73. *В.А. Вишневецкий, М.Г. Ефанов, Р.З. Икрамов и др.*//Сравнение радикальности сегментарных и обширных резекций печени при метастатическом колоректальном раке печени – *Материалы пленума. «Метастатический рак печени»*. Сургут, 2010 – С. 32–3.
74. *Ю.И. Патютко, И.В. Сагайдак*//Современные подходы к лечению при метастатическом поражении печени у больных колоректальным раком – *Новое в терапии колоректального рака* – М., 2001 – с. 49-52.
75. *И.А. Савина, В.М. Моисеенко, С.В. Васильев и др.*//Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операций различного объема – *Вопросы онкологии.* – 2003. – Т. 49 – №3 – с. 340–5.
76. *В.Б. Александров, Б.С. Сухов, К.Р. Александров и др.*//Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в печень 2001: V Российская онкологическая конференция – М., 2001 – с. 23–4.
77. *L. Gennari, R. Doci, F. Bozzetti et al.*//Proposal for a clinical classification of liver metastases – *Tumori* – 1982 – Vol. 68. – P. 443–9.
78. *L.A. Lambert, T.A. Colacchio, R.J. Earth*//Interval hepatic resection of Colorectal metastases improves patient selection – *Curr. Surg.* – 2000 – Vol. 57 – P. 504.
79. *R.M. Goldberg*//Advances in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer – *The Oncologist* – 2005 – 10 (suppl 3) – P. 40–8.
80. *С.С. Ибрагимов*//Хирургическое и комбинированное лечение метастатического рака печени: автореф. дисс. на соискание степени ... докт. мед. наук – М., 1990 – 38 С.
81. *E. De Santibanes, F.B. Lassale, L. McConnack et al.*//Simultaneous colorectal and hepatic resections for colorectal cancer: postoperative and long-term outcomes – *J. Am. Coll. Surg.* – 2002 - Vol. 195 – P. 196-202.
82. *S. Lyass, G. Zamir., I. Matot et al.*//Combined colon and hepatic resection for synchronous colorectal liver metastases – *J. Surg. Oncol.* – 2001 – Vol. 78 – P. 17-21.
83. *J.C. Weber, P. Bachellier, E. Oussoultzoglou*//Simultaneous resection of colorectal primary tumour and synchronous liver metastases – *Br. J. Surg.* – 2003 – V. 90 – P. 956-62.
84. *B. Nordlinger, E.Van Cutsem, P.Rougier et al.*//Colorectal Metastases Treatment Group: Does chemotherapy prior to liver resection increase the potential for cure in patients with metastatic colorectal cancer? A report from the European Colorectal Metastases Treatment Group – *Eur. J. Cancer* – 2007 – Vol. 43 (14) – P. 2037–45.
85. *Ю.И. Воробьев*//Лучевая терапия с паллиативной целью – *Медицинская радиология* – 1993 – №10 – с. 32–5.
86. *Y. Fong, J. Fortner, R.L. Sun et al.*//Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases – *Ann. Surg.* – 1999 – V. 230 (3). – P. 309–18, discussion 318-321.
87. *J. Scheele, R. Stang, A. Altendorf-Hofmann et al.*//Resection of colorectal liver metastases – *World. J. Surg.* – 1995 – Vol. 19 (1) – P. 59–71.

Ибраев М.А

КАРДИОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РАК: ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ, ПРИНЦИПЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА

Ибраев Максат Асанович, научный сотрудник в торакальном отделении

Адрес для переписки: РФ, Москва 115448 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБНУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Ибраев Максат Асанович; E-mail: maibraev@gmail.com

В работе представлены данные современной литературы, касающиеся особенностей лимфогенного метастазирования, принципов хирургического лечения и факторов прогноза у больных кардио- и гастроэзофагеальным раком.

Ключевые слова: гастроэзофагеальный; кардиоэзофагеальный рак; хирургическое лечение.

Введение

Кардиоэзофагеальный рак (или рак пищеводно-желудочного перехода), согласно TNM-классификации UICC (7 редакция, 2009) – группа эпителиальных злокачественных опухолей, эпицентр которых располагается в пределах 5 см от зубчатой линии. Опухоли с эпицентром дистальнее 5 см от Z-линии мы относим к ГЭР, проксимальнее 5 см – к раку пищевода [3; 8].

Определение типа КЭР основано на общепринятой классификации J.R. Siewert (1998). В ее основу заложен топографо-анатомический и гистологический принципы: опухоль локализована в зоне кардиоэзофагеального перехода и представлена аденокарциномой.

- Тип I – эпицентр опухоли располагается на 1-5 см выше линии пищеводно-желудочного перехода (аденокарцинома нижнегрудного отдела пищевода). Этот тип опухоли исключен из исследования, поскольку рассматривается как рак пищевода.
- Тип II – эпицентр опухоли располагается на 1 см выше и на 2 см ниже линии пищеводно-желудочного перехода.
- Тип III – эпицентр опухоли располагается на 2-5 см ниже линии пищеводно-желудочного перехода.

КЭР относят к отдельной нозологической форме [3; 8], поскольку:

1. Характеризуется, в отличие от рака нижележащих отделов желудка, более высоким распространением на пищевод.
2. Метастазирует не только в абдоминальные, но и в медиастинальные лимфоузлы.
3. Прогностически более неблагоприятен прогноз, чем изолированные опухолевые поражения пищевода или желудка.
4. Некоторые авторы считают, что отдаленные результаты лечения КЭР ближе к таковым при раке пищевода, чем при раке желудка [35; 71].

С 2009 г. используется 7 издание TNM-классификации [72]. По сравнению с предыдущим из-

данием, КЭР стал стадироваться как рак пищевода, при котором медиастинальные лимфоузлы считаются регионарными. Суть этих изменений обусловлена признанием необходимости выполнения медиастинальной лимфодиссекции у больных КЭР.

Особенности лимфогенного метастазирования

В 1989 г. Aikou T. et al. провели радиоизотопное исследование путей лимфооттока при раке кардиального отдела желудка у 93 больных, где показали, что основной вектор направлен к паракардиальной зоне, лимфоузлам малой кривизны и чревного ствола [12]. Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство с морфологическим изучением всех групп лимфоузлов. Общая частота метастазирования в лимфоузлы составила 63 %. Авторы показали, что нижние медиастинальные лимфоузлы поражаются в 10 % случаев. Метастазы в левых паракардиальных лимфоузлах были обнаружены в 37 %, в правых – в 46 %, по ходу малой кривизны желудка и левой желудочной артерии в 37 и 21 %, соответственно. Следует также отметить, что метастазы в парааортальных лимфоузлах группы №16a2L были обнаружены чаще, чем в медиастинальных – в 29 % случаев. По данным РОНЦ [8] это обусловлено наличием прямого пути метастазирования рака проксимального отдела желудка в группу лимфоузлов 16a2L (частота поражения составила 31,6 %) через лимфатические пути по ходу левой нижней диафрагмальной артерии, в связи с чем диссекция в зоне ворот левого надпочечника является необходимым элементом радикальной операции. По данным Yamashita H. et al. (2011) и Hosokawa Y. et al. (2012) рецидивы в этой области реализуются в 15 % случаев [32; 83].

Наиболее часто метастазирование КЭР II и III типов направлено в лимфоузлы паракардиальной области, малой кривизны, по ходу левой желудочной артерии и чревного ствола. Из медиастинальных чаще поражаются нижние параэзофагеальные. Лимфоузлы бифуркации трахеи поражаются в 1-3 % случаев [43; 70]. Leers J. et al. (2009) в 8 % наблюдали наличие метастазов только в лимфоузлах нижнего средостения без поражения абдоминальных [43]. Частота метастазирования КЭР представлена в табл. 1.

Таблица 1

Частота метастазирования КЭР II/III типа

Авторы	Группы лимфоузлов									
	Абдоминальные (%)						Медиастинальные (%)			
	1	2	3	4	7	9	110	111	112	107
[70]	63,0/52,0	57,0/49,0	66,0/85,0	14,0/33,0	25,0/39,0		11,0/5,0			1,0/1,0
[26]	13,7/10,6	17,6/16,1	47,1/42,8	9,8/19,5	17,6/15,6	0/3,3	2,0/0	2,0/0,6	–	
[32]	42,1/58,1	20,6/24,2	23,4/43,5	3,2/10,9	22,4/14,5	13,3/8,6	21,3/12,5			

Таблица 2

Частота метастазирования в медиастинальные узлы в зависимости от уровня поражения пищевода [8]

Сегмент пищевода	Число больных	Частота метастазирования в медиастинальные лимфоузлы	
		n	%
Абдоминальный	326	20	6,1
Наддиафрагмальный	188	24	12,8
Ретроперикардиальный	42	18	42,9
Всего	556	62	11,2

По данным РОНЦ [8] частота метастазирования в медиастинальные лимфоузлы КЭР II типа составляет 10,6 %, III – 9,2 % ($p>0,05$), в абдоминальные лимфоузлы – 62,4 и 81,2 % соответственно ($p<0,001$).

Частота метастазирования в медиастинальные лимфоузлы зависит от уровня перехода опухоли на пищевод и глубины инвазии его стенки. Представленные Aikou T. et al. (2001 и 2003) данные свидетельствуют о том, что метастазирование в лимфоузлы средостения начинается при поражении 2 и более см пищевода [13; 14]. Так же считают Yonemura Y. et al. (1995) и Hosokawa Y. et al. (2012) ($p<0,001$) [32; 87]. По мнению Bozzetti F. et al. (2000) метастазирование в лимфоузлы средостения начинается при поражении более 3 см пищевода и инвазии всей толщи его стенки [17].

В исследовании Kodama I. et al. (1998) при высоте поражения пищевода от 1 до 2 см частота метастазирования в медиастинальные лимфоузлы составила 9 %, при поражении более 4 см – до 52,9 % случаев [41]. В исследовании Nunobe S. et al. (2008) частота метастазирования в медиастинальные лимфоузлы при переходе на пищевод до 0,9 см составила 0 %, 1,0-1,9 см – 2,2 %, 2,0-2,9 см – 17,8 %, 3,0-3,9 см – 21,7 % [56].

По данным РОНЦ [8] из 556 больных раком желудка с переходом на пищевод у 11,2 % ($n=62$) обнаружены метастазы в лимфоузлах средостения. Чем выше уровень поражения пищевода, тем чаще обнаруживались медиастинальные метастазы ($p<0,001$). Зависимость этих показателей представлена в табл. 2.

При переходе на абдоминальный сегмент поражались только наддиафрагмальные лимфоузлы, на наддиафрагмальный сегмент в большинстве случаев (97,3 %) – только наддиафрагмальные и нижние параэзофагеальные узлы, а при распространении на ретроперикардиальный сегмент – все группы нижних медиастинальных лимфоузлов, включая бифуркационные в 21,4 % случаев ($p<0,001$).

При КЭР II типа опухолевая инфильтрация абдоминального сегмента пищевода выявлена у 73 %, наддиафрагмального – у 27 %, при III типе – у 77,3 и у 22,7 % соответственно ($p>0,05$).

Данные РОНЦ [8] показали, что объем поражения желудка не оказывает влияния на частоту метастазирования в медиастинальные лимфатические узлы: при раке кардии с переходом на пищевод этот показатель составил 12,7 %, раке субкардии с переходом на пищевод – 11,3 %, ГЭР – 12,1 % ($p>0,05$).

В отличие от медиастинальных, частота поражения интраабдоминальных узлов увеличивается пропорционально увеличению объема поражения желудка ($p<0,01$) и в значительной степени [8; 28]. При раке верхней трети желудка общая частота метастазирования составила 66,7 %, проксимального отдела и тела желудка – 78,1 %, тотальном поражении желудка – 92,6 % [8].

Принципы хирургического лечения и факторы прогноза

Выбор оперативного доступа у больных раком желудка с переходом на пищевод до настоящего времени является причиной принципиальных разногласий среди хирургов [3; 7; 8; 9; 34; 65; 76]. Проблема включает следующие ключевые аспекты: целесообразность, возможность и условия выполнения адекватной медиастинальной лимфодиссекции [36; 51; 76; 87], онкологически безопасный уровень резекции пищевода [3; 25; 57; 73; 80; 86; 87], метод его пластического замещения и технику формирования высокого внутригрудного соустья [3; 8; 76]. Наиболее адекватно отвечающим этим задачам до недавнего времени считался левосторонний абдомино-торакальный доступ по Ohsawa-Garlock.

Левосторонний комбинированный косой абдомино-торакальный доступ (по Ohsawa-Garlock), так же, как и сочетанный, включающий последовательную срединную лапаротомию и левостороннюю торакотомия, позволяет выполнить полноценный абдоминальный этап операции, но мобилизовать пищевод «на глаз» возможно только до уровня дуги аорты.

Кроме того, лимфодиссекция при этом доступе ограничена только зоной нижнего средостения. С точки зрения онкологической адекватности такой объем вмешательства в средостении является «идеальным» для большинства больных КЭР и ГЭР. При синхронном раке пищевода, по мнению Давыдова М.И. и соавт. [3], операция из левостороннего торакального доступа может быть оправдана при врастании опухоли в аорту на уровне диафрагмы и левое легкое, т.е. когда операция носит почти всегда паллиативный характер. В таких ситуациях этап мобилизации может быть выполнен безопаснее, чем при правосторонней торакотомии, а анастомоз сформирован выше дуги аорты.

Однако трансторакальный доступ травматичен, продолжителен по времени и сопровождается высокой частотой осложнений [65]. У части больных раком желудка с переходом на пищевод этот доступ увеличивает риск интра- и послеоперационных осложнений значительно, а у некоторых вообще нежелателен. Прежде всего, у больных старческого возраста, у пациентов с низкими резервами дыхания, у больных с облитерацией плевральной полости [3; 8; 23; 34; 65].

В 2006 г. в Японии было завершено мультицентровое проспективное рандомизированное исследование (JCOG 9502), предпринятое с целью сравнительной оценки левостороннего абдомино-торакального и абдомино-медиастинального доступов при раке кардиального и субкардиального отделов желудка [65]. Абдомино-торакальный доступ применен у 85, абдомино-медиастинальный — у 82 больных. Проведен анализ общей и безрецидивной выживаемости, частоты послеоперационных осложнений и летальности, нарушений функции внешнего дыхания. В первой группе от осложнений умерли 3 больных, во второй летальных исходов не было ($p=0,25$). Частота осложнений также была выше в первой группе и составила 49 против 34 % во второй ($p=0,06$), а пневмония выявлена в 13 и 4 % соответственно ($p=0,05$). Общая 5-летняя выживаемость составила 37,9 и 52,3 % соответственно ($p=0,15$). Авторы пришли к заключению, что левосторонний абдомино-торакальный доступ не улучшает показателей выживаемости больных по сравнению с абдомино-медиастинальным, но увеличивает послеоперационную летальность, поэтому его применение при лечении рака желудка этой локализации должно быть ограничено.

Доступ по I. Lewis. Оппоненты абдомино-цервикальных вмешательств придерживаются точки зрения, что в случае высокой резекции пищевода комбинированный лапаротомный и правосторонний торакальный доступ, предложенный I. Lewis в 1946 году имеет значительные преимущества [1; 4; 6]. Если его травматичность по сравнению с абдомино-цервикальным еще продолжают обсуждать, выгоды с точки зрения визуального контроля, полноты лимфодиссекции и удобств в случае возникновения «аварийных» ситуаций при работе в грудной полости не ставятся под сомнение. Доступ позволяет мобилизовать «en bloc» и

резецировать грудной отдел пищевода на всем его протяжении, выполнить визуально контролируруемую билатеральную медиастинальную лимфодиссекцию и сформировать пищеводное соустье на уровне верхней грудной апертуры.

Доступ по Kirshner-Nakayama. Формировать пищеводные анастомозы на шее предпочитают не только сторонники абдомино-цервикального доступа, но и хирурги, мобилизующие пищевод из торакотомии. Многие онкологи используют именно этот вариант доступа, в основном, из-за опасения несостоятельности швов внутригрудного соустья. Между тем, в некоторых работах показано, что уровень резекции пищевода в куполе правой плевральной полости является адекватным даже при раке пищевода с проксимальной границей на уровне аортального сегмента [2; 5]. По данным С.Н. Нерета [5] предельно высокий уровень внутригрудного пищеводного соустья составляет $23,6 \pm 2,0$ см от резцов, а шейного — $20,4 \pm 2,0$ см. Таким образом, разница составляет 3-4 см. Однако на практике при формировании шейных анастомозов часто остается даже более длинный фрагмент пищевода, чем при создании анастомоза в куполе плевральной полости. Абсолютным показанием к правостороннему трансторакальному доступу является синхронный рак желудка и пищевода [3].

Что касается результатов долгосрочной выживаемости, то Koufujii K. et al. (2005), Xiao W. et al. (2012) считают, что лучшие показатели получены при использовании именно левостороннего абдомино-торакального доступа [42; 81]. Напротив, Sasako M. et al. (2006), Siewert J. et al. (2006), Carboni F. et al. (2009), Hasegawa S. et al. (2009), Kakeji Y. et al. (2012), Matsuda T. et al. (2014) рекомендуют при КЭР II и III типов абдомино-медиастинальный доступ, поскольку трансторакальный, по их мнению, не сопровождается улучшением показателей выживаемости [20; 28; 40; 52; 65; 70].

По данным Kajiya Y. et al. (1997) при наличии метастазов в медиастинальных лимфоузлах 5-летняя выживаемость составила 16 %, Hosokawa Y. et al. (2012) — 17,6 % [32; 39]. Nakamura T. et al. (2002) в группе из 41 пациента КЭР II типа с метастазами в нижних параэзофагеальных лимфатических узлах получили 6 % 5-летней выживаемости [55].

По мнению Cai J. et al. (2000), Mueller J. et al. (2000), Schurr P. et al. (2000) определять показания к медиастинальной диссекции только на основании макроскопических признаков поражения узлов нельзя, поскольку микрометастазы играют важную роль в прогнозе заболевания [19; 54; 68]. Микрометастазы в лимфоузлах больных КЭР обладают сильным злокачественным потенциалом и могут приводить к рецидиву даже при отсутствии метастазов в лимфатических узлах, оцененных обычным гистологическим исследованием. Их следует рассматривать, как истинные метастазы, играющие роль в прогнозе заболевания. Выполнение лимфодиссекции по обе стороны диафрагмы, по мнению этих авторов, является необходимым.

По данным РОНЦ [8] частота интраабдоминальных рецидивов в структуре прогрессирования рака желудка с переходом на пищевод является подавляющей – 97,7 % (260 из 266). Удельный вес рецидивов в медиастинальных узлах составил 6,0 % (16 из 266). Различия достоверны ($p < 0,001$).

По мнению большинства авторов при КЭР чаще возникает системный рецидив заболевания [32; 37; 43; 52; 64; 79]. В исследовании Matsuda T. et al. (2014) медиастиальный рецидив возник у 4,4 % [52]. Hosokawa Y. et al. (2012) диагностировали рецидив опухоли в 87,5 % (у 14 из 16 пациентов), медиастиального рецидива не было ни у кого [32].

Существует прямая зависимость между уровнем поражения пищевода и выживаемостью. По данным РОНЦ [8] при инфильтрации наддиафрагмального сегмента показатели общей и безрецидивной выживаемости оказались достоверно ниже ($p < 0,05$), чем при поражении только абдоминального сегмента, а при поражении ретроперикардального сегмента – самыми плохими ($p < 0,001$). При поражении абдоминального сегмента пищевода общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составили $42,6 \pm 9,1$ и $40,4 \pm 9,3$ %, надиафрагмального – $36,4 \pm 10,1$ и $32,8 \pm 10,4$ %, ретроперикардального – $19,4 \pm 10,2$ и $14,3 \pm 10,5$ % соответственно.

Различия 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при КЭР II и III типов оказались также существенными ($p < 0,01$): 48,3 и 46,9 % против 36,9 и 30,8 % соответственно. Результаты общей и безрецидивной 5-летней выживаемости при ГЭР значительно хуже, чем при КЭР и составили 19,1 и 14,5 % соответственно [8].

В исследовании Fang W. et al. (2009) при КЭР II типа 5-летняя выживаемость составила 59,6 %, III – 63,5 % [26], Hosokawa Y. et al. (2012) – 51,8 и 62,6 % [32], Zhang H. et al. (2013) – 29 и 23 % соответственно [87]. Хорошие отдаленные результаты хирургического лечения КЭР в азиатских странах японские исследователи связывают с систематической лимфодиссекцией D2 [32].

Существует еще одна, весьма распространенная, точка зрения относительно доступа при раке желудка с распространением на пищевод. Она предполагает, что формирование пищевода анастомоза высоко в средостении технически нецелесообразно и опасно, и, что внеплевральная экстирпация пищевода с анастомозом на шее является более предпочтительной [9; 15; 18; 33]. Действительно, абдомино-цервикальный доступ позволяет выполнить максимально высокую резекцию пищевода и не требует проведения однолегочной вентилиции. Однако, выбранный вариант пластики (как правило, узким стеблем из большой кривизны пораженного опухолью желудка) ставит под сомнение радикальность операции, а попытки использования длинных сегментов толстой или тонкой кишки после гастрэктомии неизбежно приводят к увеличению послеоперационных осложнений. Сторонники использования узкого желудочного стебля считают, что он требует меньшего питания [9]. Однако, другие авторы считают, что возникновение

ишемии и, впоследствии, несостоятельности анастомоза при пластике узким желудочным стеблем (шириной 3–4 см) является слишком высоким – 27,6 % (у 15 из 58), против 6,1 % (у 10 из 164) при использовании стебля шириной 5–6 см. Различия достоверны ($p < 0,001$) [47]. Pierie J. et al. (1998) в своем исследовании выполнили ангиографию на трупах в трех группах: 1) после пластики целым желудком; 2) после пластики широким желудочным стеблем; 3) после пластики узким желудочным стеблем [60]. В первых двух группах кровоснабжение было нормальным. В третьей кровоснабжение было нарушено, особенно проксимальной части желудочного стебля. Лучшее кровоснабжение при пластике целым желудком и широким стеблем авторы объясняют сохранением целостности подслизистой кровеносной сети [45; 84].

В исследовании Collard J. et al. (1995) в группе больных с узким желудочным стеблем стеноз анастомоза возник у 22,3 % лиц, с целым желудком – у 6 % ($p = 0,0008$), среднее число эндоскопических дилатаций составило 5 и 2,3 ($p = 0,01$), наружный свищ возник у 7,9 и у 1 % соответственно ($p = 0,02$) [23].

Кроме того, экстирпация пищевода сама по себе очень травматичная операция [21], а пищеводные соустья на шее, что общеизвестно, проигрывают внутригрудным по всем параметрам и имеют лишь одно достоинство – их несостоятельность редко сопровождается медиастинитом и эмпиемой плевры и, как правило, не требует повторных хирургических вмешательств [9; 10; 24; 44; 75]. Некоторыми авторами указывается, что формирование анастомоза на шее приводит к дополнительному риску возникновения ишемии желудочного стебля [30; 62].

Наконец, выделение трахеального сегмента пищевода из абдомино-цервикального доступа выполняется вслепую, что идет вразрез с онкологическими стандартами и сопровождается в ряде случаев ранением сосудов и трахеи, что требует в большинстве случаев торакотомии [31; 58; 59; 63; 77]. Кроме того, многочисленные исследования, проведенные на большом клиническом материале, показали, что при КЭР выполнение эзофагэктомии не дает преимуществ в плане выживаемости по сравнению с резекцией пищевода в его нижней или средней трети [67; 69].

Однако, даже среди сторонников трансторакального доступа есть мнение, что у больных запущенным раком желудка с распространением на пищевод торакотомия действительно не добавляет радикализма, ибо прогноз часто «заложен в животе» [3; 8]. Абдомино-медиастиальный доступ у таких пациентов, как и при выполнении заведомо паллиативных вмешательств (R2) является оптимальным [8]. Доступ позволяет также сформировать анастомоз достаточно высоко, однако, тракция сердца при этом нередко сопровождается аритмией и значительным снижением сердечного выброса.

Закончить операцию из абдомино-медиастиального доступа могут препятствовать конституцио-

нальные и анатомические особенности пациентов, недооценка уровня поражения пищевода до операции. Наконец, абдомино-медиастинальный доступ представляет более сложные условия формирования ручного анастомоза, чем стандартные чрезбрюшинные или чрезплевральные операции. Нередко это приводит к необходимости выполнения второго этапа операции – торакотомии, чтобы в более комфортных условиях и на онкологически безопасном уровне сформировать пищеводное соустье.

Преодолевая этот недостаток, некоторые хирурги предлагают при абдомино-медиастинальном доступе использовать современные сшивающие аппараты, позволяющие формировать высоко в средостении пищеводные анастомозы [8; 27; 29; 53]. Достоинством механического шва является относительная простота формирования соустья. Luechakietisak P. et al. (2008), Xu Q. et al. (2011), Price T. et al. (2013), Wang W. et al. (2013) считают, что он не уступает ручному в надежности [46; 61; 78; 82].

В некоторых исследованиях [61; 78; 82] показано, что аппаратный анастомоз чаще, чем ручной приводит к формированию стриктур – 19,1-33,3 % ($p < 0,001$).

Markar S. et al. (2011) провели мета-анализ 9 рандомизированных исследований, сравнивающих ручные и механические анастомозы [50]. Достоверных различий в частоте возникновения несостоятельности выявлено не было. Однако, при аппаратном соединении чаще возникали стриктуры ($p=0,02$). Это подтверждают и другие авторы. Ma R. et al. (2010) в рандомизированном исследовании получили 1 несостоятельность при ручном внутригрудном шве ($n=52$) и 1 – при использовании циркулярного степлера ($n=47$). Частота стриктур составила 9,6 (у 5 из 52) и 19,1 % (у 9 из 47) соответственно ($p=0,005$) [48].

Другие исследователи, напротив, отмечают уменьшение частоты несостоятельности пищеводного анастомоза при применении циркулярных степлеров. Так, в исследовании Cayi R. et al. (2012) частота несостоятельности и стриктур анастомозов на шее при ручном шве составила 14,4 % (у 18 из 125) и 8,8 % (у 11 из 125), при использовании циркулярного степлера – 2,9 % (у 3 из 102) и 3,9 % (у 4 из 102), различия достоверны ($p < 0,01$) [21]. Blackmon S. et al. (2007) не получили достоверных различий в частоте несостоятельности между ручным и механическим внутригрудными пищеводными анастомозами – по 4,3 % ($p=0,78$), а стриктуры чаще возникли при ручном шве и составили 34,3 % против 8,7 % ($p=0,04$) [16].

Sauvanet A. et al. (2005) в исследовании, основанном на анализе операций у 1192 больных КЭР, при многофакторном анализе показали, что на частоту несостоятельности пищеводного соустья влияют высокая степень риска по шкале ASA III-IV ($p=0,037$) и формирование ручного шва ($p=0,012$) [67].

Urschel J. et al. [74] на основании мета-анализа 5 рандомизированных исследований, сравнивающих аппаратные и ручные пищеводные анастомозы, как и группа Luechakietisak P. [46] не вы-

явили достоверных различий в частоте возникновения несостоятельности и рубцовых стриктур.

Существует два способа введения блока опоры циркулярного степлера в пищевод для формировании соустья: трансхиатально через анастомозируемый отдел (рис. 1А) и трансорально на зонде (рис. 1Б). При первом способе блок опоры аппарата фиксируют при помощи кисетного шва, при втором такой необходимости нет – анастомозируемую часть пищевода предварительно прошивают линейным степлером.



Рис. А–Б. (комментарии в тексте).

При работе высоко в средостении в глубоком и узком операционном поле неизбежно возникают технические сложности, в связи с чем некоторые хирурги используют систему трансорального введения блока опоры циркулярного степлера.

Maas K. et al. (2012) провели сравнительный анализ 8 исследований, в которых изучались непосредственные результаты использования системы OrVil™ и трансхиатального введения блока опоры в пищевод при внутригрудном соединении [49]. Частота несостоятельности составила от 0 до 10 %, стриктур от 0 до 27,5 %. Достоверных различий между используемыми техниками обнаружено не было.

Некоторые исследователи систему трансорального введения блока опоры аппарата используют для получения более высокого отступа от проксимального края опухоли. Yao Z. et al. (2013) при КЭР II типа использовали систему OrVil™, при этом получили достоверно больший отступ от проксимального края опухоли, чем при методике введения блока опоры в пищевод трансхиатально – $2,5 \pm 1,5$ и $1,6 \pm 1,1$ см соответственно ($p < 0,01$) [85]. При использовании системы OrVil™ частота выявления опухолевых клеток в проксимальном крае резекции пищевода при исследовании на замороженном срезе составила 2,2 % (у 1 из 46), частота конверсий – 0 %, а при трансхиатальном введении – 23,1 (у 6 из 26) и 15,4 % (у 4 из 26) соответственно ($p < 0,01$).

По мнению Yonemura Y. et al. (1995) отступ от проксимального края опухоли при Vogtmann I-II должен составлять не менее 2 см, при инфильтративной форме роста – 4 см [87]. По мнению

Okajima K. et al. (1993) для высокодифференцированных опухолей (I-II типа по Vogtmann) отступ должен составлять 2,5 см, для низкодифференцированных или более 5 см для III-IV типа по Vogtmann [57]. Другие исследователи рекомендуют отступ более 2 см [80]; 2,5 см [86]; 5-6 см [25] и 6 см [73]. По нашему мнению, при экзофитных опухолях достаточно отступить 4 см, а при инфильтративных формах роста – 8 см [3; 8].

Заключение

Стратегию хирургического лечения при раке желудка с переходом на пищевод определяют закономерности лимфогенного метастазирования, прогноз, возможности и травматичность оперативных доступов. КЭР III типа ведут себя значительно агрессивнее опухолей типа II (истинного рака кардии) за счет достоверно большей частоты метастазирования в абдоминальные лимфатические узлы и отличаются более высокой частотой рецидивов, особенно в первый год после хирургического лечения. Самая неблагоприятная в прогностическом плане группа – ГЭР. Частота рецидивов крайне высокая и, по образному выражению академика М.И. Давыдова, у этих пациентов прогноз почти на 100 % заложен в животе [8].

При КЭР, независимо от уровня поражения пищевода, трансторакальный доступ с точки зрения онкологической адекватности и удобства оперирования является идеальным и обеспечивает достоверно лучшие результаты безрецидивной выживаемости [8]. Однако, авторы рандомизированного исследования из Японии пришли к выводу, что левосторонний абдомино-торакальный доступ не улучшает показателей выживаемости больных КЭР II и III типов по J. Siewert, но увеличивает частоту послеоперационных осложнений и летальность, поэтому его применение при опухолях этой локализации и переходе опухоли на пищевод менее 3 см должно быть ограничено [65].

При выборе доступа надо рассматривать не только его топографо-анатомические возможности в плане реализации запланированного объема вмешательства, но и особенности хирургической травмы с точки зрения функциональных резервов пациента. У больных старческого возраста и у лиц с низкими вентиляционными резервами предпочтение следует отдавать абдомино-медиастинальному дос-

тупу. При выполнении паллиативных операций у лиц, страдающих раком желудка с распространением на абдоминальный и наддиафрагмальный сегменты пищевода, целесообразность использования абдомино-медиастинального доступа на сегодняшний день сомнений не вызывает. Наличие в анамнезе открытых хирургических вмешательств на левом легком и заболеваниях, сопровождающихся облитерацией плевральной полости, также обязывают хирурга оценить все риски в плане непосредственных и отдаленных результатов каждого из доступов [8].

Формирование пищевода соустья – один из наиболее ответственных моментов, определяющих успех всего лечения. Неуверенность в надежности анастомоза, порой определяет и хирургическую тактику, например, вынесение соустья на шею. Другим важным качеством анастомоза является его функциональность. В хирургии опухолей пищеварительного тракта она подразумевает, прежде всего, антирефлюксные и антистриктурные свойства. Основной причиной, по которой хирурги стремятся вывести пищеводное соустье на шею, является опасение перед несостоятельностью швов внутриплеврального анастомоза – фатального, в большинстве случаев, осложнения. Между тем, частота этого осложнения, как и рубцовых стриктур, значительно выше, а функциональность ниже, чем при внутриплевральном соединении.

Как альтернативный вариант некоторые хирурги используют абдомино-медиастинальный доступ в хирургии рака желудка с переходом на пищевод с применением сшивающих аппаратов, позволяющих формировать пищеводные анастомозы высоко в средостении [8; 27; 29; 53].

По мнению некоторых исследователей, степлеры позволяют формировать анастомозы после резекции 10 см пищевода и более из абдомино-медиастинального доступа [8; 27; 29; 53]. Механический внутригрудной анастомоз является надежным, частота несостоятельности, сопоставима с таковой при ручном шве. Однако, он чаще вызывает образование рубцовых стриктур [46; 61; 78; 82].

Использование системы OrVil™ позволяет получить достоверно больший отступ от проксимального края опухоли, чем при трансхиатальной методике, снизить частоту выявления опухолевых клеток в проксимальном крае резекции пищевода и частоту конверсий ($p < 0,01$) [85].

Литература

1. *Бохян В.Ю.* Внутриплевральная толстокишечная пластика в лечении больных раком пищевода и желудка. – Дисс... на соискание степени канд. мед. наук – М., 2002 – 194 С.
2. *Германов А.Б.* Расширенные и расширенно-комбинированные операции при раке проксимального отдела желудка. – Дисс... на соискание степени доктора медицинских наук. – А.Б. Германов – М., 1998 – 312 С.
3. *Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М.* Энциклопедия хирургии рака желудка – М., Эксмо, 2011 – 536 С.
4. *Давыдов М.М., Туркин И.Н.* Синхронный рак пищевода и желудка. Эпидемиология, клинико-анатомическая характеристика, выбор метода лечения – Вестник РАМН – 2011 – №3 – С. 55-63.

5. *Неред С.Н.* Внутригрудные и шейные пищеводные анастомозы при хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода – Автореферат дисс... на соискание степени кандидата медицинских наук – М., 1988 – С. 35.
6. *Стилиди И.С., Неред С.Н.* Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка – Практическая онкология –2009 –Т. 10. – №1 – С. 20–7.
7. *Тикаев Э.Р.* Современные подходы хирургического лечения рака кардии с переходом на пищевод / Э.Р. Тикаев, М.В. Бурмистров, Р.Ф. Еникеев и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 1 (43). – С. 61-64.
8. Туркин И.Н. Стратегия хирургии рака желудка: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Туркин Игорь Николаевич. – М., 2013. – 391 с.
9. Черноусов, А.Ф. и др. Хирургия пищевода: Руководство для врачей / А.Ф. Черноусов, П.М. Богопольский, Ф.С. Курбанов. – М.: Медицина, 2000. – 352 с.
10. Чернявский, А.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака пищеводно-желудочного перехода / А.А. Чернявский, Н.А. Лавров // Вестн. хирургич. гастроэнтерол. – 2008. – № 2. – С. 13-23.
11. Adams, R.D. Transhiatal stapled esophagojejunostomy without a pursestring suture in patients with previous gastric resection / R.D. Adams, K.B. Allen, K. Millikan // Ann. Thorac.Surg. – 1994. – Vol. 58, N 1. – P. 254-256.
12. Aikou, T. Difference in main lymphatic pathways from the lower esophagus and gastric cardia / T. Aikou, H. Shimazu // Jpn. J. Surg. – 1989. – Vol. 19. – P. 290-295.
13. Aikou, T. Left thoraco-abdominal approach for advanced cardiac cancer / T. Aikou // Dis. Esophag. – San Paolo, 2001. – P. 60-66.
14. Aikou, T. Thoracic or diaphragmatic approach? Selection of mediastinal procedures for cancer at the esophagogastric junction. / T. Aikou, S. Natsugoe // 5th International Gastric Cancer Congress. Rome. — 2003. — P. 223-227.
15. Avella, D. Esophageal extension encountered during transhiatal resection of gastric or gastroesophageal tumors: attaining a negative margin / D. Avella, L. Garcia, B. Hartman et al. // J. Gastrointest. Surg. – 2009. – Vol. 13, N 2. – P. 368-373.
16. Blackmon, S.H. Propensitymatched analysis of three techniques for intrathoracic esophagogastric anastomosis / S.H. Blackmon, A.M. Correa, B. Wynn et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2007. – Vol. 83, N 5. – P. 1805-1813.
17. Bozzetti, F. Surgical treatment of gastric cancer invading the oesophagus / F. Bozzetti, P. Bignami, L. Bertario et al. // Europ. J. Surg. Oncol. – 2000. – Vol. 26. – P. 810-814.
18. Butte, J.M. Combined total gastrectomy, total esophagectomy, and D2 lymph node dissection with transverse colonic interposition for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction / J.M. Butte, E. Waugh, H. Parada et al. // Surg Today. – 2011. – Vol. 41, N 9. – P. 1319-1323.
19. Cai, J. Micrometastasis in lymph nodes of mucosal gastric cancer. / J. Cai, M. Ikeguchi, S. Tsujitani et al. // Gastric. Cancer. – 2000. – Vol. 3. – P. 91-96.
20. Carboni, F. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: the role of abdominal-transhiatal resection / F. Carboni, R. Lorusso, R. Santoro et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 16. – P. 304-310.
21. Cai, R. Comparative analysis of mechanical and manual cervical esophagogastric anastomosis following esophagectomy for esophageal cancer / R. Cai, M. Li, G. Xiong et al. // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2012. – Vol. 32, N 6. – P. 908-909.
22. Cecconello, I. Complications after resection of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction / I. Cecconello, R.A. Sallum, V.N. Felix et al. // 5th International Gastric Cancer Congress. – Rome, 2003. – Abstr. – P. 61.
23. Collard, J. Skeletonizing en bloc esophagectomy for cancer / J. Collard, J. Otte, R. Flasse et al. // Ann. Surg. – 2001. – Vol. 234, N 1. – P. 25-32.
24. Crestanello, J.A. Selective management of intrathoracic anastomotic leak after esophagectomy / J.A. Crestanello, C. Deschamps, S.D. Cassivi et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 129. – P. 254-260.
25. De Manzoni, G. Nodal abdominal spread in adenocarcinoma of the cardia: results of amulticenter prospective study / G. de Manzoni, P. Morgagni, F. Roviello et al. // Gastric Cancer. – 1998. – Vol. 1. – P. 146-151.
26. Fang, W.L. Esophagogastric junction adenocarcinoma according to Siewert classification in Taiwan / W.L. Fang, C.W. Wu, J.H. Chen et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 16, N 12. – P. 3237-3244.

27. Harrison, L.E. Proximal gastric cancer resected via a transabdominal-only approach. Results and comparison to distal adenocarcinoma of the stomach / L.E. Harrison, M.S. Karpeh, M.F. Brennan et al. // *Ann. Surg.* – 1997. – Vol. 225. – P. 678-683.
28. Hasegawa, S. Is adenocarcinoma of the esophagogastric junction different between Japan and western countries? The incidence and clinicopathological features at a Japanese high-volume cancer center / S. Hasegawa, T. Yoshikawa, H. Cho et al. // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P. 95-103.
29. Hirai, T. Clinicopathological results of gastric cancer involving the esophagus and indication of transhiatal esophagectomy / T. Hirai, K. Yoshida, J. Hihara et al. // *3-nd International Gastric Cancer Congress.* – Seoul, 1999. – P. 513- 518.
30. Holscher, A.H. The prevention and management of perioperative complications. Best practice and research / A.H. Holscher, D. Vallbohmer, J. Brabender // *Clin. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 20. – P. 907-923.
31. Horvath, O.P. Complications following esophageal surgery / O.P. Horvath, L. Lukacs, L.Cseke // *Recent Results Cancer Res.* – 2000. – Vol. 155. – P. 161-173.
32. Hosokawa, Y. Clinicopathological features and prognostic factors of adenocarcinoma of the esophagogastric junction according to Siewert classification: experiences at a single institution in Japan / Y. Hosokawa, T. Kinoshita, M. Konishi et al. // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19. – P. 677-683.
33. Huang, H.T. Clinical Outcome of Middle Thoracic Esophageal Cancer with Intrathoracic or Cervical Anastomosis / H.T. Huang, F. Wang, L. Shen et al. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 148. – P. 2532-2538.
34. Hulscher, J.B. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus / J.B. Hulscher, J.W. van Sandick, A.G. de Boer et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, N 21 – P. 1662-1669.
35. Ilias, E.J. Difference in stage, morbidity, mortality and survival between proximal and distal gastric cancer / E.J. Ilias, P. Kassab, O.A. Prado Castro et al. // *J. Brazilian Medical Association.* – 2007. – P. 67.
36. Ito, H. Comparison of Clinicopathological Characteristics in the Patients with Cardiac Cancer with or without Esophagogastric Junctional Invasion: A Single-Center Retrospective Cohort Study. Hindawi Publishing Corporation / H. Ito, H. Inoue, N. Odaka et al. // *Int. J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 32. – P. 2.
37. Ito, H. Clinicopathological characteristics and optimal management for esophagogastric junctional cancer; a single center retrospective cohort study / H. Ito, H. Inoue, N. Odaka et al. // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 32. – P. 2.
38. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese classification of gastric carcinoma: 3rd English edition. – *Gastric. Cancer*, 2011. – Vol. 14. – P. 101-112.
39. Kajiyama, Y. Prognostic factors in adenocarcinoma of the gastric cardia: pathologic stage analysis and multivariate regression analysis / Y. Kajiyama, M. Tsurumaru, H. Udagawa et al. // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol. 15. – P. 2015-2021.
40. Kakeji, Y. Lymph node metastasis from cancer of the esophagogastric junction, and determination of the appropriate nodal dissection / Y. Kakeji, M. Yamamoto, S. Ito et al. // *Surg. Today.* – 2012. – Vol. 42. – P. 351-358.
41. Kodama, I. Lymph node metastasis and lymphadenectomy for carcinoma in the gastric cardia: clinical experience / I. Kodama, K. Kofuji, S. Yano et al. // *Int. Surg.* – 1998. – Vol. 83, N 3. – P. 205-209.
42. Koufuji, K. Surgery and clinicopathological features of gastric adenocarcinoma involving the esophagogastric junction / K. Koufuji, K. Shirouzu, K. Aoyagi et al. // *Kurume Med. J.* – 2005. – Vol. 52, N 3. – P. 73-79.
43. Leers, J.M. Clinical characteristics, biologic behavior, and survival after esophagectomy are similar for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and the distal esophagus / J.M. Leers, S.R. DeMeester, N. Chan et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 138. – P. 594-602.
44. Lerut, T. Anastomotic complications after esophagectomy / T. Lerut, W. Coosemans, G. Decker et al. // *Dig. Surg.* – 2002. – Vol. 19. – P. 92-98.
45. Liebermann-Meffert, D. Vascular anatomy of the gastric tube used for esophageal reconstruction / D. Liebermann-Meffert, R. Meier, J.R. Siewert // *Ann. Thorac. Surg.* – 1992. – Vol. 54. – P. 1110-1115.
46. Luechakitissak, P. Comparison of hand-sewn and stapled in esophagogastric anastomosis after esophageal cancer resection: a prospective randomized study / P. Luechakitissak, S. Kasetsunthorn // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2008. – Vol. 91, N 5. – P. 681-685.

47. Luketich, J.D. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients / J.D. Luketich, M. Alvelo-Rivera, P.O. Buenaventura et al. // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 238, N 4. – P. 486-494.
48. Ma, R.D. Esophagogastrotomy by side-to-side anastomosis in prevention of anastomotic stricture: a randomized clinical trial / R.D. Ma, W.T. Zhang, Q.R. Xu et al. // *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* – 2010. – Vol. 48, N 8. – P. 577-581.
49. Maas, K.W. Minimally invasive intrathoracic anastomosis after Ivor Lewis esophagectomy for cancer: a review of transoral or transthoracic use of staplers / K.W. Maas, S.S. Biere, J.J. Scheepers et al. // *Surg. Endosc.* – 2012. – Vol. 26, N 7. – P. 1795-1802.
50. Markar, S.R. Hand-sewn versus stapled oesophago-gastric anastomosis: systematic review and meta-analysis / S.R. Markar, A. Karthikesalingam, S. Vyas et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol.15, N 5. – P. 876-884.
51. Maruyama, K. Surgical treatment for gastric cancer: the Japanese approach / K. Maruyama, M. Sasako, T. Kinoshita et al. // *Semin Oncol.* – 1996. – Vol. 23, N 3. – P. 360-368.
52. Matsuda, T. Optimal surgical management for esophagogastric junction carcinoma / T. Matsuda, H. Takeuchi, S. Tsuwano et al. // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2014. – Vol. 62, N 9. – P. 560-566.
53. Misumi, A. Transabdominal operation for carcinoma of the gastric cardia: application of pulling-up retractor and EEA stapler / A. Misumi, K. Misumi, K. Harada et al. // *Int Surg.* – 1989. – Vol. 74, N 4. – P. 223-228.
54. Mueller, J.D. Frequency and clinical impact of lymph node micrometastasis and tumor cell microinvolvement in patients with adenocarcinoma of the esophagogastric junction / J.D. Mueller, H.J. Stein, T. Oyang et al. // *Cancer.* – 2000. – Vol. 89. – P. 1874-1882.
55. Nakamura, T. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a summary of responses to a questionnaire on adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction in Japan. / T. Nakamura, H. Ide, R. Eguchi et al. // *Dis. Esophag.* – 2002. – Vol. 15, N 3. – P. 219-225.
56. Nunobe, S. Benefit of mediastinal and para-aortic lymph-node dissection for advanced gastric cancer with esophageal invasion / S. Nunobe, S. Ohyama, H. Sonoo et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 392-395.
57. Okajima, K. Principles of surgical treatment. / K. Okajima, H. Isozaki; eds. M. Nishi, H. Ichikawa, T. Nakajima et al. // *Gastric. Cancer.* – Tokyo: Springer Verlag, 1993. – P. 280-292.
58. Okuyama, M. Hand-sewn cervical anastomosis versus stapled intrathoracic anastomosis after esophagectomy for middle or lower thoracic esophageal cancer: a prospective randomized controlled study / M. Okuyama, S. Motoyama, H. Suzuki et al. // *Surg. Today.* – 2007. – Vol. 37. – P. 947-952.
59. Orringer, M.B. Transhiatal esophagectomy: clinical experience and refinements / M.B. Orringer, B. Marshall, M.D. Iannettoni // *Ann. Surg.* – 1999. – Vol. 230. – P. 392-403.
60. Pierie, J.P. The vascularization of a gastric tube as a substitute for the esophagus is affected by its diameter / J.P. Pierie, P.W. de Graaf, T.J. von Vroonhoven et al. // *Dis. Esophag.* – 1998. – Vol. 11. – P. 231-235.
61. Price, T.N. A comprehensive review of anastomotic technique in 432 esophagectomies / T.N. Price, F.C. Nichols, W.S. Harmsen et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 95, N 4. – P. 1154-1160.
62. Reavis, K.M. The esophageal anastomosis: how improving blood supply affects leak rate / K.M. Reavis // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – Vol. 13. – P. 1558-1560.
63. Ribet, M. Resection for advanced cancer of the thoracic esophagus: cervical or thoracic anastomosis? Late results of a prospective randomized study / M. Ribet, B. Debrueres, H.M. Lecomte // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1992. – Vol. 103. – P. 784-789.
64. Sasako, M. Gastric Cancer Surgical Study Group of JCOG: Final results of a surgical, randomized, controlled trial (JCOG9502): left thoracoabdominal approach (LT) compared with abdominal and transhiatal approach (AT) for cardia or subcardia cancer / M. Sasako, T. Sano, A. Tsuburaya et al. – *Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, January 2010, Abstr.* 3.
65. Sasako, M. Left thoracoabdominal approach versus abdominaltranshiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial / M. Sasako, T. Sano, S. Yamamoto et al. // *Lancet Oncol.* – 2006. – Vol. 7, N 8. – P. 644-651.
66. Sasako, M. Surgical management of gastric cancer: the Japanese experience / M. Sasako // *III Workshop of who-collaborating center for gastric cancer in cooperation with N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, 2003.* – P. 107-122.

67. Sauvanet, A. Mortality and morbidity after resection for adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: predictive factors / A. Sauvanet, C. Mariette, P. Thomas et al. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2005. – Vol. 201. – P. 253-262.
68. Schurr, P.G. Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction / P.G. Schurr, E.F. Yekebas, J.T. Kaifi et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2006. – Vol. 94, N 4. – P. 307-315.
69. Siewert, J.R. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Result of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients / J.R. Siewert, M. Feith, M. Werner // *Ann. Surg.* – 2000. – Vol. 232. – P. 353-361.
70. Siewert, J.R. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction / J.R. Siewert, H.J. Stein, M. Feith // *Scand. J. Surg.* – 2006. – Vol. 95. – P. 260-269.
71. Siewert, J.R. Lymphadenectomy in tumors of the upper gastrointestinal tract. / J.R. Siewert // *Chirurg.* – 1996. – Vol. 67, N 9. – P. 877-888.
72. Sobin, L.H. TNM classification of malignant tumours / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind // 7th. Wiley-Liss, New York, 2010. – 336 p.
73. Suzuki, H. Study on radical operation of the upper part of the advanced gastric cancer with esophageal invasion / H. Suzuki, H. Ide, Y. Kitamura // *Jpn. J. Surg.* – 1990. – Vol. 91. – P. 1211-1214.
74. Urschel, J.D. Handsewn or stapled esophagogastric anastomoses after esophagectomy for cancer: meta-analysis of randomized controlled trials / J.D. Urschel, C.J. Blewett, W.F. Bennett et al. // *Dis. Esophag.* – 2001. – Vol. 14. – P. 212-217.
75. Urschel, J.D. Esophagogastric anastomotic leaks complicating esophagectomy: a review / J.D. Urschel // *Am. J. Surg.* – 1995. – Vol. 169. – P. 634-640.
76. Wakatsuki, K. Characteristics of Gastric Cancer with Esophageal Invasion and Aspects of Surgical Treatment / K. Wakatsuki, T. Takayama, M. Ueno et al. // *World J. Surg.* – 2009. – Vol. 33. – P. 1446-1453.
77. Walther, B.J. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis / B.J. Walther, J. Johansson, F. Johansson et al. // *Ann. Surg.* – 2003. – Vol. 238. – P. 803-812.
78. Wang, W.P. A prospective randomized controlled trial of semi-mechanical versus hand-sewn or circular stapled esophagogastric anastomosis for prevention of anastomotic stricture / W.P. Wang, Q. Gao, K.N. Wang et al. // *World J. Surg.* – 2013. – Vol. 37, N 5. – P. 1043-1050.
79. Wayman, J. The pattern of recurrence of adenocarcinoma of the oesophago-gastric junction / J. Wayman, M.K. Bennett, S.A. Raimes et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86. – P. 1223-1229.
80. Wayman, J. Transhiatal approach to total gastrectomy for adenocarcinoma of the gastric cardia / J. Wayman, S.M. Dresner, S.A. Raimes et al. // *Br. J. Surg.* – 1999. – Vol. 86. – P. 536-540.
81. Xiao, W.G. Characteristics of lymphatic metastasis and surgical approach of adenocarcinoma of the esophagogastric junction / W.G. Xiao, K. Ma, L. Peng et al. // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2012. – Vol. 15, N 9. – P. 897-900.
82. Xu, Q.R. Linear stapled esophagogastric anastomosis is more effective than hand-sewn or circular stapler in prevention of anastomotic stricture: a comparative clinical study / Q.R. Xu, K.N. Wang, W.P. Wang et al. // *J. Gastrointest. Surg.* – 2011. – Vol. 15, N 6. – P. 915-921.
83. Yamashita, H. Optimal extent of lymph node dissection for Siewert type II esophagogastric junction carcinoma / H. Yamashita, H. Katai, S. Morita et al. // *Ann. Surg.* – 2011. – Vol. 254. – P. 274-280.
84. Yamato, T. Esophagoplasty with an autogenous tubed gastric flap / T. Yamato, Y. Hamanaka, S. Hirata et al. // *Am. J. Surg.* – 1979. – Vol. 137. – P. 597-602.
85. Yao, Z.D. Application of transorally inserted anvil (OrVil(TM)) in laparoscopic-assisted radical resection for Siewert type II adenocarcinoma of the esophagogastric junction / Z.D. Yao, H. Yang, M. Cui et al. // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol. 16, N 4. – P. 345-349.
86. Yokota, T. Resection margin in patients with gastric cancer associated with esophageal invasion: clinicopathological study / T. Yokota, K. Sawai, T. Yamaguchi et al. // *J. Surg. Oncol.* – 1993. – Vol. 53. – P. 60-63.
87. Yonemura, Y. Lymph node metastasis and surgical management of gastric cancer invading the esophagus / Y. Yonemura, K. Tsugawa, L. Fonseca et al. // *Hepatogastroenterol.* – 1995. – Vol. 42. – P. 37-42.
88. Zhang, H. Adenocarcinomas of the esophagogastric junction: experiences at a single institution in China / H. Zhang, W. Wang, Y. Cheng et al. // *World J. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol. 13. – P. 11-155.

ДИСКУССИЯ

УДК 618.146(471+571)-084

¹Ю.Г. Паяниди, ²К.И. Жордания, ³М.В. Савостикова, ⁴А.Г. Маргарян**РАК ШЕЙКИ МАТКИ В РОССИИ. ПУТИ ПРОФИЛАКТИКИ**¹д.м.н., с.н.с. отделения гинекологического НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»²д.м.н., профессор, в.н.с. отделения гинекологического НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»³к.м.н., заведующая лабораторией клинической цитологии НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»⁴заведующий поликлиникой ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Адрес для переписки: РФ, 115448 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБУ НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Паяниди Юлия Геннадьевна; **E-mail:** paian-u@yandex.ru

В последнее десятилетие количество больных раком шейки матки во всем мире неуклонно растет. Данные ВОЗ это подтверждает. Более того, эта патология стала затрагивать поколение молодых женщин, находящихся в самом раннем репродуктивном периоде. Подобная информация заставляет врачебное сообщество более пристально взглянуть в проблему и искать новые пути ее решения. С этих позиций перспективными направлениям представляются усовершенствование программы скрининга населения, изучение патогенетической роли папилломавирусной инфекции и наследственности.

Ключевые слова: рак шейки матки, наследственность, плоскоклеточный рак, скрининг

За последнее десятилетие количество больных раком шейки матки во всем мире растет в геометрической прогрессии. И данные ВОЗ это подтверждают: ежегодно в мире выявляется 529,4 тыс. вновь заболевших раком шейки матки (РШМ) и 274,9 тыс. из них умирает [1]. В России в 2010 г. прирост заболеваемости РШМ составил 15,3%, а летальность в течение первого года с момента установления диагноза – 20,9% [1], т.е. от РШМ в течение первого года умирает практически каждая пятая заболевшая женщина! Изменилась и структура заболевания. Средний возраст заболевших РШМ снизился в среднем на 6 лет (с 58 лет до 52 лет в 2010 г.) [1]. При этом необходимо отметить, что РШМ в России стал основной причиной смертности женщин в возрастной группе 30-34 лет, т.е. женщин репродуктивного возраста. Поэтому с сожалением вынуждены отметить, что частота встречаемости РШМ у беременных на сегодняшний день в нашей стране составляет 5% [2].

Такая информация заставляет врачебное сообщество более пристально взглянуть в проблему и искать новые пути ее решения, тем более что, несмотря на возможности современной медицины, остается категория пациенток, которым мы не в силах помочь, поскольку добиться лучших результатов выживаемости только за счет усовершенствования методов лечения в ближайшее время не представляется возможным. Вместе с тем, ни для кого не секрет, что РШМ является одной из немногочисленных нозологических форм злокачественных новообразований, которые могут быть выявлены на ранних стадиях путем проведения популяционного скрининга, ибо это заболевание широко распространено, имеет распознаваемую преคลินิกическую фазу, длительный период развития и, что особенно важно, на сегодняшний день существует надежный скрининг-тест – цитологическое исследование

мазков, взятых с экто- и эндоцервикса. Впервые уникальные возможности цитологического исследования для ранней диагностики РШМ показал Георгиос Папаниколау еще в 40-х годах прошлого столетия. Он предположил, что если с помощью цитологического метода обследовать всех женщин, то можно выявлять РШМ в преคลินิกической фазе, что позволит излечить больных «сберегательными» методами и сократить сроки лечения, сохранить фертильность, снизить случаи инвалидизации и смертности, что имеет еще и большое экономическое значение.

Но клиницисту необходимо, прежде всего, четко понимать, чем же скрининг отличается от ранней диагностики. При ранней диагностике пациент уже предъявляет какие-либо жалобы и по своей инициативе обращается за медицинской помощью. Под скринингом в медицине (англ. screening – просеивание) подразумевают метод активного выявления лиц с какой-либо патологией или факторами риска ее развития, основанный на применении специальных диагностических исследований, включая тестирование, в процессе массового обследования населения или его отдельных контингентов [3].

Впервые цитологический скрининг РШМ стал проводиться в канадской провинции Британская Колумбия с 1949 г. Затем программы скрининга РШМ начали реализовываться в других странах мира – в США, Китае, Японии, Финляндии и т.п. [4]. Сначала введения скрининговых программ накоплен большой опыт. Критериями оценки эффективности скрининга являются снижение показателей заболеваемости и, особенно, смертности от РШМ, а также изменение структуры заболеваемости за счет увеличения количества ранних стадий рака и уменьшения запущенных форм [4]. В нашей стране цитологический метод исследования при

массовых профилактических гинекологических осмотрах стали применять с 1964 г., а с 1977 г. на основании приказа Минздрава СССР № 1253 от 30.12.1976 г. была создана сеть централизованных цитологических лабораторий (ЦЦЛ) [4]. Однако с развалом «советской» системы диспансеризации, последовавшим за распадом СССР в 1991 г., практически полностью прекратила существование созданная повсеместно сеть смотровых кабинетов, осуществлявших цитологический скрининг почти всего женского населения страны. На сегодняшний день в России нет четкой программы организованного цитологического скрининга РШМ. Приказами Министерства здравоохранения регламентированы лишь общие положения о целесообразности проведения ежегодных профилактических осмотров женщин. Профилактическое обследование должно носить массовый поточный характер, и только в этом случае можно существенно повысить раннюю выявляемость патологии шейки матки и улучшить результаты лечения.

Эффективность скрининга зависит от уровня охвата женского населения, возраста женщин, межскринингового интервала [5]. В большинстве цивилизованных стран скринингу подвержено от 75 до 90% женского населения. При этом вероятность выявления инвазивного РШМ у женщин снижается примерно в 5 раз [4].

До сих пор остается открытым вопрос о периодичности проведения скрининга, в связи с тем, что в разных странах приняты различные межскрининговые интервалы. В идеале скринингу РШМ рекомендуют подвергать женщин в возрасте 25-65 лет ежегодно первые 2 года, а затем при отрицательных результатах – каждые 3 года (ВОЗ) [4]. Однако нам кажется целесообразным оговаривать возраст начала проведения скрининга для каждой страны отдельно с учетом среднего возраста полового дебюта, этнического происхождения, придерживаемой религии, менталитета обследуемых.

Эффективность скрининга подтверждена длительными наблюдениями за популяциями Скандинавских стран. За 40 лет, в течение которых проводились скрининговые программы, отмечено снижение уровня смертности от этого заболевания в Исландии на 80% и в Финляндии на 50%. В этих странах благодаря массовому скринингу женского населения частота запущенных форм РШМ не превышает 4%- яркий пример для подражания.

Для наглядности отметим, что пятилетняя выживаемость больных начальным РШМ составляет 88%, а при распространенных формах (III и IV ст.), несмотря на проводимые современные комбинированные и комплексные методы терапии, выживаемость едва достигает 13% [1]. При этом лечение больных раком шейки матки только I стадии в развитых странах обходится примерно в 19 млрд \$ ежегодно. Стоимость программы цитологического скрининга составляет 60 тыс \$, что значительно меньше за один сохраненный год жизни. Стоимость программы цитологического скрининга и исследо-

вания на HPV – 81000 \$ за один сохраненный год жизни [4].

Скрининг РШМ предусматривает 3 этапа:

- I этап (популяционный скрининг) – деление на подгруппы здоров/болен на основании визуальных осмотров;
- II этап (диагностический скрининг) – деление на подгруппы по степени онкологического риска на основании данных дообследования: фоновые заболевания, предрак, рак;
- III этап – формирование групп диспансерного наблюдения для мониторинга и коррекции по нозологическому принципу.

Скринингу не подлежат женщины, у которых уже выявлены заболевания женских половых органов, и они состоят на учете у врача-гинеколога или онкогинеколога.

Весьма важным фактором эффективности скрининга РШМ является чувствительность цитологического исследования. Она составляет от 60 до 85% [5]. Качество цитологической диагностики зависит от многих причин: получения материала, фиксации и окрашивания, методики просмотра материала, опыта цитолога и правильности интерпретации, правильной формулировки диагноза, использования дополнительных, современных методов исследования. В настоящее время традиционное цитологическое исследование ассоциируется с высоким уровнем ложноотрицательных и ложноположительных результатов. [6; 7]. В большинстве наблюдений причина ложноотрицательных цитологических ответов обусловлена не качественным забором материала для исследования. Это и недостаточное количество эпителиально-клеточного материала в мазке, неравномерное распределение биологического материала на стекле, неполное прокрашивание клеточного материала, связанное с его многослойностью (толстый мазок), большое содержание слизи, элементов воспаления и периферической крови, высокая частота артефактов по причине высыхания препарата после взятия мазка (отсутствие влажной фиксации).

Попытки избежать подобных ошибок привели к разработке новых технологий приготовления цитопрепаратов, нацеленных на улучшение качества и информативности мазков, на повышение чувствительности исследований и улучшение продуктивности цитологических лабораторий.

Впервые жидкостная технология приготовления цитологических препаратов с использованием специальных консервирующих, транспортных сред предложена в 1996 году в США (ThinPrep, AutoCyte Prep, NOVAPrep; рис. 1).

Суть метода заключается в том, что клеточный материал, полученный с шейки матки посредством щеточки или шпателя, не переносится на стекло, а смывается в подготовленный стабилизирующий раствор и отправляется в лабораторию, где при помощи специального оборудования происходит приготовление стандартного цитологического

препарата высокого качества из присланной суспензии клеток. Равномерное распределение материала на предметном стекле снижает количество ложноотрицательных результатов цитологического исследования. Высококачественный тонкослойный «мазок» позволил сократить скрининговое время анализа, необходимое для его интерпретации (рис.2), что значительно повысило продуктивность лабораторий [6; 7].



Рис. 1. NOVAprep – аппарат для автоматизированной жидкостной цитологической диагностики NPS.



Рис. 2. Многослойный цитопрепарат системы Cytopsin 3.

Жидкостная технология, являясь международным стандартом, признанная наиболее информативной для скрининговых программ диагностики рака шейки матки в некоторых странах Европы и США, обладает рядом преимуществ:

- в контейнер попадает весь взятый материал,
- из одного контейнера можно приготовить серию препаратов для любого вида окраски и проведения молекулярно-диагностических исследований (ВПЧ-тест на выявление вируса папилломы человека, различные инфекции, передаваемые половым путем, маркеры неопластической трансформации клеток и др.)
- транспортно – фиксирующая среда для жидкостной цитологии позволяет хранить нативную пробу: до 4-х недель при комнатной температуре, до 2 лет - в холодильнике,

- появляется возможность для: сканирования цитограмм, наблюдения патологического процесса в динамике, контроля результатов лечения, архивирования данных и возврат к протоколу исследования в любое время,
- практически в 6 – 8 раз уменьшается расход дорогостоящих реактивов, что особенно важно при цитогенетических и иммуноцитохимических исследованиях,
- появление стандартных, монослойных препаратов позволило применять их для автоматизированных устройств, классифицировать их с помощью высокоскоростного видеомикроскопа для интерпретации изображений. Современные системы анализируют сложные изображения цервикального цитологического микропрепарата, используя скрининговые алгоритмы, состоящие более чем из 100 функций анализа объектов, включая алгоритмы для оценки плоскоклеточного и железистого компонентов патологии.

Многие авторы отмечают большие преимущества жидкостных препаратов: клетки располагаются в монослое, сохраняются их архитектура, уменьшаются фон и элементы крови, концентрация клеток в одном месте значительно экономит дорогие сыворотки, улучшается качество иммуноцитохимических результатов [6]. По данным зарубежной литературы, жидкостная технология приготовления цитопрепаратов (жидкостная цитология) является наиболее перспективной для диагностики патологии шейки матки и, в первую очередь, скрининговых исследований (рис. 3). [8; 9; 10].

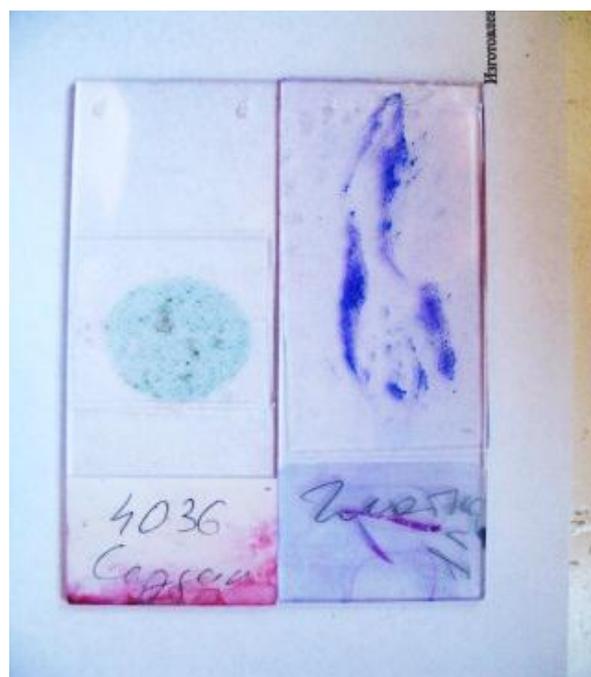


Рис. 3. Представлены варианты цитологических мазков (жидкостной и традиционный) и соответствующие им цитограммы (×200).

На сегодняшний день жидкостная цитология рекомендована в качестве «золотого стандарта» диагностики патологии шейки матки. В исследованиях Dorovitsa С., Lavranou E. и др., (2004) продемонстрированы преимущества жидкостной цитологии в диагностике ASCUS- AGUS (0,49%) против обычных препаратов (0,3%; табл.1) [11].

Ограничением метода жидкостной цитологии является тот факт, что в тонкослойных мазках, приготовленных по методу жидкостной цитологии, отсутствуют элементы фона, что улучшает качество препарата с точки зрения оценки клеток, но в то же время не дает возможность оценить клеточное окружение, выявить наличие или отсутствие в препарате признаков воспаления (лейкоцитов, микрофлоры и пр.).

В связи с этим целесообразно осуществлять параллельное исследование мазков, приготовленных двумя методами: традиционным и методом жидкостной цитологии, что дает возможность оценить препарат более объективно. Метод окрашивания по Папаниколау является наилучшим для цитологического анализа гинекологических мазков (рис. 4а-б).

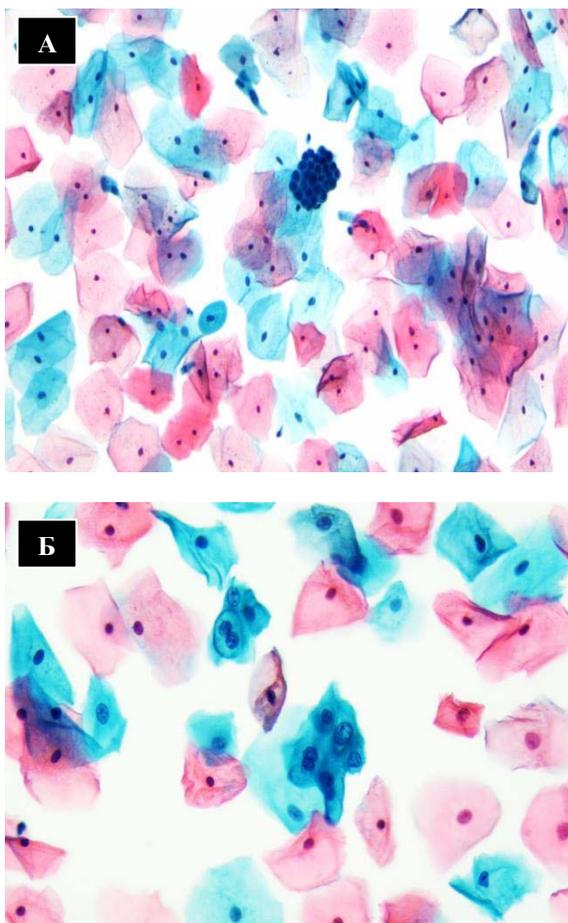


Рис. 4. NILM.

- а: клетки плоского и цилиндрического эпителия без признаков патологии. Окраска по Папаниколау. (×100);
- б: ASC-US. Единичные клетки плоского эпителия с атипией не ясного значения. Окраска по Папаниколау (X200).

В настоящее время используют 3 цитологические классификации цервикальных мазков: по Папаниколау (Пап-тест, Pap-smear, Pap-мазок), ВОЗ, Bethesda System.

Классификация по Папаниколау

I класс – нормальные клетки

II класс – воспалительный тип мазка

III класс – дискариоз, морфологические изменения эпителиальных клеток

IV класс – атипические клетки, подозрительные в отношении злокачественности

V класс – злокачественные изменения клеток

Классификация ВОЗ

(Cervical intraepithelial Neoplasia; табл. 2)

CIN I – легкая цервикальная дисплазия

CIN II – умеренная дисплазия

CIN III – тяжелая дисплазия.

Основным этиологическим фактором патогенеза РШМ считается инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ) высокой степени онкогенного риска. Сегодня применяют как качественный иммуноцитохимический метод определения ВПЧ в неоплазированных клетках, так и количественные исследования - ПЦР, Digene (Дайджен) – тест и т.д. Нормальный клеточный цикл состоит из G1, S, G2 и M фаз.

Эпителий шейки матки представляет собой динамическую ткань с постоянным клеточным обновлением. Киназа, которая обеспечивает прохождение клетки из G1 в S фазу клеточного цикла, — это E2F.

В норме она неактивна, находится в связанном состоянии с белком супрессором Rb (продукт гена ретинобластомы). Белок p16 (INK4a) осуществляет контроль разобщения комплекса E2F-Rb, не допуская безудержной пролиферации клетки.

Однако синтез p16 (INK4a) в норме по механизму обратной связи сдерживается. Таким образом, концентрация данного белка в нормальной клетке чрезвычайно мала, что проявляется негативной ИЦХ реакцией.

Белок E7 вируса папилломы человека ВПЧ высокого онкогенного риска при своем взаимодействии с продуктом гена Rb приводит к разобщению комплекса E2F-Rb. E2F остается постоянно в активном состоянии, стимулируя безудержную пролиферацию клеток. P16 (INK4a) пытается сдержать пролиферацию клетки, что приводит к бесконтрольному его синтезу. Однако p16 лишен своей мишени, что в условиях отсутствия обратной связи значительно повышает его концентрацию в клетке. ИЦХ при этом проявляется позитивной реакцией, что и является биомаркером инициации канцерогенеза в эпителии (рис. 5а-г) шейки матки [12].

Было достоверно показано, что экспрессия p16 связана с низкой, умеренной и тяжелой дисплазией (с внутриэпителиальными плоскоклеточными поражениями шейки матки как высокого, так и низкого Grade, LSIL и HSIL соответственно классификации ВОЗ), причем экспрессия p16 не встречалась (рис. 6а-г) в плоском эпителии без признаков дисплазии [13].

Таблица 1

Жидкостный метод	Традиционный метод
все клетки, содержащиеся в образце поступают в лабораторию	в лабораторию направляется от 20 до 100 % образца
улучшенная сохранность клеток, препарат сохраняется до 6 месяцев	сохранность невозможна, препарат не сохраняется и подвержен высушиванию на воздухе
исключено механическое повреждение клеток	имеется механическое повреждение клеток
возможно приготовление дополнительных препаратов (до 15), определение клеточных, маркеров, тестирование на ВПЧ	возможность приготовления дополнительных препаратов отсутствует
репрезентативный образец	образец может быть непрезентативным
однородное распределение слоя с меньшим наложением одних клеток на другие	клеточный материал распределяется неравномерно, обычно имеется многослойность клеток
сокращается число нераспознанных клеток	кровь, нейтрофилы и др. могут затруднять идентификацию клеток
структуры ядер лучше визуализируются	структуры ядер остаются неизменными
исследуется площадь \varnothing 13-20 мм	исследуется участок продолговатой формы размером 50X24 мм
сокращается время и повышается производительность исследования	время и производительность исследования не изменяются
частота недостоверности составляет 1-2 %	частота недостоверности составляет 10%
чувствительность метода в отношении патологии легкой и тяжелой степени может повышаться	чувствительность метода в отношении патологии легкой и тяжелой степени не изменяется
быстрый обзор всей области препарата	быстрый обзор возможен только для малой области препарата
возможность применения автоматического скрининга благодаря тонкому слою клеток	автоматический скрининг невозможен, что связано с многослойностью клеток
высокая стоимость расходных материалов	низкая стоимость расходных материалов
увеличение площади для хранения расходных материалов и пробирок	площадь хранения расходных материалов не изменяется
требуется утилизация пробирок	нет необходимости утилизировать образцы
увеличение времени подготовки материала	время подготовки препарата не увеличивается
скрининг более трудоемкий	трудоемкость скрининга не меняется
сложнее интерпретировать железистую патологию	интерпретация железистой патологии не усложняется
диагностика патологии возможна на основании небольшого числа клеток	для постановки диагноза необходимо большое число патологически измененных клеток

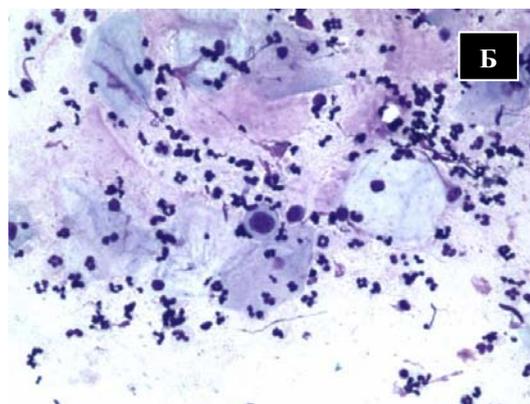
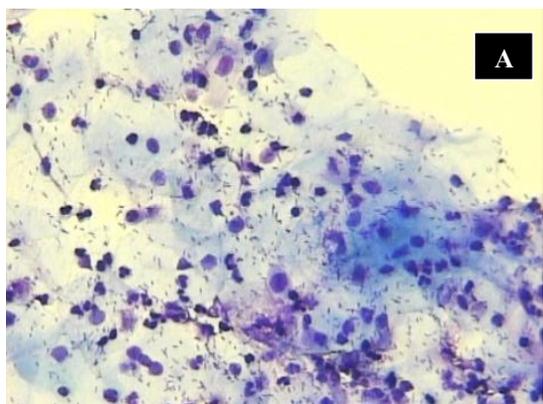


Рис. 5а-б. Единичные клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASC-US).

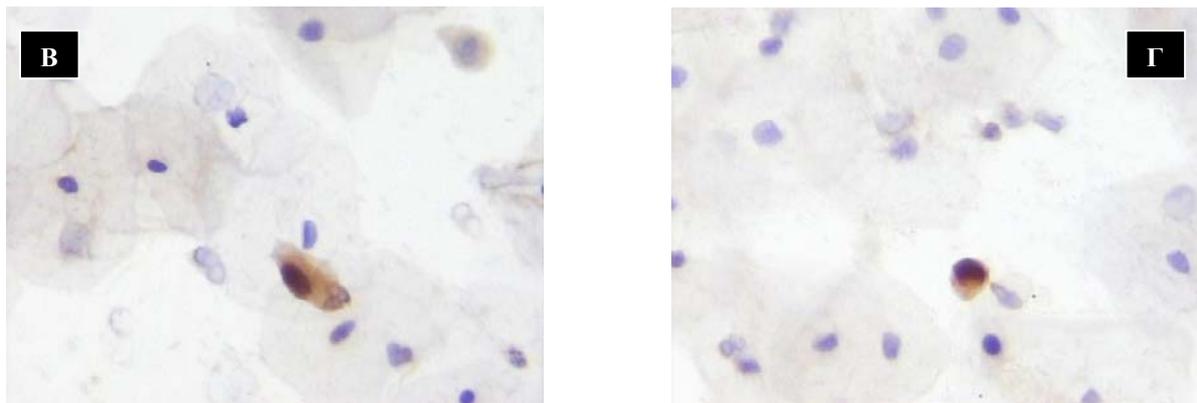


Рис. 5в-г. Иммуноцитохимическое исследование. Положительная экспрессия белка p16 в единичных клетках плоского эпителия с атипией неясного значения (ASC-US; ×200)

Таблица 2

Терминологическая система Бетесда (Bethesda System). Создана рабочей группой Национального института рака США, г. Бетесда в 1999 г. и пересмотрена в 2001 г.

Заключение цитологического исследования, Bethesda System, 2001	
Тип материала	Методика приготовления препарата – традиционная/жидкостная
Интерпретация/результат	
Отсутствие интраэпителиального поражения или рака	
Инфекционные агенты	<i>Tr. vaginalis</i> ; грибки, схожие со штаммами рода <i>Candida</i> ; бактериальный вагиноз; бактерии, схожие со штаммами <i>Actinomyces</i> ; изменения клеток, характерные для вируса простого герпеса
	Реактивные клеточные изменения, связанные с воспалением, заживлением, облучением, ВМК
	Состояние железистых клеток после гистерэктомии
	Атрофия
	Клетки эндометрия у женщин старше 40 лет
Патологические изменения эпителиальных клеток	
Плоские клетки	
Атипические плоские клетки	
ASC-US	неопределенной значимости
ASC-H	нельзя исключить HSIL
Плоскоклеточное интраэпителиальное поражение	
LSIL	Слабая степень поражения, HPV эффект, легкая дисплазия, CIN I
HSIL	Умеренная и тяжелая степень поражения, CIN II, CIN III, <i>cr in situ</i> , возможна инвазия
	Плоскоклеточный рак
Железистые клетки	
Атипические эндоцервикальные клетки, клетки эндометрия, железистые клетки	
AGC	
AGC, favor neoplastic	
AIS	Эндоцервикальная аденокарцинома <i>in situ</i>
Другое	
	Эндометриальные клетки у женщин старше 40 лет

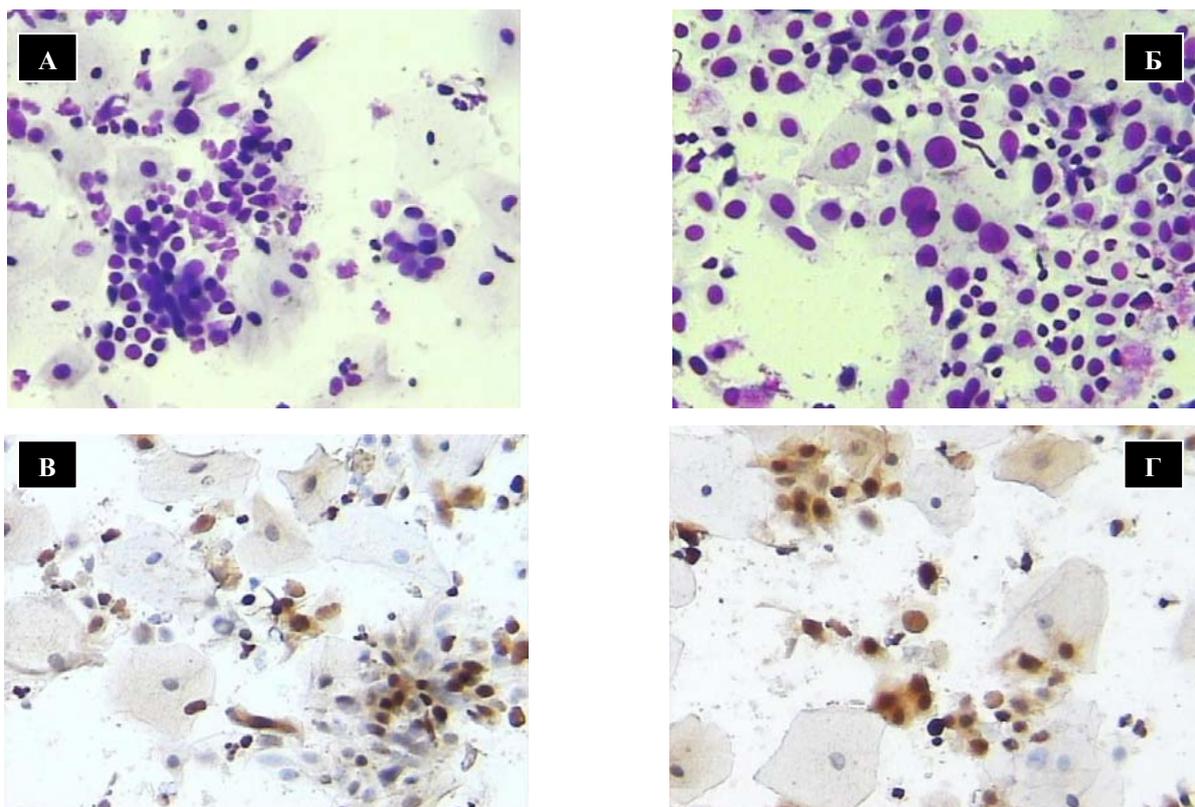


Рис. 6а-б. HSIL (CIN2). Окраска по Лейшману. (×200).

в-г HSIL (CIN2). Иммуноцитохимическое исследование. Положительная экспрессия белка p16 в неоплазированных клетках плоского эпителия (×200)

Применение жидкостной цитологии и иммуноцитохимического определения онкомаркера p16ink4a играет существенную роль для скрининга, диагностики и выбора тактики лечения заболеваний шейки матки:

- достоверно оценивается потенциал дисплазии в отношении развития рака шейки матки и, соответственно, появляется выбор в более консервативной или более агрессивной тактике лечения;
- разрешаются все спорные вопросы при выявлении гинекологом высокоаномальной кольпоскопической картины, не сопровождающейся изменениями в цитологическом мазке;
- во многих наблюдениях обоснованно отказались от биопсии;
- дополнительному ИЦХ исследованию на p16 подлежат все случаи атипической цитологии и неопределенные цитологические заключения (атипические клетки плоского эпителия неясного значения-ASCUS) и все изменения железистого эпителия [14];
- совершенствуется мониторинг пациенток, прошедших органосохраняющее лечение по поводу тяжелой дисплазии или *sarcinomae in situ*, добавив определение p16 к рутинному цитологическому исследованию;

- это позволит у пациенток наибольшего риска повысить чувствительность цитологического метода исследования и тестировать персистирующую папилломавирусную инфекцию до появления морфологических изменений.

На сегодняшний день самой высокой чувствительностью обладает ВПЧ Digene (Дайджен) – тест [15]. Данный анализ позволяет выявить папилломавирус, определить его тип и принадлежность к высокоонкогенной или низкоонкогенной группе, зафиксировать клинически значимые концентрации в тканях, что позволяет оценить риск развития РШМ [15]. Необходимо подчеркнуть, что при выявлении РШМ цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование ни в коей мере не исключают, а, наоборот, взаимодополняют друг друга.

Однако окончательный диагноз патологического состояния шейки матки может быть установлен только на основании гистологического исследования. Для этого проводят кольпоскопию, которая позволяет выявить пораженные участки шейки матки (дисплазию, начальные формы рака), дифференцировать их от нормы и произвести прицельную биопсию. При этом чувствительность метода составляет 87-99%, а специфичность – 23-87% [4].

Для успешной реализации программы скрининга РШМ необходимо познание основных принципов онкологической помощи, организации лечения в сети специализированных онкологических учреждений и быстрое направление по назначению больного с подозрением на опухоль.

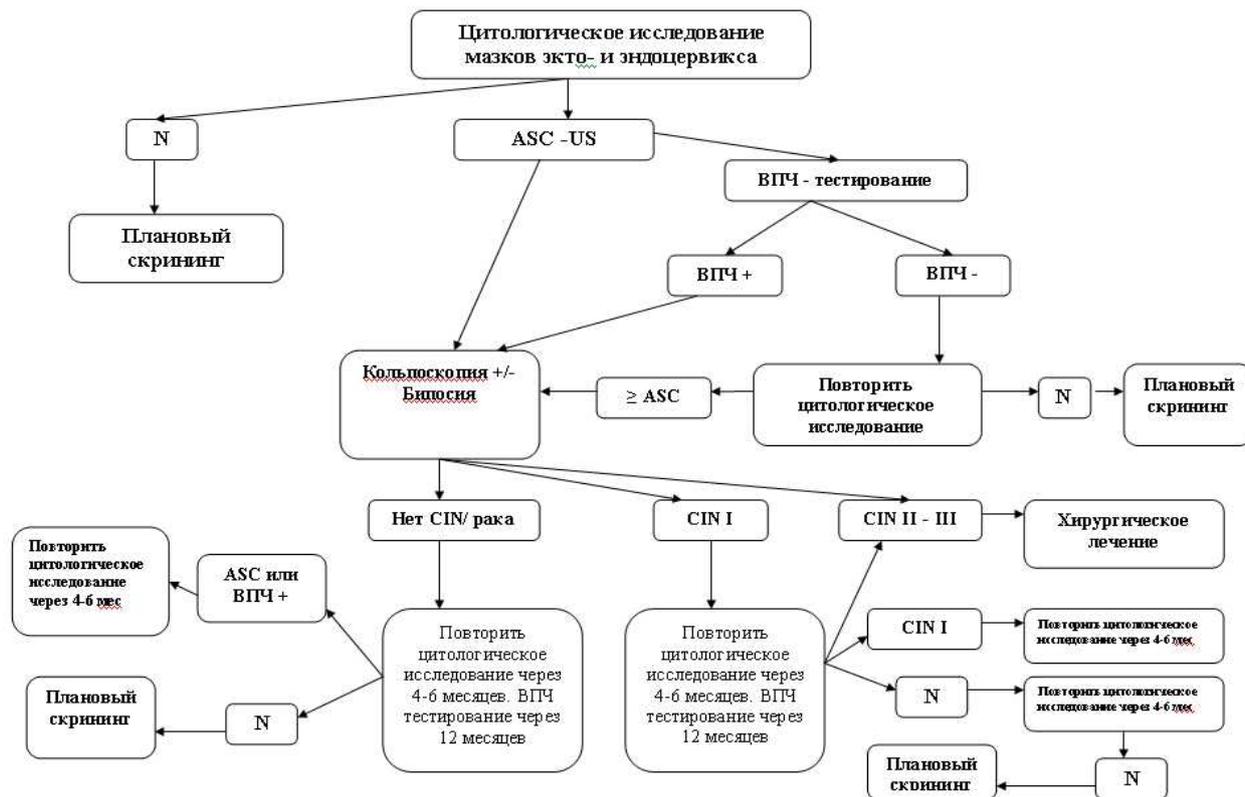


Рис. 7. Алгоритм обследования женщин с целью выявления патологии шейки матки.

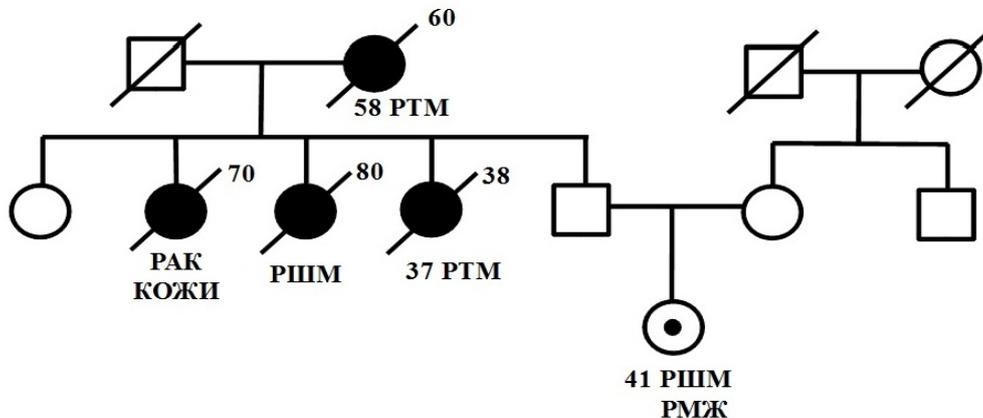


Рис. 8. Родословная больной Н., 41 г. РШМ – рак шейки матки, РМЖ – рак молочной железы, РТМ – рак тела матки.

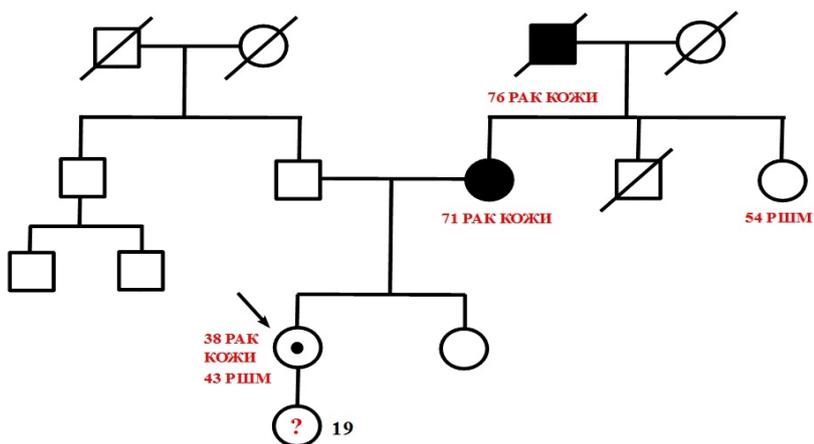


Рис. 9. Родословная больной С., 43 г. РШМ – рак шейки матки.

Нам бы хотелось предложить алгоритм обследования шейки матки в условиях нашей страны (цитологический скрининг и ВПЧ-тестирование; рис. 7).

- Скринингу РШМ рекомендуется подвергать женщин, начиная с 18 лет или с момента начала половой жизни. Возраст окончания скрининга 65 лет. После 65 лет показания для скрининга для каждой женщины определяются индивидуально.
- Интервалы скрининга: первые 2 года ежегодно, затем каждые 3 года.
- В обязательном порядке рекомендуется проводить цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование с количественной оценкой концентрации вируса всем женщинам при планировании беременности или при первичном обращении к гинекологу по поводу наступившей беременности. При нормальных результатах цитологического исследования и высоких концентрациях вируса рекомендуется повторное обследование через 2 месяца.
- В обязательном порядке рекомендуется проводить цитологическое исследование и ВПЧ-тестирование с количественной оценкой концентрации вируса всем женщинам через 2-3 мес. после беременности (роды или аборт). При нормальных результатах цитологического исследования и высоких концентрациях вируса рекомендуется повторное обследование через 4-6 мес.

И, наконец, говоря о скрининге, к сожалению, следует признать, что еще один немаловажный аспект фактически упущен из поля зрения онкологов.

Принято считать, что значительную роль в онкологической заболеваемости играет наследственность. Это практически доказанный факт.

Рак молочной железы, рак яичников, рак тела матки, рак толстой кишки, рак щитовидной железы – вот неполный перечень наследственных форм заболеваний, профилактика которых уже приносит свои плоды.

Долгое время считалось, что РШМ не наследственное заболевание.

Однако в последние годы неоднократно были описаны наблюдения семейного накопления РШМ и яичников [16]. Предполагается, что существуют самостоятельные наследственные синдромы семейного рака:

- брюшины/яичников/шейки матки;
- молочной железы/эндометрия/яичников/толстой кишки/шейки матки (рис. 8).

Но, судя по данным мировой литературы, мало кто принимал во внимание взаимосвязь плоскоклеточного рака и семейного предрасположения к новообразованиям этого гистогенеза.

В ФГБНУ "РОИЦ им. Н.Н. Блохина" получены данные, косвенно свидетельствующие о влиянии наследственных факторов на возникновение плоскоклеточного рака различных анатомических локализаций. Это направление еще мало изучено и требует глубокого молекулярно-генетического исследования.

В нашей клинике было выявлено 36 больных плоскоклеточным РШМ, у которых возникшая вторая опухоль (практически каждое 6 наблюдение) была представлена так же плоскоклеточным раком, что, вероятно, связано с единой вирусной этиологией – с ВПЧ:

- РШМ + рак кожи – 15 наблюдений
- РШМ + рак легких – 7 наблюдений
- РШМ + рак тела матки – 2 наблюдения
- РШМ + рак вульвы – 9 наблюдений
- РШМ + рак небной миндалины – 2 наблюдения
- РШМ + рак толстой кишки – одно наблюдение.

На сегодняшний день уже установлена роль ВПЧ инфекции в канцерогенезе плоскоклеточного рака для следующих локализаций: мягкое небо, основание языка, небные миндалины, глотка и гортань, носовая полость, конъюнктивы, кожа, влагалище/вульва, половой член, анус, пищевод, легкие, мочевого пузыря [17].

Поэтому больных плоскоклеточным раком шейки матки следует относить к «группе риска» по развитию аналогичного рака других локализаций.

По нашим данным накопление плоскоклеточного рака в семьях наблюдается у 30% больных плоскоклеточным РШМ. Таким образом, можно предположить появление нового синдрома в онкологии – **синдрома семейного плоскоклеточного рака**.

Таким образом, с нашей точки зрения, изучение патогенетической роли HPV в возникновении РШМ, ранняя диагностика с использованием скрининга и созданием групп наследственного риска, современные методы терапии и профилактика позволят значительно расширить уже имеющиеся возможности по улучшению общей выживаемости этой категории больных.

Литература

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы // Онкогинекология. – 2012. – №1. – С. 18-23.
2. Короленкова Л.И. Донашивание беременности при преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки – право и выбор пациенток в условиях информированного согласия // Онкогинекология. – 2014. – №4. – С. 21-27.
3. Энциклопедический словарь медицинских терминов. – 1-е изд. – М.: «Советская энциклопедия», 1984. — Том 3. – С. 129.

4. Скрининг рака шейки матки. Взгляд клинициста / Паяниди Ю.Г., Комарова Л.Г., Козаченко В.П., Кузнецов В.В., Кашиурников А.Ю., Жордания К.И. // Онкогинекология. – 2013. – №1. – С. 35-42.
5. Современные подходы к цитологическому скринингу рака шейки матки: обзор литературы / Протасова А.Э., Орлова Р.Э., Дзюбий Т.И., Антонова А.Л. // Онкогинекология. – 2012. – №4. – С. 35-39.
6. Савостикова М.В. Иммуноцитохимическое исследование в диагностике и оценке важнейших факторов прогноза злокачественных и доброкачественных образований: Дис. канд. мед. наук. – М, 2007. – 207 с.
7. М.В.Савостикова. Жидкостная цитология и иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике выпотных жидкостей и смывов с брюшины при онкогинекологических заболеваниях // Онкогинекология. – 2013. – №4. – С. 41-56.
8. Andy C., Turner L.F., Neher J.O. Is the ThinPrep better than conventional Pap smear at detecting cervical cancer? // J.Fam.Pract. – 2004. – Vol. 53, №4. – P. 313-315.
9. Bai Hongwei, Sung C., J. Steinhoff ThinPrepR Pap Test promotes detection of glandular lesions of the endocervix // Diagn. Cytopathol. – 2000. – Vol. 23, №1. – P. 19 – 22.
10. Bernstein S.J., Sanchez-Ramos L., Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: a metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy // Am.J.Obstet.Gynecol. – 2001. – Vol. 185, №2. – P.308-311.
11. Comparative study of ThinPrep and conventional smears in cervical cytology / Dorovitsa C., Lavranou E., Kontou P., Apatzidou K., Alexandraki A. and Kalogerakos N. // Cytopathology . – 2004. – Vol.15, № 2. – P. 25.
12. Nieh S., Chen S.F., Chu T.Y. Expression of p16 INK4A in Papanicolaou smears containing atypical squamous cells of undetermined significance from the uterine cervix. // Gynecol Oncol. — 2003. — Vol. 91, №1 — P. 85-201.
13. Procedure for immunocytochemical detection of p16INK4A antigen in thin-layer, liquid-based specimens / Bibbo M., Klump W.J., DeCecco J., Kovatish A.J. // Acta Cytol. — 2002. — Vol.46, №15— P. 25-29;
14. Murphy N., Heffron B., King B. P16INK4A positivity in benign, premalignant and malignant cervical glandular lesions: a potential diagnostic problem // Virchows Arch. — 2004. — Vol. 445, №12 — P. 610-615.
15. Короленкова Л.И. Инвазивный рак шейки матки – упущенные возможности диагностики CIN // Онкогинекология. – 2012. – №2. – С. 19-22.
16. Акуленко Л.В. Клиническая лекция: о наследственном раке органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. – 2012. – № 1. – С. 24-31.
17. Aimee R. Kreimer Clinical lectures. HPV and Extra-Cervical Cancers //U.S. National Cancer Institute. Epidemiology, Prevention, and Control of Site-Specific Tumors. – 2009. – P. 23.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-006.441-037

П.А.Зейналова, Е.Н.Шолохова, Н.Н.Тупицын

ПРОГНОЗ ПРИ ДИФFUЗНОЙ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ: НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ.

P.A. Zeinalova, E.N. Sholokhva, E.A. Osmanov, N.N. Tupitsyn

DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA: CLINICAL FEATURES AND PROGNOSIS: SOME ASPECTS

FSBI "N.N.Blokhin Cancer Research Center"

I. НЕОБХОДИМО ЛИ ВЫДЕЛЯТЬ GCB- И ABC-ТИПЫ ДВКЛ? I. IS IT NECESSARY TO IDENTIFY GCB- AND ABC-TYPES OF DLBCL?

Резюме

При обследовании у 338 больных ДВКЛ определена частота экспрессии антигенов, ассоциированных с клетками светлых центров (CD10, CD23, CD38) или постфолликулярных этапов активации (CD30). При сравнении общей выживаемости экспрессия CD10 и CD23 была связана с неблагоприятным прогнозом ($p=0,035$ и $0,029$, соответственно). Экспрессия CD30 на клетках ДВКЛ характеризовала группу благоприятного прогноза ($p=0,002$), а CD38 не влиял на прогноз ($p=0,34$). Антиген-положительные фенотипы имели клинические особенности: CD23⁺ группа характеризовалась более молодым возрастом больных и крайней редкостью 2 и более экстра nodальных локализаций; а у CD38⁺ пациентов достоверно чаще были повышены уровни ЛДГ ($p=0,019$). Сделано заключение о том, что экспрессия маркеров клеток светлых центров не всегда ассоциируется с благоприятным прогнозом, а экспрессия маркеров постфолликулярной активации – с неблагоприятным.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, GCB, ABC, CD10, CD23, CD38, CD30.

Summary

Frequency of germinal center-associated (CD10, CD23, CD38) and non-associated (CD30) antigen expression has been studied in DLBcl patients (total number – 338). Overall survival was better in CD10-negative ($p=0,035$) and CD23-negative ($p=0,029$) DLBcl groups. CD30 identified prognostically favourable group ($p=0,02$), and CD38 did not influence prognosis ($p=0,34$). A particular features of CD23⁺ group were younger age of patients, and rare 2 or more extranodal localizations; in CD38-group LDH levels were much frequently elevated ($p=0,019$). It was concluded that expression of germinal center markers expression in DLBcl is not always associated with better prognosis and expression of post-follicular antigens is not always associated with worse prognosis.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, GCB, ABC, CD10, CD23, CD38, CD30.

Введение

На рубеже 2000-х гг. в диагностике ДВКЛ намечился существенный прорыв. Он связан с внедрением в диагностическую практику высокотехнологичного метода оценки профилей генной экспрессии GEP. Внедрение этого метода позволило установить, что ДВКЛ в действительности представляет собой 2 заболевания. Вариант, при котором опухолевые клетки биологически близки В-клеткам зародышевых центров фолликулов лимфатических узлов, носит название GCB-тип (Germinal Center of B-lymfocyte). При другом варианте болезни злокачественные клетки ДВКЛ по профилям генной экспрессии соответствуют активированным В-лимфоцитам крови, то есть В-лимфоцитам постфолликулярных этапов дифференцировки (ABC activated B-cells-тип). Уже в первой работе Alizadeh A.A. et al. (2000) была показана различная чувстви-

тельность данных вариантов к проводимому лечению и различный прогноз.

Данные Alizadeh A.A. et al. (2000), сделанные на небольшой выборке больных, были подтверждены в более обширных исследованиях. Так, Rosenwald A. et al. (2002) установили помимо 2 описанных (GCB, ABC) еще третий тип, при котором клетки ДВКЛ не могли быть отнесены к GCB или ABC. Транслокации Bcl-2 и амплификации c-myc обнаруживались только в подгруппе GCB. У больных этой подгруппы отмечены наилучшие показатели 5-летней выживаемости. Авторы провели анализ индивидуальных генов, образцы экспрессии которых коррелировали с выживаемостью. Большинство этих генов относились к 4 сигнатурам: В-клеток зародышевых центров, пролиферирующих клеток, реактивных стромальных и иммунных клеток лимфатических узлов, а также генов главного комплекса гистосовместимости II класса.

Авторы использовали 17 генов для конструкции предиктора общей выживаемости после химиотерапии. Интересно отметить, что данный предиктор, основанный на профилях генной экспрессии и IPI) являлись независимыми признаками. Различная чувствительность GCB- и ABC-вариантов к проводимому лечению и различный прогноз заболевания были подтверждены в работах (Dunleavy K. et al., 2009; Hernandez-Ilizaliturri F.J. et al., 2011).

Маркеры CD10, Bcl6, IRF4, LMO2, GCET1 и FOXP1 экспрессированы на клетках ДВКЛ вариabельно, их комбинации представляют собой основу алгоритмов иммуногистохимического воспроизведения GEP (Hans C.P. et al., 2004; Choi W.W. et al., 2009; Meyer P.N. et al., 2011.). Вместе с тем, единства в научной медицинской среде относительно возможности использования GEP и иммуногистохимических суррогатных маркеров GEP в научной медицинской среде не существует, и на сегодняшний день они не рекомендованы к клиническому использованию для диагностики вариантов ДВКЛ и принятия лечебных решений (Ghelmini M. et al., 2013).

Описано много иммуногистохимических маркеров, так или иначе связанных с прогнозом. Неблагоприятные прогностические признаки:

- экспрессия Bcl-2, ингибитора апоптоза, сцепленного с X-хромосомой (XIAP);
- экспрессия IRF4/MUM1;
- экспрессия циклина D2;
- экспрессия циклина D3;
- экспрессия p53;
- экспрессия CD5;
- экспрессия FOXP1;
- экспрессия PKC-β;
- экспрессия ICAM1;
- экспрессия HLA-DR;
- экспрессия c-FLIP.

Благоприятные:

- экспрессия Bcl-6;
- экспрессия CD10;
- экспрессия LMO2.

Результаты, представленные в этих публикациях, подчас противоречивы, что делает пока невозможным клиническое применение (Miller T.P. et al., 1988; Hermine O. et al., 1996; Gaskoynе R.D. et al., 1997; Adida C. et al., 2000; Colombo L. et al., 2003; Barrans S.L. et al., 2004; Berglund M. et al., 2005; De Paere P. et al., 2005; Hans C.P. et al., 2005; Muris J.J. et al., 2005; Iqbal J. et al., 2006; Veelken H. et al., 2007).

Внедрение в клиническую практику ритуксимаба¹ существенно улучшило результаты лечения ДВКЛ (Coiffier B. et al., 2007). Лечение нивелирует неблагоприятную прогностическую роль экспрессии Bcl-2 при ДВКЛ (Mounier N. et al., 2003).

Наиболее широкое распространение в выделении групп больных ДВКЛ с хорошим и плохим прогнозом для подтверждения молекулярной классификации на GCB- и ABC-типы получил классификатор Хэнса (Hans classifier), в котором при иммуногистохимическом исследовании учитывают

экспрессию CD10, Bcl-6, IRF4/MUM1 (Hans C.P. et al., 2004). К сожалению, и в этом случае результаты подтверждают не все авторы (Colomo L. et al., 2003; Moscovitz C.H. et al., 2005; Lossos I.S. et al., 2006; van Imhoff G.W. et al., 2006; Amen F. et al., 2007; Nyman H. et al., 2007;). Изучение других иммуногистохимических маркеров, таких как циклин D2, Bcl-2 и LMO2 может улучшить предсказание прогноза при ДВКЛ (Amen F. et al., 2007; Natkunam Y. et al., 2008).

Экспрессия Bcl-2 являлась неблагоприятным фактором прогноза (p=0,015) при оценке общей выживаемости пациентов, страдающих ДВКЛ (Berndt H.-W. et al., 2009). В этом исследовании экспрессия Bcl-6 встречалась чаще при центробластных лимфомах (85,5%) в сравнении с иммунобластными (p=0,001). Различий в частоте экспрессии CD10, Bcl-2, IgD, IgM, IRF4 между центробластными и иммунобластными лимфомами не было.

Помимо широко известных и применяемых маркеров, используемых в разграничении GCB- и non-GCB-вариантов ДВКЛ, существует целый ряд других активационных антигенов, представленных в ходе нормального иммунного ответа на клетках светлых центров или иных периферических В-лимфоцитах. Linderoth J. et al. (2003) показали, что экспрессия CD23 может идентифицировать прогностически более благоприятную группу лимфом высокой степени злокачественности. Авторы провели исследование у 405 больных агрессивными лимфомами, которые были включены в исследование в 1989–1994 гг (критерии включения – возраст 18–67 лет, диагноз лимфомы высокой степени злокачественности в соответствии с Кильской классификацией и стадия заболевания II-IV). После пересмотра препаратов в исследование включены 125 случаев: 107 – центробластный вариант, 14 – иммунобластный, 4 – лимфома, богатая Т-клетками и гистиоцитами. Большинство случаев были позитивны по Bcl-6 (97%), 51% – по CD10. Экспрессия CD10 не влияла на прогноз. 16 % случаев были CD23⁺ (20 наблюдений) и имели тенденцию к лучшему прогнозу (p=0,033).

Положительная прогностическая роль экспрессии CD23 при ДВКЛ отмечалась и в более ранних исследованиях (Schuurman H.J. et al., 1988).

В нашей работе рассмотрена возможность использования в диагностике вариантов ДВКЛ рецепторов FcεRIIα (CD23), антигена Ki-1 (CD30), АДФ рибозил циклазы (CD38). Кроме того, на собственном материале мы проанализировали роль экспрессии CD10 при ДВКЛ.

Характеристика больных и методы исследования

Работа выполнена в отделении химиотерапии гемобластозов НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (директор – академик РАН М.И.Давыдов).

Исследование проведено у 338 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой (164 мужчины и 174 женщины) в возрасте 14–90 лет (медиана 58 лет).

¹МКА против CD20.

Всем больным диагноз установлен в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в 1995–2009 гг. иммуноморфологическим методом. В исследование включены только больные неспецифицированной диффузной В-крупноклеточной лимфомой (ДВКЛ).

Морфологическая диагностика проводилась в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ клинической онкологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина (зав. – проф. А.И. Карселадзе) по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критериями классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 г. (Stein S.H. et al., 2008).

Имунофенотипирование клеток материала биопсии опухоли в большинстве случаев проводили методом иммунофлуоресцентного окрашивания криостатных срезов в лаборатории иммунологии гемопоза НИИ клинической онкологии ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина". Панель моноклональных антител включала АТ к В-линейным АГ опухолевых клеток и клеткам микроокружения – Т-лимфоцитам (CD3; CD5; CD7), макрофагам (CD163), фолликулярным дендритным клеткам (CD21; CD23), плазматическим клеткам (CD38).

В ФГБУ «РОНЦ имени Н.Н. Блохина» больные получали конвенциональную ПХТ, применяемую при лечении ДВКЛ. В последние годы обязательным компонентом проводимого лечения был ритуксимаб. **Статистическая обработка результатов** исследования проводилась с использованием программы SPSS 16.0 for Windows, статистический анализ общей выживаемости – по Kaplan-Meier (1958).

Результаты

Экспрессия FcεRII

FcεRII в нормальных лимфатических узлах экспрессирован на клетках светлых центров фолликулов и фолликулярных дендритных клетках. Согласно номенклатуре лейкоцитарных антигенов он носит название CD23. Исследование проведено на опухолевых срезах 326 больных ДВКЛ. Частота экспрессии составила 12,0% (39 из 326) – в 28 случаях (8,6%) отмечена экспрессия на части клеток, в 11 случаях (3,4%) – на всех клетках. ОВ оценена у 117 больных ДВКЛ (92 – CD23–, 15 – CD23+). Как видно из рис. 1, кривые выживаемости существенно расходятся, различия высоко достоверны, $p=0,029$ (log-rank тест).

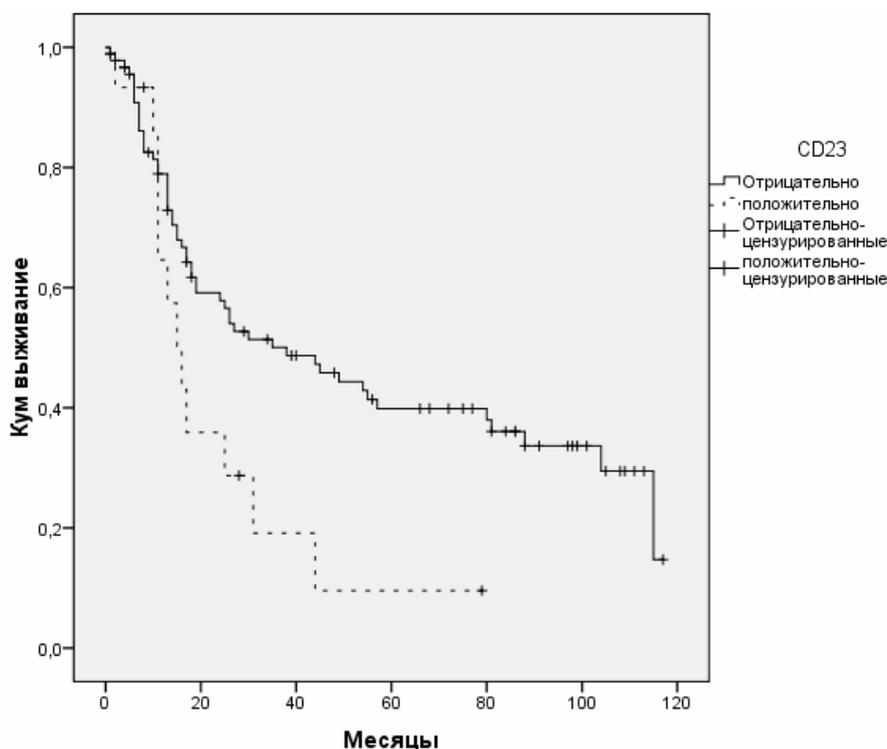


Рис. 1. Достоверное ухудшение прогноза в CD23⁺-группе ДВКЛ.

Мы проанализировали клинические данные больных ДВКЛ, различающихся по экспрессии CD23 на опухолевых клетках.

Возраст. Средний возраст больных CD23⁻ группы ДВКЛ составил $54,7 \pm 1,1$ года ($n=281$), что **достоверно выше**, чем в CD23⁺ группе ($45,1 \pm 2,9$ года, $n=38$), $p=0,002$. В CD23⁻ группе частота больных пожилого возраста была вдвое выше 49,8% (140 из 281), чем в CD23⁺ группе – 26,3% (10 из 38), $p=0,006$.

Пол. CD23⁻ группа: мужчин 141 (49,1%), женщин 146 (50,9%); CD23⁺ группа: мужчин 17 (43,6%), женщин – 22 (56,4%) соответственно. Связь экспрессии CD23 на клетках ДВКЛ с полом больных отсутствовала ($p=0,52$).

Стадия ДВКЛ. В индексах IP1 к числу неблагоприятных факторов прогноза отнесены III и IV стадии ДВКЛ. Частота III, IV стадий в пределах CD23⁻ группы составила 62,4% (63 из 101), а в пределах CD23⁺ – 50% (8 из 16).

Связь со стадиями отсутствовала, $p=0,35$.

Уровень ЛДГ в сыворотке крови. В CD23⁻ группе средние уровни ЛДГ составили $684,8 \pm 70,7$ ($n=76$) ед/мл, а у больных с экспрессией антигена на опухолевых клетках – $953,9 \pm 178,0$ ($n=17$). Различия недостоверны, $p=0,12$. Обращает на себя внимание тот факт, что в прогностически неблагоприятной группе CD23⁺ ДВКЛ уровни ЛДГ были значительно выше. Повышенные уровни ЛДГ в CD23⁻ группе наблюдались у 50 из 76 больных (65,8%), и значительно чаще в группе сравнения (CD23⁺) – у 14 из 17 больных (82,4%), взаимосвязи между признаками нет, $p=0,18$.

Экстранодальные локализации. Прогностически неблагоприятная группа ДВКЛ с наличием 2 и более экстранодальных локализаций встречалась у 34 из 281 больного CD23⁻ группы (12,1%) и у 1 из 39 больных (2,6%) в CD23⁺ группе. Взаимосвязь между признаками близка к достоверной, $p=0,052$. В прогностически неблагоприятной группе CD23⁺ ДВКЛ частота двух и более экстранодальных локализаций составляет менее 3%. Не установлено связи и с группами (низкого риска, промежуточного низкого риска, промежуточного высокого риска, высокого риска), выделяемыми на основе количества ИР (р=0,7). Весьма интересными при диагностике ДВКЛ являются молекулы CD38. Данный маркер практически не используется при иммуногистохимической диагностике лимфом по парафиновым блокам. Это обусловлено, с одной стороны, сложностями выявления (хотя МКА для выявления CD38 по парафиновым блокам имеются), а, с другой – отсутствием четкой необходимости использования антител ввиду неполной ясности диагностической значимости антигена. Молекулы CD38 присутствуют на активированных В-клетках, В-клетках светлых центров, плазмочитах и В-лимфоидных предшественниках, активированных Т-клетках, макрофагах, что указывает на отсутствие их диагностической ценности. При исследовании на материале свежемороженых опухолевых срезов антиген выявляется четко. Наши данные подтвердили высокую частоту экспрессии CD38 при ДВКЛ. Исследование проведено на опухолевых срезах 329 больных ДВКЛ. Частота экспрессии составила 55,9% (184 из 329) – в 70 случаях (21,2%) отмечена экспрессия на части клеток, в 114 случаях (34,7%) – на всех.

В первую очередь нас интересовало, насколько CD38⁺ случаи ДВКЛ формируют особую группу с точки зрения прогноза и ответа на терапию. Общая выживаемость была оценена у 136 больных ДВКЛ (61 – CD38⁻, 27 – с экспрессией CD38 на части опухолевых клеток и 48 – CD38 монотипно позитивных). Достоверной связи с прогнозом не отмечено, $p=0,34$.

При клинической характеристике больных ДВКЛ, различающихся по экспрессии CD38 на опухолевых клетках, не выявлено различий по возрасту, полу больных, частоте III и IV стадий заболевания, частоте 2 и более экстранодальных локализаций опухоли, а также групп риска на основании ИР не выделено. Вместе с тем, повышенные уровни ЛДГ в CD38⁻ группе наблюдались у 22 больных (55%), а в группе сравнения (CD38⁺) – у 42 (77,8%), взаимосвязь между признаками является достоверной, $p=0,019$.

Следовательно, экспрессия активационного антигена CD38 на опухолевых клетках характерна для группы больных ДВКЛ с достоверно более частым повышением уровня ЛДГ.

Нейтральная эндопептидаза в нормальных лимфатических узлах экспрессирована на клетках светлых центров фолликулов. Согласно номенклатуре лейкоцитарных антигенов носит название CD10.

Наши данные указывают на низкую частоту экспрессии CD10 при ДВКЛ. Исследование проведено на свежемороженых опухолевых срезах 238 больных ДВКЛ. Частота экспрессии составила 6,3% (15 из 238) – в 9 случаях (3,8%) отмечена экспрессия на части клеток, в 6 случаях (2,5%) на всех клетках. Интерес к этому антигену обусловлен тем, что в иммуногистохимии он используется как один из маркеров GCB-типа ДВКЛ.

Общая выживаемость была оценена у 96 больных ДВКЛ (92 – CD10⁻, 4 – CD10⁺). Несмотря на малочисленность CD10⁺-группы больных ДВКЛ, всех этих пациентов характеризовал крайне неблагоприятный прогноз; они погибли в сроки до 2 лет, что позволило расценить экспрессию CD10 как неблагоприятный признак, имеющий достоверную связь с прогнозом, $p=0,035$ (log-rank тест), рис. 2.

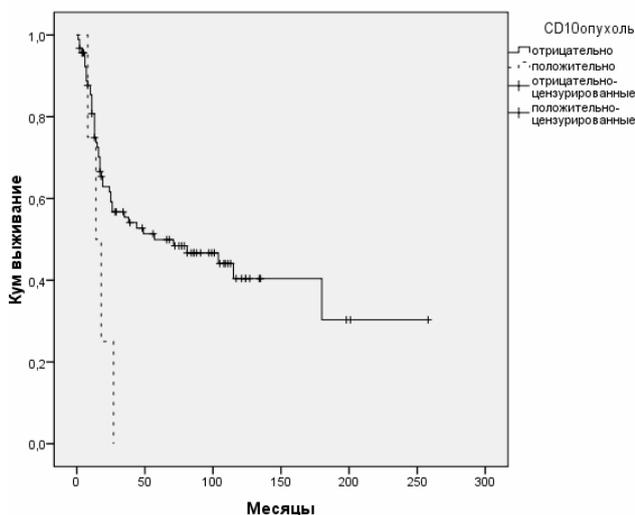


Рис. 2. Неблагоприятный прогноз при CD10⁺ ДВКЛ.

Проведена клиническая характеристика больных ДВКЛ, различающихся по экспрессии CD10 на опухолевых клетках. Не выявлено различий ни по одному из анализируемых признаков (возраст, пол, стадия ДВКЛ, наличие 2 и более экстранодальных локализаций).

Ki-1 антиген (CD30) изучен на опухолевых срезах 88 больных ДВКЛ. Частота экспрессии со-

ставляла 23,9% (21 из 88) – в 14 случаях (15,9%) отмечена экспрессия на части клеток, в 7 (8,0%) – на всех клетках.

ОВ была оценена у 31 больного ДВКЛ (23 – CD30⁻, 8 – CD30⁺). Ни один из 8 больных CD30⁺-группы не умер за период наблюдения до 110 мес., что объясняет высокую достоверность связи экспрессии антигена с выживаемостью (рис. 3), $p=0,02$.

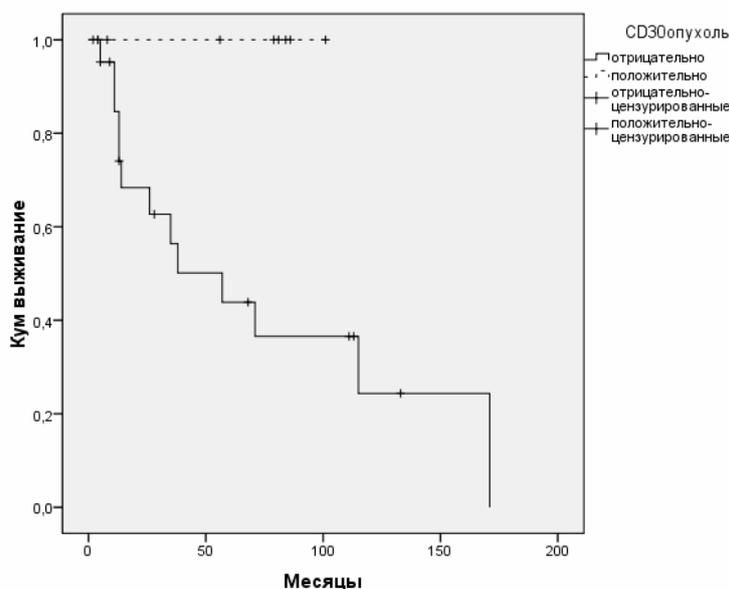


Рис. 3. Высокие показатели выживаемости в группе CD30⁺-больных ДВКЛ.

Приведена клиническая характеристика больных ДВКЛ, различающихся по экспрессии CD30 на опухолевых клетках. Не выявлено различий ни по одному из анализируемых признаков (возраст, пол, уровни ЛДГ, стадия ДВКЛ, группы риска PI, наличие 2 и более экстранодальных локализаций).

Обсуждение

Нами изучены 4 маркера ДВКЛ, которые в нормальных лимфатических узлах ассоциированы преимущественно с клетками светлых центров фолликулов (CD10, CD38, CD23), либо локализованы на клетках вне фолликулов (CD30). Исследование проведено с целью дальнейшего анализа возможностей разграничения GCB и ABC-типов ДВКЛ иммуногистохимическими методами.

Отметим, что приоритет в установлении подтипов диффузной В-крупноклеточной лимфомы принадлежит Alizadeh A.A. et al. (2000), которые изучили профили генной экспрессии при ДВКЛ. Вопрос о том, насколько молекулярно-генетический подход к установлению подтипов ДВКЛ может быть заменен «суррогатными» иммуногистохимическими маркерами, всегда оставался предметом дискуссии.

Наши данные свидетельствуют: рестрикованность того или иного маркера клетками светлых центров фолликулов или отсутствие таковой в

нормальных лимфатических узлах, возможно, и позволяет выделить GCB-вариант ДВКЛ, но не всегда соотносится с представлением о благоприятном течении ДВКЛ с экспрессией антигенов, свойственных клеткам светлых центров. Наиболее типичный вариант – антиген CD10, который используют для диагностики GCB-варианта ДВКЛ. Однако в нашем исследовании все больные CD10⁺ группы погибли в очень ранние сроки. Это соответствует данным Uherova P. et al. (2001) и Xu I. et al. (2001), которые соотнесли экспрессию CD10 с группой высокого риска ДВКЛ. Интересно отметить, что экспрессия Bcl-2 также свидетельствовала о плохом прогнозе. В целом ряде исследований не отмечено различия в выживаемости больных в зависимости от экспрессии CD10 на клетках ДВКЛ (Colomo L. et al., 2003; Linderth J. et al., 2003; McClure R.F. et al., 2003). Следует отметить, что в работе Colomo L. et al. (2003) экспрессия CD10 наблюдалась в основном при поздних стадиях ДВКЛ, что могло быть причиной плохого прогноза у этих больных. Наряду с этим существует ряд работ о благоприятной роли экспрессии CD10 при ДВКЛ (Takeshita M. et al., 2000; Ohshima K. et al., 2001; Go J.H. et al., 2002; McClintock S. et al., 2003). Учитывая такую вариабельность ответов, автор иммуногистохимического алгоритма диагностики GCB- и ABC-типов ДВКЛ С.Р. Hans считает сомнительным, что на основе CD10 может диагностироваться GCB-тип (Hans S.P. et al., 2004). По нашему мнению, комбинации

CD10 с другими маркерами не смогут перекрыть неблагоприятное прогностическое значение данного маркера.

Следует отметить, что реаранжировка Bcl-2, с которой обычно связывают гиперэкспрессию соответствующего белка при фолликулярной лимфоме, наблюдается в группе GCB-типа ДВКЛ. Разумеется, экспрессия белка Bcl-2 при ДВКЛ – это не то же самое, что его гиперэкспрессия при фолликулярной лимфоме. Тем не менее, Bcl-2⁺ ДВКЛ характеризовались неблагоприятным прогнозом, что было преодолено только в эру ритуксимаба (Mounier N. et al., 2003).

Аналогичная ситуация с маркером CD23. В нормальных лимфатических узлах он представлен почти исключительно на клетках светлых центров и фолликулярных дендритических клетках. Вместе с тем, в ходе активации В-лимфоцитов периферической крови данный антиген также экспрессируется. Нами описана группа ДВКЛ с экспрессией на опухолевых клетках рецептора CD23. Частота встречаемости CD23⁺ ДВКЛ составляет 12% (39 из 326 больных в данной группе). С клинических позиций интересно то, что больных CD23⁺ группы характерен достоверно худший прогноз, снижение показателей ОВ, преобладание лиц молодого возраста, крайне редкой встречаемостью 2 и более экстранодальных локализаций в сравнении с CD23⁻ группой пациентов.

В литературе есть лишь единичные указания о возможной благоприятной прогностической роли данного антигена при агрессивных лимфомах, однако группа лимфом была разнородна (Linderoth J. et al., 2003) и несопоставима с анализируемой нами неспецифицированной группой ДВКЛ. К тому же, как мы уже отметили выше, вряд ли маркер CD23 может быть использован для разграничения GCB- и ABC-типов ДВКЛ в силу его достаточно широ-

кой экспрессии на периферических В-клетках как активационного антигена.

Подобное заключение можно сделать и относительно антигена CD38, который имеет широкий диапазон экспрессии, но по нашим данным не имел прогностического значения.

Совершенно иная ситуация с активационным антигеном CD30, который никогда не экспрессируется на клетках светлых центров фолликулов лимфатических узлов и отражает более поздние этапы активации периферических В-лимфоцитов. Насколько нам известно, маркер CD30 ранее не применяли для разграничения GCB- и ABC-типов ДВКЛ. На наш взгляд, вполне возможно добавить CD30 к числу антигенов, позволяющих дифференцировать GCB- и ABC-типы ДВКЛ.

Вместе с тем, однозначной точки зрения относительно прогностической роли наиболее точного маркера клеток светлых центров – CD10, используемого для диагностики GCB-варианта ДВКЛ, нет. Наши данные и результаты исследования целого ряда зарубежных авторов свидетельствуют о неблагоприятной роли этого антигена при ДВКЛ. Напротив, точный маркер постфолликулярных активированных В-клеток – CD30, идентифицировал группу больных ДВКЛ с хорошим прогнозом. Наши данные ставят под сомнение саму необходимость идентификации GCB- и ABC-вариантов, ведь первоначальная привлекательная диагностическая идея заключалась в возможности установления вариантов ДВКЛ с различным клиническим течением и ответом на терапию. Суррогатные маркеры не дают однозначной информации для выбора тактики лечения больного, именно по этим причинам иммуногистохимическое разграничение GCB- и ABC-типов ДВКЛ не рекомендовано к внедрению в клинику как малоубедительное (Ghelmini M. et al., 2013).

Литература

1. Alizadeh A.A., Eisen M.B., Davis R.E. et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene-expression profiling//Nature – 2000 – V. 403 – P. 503-51.
2. Amen F., Horncastle D., Elderfield K. et al. Absence of cyclin-D2 and Bcl-2 expression within the germinal center type of diffuse large B-cell lymphoma identifies a very good prognostic subgroup of patients //Histopathology – 2007 – V. 51. – P.70–9.
3. Choi W.W., Weissenburger D.D., Greiner T.C. et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy – Clin. Cancer. Res. – 2009 – V. 15; №17 – p. 5494–502.
4. Coiffier B. Rituximab therapy in malignant lymphoma – Oncogene – 2007 – V. 26. – P. 3603–13.
5. Colomo L., Lopez-Guillermo A., Perales M. et al. Clinical impact of the differentiation profile assessed by immunophenotyping in patients with diffuse large B-cell lymphoma – Blood – 2003 – 101 – p. 78-84.
6. Dunleavy K., Pittaluga S., Czuczman M.S. et al. Differential efficacy of bortezomib plus chemotherapy within molecular subtypes of diffuse large B-cell lymphoma.//Blood – 2009 – V. 113; №24. – p. 6069–76.
7. Gaskoyne R.D., Adomat S.A., Krajewski S. et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma//Blood – 1997 – V. 90 – P. 244–51.
8. Ghelmini M., Vitolo U., Kimbyz E. et al. ESMO Guidelines consensus conference on malignant lymphoma 2011 part 1: diffuse large B-cell lymphoma (DLBcl), follicular lymphoma (FL) and chronic lymphocytic leukemia (CLL)//Annals of Oncology – 2013 – V. 24. – P. 561–76.

9. Go J.H., Yang W.I., Ree H.J. CD10 expression in primary intestinal large B-cell lymphomas: its clinical significance//Arch. Pathol. Lab. Med. – 2002 – 126 – P. 956–60.
10. Hans C.P., Weisenburger D.D., Greiner T. et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray//Blood – 2004 – V. 103 – P. 275–82.
11. Hermine O., Haioun C., Lepage E. et al. Prognostic significance of Bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Group d'Etude des lymphomes de l'adultes (GELA)//Blood – 1996 – V.87 – P. 265–72.
12. Hernandez-Ilizaliturri F.J., Deeb G., Zinzani P.L. et al. Higher response to lenalidomide in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma in nongerminal center B-cell-like than in germinal center B-cell-like phenotype//Cancer – 2011 – V.117; №22. – P.5058–66.
13. Iqbal J., Neppalli V.T., Wright G. et al. Bcl-2 expression is a prognostic marker for the activated B-cell like type of diffuse large B-cell lymphoma //J. Clin. Oncol. – 2006 – V. 24. – P. 961–8.
14. Linderoth J., Jerkeman M., Cavallin-Stahl E., Kvaloy S., Torlakovic E. Immunohistochemical expression of CD23 and CD40 may identify prognostically favorable subgroups of diffuse large B-cell lymphoma: a Nordic Lymphoma Group Study//Clin Cancer Res – 2003 – 9 – 722–8.
15. Lossos I.S., Morgensztern D. Prognostic biomarkers in diffuse large B-cell lymphoma//J. Clin. Oncol. – 2006 – V. 24. – P. 995-1007.
16. McClintock S., Perkins S.L., Cleveland R.P. et al. Immunohistochemical expression pattern of germinal center and activation B-cell markers correlates with prognosis in diffuse large B-cell lymphoma [abstract] //Mod. Pathol. – 2003 – 16 – 244a.
17. McClure R.F., Macon M.R., Remstein E.D., Dewald G.W., Habermann T.M., Kurtin P.J. Prognostic markers in adult, de novo, diffuse large B-cell lymphoma; CD10, Bcl-6, Bcl-2, and Bcl2/IGH [abstract] //Mod Pathol. – 2003 – 16– 244a.
18. Meyer P.N., Fu K., Greiner T.C. et al. Immunohistochemical methods for predictive cell of origin and survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with rituximab//J. Clin. Oncol. – 2011. – V.29; №2. – P. 200-207.
19. Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C. et al. Rituximab plus CHOP (R-CHOP) overcomes Bcl-2-associated resistance to chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBcl) //Blood. – 2003 – V. 101 – P. 4279–84.
20. Mounier N., Briere J., Gisselbrecht C. et al. Estimating the impact of rituximab on Bcl-2-associated resistance to CHOP in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma //Hematologica – 2006 – V. 91. – P.715–6.
21. Moscowitz C.H., Zelenetz A.D., Kewalramani T. et al. Cell origin, germinal center versus nongerminal center, determinate by immunohistochemistry on tissue microarray, does not correlates with outcome in patients with relapsed and refractory DLBcl//Blood – 2005. – V. 106. – P. 3383–5.
22. Natkunam Y., Farinha P., His E.D. et al. Lmo2 protein expression predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with antracycline-based chemotherapy with and without rituximab// J. Clin. Oncol. – 2008 – V. 26. – P. 447–54.
23. Nyman H., Adde M., Kajalainen-Lindsberg M.L. et al. Prognostic impact of immunohistochemically defined germinal center phenotype in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with immunochemotherapy//Blood – 2007 – V. 109 – P. 4930–35.
24. Ohshima K., Kawasaki C., Muta H. et al. CD10 and Bcl10 expression in diffuse large B-cell lymphoma: CD10 is a marker of improved prognosis//Histopathology – 2001 – 39 – P. 156–62.
25. Rosenwald A., Wright G., Chan W.C. et al. The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma//New England J. of medicine. – 2002. – V. 346 – P. 1937–47.
26. Takeshita M., Iwashita A., Kurihara K. et al. Histologic and immunohistologic findings and prognosis of 40 cases of gastric large B-cell lymphoma//Am. J. Surg. pathol. – 2000 – 24 – 1641–9.
27. Uherova P., Ross C.W., Schnitzer B., Singleton T.P., Finn W.G. The clinical significance of CD10 antigen expression in diffuse large B-cell lymphoma//Am. J. Clin. Pathol. – 2001 – 115 – P. 582–8.
28. Van Imhoff G.W., Boerma E.J., van der H.B. et al. Prognostic impact of germinal center-associated proteins and chromosomal breakpoints in poor-risk large B-cell lymphoma//J. Clin. Oncol. – 2006 – V. 24 – P. 4135–42.
29. Xu Y., McKenna R.W., Molberg K.H., Kroft S.H. Clinicopathologic analysis of CD10⁺ and CD10⁻diffuse large B-cell lymphoma: identification of a high-risk subset with coexpression of CD10 and Bcl-2//Am. J. Clin. Pathol. – 2001 – 116 – P. 183–90.

II. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УТРАТЫ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ HLA-DR II. CLINICAL SIGNIFICANCE OF LOSS MOLECULE EXPRESSION HLA-DR

Резюме

При иммунофенотипировании по свежемороженым срезам опухолевой ткани 332 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в 9,3% случаев установлен особый HLA-DR⁻ вариант заболевания. Он характеризовался лучшими показателями выживаемости в сравнении с HLA-DR⁺ ДВКЛ ($p=0,041$). В числе клинических особенностей отмечена частая локализация в мягких тканях и яичке при практически полном отсутствии 2 и более экстранодальных локализаций опухоли.

Ключевые слова: диффузная В-крупноклеточная лимфома, HLA-DR, прогноз.

Summary

Immunophenotyping of 332 cases of tumor tissue of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) patients allowed to identify HLA-DR-negative variant in 9,3% of cases. HLA-DR-negative DLBCLs were characterized by better prognosis compared to HLA-DR+ variants ($p=0,041$). HLA-DR-negative DLBCLs were more frequently seen in testis and soft tissues, 2 or more extranodal localizations were rarely noted.

Key words: diffuse large B-cell lymphoma, HLA-DR, prognosis

Введение

Молекулы HLA-II класса (HLA-DR) являются в пределах В-клеток обще-В-клеточным антигеном, то есть присутствуют на всех этапах дифференцировки В-лимфоцитов. Утрата молекул HLA-DR при В-клеточных лимфомах известна давно и считается признаком aberrантности и анаплазии. В одной из последних работ [1] значение утраты HLA-DR рассматривают с клинических позиций, с точки зрения влияния на прогноз. Описана прогностическая роль утраты HLA-DR при ДВКЛ [2–5]. Считается, что чаще HLA-DR⁻ В-крупноклеточные лимфомы встречаются при экстранодальной локализации опухоли, причем наиболее часто – в иммунологически «привилегированных» зонах, таких как головной мозг и яичко. Вместе с тем, детальная клиническую характеристику данного варианта в силу его редкости и отсутствия указаний на необходимость исследования HLA-DR антигена при диагностике ДВКЛ не проводили. В работе нами рассмотрен HLA-DR⁻ иммуноподвариант ДВКЛ, особое внимание уделено клинической характеристике и прогностической роли HLA-DR⁻ ДВКЛ.

Материалы и методы

Работа выполнена в НИИ КО РОИЦ. Исследование экспрессии HLA-DR на опухолевых клетках проведено у 332 больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой в возрасте 14–90 лет (медиана 57).

Всем больным диагноз диффузной В-крупноклеточной лимфомы был установлен иммуноморфологическим методом в РОИЦ. Морфологическая диагностика диффузной В-крупноклеточной лимфомы производилась в отделе патологической анатомии опухолей человека (зав. – проф. А.И. Карселадзе) по результатам гистологического исследования опухолевой ткани в соответствии с критерия-

ми классификации опухолей кроветворной и лимфоидной тканей ВОЗ 2008 года [6]. Иммунофенотипирование клеток материала биопсии опухоли в большинстве случаев проводили методом иммунофлуоресцентного окрашивания свежемороженных (криостатных) срезов в лаборатории иммунологии гемопоза. Панель моноклональных антител включала антитела к В-линейным антигенам (CD19, CD20, CD21, CD23, CD37), Т-линейным антигенам (CD3, CD5, CD7), антигенам гистиоцитов и макрофагов (CD163), антигенам фолликулярных дендритных клеток (CD21, CD23), антигенам плазматических клеток (CD38), нелинейным антигенам (CD10, CD38, HLA-DR), общелейкоцитарному антигену CD45, антитела к bcl-2. **Статистическая обработка результатов** исследования проведена с использованием программы SPSS 16.0 for Windows.

Результаты

Частота HLA-DR⁻ ДВКЛ составила 9,3% (32 из 331). При исследовании на материале свежемороженных опухолевых срезов антиген четко выявляется. Наши данные подтвердили высокую частоту экспрессии HLA-DR при ДВКЛ. К отрицательным случаям относили только те наблюдения, где молекула HLA-DR отсутствовала на всех или значительной части опухолевых клеток. В первую очередь нас интересовало, насколько HLA-DR⁻ ДВКЛ формируют особую группу с точки зрения прогноза и ответа на терапию. Общая выживаемость была оценена у 136 больных ДВКЛ (11 – HLA-DR⁻ и 125 – HLA-DR⁺). По всем критериям оценки достоверности различий в выживаемости отмечена значимость молекул HLA-DR опухолевых клеток в прогнозе ДВКЛ (лог-ранк – 0,041; Бреслоу – 0,044; Тарон-Уорен - 0,038). Кривые выживаемости больных ДВКЛ в зависимости от экспрессии молекул HLA-DR на опухолевых клетках представлены на рис.

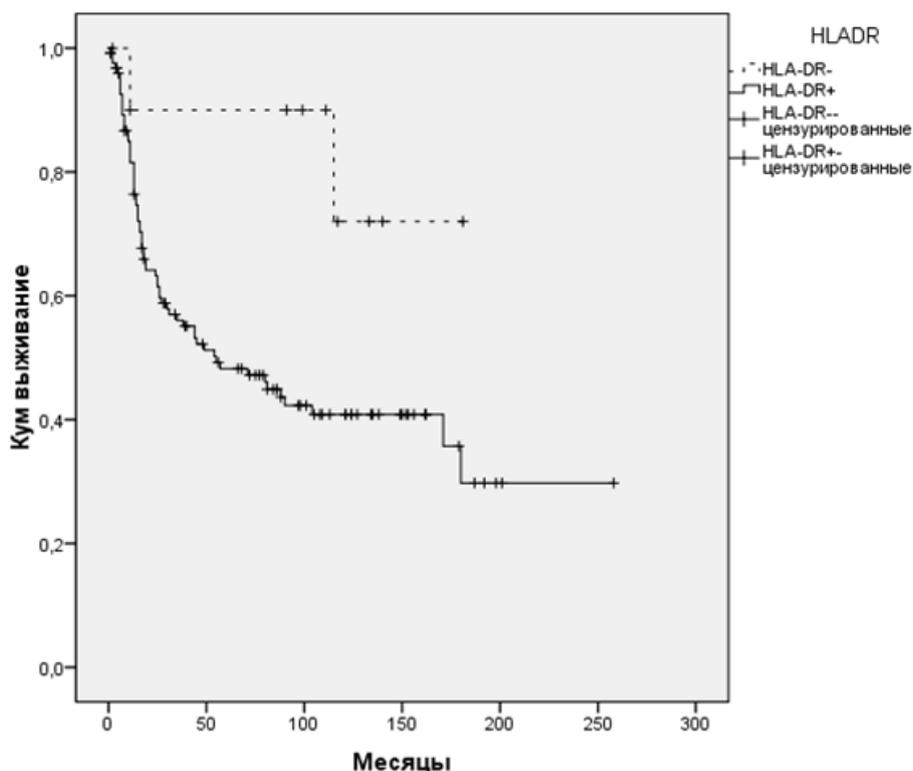


Рис. Выживаемость больных ДВКЛ в зависимости от экспрессии молекул HLA-DR на опухолевых клетках.

Как видно, выживаемость больных HLA-DR⁻ группы значительно лучше, медиана выживаемости не достигается, в то время как в группе сравнения (HLA-DR⁺) она составила менее 5 лет.

Нами проведена сравнительная клиническая характеристика больных ДВКЛ с HLA-DR⁻ и HLA-DR⁺ фенотипами.

Возраст. Средний возраст больных HLA-DR⁻ группы ДВКЛ составил $56,2 \pm 3,2$ года ($n=32$), что не отличалось от HLA-DR⁺ группы ($53,1 \pm 1,1$ года, $n=293$), $p=0,38$. В HLA-DR⁻ группе частота больных пожилого возраста составила 56,3% (18 из 32), что не отличалось от HLA-DR⁺ группы – 45,4% (133 из 299), $p=0,16$.

Пол. В HLA-DR⁻ группе было 15 мужчин (46,9%) и 17 женщин (53,1%), а в HLA-DR⁺ – 147 (49,2%) и 152 (50,8%), соответственно. Связи экспрессии HLA-DR на клетках ДВКЛ с полом больных не отмечено ($\chi^2 = 0,06$; $p=0,85$).

Стадия ДВКЛ. Частота III; IV стадий в пределах HLA-DR⁻ группы составила 61,5% (8 из 13), а в пределах HLA-DR⁺ – 60,4% (64 из 106). Какая-либо связь со стадиями отсутствовала, $\chi^2=0,7$; $p=1$.

Уровень лактат-дегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови.

В HLA-DR⁻ группе средние уровни ЛДГ составили $599,7 \pm 57,4$ ($n=11$) ед/мл, а у больных с экспрессией антигена на опухолевых клетках – $750,9 \pm 73,4$ ($n=84$). Различия не достоверны, $p=0,46$. Повышенные уровни ЛДГ в HLA-DR⁻ группе наблюдались у 8 больных (72,7%), а в группе сравнения – у 58 больных (69%), взаимосвязь между признаками отсутствует, $p=1,0$.

Экстранодальные локализации.

Наиболее частыми экстранодальными локализациями HLA-DR⁻ ДВКЛ являлись мягкие ткани: 9 из 43 экстранодальных опухолей, изученных иммунологически, были HLA-DR⁻ (20,9%). Это вдвое чаще, чем в целом по группе больных ДВКЛ. Еще более частыми HLA-DR⁻ являлись ДВКЛ яичка – 3 из 8 наблюдений (37,5%).

В группе больных ДВКЛ с наличием неблагоприятного по IPI признака – двух и более участков экстранодального поражения – лишь в 1 из 36 случаев (2,8%) мы наблюдали HLA-DR⁻ иммунофенотип опухоли.

Следовательно, для прогностически неблагоприятной группы больных ДВКЛ с наличием 2 и более экстранодальных зон поражения наличие ассоциированного с благоприятным прогнозом HLA-DR⁻ иммунофенотипа не является характерным, эти признаки выглядят скорее как взаимоисключающие. Уровень значимости связи между наличием 2 и более экстранодальных локализаций и экспрессией HLA-DR не носил достоверной связи ($p=0,23$), однако, сам факт наличия лишь 1 случая с двумя или более экстранодальными локализациями говорит о том, что эти 2 признака сочетаются редко. Рассматриваемый пример с HLA-DR⁻ иммунофенотипом и наличием более 2 экстранодальных локализаций интересен тем, что поражение при ДВКЛ касалось почек, щитовидной железы, мягких тканей, и, несмотря на IV стадию процесса, результаты лечения были хорошими. У молодой больной (17 лет) применение 5 циклов ВАЕМ позволило получить полную ремиссию, продолжающуюся к

моменту анализа данных более 140 мес. Этот пример хорошо иллюстрирует тот факт, что даже при наличии неблагоприятных признаков IP1, таких как IV стадия заболевания и более 2 экстранодальных очагов поражения, результаты лечения могут определять иммунобиологические особенности опухоли. В данном случае к таким особенностям можно отнести отсутствие экспрессии HLA-DR на злокачественных клетках.

Нами не установлено связи и с группами риска (низкий, промежуточный низкий, промежуточный высокий, высокий), выделяемыми на основе IP1 ($p=0,33$).

Таким образом, отсутствие экспрессии молекул HLA-DR при диффузной В-крупноклеточной лимфоме следует рассматривать как достаточно редкий и информативный признак. Частота подобных случаев ДВКЛ при анализе иммунофенотипических данных 331 больного составила 9,7% (32 больных). Группу HLA-DR⁻ ДВКЛ характеризовал достоверно более благоприятный прогноз. Признак не был достоверно связан со стадией ДВКЛ, но имел взаимоисключающий характер с наличием 2 и более очагов экстранодального поражения.

Обсуждение

Наиболее дискуссионны с точки зрения необходимости использования при диагностике ДВКЛ молекулы гистосовместимости II класса – HLA-DR. Данные маркеры практически не используются при иммуногистохимической диагностике по парафиновым блокам. Это обусловлено, с одной стороны, сложностями выявления (хотя МКА для выявления HLA-DR по парафиновым блокам есть), а с другой – отсутствием четкой необходимости использования антител ввиду неполной ясности диагностической значимости антигена. В ранних работах отсутствие экспрессии HLA-DR при ДВКЛ рассматривали как прогностически неблагоприятный фактор [7].

Молекулы HLA-II класса (HLA-DR) являются в пределах В-клеток обще-В-клеточным антигеном, то есть присутствуют на всех этапах дифференцировки В-лимфоцитов. Отсутствие экспрессии этих молекул – хорошо известный при ДВКЛ факт. Считается, что чаще HLA-DR⁻ В-крупноклеточные лимфомы встречаются при экстранодальной локализации опухоли, причем наиболее часто – в иммунологически «привилегированных» зонах, таких как головной мозг и яичко. В нашем исследовании частота HLA-DR⁻ лимфом составила 9,3% (32 из 331). Больных с лимфомами головного мозга в нашей выборке не было. Наиболее частыми экстранодальными локализациями биопсии при HLA-DR⁻ ДВКЛ являлись мягкие ткани: 9 из 43 экстранодальных опухолей, изученных иммунологически, были HLA-DR⁻ (20,9%). Это вдвое чаще, чем в целом по группе больных ДВКЛ. Еще более частыми HLA-DR⁻ являются ДВКЛ яичка – 3 из 8 наблюдений (37,5%). По данным Тумян Г.С. и соавт. [8] добавление ритуксимаба к программам СНОР (R-

СНОР) позволяет существенно улучшить результаты лечения больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой с поражением яичка. В детском возрасте описаны немногочисленные ДВКЛ с поражением яичка и удовлетворительными результатами лечения [9]. По данным [1] частота HLA-DR⁻ ДВКЛ составила 19,9% (60/301), что вдвое выше, чем в нашей выборке.

Авторы применяли иной методический подход и к негативным случаям относили только те, где процент позитивных опухолевых клеток не превышал 1%. Авторы подтверждают, что отсутствие экспрессии HLA-DR наблюдалось значительно чаще при лимфомах ЦНС, яичка или яичников (8 из 15 случаев, 53,3%), чем при лимфомах других органов (52 из 286, 18,2%, $p=0,003$).

В работе [5] приводятся данные обширного исследования экспрессии HLA-DRA как антигена, дающего достаточно полное представление об экспрессии генов HLA-II класса. В этом случае оценку проводили на основании относительной экспрессии генов HLA-DRA по подавлению флуоресцентного сигнала с помощью кДНК из опухолевых клеток. Следует отметить, что даже при полной делеции генов HLA на основании данного метода в 20% случаев (2 из 10) иммуногистохимически выявлена экспрессия HLA-DR. Это достаточно высокая частота расхождений и ложноотрицательных результатов молекулярного метода.

Обычно негативный по экспрессии генов HLA-II класса фенотип ДВКЛ связывают с плохим прогнозом [2–5]. В нашей работе отсутствие экспрессии HLA-DR характеризовало группу достоверно более благоприятного прогноза ДВКЛ. По-видимому, различия в данных относительно прогноза могут быть обусловлены рядом причин. В нашей выборке отсутствовали больные с прогностически неблагоприятными диффузными В-крупноклеточными лимфомами ЦНС, при которых частота HLA-DR⁻ фенотипа особенно высока. В изученной нами группе были представлены только неспецифицированные варианты заболевания. Важную роль играет также метод учета HLA-DR-негативных случаев. Как мы уже отмечали, использование RT-PCR дает ложноположительные результаты в 25% случаев, причины расхождения с иммуногистохимическим методом не совсем понятны. Кроме того, использован люминисцентный метод, и учитывались только полностью негативные случаи. Слабую или присутствующую только в части клеток экспрессию HLA-DR мы относили к DR⁺ ДВКЛ. Как и в исследованиях зарубежных авторов, нами установлены особые черты HLA-DR⁻ группы ДВКЛ – частая экстранодальная локализация в иммунопривилегированных зонах, отрицательная корреляция с уровнями Т-клеточной инфильтрации. Следует отметить, что несмотря на высокую частоту отсутствия HLA-DR в экстранодальных опухолях, наличие двух экстранодальных локализаций (как неблагоприятный по IP1 прогностический признак) в группе HLA-DR⁻ ДВКЛ наблюдалось крайне редко (2,8%).

Несомненно, HLA-DR⁻ лимфомы являются особой группой в пределах ДВКЛ. Их отличает наличие одной экстранодальной локализации и отсутствие выраженной Т-клеточной инфильтрации первичной опухоли.

По-видимому, потребуются дополнительные исследования для понимания клинического и прогностического значения утраты экспрессии молекул HLA-DR при диффузной В-крупноклеточной лимфоме.

Литература

1. Berndt H.-W., Ziepert M., Thorns C. et al. Loss of HLA-DR expression and immunoblastic morphology predict adverse outcome in diffuse large B-cell lymphoma – analyses of cases from two prospective randomized clinical trials. //Haematologica. – 2009. – V.94, №11. –P.1569–80.
2. Miller T.P., Lippman S.M., Spier C.M. et al. HLA-DR (Ia) immune phenotype predicts outcome for patients with diffuse large cell lymphoma.//J.Clin. Invest. -1988. –V. 82. – P. 370–2.
3. Rybski J.A., Spier C.M., Miller T.P. et al. Prediction of outcome in diffuse large cell lymphoma by the mayor histocompatibility complex class I (HLA-A,-B, -C) and class II (HLA-DR, -DP, -DQ) phenotype. Leuk. Lymphoma. – 1991. – V. 6. – P.31–8.
4. Rimza L.M., Roberts R.A., Miller T.P. et al. Loss of MHC class II gene and protein expression in diffuse large B-cell lymphoma is related to decreased tumor immunosurveillance and poor patient survival regardless of other prognostic factors: a follow up study from the Leukemia and lymphoma molecular profiling project. //Blood. – 2004 – V. 103. – P.4251–8.
5. Rimsza L.M., Farinha P., Fuchs D.A. et al. HLA-DR protein status predicts survival in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated on the MACOP-B chemotherapy regimen. //Leuk. Lymphoma – 2007 – V. 48 – 542–6.
6. Stein H., Warnke R.A., Chan W.C. et al. Diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. In: WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues (Swerdlow S.H., Campo E. Harris N.L. et al. – Eds). – WHO Press. – 2008 – P. 233–7.
7. Spier C.M., Grogan T.M., Lippman S.M. et al. The Aberrancy of Immunophenotype and Immunoglobulin Status as Indicators of Prognosis in B Cell Diffuse Large Cell Lymphoma//American Journal of Pathology. – 1988 – Vol. 133, No. 1. – P. 118–26.
8. Тумян Г.С., Сорокин Е.Н., Ковригина А.М. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с первичной локализацией в яичке.//Клиническая онкогематология – 2008 – Т.1, №3. – С. 206–10.
9. Валиев Т.Т., Ковригина А.М., Серебрякова И.Н. и др. Диффузная В-крупноклеточная лимфома с поражением яичка в детском возрасте.//Клиническая онкогематология – 2013 – Т.6, №1. – С.74–7.

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В ЖУРНАЛЕ «ВЕСТНИК РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА»

Журнал «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина» состоит из следующих разделов: «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики», «Обзорные статьи», «Хроники», «Дискуссия».

Статьи для разделов «Экспериментальные исследования» и «Клинические исследования» должны состоять из реферата, введения, описания материалов и методов, результатов, обсуждения, заключения и списка литературы; статьи для раздела «Случай из практики» – из реферата, краткой исторической справки (по желанию авторов), описания клинического наблюдения, обсуждения (по желанию авторов), заключения и списка литературы; статьи для разделов «Обзорные статьи» и «Клинические лекции» – из реферата, отдельных разделов (по желанию авторов), заключения и списка литературы.

Статья должна быть представлена в виде файла формата RTF на CD или флешь карте и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи и надписи к рисункам, список литературы. Кроме того, на CD или флешь карте должны быть записаны рисунки (каждый в виде отдельного файла). Штриховые и тоновые рисунки (фотографии, рентгенограммы и т. д.), т. е. растровая графика, должны быть сохранены в виде файлов формата TIF или JPEG, графики и диаграммы (векторная графика) – в виде файлов формата EPS. Если автор не работает с современными программными пакетами для создания векторной графики, можно присылать графики в виде файла Microsoft Excel с обязательным приложением в виде таблицы с данными, которые использованы для построения графика.

Обзорные статьи не должны превышать 24 страницы, оригинальные статьи и клинические лекции – 12 страниц, описания клинических наблюдений, рационализаторских предложений, хроникальных заметок, рецензий – 4 страницы текста.

Весь текст должен быть набран шрифтом Times New Roman 14, через полуторный интервал. Ширина полей: левое – 30 мм, верхнее – 20 мм, правое – 15 мм, нижнее – 20 мм. Текст должен быть выровнен по левому краю и не должен содержать переносов. Все страницы должны быть пронумерованы.

После названия статьи следует указать имена, отчества (полностью) и фамилии авторов, их ученые звания и должности, полное название учреждений (в том числе названия отделений, НИИ), в которых работают авторы, с указанием адреса, почтового индекса и e-mail. Кроме того, необходимо указать контактное лицо, адрес для переписки и e-mail (нужно иметь в виду, что все эти данные будут опубликованы). Затем должен следовать реферат, в котором кратко, без рубрикации должны быть указаны цель исследования, материалы и методы (количество больных, используемая методика), полученные автором результаты и основные выводы. Рекомендуемый объем реферата – 500–1000 печатных знаков. В конце реферата автор приводит ключевые слова работы (не более 5).

Статья должна быть написана ясно, четко, лаконично, тщательно выверена авторами, не должна содержать повторов и исправлений. Наименования единиц (физических величин, результатов анализов) необходимо приводить по системе СИ. Сокращения допустимы только в отношении часто встречающихся в статье терминов. Они приводятся при первом вхождении в круглых скобках и в дальнейшем используются по всему тексту. Если сокращений больше 10, следует создать список сокращений. В тексте необходимо использовать международные названия лекарственных средств, которые пишутся с маленькой буквы. Торговые названия препаратов следует писать с большой буквы.

¹ Маринов Д.Т., ² Полоцкий Б.Е., ³ Лактионов К.К., ⁴ Юдин Д.И.,⁵ Маргарян А.Г., ⁶ Аллахвердиев А.К., ⁷ Назлиев П.Б.**ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ КАК МЕТОД ВЫБОРА
ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ
НОВООБРАЗОВАНИЙ СРЕДОСТЕНИЯ В АМБУЛАТОРНЫХ УСЛОВИЯХ**¹научный сотрудник отделения научно-консультативного ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», Москва²Полоцкий Борис Евсеевич профессор, д.м.н., в.н.с. хирургического торакального отделения НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва³Лактионов Константин Константинович д.м.н., заведующий отделением клинических биотехнологий НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва⁴Юдин Денис Иванович к.м.н., с.н.с. отделения клинических биотехнологий НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва⁵Маргарян Армен Гарителович заведующий отделением научно-консультативным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва⁶Аллахвердиев Ариф Керимович, к.м.н., старший научный сотрудник хирургического торакального отделения НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», Москва⁷Назлиев Павел Борисович с.н.с. отделения научно-консультативного ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

В структуре онкологических заболеваний первичные новообразования средостения, по данным ВОЗ, составляют 3–8%, из них 60% – злокачественные [8]. Одинаково часто заболевают мужчины и женщины, преимущественно молодого и среднего возраста [2]. К истинным доброкачественным и злокачественным опухолям средостения относятся новообразования, источником развития которых являются ткани эмбриогенетически присутствующие средостению или абберантные, сместившиеся в медиастанальное пространство в процессе эмбриогенеза.

На долю опухолей и кист средостения приходится 3–7% всех злокачественных и около 3% доброкачественных новообразований органов грудной полости. Соотношение первичных злокачественных и доброкачественных опухолей составляет 3 : 1 [2–4; 8; 12].

Для клинического использования более удобна классификация новообразований средостения, которая включает в себя:

1. Опухоли вилочковой железы (10–20%).
2. Нейрогенные опухоли (15–25%).
3. Герминогенные опухоли (15–25%).
4. Лимфоидные опухоли (лимфомы) (до 20%).
5. Мезенхимальные опухоли (5–6%).
6. Мезотелиома плевры.
7. Неклассифицируемые опухоли.
8. Другие первичные опухоли и опухолеподобные состояния:
 - а. болезнь Кастрлемана (гигантская гиперплазия лимфоузла);
 - б. экстремедулярный гемопоэз;
 - в. кисты (5–10%);
 - г. другие неопухолевые заболевания тимуса
 - эктопию тимуса,
 - гиперплазию тимуса,
 - гистиоцитоз,
 - гранулематоз.
9. Метастатические опухоли (наиболее часто мы в своей практике диагностируем метастазы рака легкого, рака молочной железы, рака почки, рака желудка, рака щитовидной железы, меланомы, опухолей яичка).

Клинические симптомы новообразований средостения зависят от локализации, размеров об-

разования, злокачественности и, в связи с этим, инфильтрации окружающих структур и метастазирования, наличия паранеопластических синдромов. Опухолевое поражение средостения могут имитировать острые и хронические медиастиниты. Клинические проявления злокачественных опухолей средостения более выражены, чем доброкачественных, и нарастают более интенсивно. Небольшие доброкачественные опухоли часто обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании.

Наибольшие успехи в уточняющей диагностике внутригрудных опухолей могут быть достигнуты комплексным обследованием больного с применением всех современных методов, таких как компьютерная и магнитно-резонансная томография, бронхоскопия, эзофагоскопия, эндоУЗИ, ультразвуковое исследование средостения, цитологическое и гистологическое исследование биоптата, которые позволяют получить более полную информацию о локализации, структуре новообразования и его взаимоотношение с окружающими органами и тканями [5–7].

Несмотря на расширение возможности топической диагностики, по-прежнему наиболее важна для выбора тактики лечения и определения прогноза заболевания морфологическая верификация диагноза. В связи с этим большое значение имеют инвазивные методы диагностики, при которых путем пункционной или инцизионной биопсии удается получить морфологическую верификацию диагноза и более точную информацию о характере поражения средостения.

Трансторакальная пункция обладает большими диагностическими возможностями. Информативность метода достигает 70,0–95,0%. Существует два варианта трансторакальной игловой биопсии: один из них предусматривает производство

процедуры тонкой иглой с мандреном и получение материала из опухоли путем аспирации. Эта методика, именуемая трансторакальной аспирационной цитобиопсией, дает материал для цитологического исследования, другой способ – трансторакальная пункционная биопсия, при которой применяют иглы различной конструкции, позволяющие извлечь из патологического очага кусочек ткани для гистологического исследования.

Морфологическое исследование пунктатов новообразований средостения позволяет определить их характер, а в ряде случаев – и гистогенез, что является решающим фактором в установлении клинического диагноза и выборе лечебной тактики. N. Powers Celeste et al. произвели трансторакальную пункцию 189 больным с опухолями средостения, из них у 53 % пациентов выявлены злокачественные лимфомы, у 23 % – злокачественные тимомы. Чувствительность метода в отношении злокачественных новообразований составила 82 %, специфичность – 79%.

В 13 наблюдениях отмечены ошибки в диагностике. E. Oosting Petronella et al. выполнили трансторакальные пункции тонкой иглой под рентгенологическим и КТ-контролем 64 больным. Из них 32 (50 %) поставлен точный диагноз; в 5 (7%) случаях было выявлено подозрение на рак; у 13 пациентов (20%) диагноз не установлен; у 14 (22%) материал оказался неинформативен.

Большинство исследователей считают, что трансторакальная пункция наиболее результативна при лимфомах, тимомах, тератомах и целомических кистах. Другие авторы называют трансторакальную пункцию средостения надежным и информативным методом диагностики заболеваний этой локализации – из 139 пациентов 128 (92%) поставлен правильный диагноз. Singh Harsaran K. et al. пересмотрели цитологические препараты 189 больных, полученные при аспирационной биопсии. Соответствие цитологического и гистологического (полученного после операции) заключений составило 42%.

К недостаткам пункционной биопсии относятся, прежде всего, определенное число сопровождающих ее осложнений, которые наблюдаются в 21,4% случаев, в том числе – пневмоторакс у 3,6% пациентов.

Кроме того, количество патологического материала, аспирируемого через тонкую иглу, обычно весьма невелико, что ограничивает возможности его изучения цитологическим исследованием. К тому же, если биопсия представляет собой локальный метод исследования, результаты которого во многом зависят от того, в какую точку видимого субстрата попадет инструмент, то еще более локальна пункционная биопсия.

Очевидно, последними двумя обстоятельствами и обусловлены не столь редкие расхождения пункционно-биопсийного и послеоперационного морфологического диагнозов. Таким образом, пункционная биопсия оправдана при всех образованиях средостения и особенно показана в тех случаях, когда дооперационная морфологическая ди-

агностика имеет значение для лечебной тактики, но результаты этого исследования, к сожалению, нельзя абсолютизировать.

Высоко оценивая роль трансторакальной пункции в диагностике новообразований средостения, многие авторы считают этот метод безопасным при условии правильного его выполнения [9–12].

В нашем исследовании трансторакальная пункция под контролем компьютерного томографа или аппарата УЗИ была произведена 130 больным с опухолевой патологией средостения в амбулаторных условиях. Материал, полученный при ТТПП, подвергли цитологическому исследованию.

Варианты игл тип Чива для аспирационной цитобиопсии представлены в табл. 1. При выполнении трансторакальных пункций нами чаще всего использовались иглы диаметром 20G/22G, что позволило получать цитологический материал в достаточном количестве.

Длина игл варьировала в зависимости от глубины расположения опухоли (относительно поверхности тела).

Таблица 1

Размер G (мм)	Длина (см)	Цветовой код
18 (1,2)	7-9-11-15-20-25-35	розовый
20 (0,9)	7-9-11-15-20-25-35	желтый
21 (0,8)	7-9-11-15-20-25	зелёный
22 (0,7)	7-9-11-15-20-25	черный
23 (0,65)	7-9-11-15-20	синий
25 (0,5)	5-7-9-11	оранжевый

При различных лимфомах для выбора тактики лечения обязательным условием является гистологическая верификация диагноза с проведением иммуногистохимического исследования.

Поэтому при соответствующей клинико-рентгенологической картине, которая более всего могла соответствовать лимфопролиферативному заболеванию, для проведения ТТПП мы применяли иглы со штопорным скарификатором, что позволяло получать материал не только для цитологического, но и для гистологического исследования.

Однако объем такого биоптата был очень мал, опухолевая ткань в нем подвергается выраженной деформации, поэтому информативность гистологической диагностики в таких случаях не превышала таковую при использовании цитологического метода.

В связи с этим для получения «качественного» гистологического материала необходимо было выполнять аппаратные биопсии. С этой целью нами использованы полуавтоматические иглы QICK-CORE компании COOK Medical (США, Дания, Ирландия). Срочное цитологическое исследование мазка давало возможность убедиться, что биоптат информативен, а в дальнейшем мы проводили сопоставление результатов цитологического и гистологического исследований одного и того же материала для оценки достоверности цитологической диагностики. У 97 (74,7%) пациентов точно установлена нозологическая принадлежность опухоли, у 25 (19,2%) –

предположительно. У 5 больных (3,8%) были обнаружены опухолевые клетки без указания на их тканевую принадлежность, в оставшихся 3 случаях (2,3%) – материал оказался неинформативен, что потребовало повторной, а в одном случае и 3-кратной процедуры.

В целом, совпадение клинико-рентгенологических и морфологических диагнозов на амбулаторном этапе с таковыми удаленных опухолей отмечено у 58 из 63 больных (92%). Дооперационный диагноз оказался ошибочным у 5 (8%) больных: у 3 опухоль легкого диагностирована как нейрогенная и у 2 лимфомы были расценены как злокачественные тимомы. Диагностические ошибки были в основном обусловлены локализацией опухоли в средостении, а также нехарактерной плотностью при КТ и нетипичными рентгенологическими признаками. Однако это, по нашему мнению, не имело решающего значения. Эффективность пункционной биопсии во многом связана с локализацией и размерами опухоли, а также с опытом врача, выполняющего манипуляцию. В случаях, если материал был неинформативен или недостаточен для заключения (они отнесены в графу «отрицательный»), мы выполняли повторную пункцию. Осложнений после выполнения манипуляций не отмечено ни в одном из случаев.

Таблица 2
Результаты трансторакальных цитобиопсий

	переднее средостение	Заднее средостение
КТ навигация	70 (63,6%)	18 (90%)
УЗ навигация	40 (36,4%)	2 (10%)
ТГП ⁺	26 (51%)	10 (19,6%)
ТГП ⁻	8 (15,7%)	7 (13,7%)
ТПБ ⁺	58 (73,4%)	3 (3,8%)
ТПБ ⁻	18 (22,8%)	–

Литература

1. Алексеева Т.Р., Тухтаев., Мачаладзе З.О., Гальченко В.А. Современные возможности диагностики и лечения опухолей и кист средостения. // Актуальные проблемы клинической онкологии. Труды конференции с международным участием, посвященной 70-летию академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова. Душанбе 1998, с. 25.
2. Вахидов В.В., Исмаилов Д.А., Шишкин М.А. Диагностика и лечение опухолей и кист средостения//Грудная и сердечно-сосудистая хирургия –1992 – № 5/6 – с. 40–3.
3. Гудовский Л.М., Добровольский С.Р. Хирургия новообразований средостения//Научный центр хирургии РАМН – Анналы – 1998 – №7 – С. 65–9.
4. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О., Малаев С.Г. Заболевания органов средостения – Пособие для врачей – Москва, 2004 – 23 с.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Мачаладзе З.О. Гигантские опухоли средостения – Доклад на второй ежегодной Российской научно-практической конференции «Торакальная онкология» – Краснодарский край, п. Ольгинка, 2004.

Кроме того, 23 пациентам выполнены как пункции, так и диагностические торакоскопические вмешательства, что требовалось для уточнения морфологического варианта лимфом, либо было обусловлено техническими трудностями при выполнении первой пункции.

При указанных диагностических хирургических операциях доступно осмотру и необходимым манипуляциям как переднее, так среднее и заднее средостение.

Визуальная и эндоскопическая картина [13–16] достаточно характерны, причем в каждом гистологическом варианте опухоли. Следует отметить, что фиброзный компонент наиболее выражен именно в поверхностных отделах опухоли, что также может служить причиной неинформативности пункций.

Таким образом, материал трансторакальной пункционной биопсии и тонкоигльной пункции позволяет установить точный морфологический диагноз у 77,2 и 70,6 % больных соответственно. Высказано предположение о гистогенезе опухоли у 22,8 и 29,4% больных.

На основании полученных данных сделаем вывод: при клинико-рентгенологической картине лимфомы средостения с локализацией в переднем его отделе, или если такой диагноз вынесен в дифференциальный ряд, прежде всего, показана ТТПБ, которая поможет либо установить точный морфологический диагноз, либо выбрать наиболее оптимальный путь дальнейшего обследования.

При поражениях, локализованных в среднем (центральном) отделе средостения выполнение трансторакальной пункции не показано, ввиду технических сложностей выполнения данной манипуляции и крайне высокого риска ятрогенных осложнений (пневмоторакс, кровотечение или перфорация полого органа).

6. Стариков В.И., Белый А.Н., Канищева И.Н. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография в диагностике опухолей средостения – Онкология – 2002, т. 4 №2 – с. 113–6.
7. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Опухоли средостения. – В кн: Избранные лекции по клинической онкологии под редакцией Чиссова В.И. М., 2000 – с. 348–61.
8. Bangerter M., Behnisch W., Griesshammer M. Mediastinal masses diagnosed as thymus hyperplasia by fine needle aspiration cytology – Acta cytol. – 2000 – 44. № 5. – P. 743–7.
9. Chhieng D.C., Zakowski M. Fine needle aspiration biopsy of thymomas: With emphasis on cytologic correlation with histologic subtypes : Abstr. 45th Ann. Sc. Meet. Amer. Soc. Cytopathol. – Boston, Mass., Nov. 4–8, 1997 – Acta cytol. – 1997 – 41, № 5. – P. 1608.
10. Geisinger Kim R. Differential diagnostic considerations and potential pitfalls in fine-needle aspiration biopsies of the mediastinum – Diagn. Cytopathol. – 1995 – 13, № 5 – P. 436–42.
11. Herman Stephen J., Holub Roger V., Weisbrod Gordon L, Chamberlain Dean W. Anterior mediastinal masses: utility of transthoracic needle biopsy – Radiology – 1991 – 180, № 1 – P. 167–70.
12. Laurent K, Latrabe V., Lecesne R., Zennaro R, Airaud J.Y, Rauturier J. F, Drouillard J. – Объемные образования средостения диагностические подходы. Mediastinal masses: Diagnostic approach – Eur. Radiol. – 1998 – 8, № 7 – С. 1148–59.
13. Jin Hur, Hye-Jeong Lee et al. Additional diagnostic value of tumor markers in cytological fluid for diagnosis of non-small-cell lung cancer – BMC Cancer – 2012, 12 – p. 392.
14. Ho Kyung Sung, Hyun Koo Kim, Young Ho Choi – Thoracoscopic needle aspiration biopsy for a centrally located solitary pulmonary nodule – Korean O. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2013, 46 – 316–8.
15. Zwischenberger J.B. et al. Mediastinal Transthoracic Needle and Core Lymph Node Biopsy: Should It Replace Mediastinoscopy? – Chest. – 2002 – 121 – 4 – 1165–70.
16. Kanne J. – Transthoracic Needle Biopsy – Journal of Bronchology – July 2007 – V. 14 – Issue 3 – p. 140–1.

Валиев Р.К., Файнштейн И.А., Нечушкин М.И., Нурбердыев М.Б.

ОЦЕНКА ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ

РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва

Valiev, R.K., Feinstein I.A., M.I. Nechushkin, Nurberdyev M.B

EVALUATION EXOCRINE PANCREATIC FUNCTION AFTER PANCREATODUODENECTOMY

Clinical Oncology Research Institute N.N. Blokhin RCRC, Moscow

Адрес для переписки: РФ, 115448 Москва, Каширское шоссе, д. 24, ФГБУ НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Валиев Рамиз Камратдинович; врач-онколог отделения радиохирургии;

Введение

Панкреатодуоденальная резекция является одним из наиболее сложных хирургических вмешательств на органах брюшной полости и характеризуется высокой частотой послеоперационных осложнений (60-75%) и летальностью 3-15% [2; 3; 19]. Наиболее тяжелым осложнением ПДР является несостоятельность (в 10-30% наблюдений) панкреатодигестивного анастомоза [4; 19]. С целью предотвращения несостоятельности предложены различные методы обработки культы поджелудочной железы, от окклюзии протока и наружного дренирования, до панкреатэктомии [4; 9; 12].

В отдаленные сроки после операции у части пациентов отмечается снижение качества жизни за счет угнетения внешнесекреторной функции поджелудочной железы, нарушений процессов всасывания в желудочно-кишечном тракте и развития жирового гепатоза.

Для оценки внешнесекреторной функции культы поджелудочной железы после ПДР может быть использован ряд тестов, начиная от определения уровня стеатореи, креатореи, амилореи до биопсии паренхимы и определения пропорциональности степени фиброза и секреторной функции. В последние годы получил распространение иммуноферментный метод определения эластазы-1 в сыворотке крови и кале. Снижение его содержания в кале ниже 200 мкг/г свидетельствует о нарушении экзокринной функции. Чувствительность этого теста выше, чем теста с химотрипсином, и примерно равна по чувствительности с секретин-панкреозиминным тестом. Специфичность и чувствительность методов составляют 96 и 98% соответственно [1; 5; 15].

Материалы и методы

В отделении радиохирургии НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н.Н.Блохина в 2000–2012 гг. выполнены 106 ПДР по поводу злокачественных/доброкачественных заболеваний головки поджелудочной железы и периапулярной зоны. Оперированы 52 женщины (49,1%) и 54 мужчины (50,9%) в возрасте 28–77 лет (средний возраст – 57,6±8,6 лет).

Реконструктивный этап заключался в последовательном формировании на одной кишечной петле панкреатоеюноанастомоза способом «конец–в–конец» (у 44 пациентов), «конец–в–бок» (у 62); гепатикоеюноанастомоза («конец–в–бок»); гастроэнтероанастомоза («конец–в–бок»). Приводящая к желудку и отводящая кишечные петли анастомозированы по Брауну у 51 больного, без межкишечного анастомоза – у 54.

Результаты

В раннем послеоперационном периоде (в стационаре) умерли 7 больных, что составило 6,6%. За последние 5 лет летальность уменьшилась до 3,8%.

Осложнения (хирургические и нехирургические) отмечены у 58 из 106 оперированных больных (54,7%). Отметим самые грозные.

Бессимптомная гиперамилаземия имела место у 34 пациентов (32,1%), послеоперационный панкреатит – у 8 (7,6%), панкреонекроз – у 1 (0,95%), несостоятельность панкреатоеюноанастомоза – у 4 (3,8%), несостоятельность БДА – у 2 (1,9%), гастростаз – у 22 (20,8%) больных.

Исследование внешнесекреторной функции поджелудочной железы выполнено 27 пациентам в сроки 3÷24 мес. после операции и заключалось в определении эластазы-1 в кале иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител (Elastase 1 stool test®, ScheBo Tech, Германия). В случаях, когда проводилась заместительная ферментативная терапия, прием препаратов прекращали за 5 суток до исследования. У 15 больных была выявлена выраженная недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы, умеренная недостаточность – у 4; и нормальная функциональная активность – у 8 (табл.).

4 из 15 пациентов с выраженной недостаточностью функции поджелудочной железы исследование выполнено через 3 и 12 мес после операции, однако повышения уровня эластазы-1 не отмечено.

В контрольную группу были включены 11 здоровых лиц в возрасте 45÷68 лет. У всех выявлена нормальная активность поджелудочной железы, среднее содержание эластазы-1 в кале составило 419,1 мкг/г.

Таблица

Уровень эластазы-1 в кале и степень внешнесекреторной недостаточности у пациентов после панкреатодуоденальной резекции.

Степень экзокринной функции культы ПЖ	Абсолютное число (%)	Среднее значение Мкг/г	Контрольная группа	Среднее значение Мкг/г
Нормальная функция (200-400 мкг/г)	8 (29.6%)	336,8	11 (100%)	419,1
Умеренное снижение (100-200мкг/г)	4 (14.8%)	138,7	0 (0%)	–
Выраженное снижение (0-100мкг/г)	15 (55.6%)	27,6	0 (0%)	–

Обсуждение

По данным многих авторов у подавляющего числа больных, перенесших ПДР, в позднем послеоперационном периоде происходит прогрессирующее угнетение (в 65-88% случаев) экзокринной функции поджелудочной железы [4; 6; 7; 12; 18]. Также показано, что после ПДР атрофия железы развивается чаще, чем регенерация [11; 14; 16]. Атрофия ПЖ сопровождается снижением эндокринной и экзокринной функций [11; 17], что связано с рубцеванием панкреатодигестивного анастомоза, потерей объема желудка и удалением ДПК, которые являются источниками холецистокинина и гастринина [10; 11].

Uchida E. et al. (2002) опубликовали данные о 28 ПДР с оставлением наружного дренажа вирсунгова протока для исследования количества панкреатического секрета. В дальнейшем было сопоставлено развитие фиброза в железе с объемом секреции. Установлено, что степень фиброза в культе обратно пропорционально внешнесекреторной активности [6].

Панкреатогастростомия была предложена с целью уменьшения формирования панкреатических свищей, однако некоторые исследования не показали различий в частоте несостоятельности культы по сравнению с последствиями панкреатоэнтеростомии.

Кроме того, после панкреатогастростомии происходит полное угнетение внешнесекреторной функции железы в результате инактивации панкреатических ферментов соляной кислотой [18]. Это подтверждают результаты исследования группы Jang J.Y. (2003), в которых ученые выявили более высокое содержание эластазы-1 в кале у пациентов после панкреатоэнтеростомии в сравнении с панкреатогастростомией, однако его концентрация не превышала 100 мкг/г [9; 10], тогда как Moger-Oson F.J. et al. в 2014 выявили более высокое содержание эластазы-1 в группе больных после панкреатогастростомии по сравнению с таковыми после панкреатоэнтеростомии, что составило $61,1 \pm 116,4$ мкг/г и $50,2 \pm 68,5$ мкг/г соответственно [13].

Таким образом, по мнению ряда авторов глухое ушивание культы поджелудочной железы, пломбировка панкреатического протока, наружная вирсунгостомия или тотальная панкреатэктомия с целью уменьшения риска несостоятельности панкреатодигестивного анастомоза приводят к полной потере внешнесекреторной функции поджелудочной железы, алиментарному истощению и значительному ухудшению качества жизни [4; 8; 12; 19].

С другой стороны, по нашему мнению, двухрядный инвагинационный панкреато-энтероанастомоз является более безопасным: ниже риск несостоятельности, выше уровень ферментов культы поджелудочной железы.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Использование метода определения панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита – Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии – 2002 – 2 – 8-14.
2. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы М., Медпрактика-М, 2003.
3. Шалимов С.А., Осинский Д.С., Черный В.А. и др. Рак поджелудочной железы. Современное состояние проблемы – Киев, «Основа», 2007 – 114–35.
4. Suc B. et al. Temporary Fibrin Glue Occlusion of the Main Pancreatic Duct in the Prevention of Intra-Abdominal Complications After Pancreatic Resection – Ann. of Surg. – 2003; 237: 57-65.
5. Dominguez-Munoz J.E., Hieronymus C., Sauerbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test – Amer. J. Gastroenterol. – 1995 – Vol. 90, №10. 1834–7.

6. *Eiji Uchida, Takashi Tajiri, Y.Nakamura et al.* Relationship between grade of fibrosis in pancreatic stump and postoperative pancreatic exocrine activity after pancreaticoduodenectomy: with special reference to insufficiency of pancreaticointestinal anastomosis – J. Nippon Med. Sch. – 2002 – 69 – 549–56.
7. *Hashimoto N., Yasuda T., Haji S. et al.* Comparison of the functional and morphological changes in the pancreatic remnant between pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and pancreatoduodenectomy – Hepatogastroenterology – 2003 – 50(54) – 2229–32.
8. *Hiraoka T., Kanemitsu K., Tsuji T. et al.* A method for safe pancreaticojejunostomy – Am. J. Surg. – 1993 – 165 – 270–2.
9. *Jang J.Y., Kim S.W., Park S.J. et al.* Comparison of the functional outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy between pancreatogastrostomy and pancreaticojejunostomy – World J. Surg. – 2002 – 26: 366–71.
10. *Jang J.Y., Sun-Whe Kim, Joon-Koo Han et al.* Randomized Prospective Trial of the Effect of Induced Hypergasrinemia on the Prevention of Pancreatic Atrophy in Humans – Ann. Surg. – 2003 – 237(4) – 522–9.
11. *Kim S.W., Kim K.W., Han J.K. et al.* Pylorus-preservation decreases the extent of atrophy of the remnant pancreas after pancreatoduodenectomy – HPB – 1999 – 1 – 65–70.
12. *Matsumoto J., Traverso L.W.* Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase – J. Gastrointest. Surg. – 2006 – 10 – 1225–9.
13. *Morera-Ocon F.J., Sabater-Orti L., Muñoz-Fornier E. et al.*
 1. Considerations on pancreatic exocrine function after pancreaticoduodenectomy –
 2. World J. Gastrointest. Oncol. – 2014 – Sep 15 – 6(9) – 325–9.
14. *Sato N., Yamaguchi K., Yokohata K. et al.* Long-term morphological changes of remnant pancreas and biliary tree after pancreatoduodenectomy on CT – Int. Surg., 1998 – 83 – 136–40.
15. *Soldan W., Henker J., Sprossig C.* Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children – J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 1997 – Vol.24, №1. 53–5.
16. *Sumi S., Tamura K.* Frontiers of pancreas regeneration. – J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 2000 – 7: 286–94.
17. *Tangoku A., Nishikawa M., Adachi A. et al.* Plasma gastrin and cholecystokinin response after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy with Billroth-1 type of reconstruction – Ann. Surg. – 1991 – 214 – 56–60.
18. *Tsiotos G.G., Barry M.K., Johnson C.D. et al.* Pancreas regeneration after resection: does it occur in humans? – Pancreas – 1999 – 19 – 310–3.
19. *Yin-Mo Yang, Xiao-Dong Tian, Yan Zhuang et al.* Risk factors of pancreatic leakage after pancreaticoduodenectomy – World J. Gastroenterol. – 2005 – 11(16) – 2456–61.

По тексту нужно дать ссылки на все таблицы и рисунки (например, табл. 1, рис. 1). Они должны быть размещены в соответствующих по смыслу абзацах и последовательно пронумерованы. Рисунки и таблицы нумеруются отдельно.

Таблицы должны быть компактными, иметь название, не повторять графики. Размерность величин следует указывать через запятую. Таблица не должна содержать пустых ячеек (отсутствие данных должно отмечаться тире, «нет данных» или специальным примечанием). Все уточнения и локальные сокращения выносятся в подтабличные примечания. Каждое примечание нужно располагать с новой строки, пометить надстрочной буквой (а, б, в и т.д.).

Размер каждого рисунка должен быть не менее 10 × 10 см при разрешении не менее 300 dpi. Если под одной подписью планируется несколько рисунков (фотографий, рентгенограмм), каждый должен быть прислан отдельно и соответствовать указанным выше требованиям, подпись к рисунку должна быть лаконичной, точно соответствовать его содержанию. Если несколько рисунков идут под общей подписью, то сначала приводят ее, а затем названия отдельных рисунков. В подписях к микрофотографиям следует указать методику микроскопии, увеличение, метод окраски материала.

Все формулы должны быть тщательно выверены автором, набраны или встроены в формат текстового редактора. В формулах необходимо размечать строчные и прописные, латинские и греческие, подстрочные и надстрочные буквы и символы. Используемые автором сокращения должны быть разъяснены под формулой,

Список литературы должен быть кратким и содержать не более 20 ссылок для статей из разделов «Экспериментальные исследования», «Клинические исследования», «Клинические лекции», «Случай из практики» и не более 100 ссылок для обзорных статей. Литературные источники перечисляют в списке литературы в порядке цитирования, в тексте статьи ссылки на номер источника представляют в квадратных скобках. Ссылки должны быть пронумерованы в соответствии с их положением в списке литературы.

Все литературные источники, перечисленные в списке литературы, должны иметь соответствующую ссылку в тексте. Фамилии иностранных авторов приводятся в оригинальной транскрипции. В список литературы не включают ссылки на неопубликованные работы. Ссылки должны быть тщательно выверены авторами, которые несут ответственность за правильность приведенных данных. В каждой ссылке должны быть указаны все авторы. Если авторов не более трех, их фамилии и инициалы пишут в начале ссылки, затем следуют название работы и выходные данные издания, если авторов четыре и более, то сначала пишут название работы, затем фамилии и инициалы всех авторов, затем выходные данные издания. Это касается ссылок на любые издания: книги, журналы, сборники и т. д.

Иванов И. И. Хронические гастриты. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1986. – 148 с.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. – 3-е изд. – М.: Медицина, 1986.– 148 с.

При ссылке на книгу следует указывать авторов, название книги, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), год и страницы (если автор ссылается на всю книгу, то пишется 150 с, если – на ее часть, то указывается С. 145–150), например:

Баадер В. Ю. Биогаз: теория и практика. – 3-е изд.- – М.: Колос, 1986.– 148 с.

Schrier R. Manual of nephrology. – 4th ed. – New York: Little, Brown and company, 1995.– P. 170–187.

При ссылке на главу из книги, написанной коллективом авторов, указывают авторов главы и ее название, затем название книги, ее редакторов, номер издания (может отсутствовать), место издания, издательство (может отсутствовать), годы страницы, например:

Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи // Гинекология по Эмилю Новаку: Пер. с англ. / Под ред. Д. Берека, И. Адаши, П. Хиллард. – М.: Практика, 2002. – С. 14–18.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.314:615.277.3

Короленкова М.В.

ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЗУБОВ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ DENTAL ANOMALIES IN CHILDREN AFTER CHEMOTHERAPY AND RADIOTHERAPY

*Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Москва
к.м.н., зав. отделением госпитальной детской терапевтической стоматологии клиники детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ*

Адрес для переписки: Rapuncell@mail.ru

I. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Резюме

Цель исследования – изучить распространенность пороков развития зубов, подвергшихся действию химио- и (или) лучевой терапии до прорезывания, а также связь распространенности и тяжести пороков с возрастом детей на момент противоопухолевого лечения. В исследование включены данные о 42 подростках 13-16 лет, получавших химиотерапию по поводу злокачественных новообразований в возрасте 2-13 лет (34 ребенка), а также лучевую терапию на область нижней челюсти по поводу рабдомиосаркомы или саркомы Юинга (8 детей). 9 детям из-за тотального поражения твердых тканей были удалены 16 постоянных зубов, послуживших материалом для морфологического исследования. Группу сравнения составили 40 здоровых подростков 12-16 лет, обратившихся для лечения, а также 12 зубов, удаленных у детей данной возрастной группы по ортодонтическим показаниям. В обеих группах по клиническим и рентгенологическим данным изучали распространенность пороков развития зубов, а также особенности строения зубов, имеющие клиническое значение. У детей, получавших химиотерапию, достоверно чаще встречалась аплазия зачатков зубов ($p=0,0001$), причем все они получали ПХТ в возрасте до 9 лет. Обнаружена также корреляция между возрастом детей на момент химиотерапии и групповой принадлежностью отсутствующих зубов ($p=0,001$). У детей, получавших ЛТ на область нижней челюсти, отмечена тотальная микродензия на стороне поражения. Полная аплазия зачатков у них встречалась реже (лишь у 2 из 8), чем в группе детей после химиотерапии. Характерно гораздо более значительное укорочение корней (по данным КТ средняя длина корней зубов на стороне облучения составила $4,3\pm 1,2$ мм). Детей, перенесших химиотерапию, необходимо планомерно обследовать у стоматолога в раннем возрасте (оптимально в возрасте 6 лет, когда зачатки всех зубов в норме уже хорошо минерализованы и заметны на рентгенограммах, а для более старших детей – после завершения химиотерапии) для своевременной диагностики адентии и предупреждения вторичной деформации зубных дуг.

Ключевые слова: химиотерапия, аплазия зачатков зубов, пороки развития зубов, дефекты эмали, укорочение корней.

Korolenkova M.V.

I. PREVALENCE

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery

Resume

The aim of the study was to assess prevalence of anomalies in teeth developing under chemotherapy and/or radiotherapy. Materials and methods: Forty-two adolescents aged 13-16 years that received chemotherapy at the age of 2-13 or radiotherapy in maxillofacial area were included in the study. Teeth morphology was evaluated by means of clinical and radiological data as well as microscopy of extracted teeth ($n=16$). Forty healthy children aged 13-16 and 12 teeth extracted for orthodontic reasons served as a control. Chemotherapy has arresting impact on teeth development confirmed by aplasia of germs when influenced on early mineralization stages ($p=0.0001$). Enamel and dentine defects usually located in cervical area are also a specific feature. In children after radiotherapy preliminary apexogenesis resulting in dramatically shortened teeth roots was observed ($p=0.01$). Germs aplasia was not so often in this group (seen in 2 children out of 8). Conclusion: Children receiving chemotherapy have high risk of secondary teeth loss because of germs aplasia and extraction of severely decayed teeth. Early diagnostics helps to prevent secondary deformations of dental arches by prompt prosthetic rehabilitation, so these children should have routine dental x-ray examination at the age of 6 or after completion of chemotherapy scheme.

Key words: chemotherapy, germs aplasia, developmental disorders, enamel defects, root shortening

Введение

Развитие зубов, начинаясь на 28 день гестации возникновением первичного эпителиального тяжа и завершаясь примерно к возрасту 21-22 лет формированием корней третьих моляров, представляет собой самый долгий процесс органогенеза в человеческом теле.

Сбои на отдельных этапах этого процесса нарушают различные аспекты развития зубов, приводя к аномалиям их развития. Хронология развития и прорезывания зубов представлена в табл. 1.

На 12-16 неделях гестации в каждой челюсти формируются зачатки десяти молочных зубов – позднее позади каждого из них возникает предшественник соответствующего постоянного зуба. Зачатки первых постоянных моляров появляются еще позже из дистальных участков зубной пластинки.

Каждый зачаток состоит из эмалевого органа и зубного сосочка, окруженных зубным фолликулом (мешочком). Из зубного сосочка, образуемого из нервного гребня, и зубного фолликула мезодермального происхождения соответственно раз-

виваются пульпа и часть пародонта [1]. Одновременно с ростом происходит тканевая дифференцировка: наружный слой эмалевого органа формирует слой кубовидных клеток – наружный эмалевый эпителий. Центральная часть эмалевого органа на ранних этапах представлена звездчатым ретикулом, состоящим из звездчатых клеток, свободно расположенных в жидком матриксе. Внутренний слой, прилегающий к зубному сосочку, представляет собой внутренний эмалевый эпителий, которому затем суждено дифференцироваться в амелобласты, дающие начало эмали.

Сливаясь на одном из участков, наружный и внутренний эмалевый эпителий образуют шеечную петлю, продолжающуюся в эпителиальное влагалище корня зуба, мигрирующее вдоль будущего корня по мере его роста. Рост корней завершается в среднем через 1,5-2 года после прорезывания коронки зуба (табл 1; рис. 1). Количество корней зуба определяется инвагинацией влагалища корня, в результате чего оно оказывается разделенным на несколько подотделов [5]. Рис. 1 демонстрирует постепенное формирование корней у моляров.

Таблица 1

Хронология развития и прорезывания постоянных зубов

Зубы	Формирование зачатка	Начало минерализации	Завершение Формирования коронки	Прорезывание	Окончание формирования корня
Первые моляры	24 неделя гестации	При рождении	3-5 лет	5-7 лет	8-10 лет
Центральные резцы	30 неделя гестации	3-4 мес	4-5 лет	6-8 лет	9-10 лет
Боковые резцы	32 неделя гестации	3-4 мес (н.ч) 10-12 мес (в.ч)	4-5 лет	7-9 лет	10-11 лет
Первые премоляры	30 неделя гестации	1,5-2 года	5-6 лет	9-11 лет	12-14 лет
Вторые премоляры	31 неделя гестации	2-2,5 года	6-7 лет	10-12 лет	12-14 лет
Клыки	30 неделя гестации	4-5 мес	6-7 лет	9-12 лет	12-15 лет
Вторые моляры	6 мес	2,5-3 года	7-8 лет	12-13 лет	14-16 лет
Третьи моляры	6 лет	7-10 лет	12-16 лет	17-21 год	18-25 лет

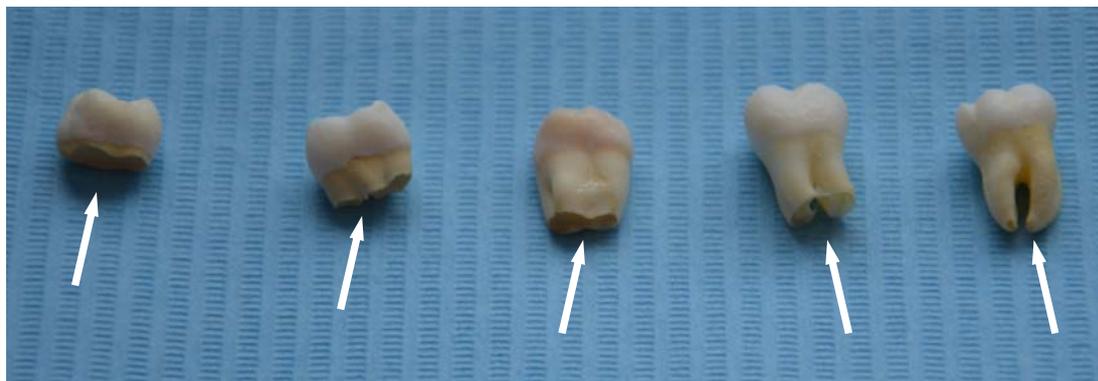


Рис. 1. Зачатки третьих моляров, удаленные у подростков 11-17 лет по ортодонтическим показаниям на разных этапах (стрелки) формирования корней.

Очевидно, что химио- и лучевая терапия не могут не сказаться на росте и формировании зачатков зубов, содержащих, по сути, эмбриональные ткани. Влияние химиотерапевтических препаратов на состояние органов полости рта широко изучается, однако большинство исследований сфокусировано на ранних побочных эффектах, возникающих в процессе лечения, прежде всего – на мукозитах [3; 9; 12]. Отсроченные же изменения, касающиеся особенностей формирования зубов у детей, перенесших химиотерапию, крайне немногочисленны и чаще представляют собой анализ единичных клинических случаев. Большинство авторов отмечают задержку прорезывания зубов и наличие дефектов эмали, а также большую распространенность раннего детского кариеса у детей, получавших химиотерапию до 5 лет [4; 6-8; 11]. Данные о распространенности пороков развития зубов вследствие химиотерапии, а также их морфологических особенностях были обнаружены только в исследовании группы Pedersen (2014), проанализировавших частоту микродензии и аплазии зубов среди 150 детей, получавших химиотерапию в возрасте до 8 лет по сравнению с контрольной группой из 193 здоровых детей. Согласно полученным данным, аплазия одного или нескольких постоянных премоляров и (или) моляров, наблюдалась у 9,3% детей (в контрольной группе у 4,1%), причем вероятность аплазии имела обратную связь с возрастом проведения химиотерапии [10].

Цель исследования – изучить распространенность пороков развития зубов, подвергшихся действию химио- и (или) лучевой терапии до прорезывания, а также связь распространенности и тяжести пороков с возрастом детей на момент противоопухолевого лечения.

Материалы и методы

В исследование включены данные о 42 подростках 13-16 лет, получавших химиотерапию по поводу злокачественных новообразований (ОЛЛ, СЮ, медуллобластома, гепатобластома) в возрасте 2-13 лет (34 ребенка), а также лучевую терапию на область нижней челюсти по поводу РМС или СЮ (8 детей). Все дети обратились в Клинику детской челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ в 2010-2014 гг для лечения зубов или ортодонтического лечения в связи с деформацией зубных дуг. 9 детям из-за тотального поражения твердых тканей были удалены 16 постоянных зубов, послуживших материалом для морфологического исследования. Дополнительно дети были разделены на подгруппы в зависимости от возраста, в котором они получали противоопухолевое лечение: 2-5 лет (17 детей), 6-9 лет (16 детей) и > 9 лет (9 детей). Группу сравнения составили 40 здоровых подростков 12-16 лет, обратившихся для лечения зубов, а также 12 зубов, удаленных у детей данной возрастной группы по ортодонтическим показаниям. В обеих группах по клиническим и рентгенологическим данным мы изучали частоту распространения пороков развития зубов, «зубной» возраст, а также имеющие клиническое значение особенности строения зубов. Всем детям выполняли стандартное рентгенологиче-

ское исследование – ортопантомографию¹, а при необходимости уточнить детали аномалий развития зубов – КТ. Морфологические особенности оценивали также на удаленных зубах. Сразу после удаления зубы очищали от остатков связки периодонта механическим способом и помещали в ротовую жидкость больного, после чего особенности строения зубов изучали макроскопически и под операционным микроскопом (Karl Zeiss, Германия) при 15-30-кратном увеличении. Оценивали длину (от эмалево-цементной границы, ввиду сильного разрушения некоторых зубов), форму, толщину и кривизну корней, форму коронковой части, размеры пульпарной камеры и апикальных отверстий (определялись стандартными эндодонтическими файлами по системе ISO).

Статистическую обработку результатов проводили на ПО Microsoft Excel и Biostat. Достоверность разницы между показателями определяли с помощью теста χ^2 и критерия Крускала-Уоллиса (Kruskal-Wallis). Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

У детей, получавших химиотерапию, достоверно чаще встречалась аплазия зачатков зубов ($p=0,0001$). В группе из 40 здоровых детей только у 1 (3,0%) отмечено первичное отсутствие нижних вторых премоляров, в то время как в опытной группе из 28 (66,7%) детей обнаружено отсутствие зачатков тех или иных зубов, очевидно, носившее вторичный характер (гибель зачатков под действием цитостатиков). Все дети с аплазией зачатков получали химиотерапию в возрасте до 9 лет. Обнаружена также корреляция между возрастом детей на момент химиотерапии и групповой принадлежностью отсутствующих зубов ($p=0,001$). У детей, получавших лечение в возрасте до 5 лет, поражались зачатки премоляров, 6-9 лет – вторых моляров. Таким образом, особой уязвимостью отличались зачатки на определенных, относительно ранних этапах формирования. Эта зависимость обнаружена и в ходе исследования группы Pedersen (2014), однако частота аплазии зубов среди наших больных значительно выше (66,7 против 9,3 %). Возможно, это связано с разницей в протоколах химиотерапии, что наводит на мысль о необходимости селективного изучения действия отдельных препаратов на одонтогенез. Родители детей, имеющих химиотерапию в анамнезе, как правило, не подозревали об отсутствии у них постоянных зубов. Большинство детей имели некоторую задержку физического развития, малый рост и вес, что вызывало скорее мысли о задержке прорезывания зубов, чем о полном их отсутствии. Кроме того, затрудняло диагностику массивное разрушение зубов за счет гипоплазии их, осложненной кариесом – в этих условиях отличить разрушенный молочный зуб от гипоплазированного постоянного едва ли возможно. Аплазия зубов в этих случаях была рентгенологической находкой, и поздняя ее диагностика приводила к необратимой деформации зубных рядов, затрудняющей протезирование.

¹Стандартное рентгенообследование.

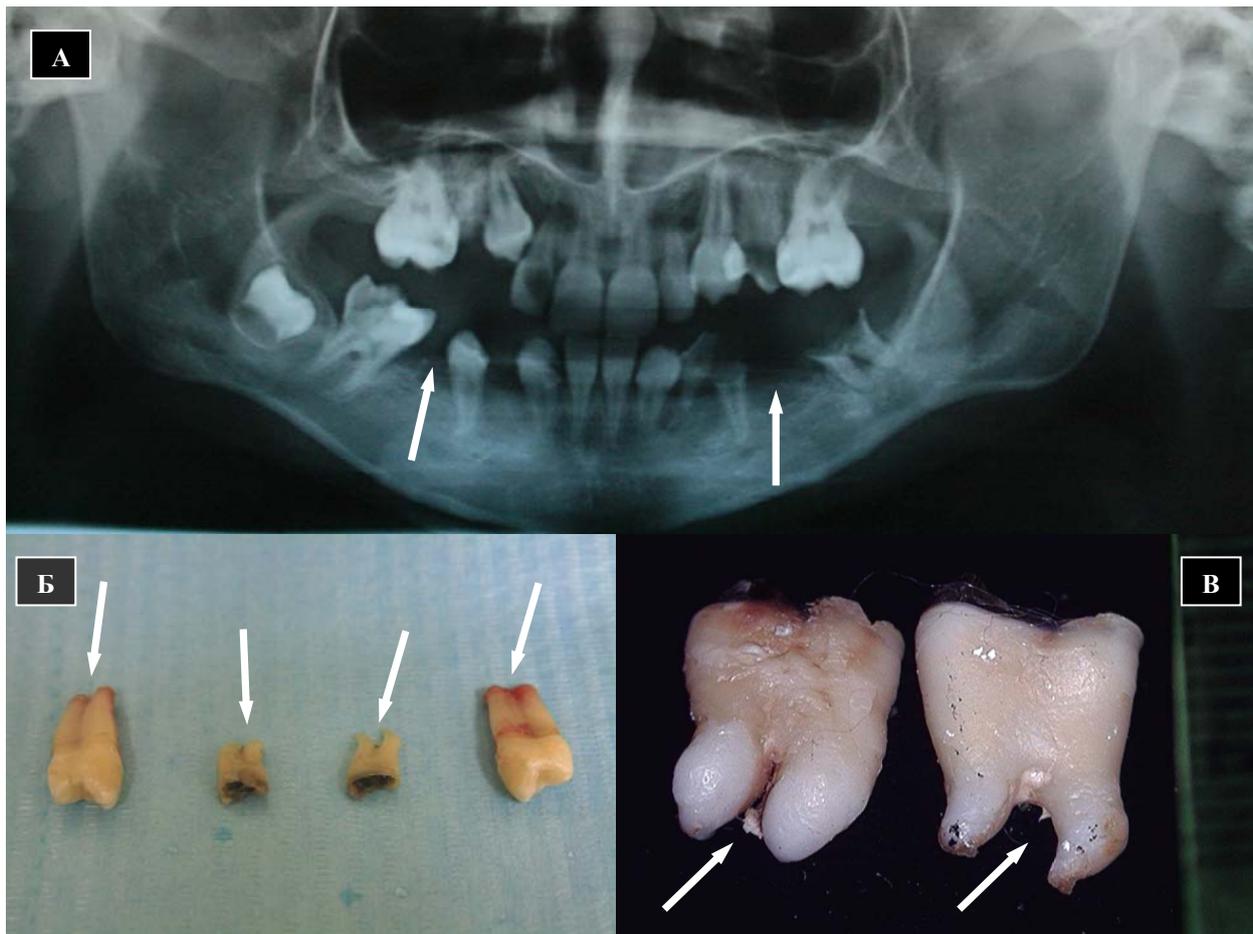


Рис. 1. Больная А., 13 лет. СЮ левого IX ребра в 7 лет, состояние после ПХТ с ВДХ.

- А. Ортопантограмма. Отсутствие зачатков вторых премоляров и вторых моляров. Первые премоляры практически полностью разрушены и подлежат удалению (стрелки).
- Б. Зубы 1.4 и 2.4 в сравнении с удаленными по ортодонтическим показаниям зубами здорового ребенка 13 лет. Микродентия, укорочение корней.
- В. Микрофотограмма зубов 1.4, 2.4. Корни здоровых зубов имеют незакрытые верхушки (стрелки), размер апикального отверстия – более 120 по ISO, пораженных – имеют вид закончивших формирование, но значительно укорочены, тонкие, искривлены, размеры апикальных отверстий (стрелки) не превышают 15 по ISO.



Рис. 3. Больной Б., 11 лет. КТ нижней челюсти. Состояние после резекции нижней челюсти и ЛТ по поводу РМС нижней челюсти в возрасте 2 лет. Очевидна разница в размерах зубов на стороне облучения и «здоровой» стороне.



Рис. 4. Больная В., 8 лет, состояние после резекции нижней челюсти и лучевой терапии по поводу РМС.

А: внутриротовое фото;

Б: ортопантограмма.

Зубы, находившиеся на более поздних этапах развития, также страдали от действия химиопрепаратов. Поражалась при этом имеющая регенеративный потенциал зона роста корней (шеечная петля), что приводило к укорочению корней соответствующих зубов и преждевременной апексификации ($p=0,001$).

Пульпарные камеры всех удаленных у детей после химиотерапии зубов имели обычные размеры и доступ к корневым каналам не представлял сложности, расположение и число корневых каналов также были «стандартными». У премоляров средняя длина корней от эмалево-цементной границы составила у пораженных зубов $8\pm 2,2$ мм, у здоровых – $15\pm 1,4$ мм ($p=0,01$).

У детей, получавших лучевую терапию на область нижней челюсти, отмечена тотальная микродентия на стороне поражения (рис. 3). Полная аплазия зачатков у них встречалась реже (2 из 8), чем в группе детей после химиотерапии. Характерно гораздо более значительное укорочение корней (по КТ средняя длина корней зубов на стороне облучения – $4,3\pm 1,2$ мм).

При столь значительном укорочении корней зубы внешне часто не были изменены (рис. 4). Подвижности зубов также не наблюдалось, что свидетельствует, скорее всего, об утрате периодонтальной связки и анкилозе.

Внешне постоянные резцы не изменены, хотя и дистопированы (стрелки). При этом на ортопантограмме очевидно практически полное отсутствие у них корней.

Для коронковой части зубов у детей после химиотерапии были характерны дефекты эмали, расположенные в пришеечных областях (у 21 из 42 пациентов, т.е. в половине случаев). В некоторых наблюдениях эти дефекты были осложнены кариесом,

но в большинстве зубов имели, скорее, характер некроза эмали (участки эмали коричневого цвета, иногда с белым ободком, рытвинами и очагами деструкции, но с плотным дном – стрелки). Чаще дефекты эмали имели премоляры и вторые моляры (при их наличии), что также подтверждает основную роль химиотерапии в патогенезе дефектов и «вторичность» кариеса – при этом коронковая часть этих зубов у 20 из 33 детей, получавших химиотерапию до 9 лет, была разрушена полностью и зубы восстановлению не подлежали.

Таким образом, дети, получавшие ХТ, имеют чрезвычайно высокий риск ранней утраты зубов как из-за первичной аплазии зачатков, так и из-за тотального некроза твердых тканей на фоне гипоплазии эмали. После облучения челюстно-лицевой области вероятность аплазии зачатков не столь высока, однако возникающее во всех случаях резкое укорочение корней требует особого подхода к лечению зубов.

Вероятность аплазии зачатков особенно значительна при проведении химиотерапии в возрасте до 9 лет. При этом отсутствие зачатков в большинстве случаев было случайной находкой и к моменту первичного обследования уже приводило к деформации зубных дуг, которой можно было бы избежать при своевременном устранении дефектов зубных рядов. Очевидно, этих детей необходимо планомерно обследовать у стоматолога в значительно более раннем возрасте (оптимально в 6 лет, когда зачатки всех зубов в норме уже хорошо минерализованы и заметны на рентгенограммах, а в более старшем возрасте – после окончания химиотерапии). Кроме своевременной диагностики адентии, столь раннее обследование позволит выявить участки некроза эмали на постоянных зубах и предупредить их разрушение.

Литература

1. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. – СПб., Сотис – 2012 – 224 с.
2. AlShahrani I., Togoo R.A., AlQarni M.A. A review of hypodontia: Classification, prevalence, etiology, associated anomalies, clinical implications and treatment options – World J. Dent. – 2013 – 4:117–25.
3. Altaf S., Enders F., Lyden E., Donaldson S.S., Rodeberg D., Arndt C. Age-related toxicity in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group – J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2014 – Nov. – 36(8) – 599-604.

4. Bagattoni S., D'Alessandro G., Prete A., Piana G., Pession A. Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children – Eur. J. Paediatr. Dent. – 2014 – Vol.15(1) – P. 45-50
5. Craniofacial embryogenetics and development / Sperber G., Sperber S. Guttman G (eds) / Peoples Medical Publishing House, USA: 2010. – 250 p.
6. Cubukcu C.E., Sevinir B., Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas. – *Pediatr. Blood Cancer.* – 2012 – Vol. 58(1) – P. 80-4.
7. Hutton A., Bradwell M., English M., Chapple I. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma – *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2010 – Vol. 20(1) – P. 15-23.
8. Lauritano D, Petruzzi M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study – *Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2012 – Vol. 17(6). – P: 977-80.
9. Lee S.H., Son M.H., Sung K.W., Choi Y.B. et al. Toxicity of tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation using carboplatin-thiotepa-etoposide and cyclophosphamide-melphalan regimens for malignant brain tumors in children and young adults. – *J. Neurooncol.* – 2014 – Vol. 120(3) – P. 507-13.
10. Pedersen LB., Clausen N., Schröder H., Schmidt M., Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy – *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2012 – Vol. 22(4) – P. 239-43
11. Peretz B., Sarnat H., Kharouba J. – Chemotherapy induced dental changes in a child with medulloblastoma: a case report – *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2014 – Vol. 38(3) – P. 251-4.
12. Yavuz B., Bal Yılmaz H. Investigation of the Effects of Planned Mouth Care Education on the Degree of Oral Mucositis in Pediatric Oncology Patients – *J. Pediatr Oncol Nurs.* – 2014 – Vol. 17(6) – P. 977-80.

Korolenkova M.V.

II. МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЗУБОВ II. MORPHOLOGICAL FEATURES OF DENTAL ENAMEL

Central Research Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery

Резюме

Цель исследования – изучить состояние твердых тканей постоянных зубов у детей, получавших химиолучевое лечение в период развития зачатков постоянных зубов. В исследование вошли 14 детей в возрасте 10-14 лет, получавших сочетанное химиолучевое лечение по поводу злокачественных новообразований различных локализаций в возрасте 2-10 лет, и шлифы 15 постоянных зубов, удаленных у них в связи с обширным некрозом твердых тканей. В качестве контроля были изучены также шлифы 8 зубов, удаленных по ортодонтическим показаниям у здоровых детей 12-16 лет. У детей после химиолучевой терапии обнаружены множественные дефекты эмали, преимущественно локализованные в пришеечной области и часто осложненные кариесом. При этом по данным электронной микроскопии даже внешне неизменная эмаль зубов имела признаки дезорганизации эмалевого матрикса и нарушения процессов минерализации. Таким образом, химиолучевое противоопухолевое лечение, проведенное в период молочного прикуса, нарушает обменные процессы в формирующейся эмали зачатков постоянных зубов и является фактором риска их ранней утраты.

Ключевые слова: химиолучевая терапия, эмаль зубов, микроскопия, линии Ретциуса.

Resume

The aim of the study was to assess the condition of dental hard tissues in children undergoing chemoradiotherapy during teeth germs development. Fourteen children aged 10-14 in remission from malignant disease after chemoradiotherapy at the age of 2-10 were included in the study, as well as cross-sections of 15 teeth extracted in these children because of severe break-down. Cross-sections of 8 teeth extracted in healthy children aged 12-16 for orthodontic reasons served as a control. Enamel defects mostly localized in cervical area and often complicated with caries were found in all children after chemoradiotherapy. According to SEM data even visually unaffected enamel had signs of enamel matrix disorganization and mineralization impairment. Thus chemoradiotherapy affects metabolism of maturing enamel in teeth germs and may be seen as risk factor for early multiply teeth extractions.

Key words: chemoradiotherapy, dental enamel, microscopy, Retzius lines

Введение

Распространенность злокачественных новообразований среди детей и подростков, к сожалению, высока и имеет тенденцию к дальнейшему росту (с 10,3 на 100 000 детей в 2002 году до 12,3 в

2012). На конец 2012 года в РФ на учете в онкологических диспансерах по поводу злокачественных опухолей состояли 14 858 детей, из них 5 400 наблюдались 5 лет и более. Первое место в структуре заболеваемости детского населения России занимают лейкозы (35,6%), далее следуют опухоли ЦНС

(17,0%), лимфомы (11,0%), почки (7,1%), мягких тканей (5,5%), костей и суставных хрящей (4,6%) [1]. В протокол лечения большинства из этих состояний входит химио- и (или) лучевая терапия.

Большинство авторов, изучающих влияние химиолучевой противоопухолевой терапии на состояние органов полости рта, указывают на повышенный риск кариеса зубов в связи с затрудненной гигиеной из-за патологических изменений слизистой оболочки, ксеростомией и изменением состава микрофлоры [2; 3; 6–10]. Отмечается также большая распространенность заболеваний пародонта, ассоциированных с повышенным индексом кровоточивости при зондировании зубо-десневого желобка [11]. Все эти эффекты, однако, являются непосредственными осложнениями химиолучевой терапии. Исследований, сосредоточенных на изучении отдаленного влияния противоопухолевого лечения на состояние зубов, находившихся на момент лечения в различных фазах развития, значительно меньше. В основном авторы отмечают большую распространенность грубых аномалий зубов, их аплазию и гипоплазию [4-5; 12-13]. Немалый интерес, однако, представляет также анализ микроструктурных изменений твердых тканей зубов, развивавшихся под действием химиолучевой терапии.

Цель настоящего исследования – изучить состояние твердых тканей постоянных зубов у детей, получавших химиолучевое лечение в период развития зачатков постоянных зубов.

Материалы и методы

В исследование вошли 14 детей в возрасте 10-14 лет, получавшие сочетанное химиолучевое лечение по поводу злокачественных новообразований различных локализаций в возрасте 2-10 лет и обратившихся в отделение госпитальной детской терапевтической стоматологии ФГБУ ЦНИИС и ЧЛХ для санации полости рта. Группу сравнения составили 8 здоровых детей 12-16 лет, обратившихся для проведения ортодонтического лечения, предполагавшего удаление постоянных зубов (из-за значительной скученности).

Все дети обследованы клинически с определением индекса КПУ (число зубов, пораженных кариесом, пломбированных или удаленных в связи с наличием кариеса или его осложнений). У детей, получавших химиолучевую терапию, в связи с обширным некрозом твердых тканей были удалены 15 зубов, послуживших материалом для морфологического исследования. Для контроля были отобраны 8 зубов аналогичной групповой принадлежности (премоляры), удаленных у здоровых детей по ортодонтическим показаниям. Удаленные зубы оценивали визуально и фотографировали $\times 15-30$ (микроскоп Karl Zeiss, Германия).

При макроскопической оценке учитывали такие показатели, как цвет, блеск и рельеф эмали. Матовость, неравномерность цвета и рельефа позволяли сделать заключение о неполноценности минерализации эмали. Микроструктурное состоя-

ние эмали зубов оценивали по шлифам удаленных зубов с помощью электронного микроскопа TESCAN VEGA (Tescan, Чехия) $\times 400$.

Для изготовления шлифов сразу после удаления зубы очищали механическим способом от остатков связки периодонта, промывали в физиологическом растворе и распиливали при помощи алмазной пилы $\varnothing 50$ мм, толщиной 0,5 мм при скорости 1500 об/мин. Поверхность спила обрабатывали с применением свободного абразива – корундового порошка со средней величиной зерна 40 мкм. После предварительного выравнивания поверхности образцы дошлифовывали вручную на стеклянных пластинах с использованием абразивных порошков с меньшим размером зерна, вплоть до 5 мкм.

Результаты и обсуждение

У всех 14 детей, имеющих в анамнезе химиолучевую терапию, при внешнем осмотре были обнаружены множественные признаки нарушения минерализации эмали зубов: белые матовые пятна – ограниченные или занимающие всю поверхность зуба; участки «рыхлой» белесой или пигментированной эмали со впадинами и бороздками, а также дефекты округлой или овальной формы, локализованные преимущественно в пришеечной области, имеющие плотное дно, выполненное внешне неизменным дентином. Интенсивность поражения обратно коррелировала с возрастом ребенка на момент химиотерапии – чем младше был ребенок, тем большим оказалось число пораженных зубов ($p=0,01$) и тем большую площадь занимали участки деминерализации (рис. 1; 2). Кроме того, очевидным было наиболее выраженное поражение зубов, находившихся в период противоопухолевого лечения на самых ранних этапах развития – прежде всего, премоляров. Из 15 удаленных зубов 14 были премолярами, причем гипоплазированными, со значительно укороченными и искривленными корнями (рис. 3).

У 12 из 14 детей хотя бы один дефект эмали был осложнен кариесом зубов (дно дефекта характерной локализации было выполнено пигментированным размягченным дентином).

Стоит заметить, что индекс КПУ был высоким в обеих группах: $8,1 \pm 1,7$ в группе детей после химиотерапии и $6,52 \pm 2,9$ в группе здоровых детей, различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). Разумеется, в данном случае этот широко распространенный эпидемиологический индекс не отражает разницы в состоянии зубов детей двух групп.

По данным электронной микроскопии даже внешне неизменная эмаль зубов у детей после химиотерапии имела признаки нарушения процессов созревания.

В норме для эмали зубов характерен послыйный рост с чередованием «быстрых» и «медленных» периодов, отражающих скорость секреции эмалевого матрикса амелобластами. В результате подобного чередования в структуре эмали возникают полосы, подобные «годовым кольцам» деревьев – линии Ретциуса. Частота и регулярность линий Ретциуса

позволяют судить и ходе созревания эмали в процессе развития зубного зачатка [14].

Линии Ретциуса были хорошо заметны при микроскопии зубов здоровых детей (рис. 4а). Для микроскопии зубов у детей после химиолучевой терапии были намеренно отобраны внешне неизменные участки эмали, однако микроструктурная картина их разительно отличалась от нормы. Вместо гомогенной структуры и регулярной исчерченности, отражающих упорядоченность процесса минерализации, имелись извилистые, хаотично расположенные полосы, прерываемые пустотами (рис. 4в).

Подобная картина, отмеченная во всех зубах у детей после химиолучевой терапии, свидетельствует о дезорганизации роста эмалевого матрикса. Разумеется, прочностные характеристики подобной эмали не могут сравниться с таковыми здоровой ткани. Этот факт клинически демонстрируют множественные дефекты эмали некариозного происхождения, а также быстрое осложнение их кариесом.

Таким образом, химиолучевое противоопухолевое лечение, проведенное в период молочного прикуса, нарушает обменные процессы в формирующейся эмали зачатков постоянных зубов и является фактором риска их ранней утраты. Выявленных изменения в структуре зубной эмали дети после химио- и (или) лучевой терапии диктуют необходимость разработки и внедрения особой программы профилактики для предотвращения осложнения дефектов эмали кариесом.



Рис. 1. Больной А., 13 лет. Низкодифференцированный рак носоглотки, ремиссия 3 года. Состояние после химиолучевой терапии. На момент химиотерапии зубы в пришеечной области были полностью минерализованы. Внутриворотное фото; по режущему краю на некоторых зубах видны фасетки патологической стираемости (стрелки).

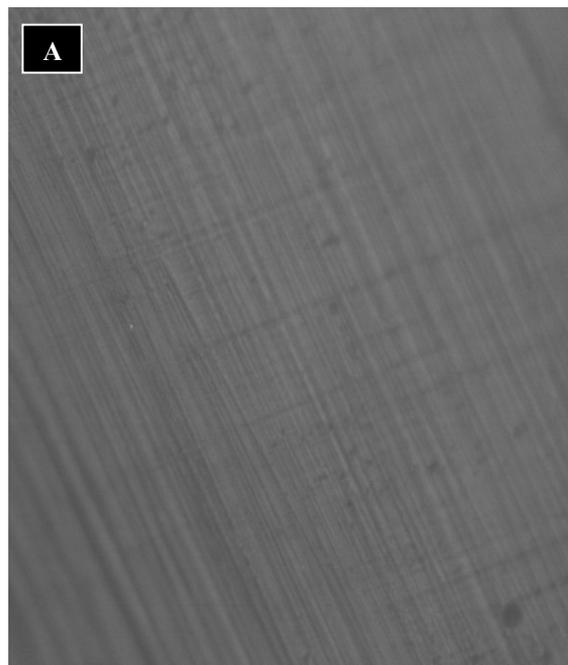


Рис. 2. Больной Б., 13 лет. Внутриворотное фото. Из *an. morbi*: получал ПХТ по поводу медуллобластомы в 5 лет.

А: Характерные дефекты эмали, локализованные преимущественно в пришеечных областях.
Б: Внешний вид зубов после реставрации и курса реминерализующей терапии, 9 суток после пластики преддверия рта.



Рис. 3. Больная В., 13 лет. Внешний вид первого премоляра, удаленного из-за разрушения коронки (слева) и первого премоляра здорового ребенка (справа). Из *an. morbi*: получала ПХЛТ по поводу саркомы Юинга левого IX ребра в возрасте 7 лет.



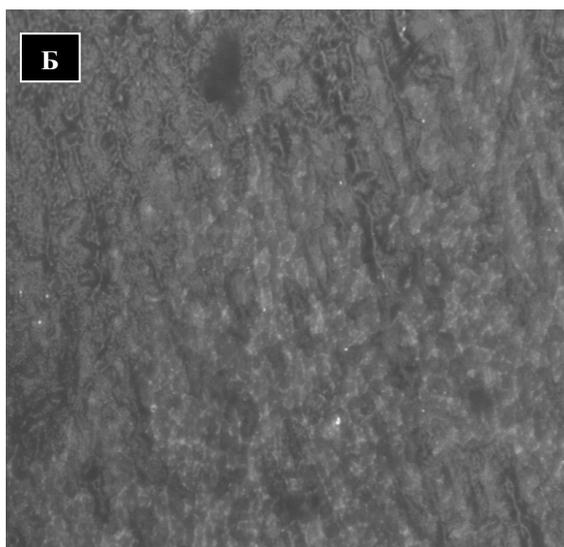


Рис. 4. Различия в строении эмали ($\times 400$).

А. Эмаль здорового зуба ребенка 12 лет имеет регулярную структуру и характерную исчерченность, отражающую постепенность и упорядоченность процесса минерализации.

Б. На внешне неизменном участке эмали зуба, удаленного в связи с обширным некрозом твердых тканей и ребенка 8 лет, получавшего химиотерапию по поводу гепатобластомы в возрасте 1,5 лет, волокна эмалевого матрикса расположены хаотично, имеются множественные пустоты.

Литература

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – Издательская группа РОНЦ, 2014 – 226 с.
2. Alberth M., Kovalecz G., Nemes J. et al. Oral health of long-term childhood cancer survivors – *Pediatr Blood Cancer* – 2004 – 43: 88–90.
3. Avsar A., Elli M., Darka O. et al. Long-term effects of chemotherapy on caries formation, dental development, and salivary factors in childhood cancer survivors – *Oral Surg., Oral Med., Oral Pathol., Oral Radiol. Endod.* – 2007 – 104 – 781–9.
4. Bagattoni S., D'Alessandro G., Prete A., Piana G., Pession A. – Oral health and dental late adverse effects in children in remission from malignant disease. A pilot case-control study in Italian children – *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2014 – Vol.15(1) – P. 45-50.
5. Cubukcu C.E., Sevinir B., Ercan I. Disturbed dental development of permanent teeth in children with solid tumors and lymphomas – *Pediatr. Blood Cancer* – 2012 – Vol. 58(1) – P: 80-4.
6. Hong C.H., Napenas J.J., Hodgson B.D. et al. A systematic review of dental disease in patients undergoing cancer therapy. – *Support Care Cancer* – 2010 – 18 – 1007– 21.
7. Hsieh S.G., Hibbert S., Shaw P. et al. Association of cyclophosphamide use with dental developmental defects and salivary gland dysfunction in recipients of childhood antineoplastic therapy – *Cancer* – 2011 – 117 – 2219–27.
8. Hutton A., Bradwell M., English M. et al. The oral health needs of children after treatment for a solid tumour or lymphoma – *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2010 – 20:15–23.
9. Jensen S.B., Pedersen A.M., Vissink A., et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life – *Support Care Cancer* – 2010 – 18 – 1039–60.
10. Lauritano D., Petrucci M. Decayed, missing and filled teeth index and dental anomalies in long-term survivors leukaemic children: a prospective controlled study – *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* – 2012 – Vol. 17(6) – P. 977-80
11. Maciel J.C.C., de Castro C.G., Brunetto A.L. et al. Oral health and dental anomalies in patients treated for leukemia in childhood and adolescence – *Pediatr. Blood Cancer* – 2009 – 53 – 361–5.
12. Pedersen L.B., Clausen N., Schröder H., Schmidt M., Poulsen S. Microdontia and hypodontia of premolars and permanent molars in childhood cancer survivors after chemotherapy – *Int. J. Paediatr. Dent.* – 2012 – Vol. 22 (4) – P. 239-43.
13. Peretz B., Sarnat H., Kharouba J. Chemotherapy induced dental changes in a child with medulloblastoma: a case report – *J. Clin. Pediatr. Dent.* – 2014 – Vol. 38(3) – P. 251-4.
14. Teaford M., Smith M., Ferguson M. (eds) – *Development, function and evolution of teeth* – Cambridge university press, NY – 2006 – 314 p.

Cain J. Principles of patient care // Novak's Gynecology/ Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). – 12th ed. – Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. –Р. 14–18. При ссылке на журнал указывают авторов, название статьи, журнала (в традиционном сокращении), год, том, номер (может быть только том или номер) и страницы, например:

Заварзин Г. А. Трофические связи в метаногенном сообществе // Известия РАН. – 1996. – Т. 3, №6. – С. 34–36.

Хронические гастриты / Иванов И. И., Петров П. П., Сидоров С. С., Федоров Ф. Ф. // Гастроэнтерология. – 1996. – Т. 3, №6. – С. 34–36.

Fallowfield L. J. Psychological outcomes of different treatment policies in women with early breast cancer outside a clinical trial // BMJ. – 1990. – Vol. 3, N 5. – P. 575–580.

При ссылке на сборник статей указывают авторов, название статьи, сборника, место издания, год, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Отопление и вентиляция. – Иркутск, 1994. – С. 34–36.

При ссылке па тезисы докладов указывают авторов, затем название тезисов, конференции, сроки ее проведения, страницы, например:

Кононенко Г. А. Решение уравнений движения однофазного вязкого закрученного потока в длинной трубе // Тез. докл. Всерос. науч.-тех. совещ., г. Иркутск, 19–21 аир. 1994 г. – С. 34–36.

Bailees M. D. The professional-client relationship // Proceedings of 17th International Cancer Congress, Rio do Janeiro, 23–28 Aug, 1998. – P. 596.

При ссылке на диссертации или авторефераты указывают автора, затем название диссертации, место и дату написания, страницы, например:

Бредикис Ю. И. Анатомическое и экспериментальное обоснование пункции сердца: Дис... канд- мед. наук. – М., 1957, –157 с.

При этом используются следующие сокращения: «Дис... канд. мед. наук», «Дис... д-ра мед. наук», «Автореф. дис... канд. мед. наук», «Автореф. дис... д-ра мед. наук».

При ссылке на журналы, представленные в электронном доступе, следует указывать авторов и название статьи, название электронного журнала, год, номер, электронный адрес и дату обращения, например:

Иванова И. И. Развитие металлопроизводства в эпоху раннего металла [Электронный ресурс] // Вестн. РФФИ. – 1997. – №2. – URL: <http://www.rfbr.ru> (дата обращения: 01.01.2008).

Один из печатных вариантов работы должен быть обязательно подписан всеми авторами и руководителем подразделения, в нем должны содержаться контактные телефоны и e-mail.

Все статьи, поступившие в редакцию, подлежат рецензированию. Рецензенты назначаются редакционной коллегией журнала, которая имеет право отклонить работу из-за несоответствия профилю и требованиям журнала. В случае отказа в публикации редакция высылает авторам письмо с объяснением его причин. Плата за публикацию не взимается. Редакция журнала осуществляет научное и литературное редактирование статей, обязуется информировать авторов обо всех смысловых изменениях, возникающих при редактировании их работ (это не касается литературной правки).

Статьи, ранее опубликованные в других журналах или сборниках, не принимаются к публикации.

Передача рукописи в редакцию журнала «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН» означает, что авторы статьи дают согласие на ее размещение в свободном доступе на сайтах www.ronc.ru и www.elibrary.ru.

Адрес редакции:
115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,
редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина».
Телефон редакции: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 617.542+616.381]-006.3.04(048.8)

Давыдов М.И.¹, Давыдов М.М.¹, Герасимов С.С.¹, Чарчян Э.Р.²,Груздев В.Е.¹, Мачаладзе З.О.¹, Абдулаев А.Г.¹, Тагиева Х.С.²

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНОГО

С ГИГАНТСКОЙ НЕЙРОСАРКОМОЙ ЗАДНЕГО СРЕДОСТЕНИЯ

¹ФГБУ "РОНЦ им. Н.Н. Блохина"²ФГБУ "РНЦХ имени Б.В. Петровского"

Введение

Злокачественные опухоли оболочек периферических нервов относят к нейросаркомам. Они развиваются в результате мутации *NF1* или на фоне нейрофиброматоза I или II типов (в 10-15% наблюдений) [4; 8–10]. При этом на долю нейросарком приходится до 10% среди всех сарком мягких тканей [1–4; 8].

Бессимптомное течение – характерный признак опухолей этой группы. Ряд исследователей не отмечают прямой связи между величиной опухоли и клиническими проявлениями. Однако, достигая значительных размеров, новообразования вызывают сильные боли. Постепенно появляются признаки компрессии органов грудной клетки и нарастает неврологическая симптоматика (синдром Горнера, признаки сдавления спинного мозга при опухолях типа "песочные часы"), заставляющие больного обратиться к врачу и позволяющие заподозрить опухоль внутригрудной локализации [1; 3; 4].

Злокачественные новообразования оболочек периферических нервов чаще находят у людей среднего возраста. Макроскопически опухоль выглядит как овальный узел размером до 10 см и более, возникший в нерве или в предшествующей нейрофиброме.

Течение и прогноз зависят от степени злокачественности опухоли, склонности к метастазированию или рецидивам после удаления [1; 2; 4].

Хирургический метод является основным в лечении этой группы пациентов, позволяет рассчитывать на наилучшие отдаленные результаты. При этом сложности в выборе хирургического доступа, объема оперативного вмешательства и анестезиологического обеспечения ставят эти операции в ряд сложнейших [4–7].

Успешное хирургическое лечение больного с гигантской (до 20 см в \varnothing) нейросаркомой заднего средостения стало поводом для данной публикации.

Клиническое наблюдение

Больной У., 25 лет, поступил в торакальное отделение НИИ КО ФГБУ "РОНЦ имени Н.Н. Блохина" с предварительным диагнозом "низкодифференцированная веретенноклеточная саркома заднего средостения".

Пациент предъявлял жалобы на сухой кашель, одышку при незначительной физической нагрузке и боли в правой половине грудной клетки.

Anamnesis morbi:

Заболевание манифестировало в январе 2014 года когда появился периодический кашель. В дальнейшем присоединились одышка, лихорадка, боли в правой половине грудной клетки.

При обследовании по месту жительства выявлена опухоль правого гемиторакса. С 28.03.2014 г. по 07.04.2014 г. находился на обследовании в другом лечебном учреждении, где 31.03.2014 г. выполнена диагностическая торакотомия справа, биопсия опухоли.

При гистологическом исследовании получены данные за саркому. Пациент самостоятельно обратился в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Anamnesis vitae:

Трудовую деятельность начал с 22 лет юристом, при этом профессиональная деятельность была связана с психоэмоциональными перегрузками. В браке с 24 лет, один ребенок. С 18 лет курил сигареты, спиртным не злоупотреблял.

В анамнезе мочекаменная болезнь, оперирован по поводу искривления носовой перегородки. Опухолевые заболевания у родственников отрицал.

Данные в РОНЦ имени Н.Н. Блохина:

Осмотр: выраженный акроцианоз, симптом "часовых стёкол" фаланг пальцев кистей и стоп, одышка в покое, ЧД до 32 в минуту. Периферические лимфоузлы (надключичные, шейные, подмышечные) пальпаторно не увеличены.

Грудная клетка нормостенического типа, без деформации. Справа на коже на уровне V межреберья послеоперационный линейный рубец розового цвета (состояние после боковой диагностической торакотомии).

При аускультации в легких дыхание везикулярное, не выслушивается над нижними отделами справа, в этой же зоне перкуторный звук укорочен, голосовое дрожание не проводится.

В общем анализе крови – лейкоцитоз ($12,26 \times 10^3/\text{мм}^3$) и тромбоцитоз ($388 \times 10^3/\text{мм}^3$). Биохимический анализ крови, коагулограмма и общий анализ мочи – без отклонений от нормы.

Инструментальное обследование

Рентгенологически: в нижних отделах правого гемиторакса – массивное образование, медиальные отделы которого сливаются со срединной тенью, а нижние – с диафрагмой – с достаточно четкими, неровными контурами, бугристой поверхностью, однородной структуры; размеры в боковой проекции 20,0×6,8 см. В правой плевральной полости, в латеропозиции – небольшое количество выпота (до 0,5 см). Слева без явных очаговых и инфильтративных изменений. Выпота в левой плевральной полости нет.

КТ-ангиография органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства: в нижней половине правого гемиторакса определяется многоузловое образование мягкотканной плотности размером 15×10×14 см, интимно прилежащее к диафрагме, сдавливающее и смещающее вверх нижнюю и среднюю доли правого легкого. Обе доли – в состоянии гиповентиляции. Образование широким основанием прилежит к диафрагмальной поверхности печени, четкая граница не прослеживается. Опухоль также сдавливает верхнюю и нижнюю полые вены, правое и левое предсердия (рис. 1а-б).

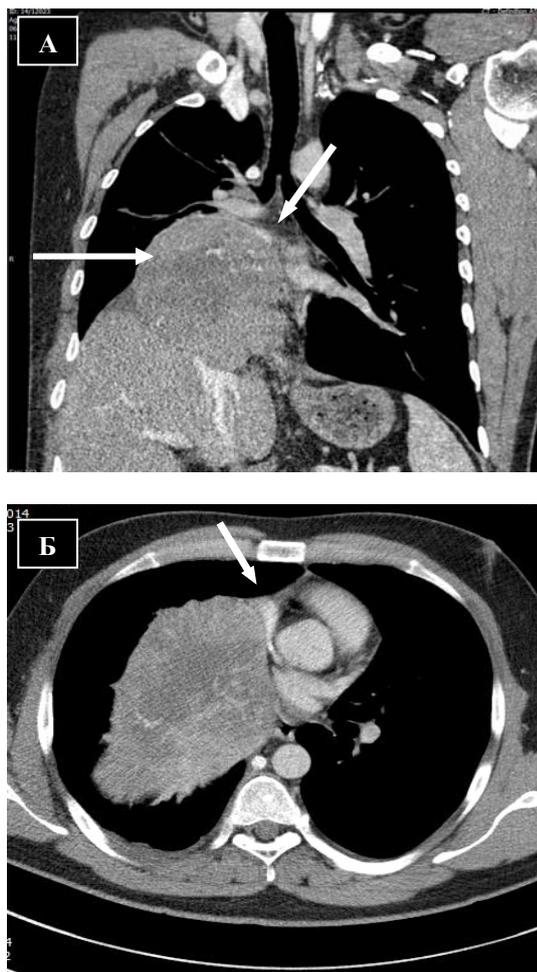


Рис. 1 а-б. КТ органов грудной полости во фронтальной и аксиальной проекциях. Опухоль правого гемиторакса с компрессией правого легкого, верхней и нижней полых вен, правого и левого предсердий, диафрагмы.

На уровне диафрагмы нельзя исключить вращение одного из опухолевых узлов в стенку нижней полой вены с формированием опухолевого тромба, другой опухолевый узел размером до 5 см проникал под диафрагму вдоль нижней полой вены, кнутри от нее, достигая правого надпочечника (рис. 2 а-б).



Рис. 2. Опухоль правого гемиторакса с вращением в НПВ и формированием опухолевого тромба по данным КТ (а) и ангиографии (б).

Вдоль чревного ствола – увеличенные лимфатические узлы. В правой плевральной полости – небольшое количество жидкости, патологических изменений в левом легком не выявлено. Просветы крупных бронхов не изменены. Жировая клетчатка средостения гомогенного строения, лимфатические узлы в средостении и в корнях легких не увеличены. Аорта в пределах возрастной нормы. Пищевод расположен нормально, стенки его не утолщены. В паренхиме печени очаговые патологические образования не выявлены.

Внутрипеченочные сосуды, желчные ходы и общий желчный проток не расширены. Оба надпочечника обычных размеров, формы и плотности.

Инвазивная ангиография. Также нельзя исключить врастания в НПВ с формированием тромба на уровне впадения печеночных вен.

Пересмотр готовых гистологических препаратов. Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов G₃ по системе FNCLCC.

ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 105 в минуту, вертикальное положение ЭОС, блокада правой ножки пучка Гиса, диффузные изменения миокарда.

Спирометрия: нарушение дыхания, снижение резервов вентиляции I степени.

Бронхоскопия. Нижний правый долевым бронх деформирован и несколько ротирован вокруг своей оси. В базальных бронхах просвет деформирован, но проходим. Опухолевой патологии не выявлено. Выявленные изменения в правой половине бронхиального дерева могут быть обусловлены колабированием средней и нижней долей легкого.

УЗИ органов брюшной полости. В правой половине грудной клетки – опухолевое образование до 13,0 см, прилежащее к диафрагме, один из узлов распространялся в забрюшинное пространство между ножками диафрагмы, размером 4,0×4,5 см кзади от НПВ. Просвет НПВ сужен до 0,9 см, кровоток ниже сужения замедленный. В полости НПВ от впадения печеночных вен и ниже определяется тромб размером 1,9×0,7 на протяжении 2,5 см.

ЭхоКГ: аорта не расширена, уплотнена, клапаны сердца интактны. Недостаточность трехстворчатого клапана. Опухолевый конгломерат сдавливал нижнюю полую вену, правое предсердие. Вогнутость боковой стенки правого предсердия внутрь полости предсердия. Возможно прорастание опухоли в перикард. Тромб в нижней полой вене, достигающий Евстахиевой заслонки.

МРТ головного мозга: без видимых метастатических изменений.

ЭГДС: патологических изменений в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке не выявлено.

Учитывая результаты предоперационного обследования, планировалась операция в объеме удаления опухоли торакотомным доступом справа в условиях ИК.

Больной оперирован через торакотомию по VI межреберью справа с пересечением реберной дуги. При ревизии в правом гемитораксе определялась опухоль около 20 см в диаметре, расположенная преимущественно в задне-медиастинальных отделах с компрессией правого легкого, врастающая в диафрагму и перикард по боковой поверхности, вызывающая компрессию предсердий, верхней и нижней полых вен на уровне печеночных вен и диафрагмального кольца.

Мобилизация опухоли начата с резекции диафрагмы. При дальнейшей ревизии выявлено подрастание опухоли к НПВ на уровне впадения печеночных вен. Острым путем с большими техническими трудностями НПВ выделена из опухоли, при

этом признаков врастания и формирования тромба не выявлено. Из-за врастания опухоли в паренхиму и структуры корня правого легкого и перикард дальнейшая мобилизация опухоли возможна только после вскрытия полости сердечной сумки. После интраперикардиальной обработки сосудов правого легкого выполнено удаление опухоли, правого легкого с резекцией диафрагмы и перикарда (рис. 3-4).

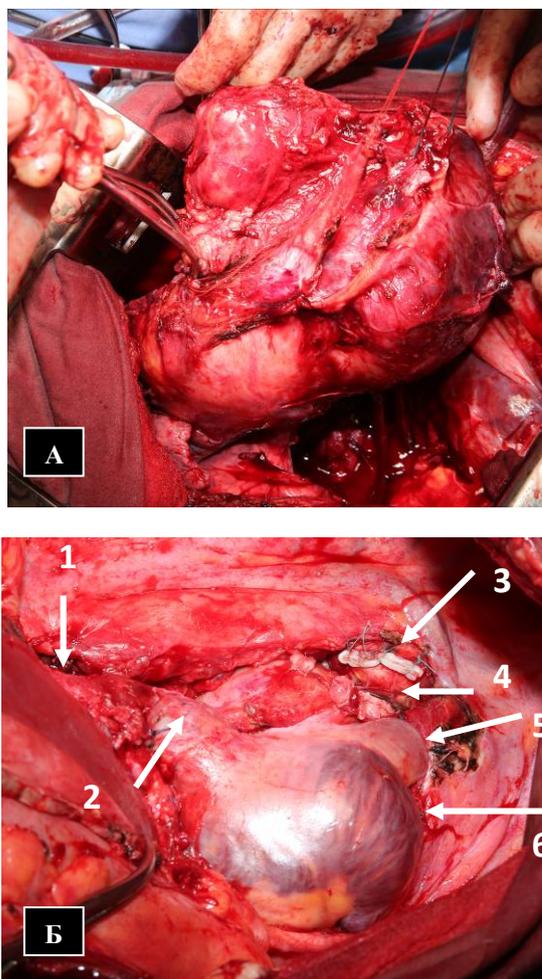


Рис 3. Этапы операции.

- а – мобилизация;
 б – операционная рана после удаления новообразования:
- 1 – печень;
 - 2 – нижняя полая вена;
 - 3 – культя правого главного бронха;
 - 4 – культя правой легочной артерии;
 - 5 – верхняя полая вена;
 - 6 – правое предсердие.

Длительность операции 4 ч 40 мин, кровопотеря 3,5 литра. Больной экстубирован через 4 ч после операции. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациент выписан из клиники в удовлетворительном состоянии на 10 сутки после операции. Плановое гистологическое и ИГХ исследования: новообразование имеет строение злокачественной опухоли из оболочек периферических нервов G₂.

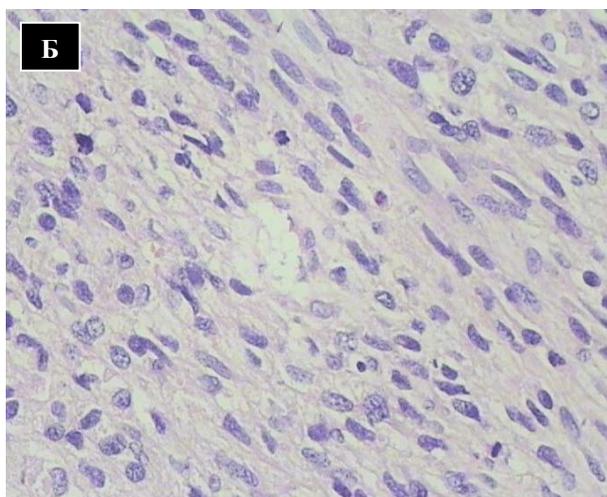
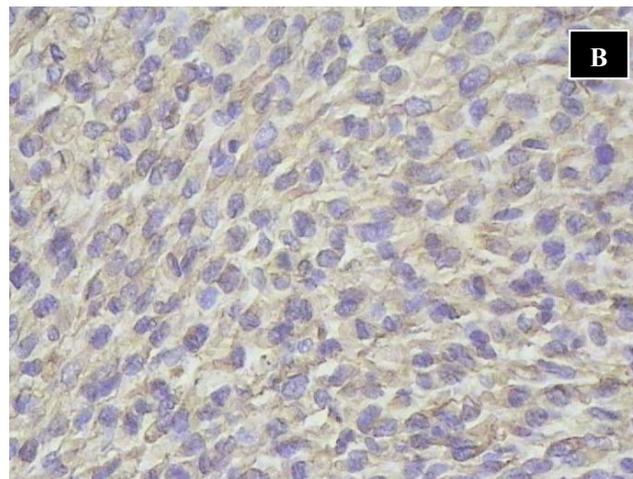


Рис. 4. Макропрепарат.

А: макропрепарат

Б: гистологическое исследование, окраска гематоксилином-эозином ($\times 200$);

В: ИГХ-исследование; виментин ($\times 200$).

При контрольном обследовании через 6 мес после операции общее состояние удовлетворительное, жалоб не предъявлял. Больной приступил к работе. По данным инструментального обследования признаков рецидива и прогрессирования опухоли не выявлено. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности диагностики и хирургического лечения больного с редкой гигантской злокачественной опухолью из оболочек периферических нервов. При этом готовность хирургической бригады к выполнению операции в условиях ИК и, при необходимости, к протезированию крупных сосудов, позволяет расширить круг радикально оперированных больных, которые в противном случае обречены на паллиативное либо симптоматическое лечение.

Литература

1. Вишневецкий А.А., Адамян А.А. Хирургия средостения. – М.: Медицина, 1977 – С. 91-103.
2. Гудовский Л.М., Добровольский С.Р. Хирургия новообразований средостения – Анналы науч. центра хирургии РАМН – 1998. – № 7. – С. 65–9.
3. Гольберт З.В., Лавникова Г.А. Опухоли и кисты средостения. – М.: Медицина, 1965. – С. 21- 69.
4. Мачаладзе З.О. Опухоли средостения (дифференциальная диагностика и лечение): Дис... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 506 с.
5. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и др. Хирургическое лечение нейрогенных опухолей средостения – Российский онкологический журнал – 2008 – №3 – С. 4-9.
6. Тришин В.М., Оржешковский О.В., Решетов А.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение при новообразованиях средостения – Вестник хирургии – 2001 – Т. 160, №1 – С. 11–4.
7. Хамидуллин Р.Г., Сигал Е.И., Бурмистров М.В. Хирургическое лечение опухолей и кист средостения – IV съезд онкологов и радиологов СНГ, избранные лекции и доклады – Баку, 2006. – С. 164–7.
8. Fletcher C.D.M, Bridge J.A., Hogendoorn P.C. et al. WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone – International Agency for Research on Cancer. – Lyon, 2013 – P. 169–91.
9. Markku Miettinen Diagnostic Soft Tissue Pathology – Nerve Sheath Tumors: Copyright, 2003 – Churchill Livingstone. – P. 343-460.
10. Ramanathan R.C., Thomas J.M. Malignant peripheral nerve sheath tumors associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis – Eur. J. Surg. Oncol. – 1999 – Vol. 25. – P. 190–3.

СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

ГЭР	– гастроэзофагеальный рак
КЭР	– кардиоэзофагеальный рак
ЛДГ	– лактат-дегидрогеназа
СО	– симптоматические операции
ТТТП	– трансторакальная тонкоигольная пункция
МКРР	– метастатический колоректальный рак
ЦЦЛ	– централизованные цитологические лаборатории
ЦРО	– циторедуктивные операции
ABC	– activated B-cells –тип
ASA	– American Society of Anesthesiologists
<i>FcεRII</i>	– Экспрессия низкоаффинного <i>Fc</i> рецептора II для <i>IgE</i>
GEP	– Gene Expression Profiles
GCB-тип	– Germinal Center of B-lymfocyte
IPI	– прогностический индекс (International Prognostik Index)
UICC	– Union for International Cancer Control
FOLFOX, FOLFIRI, XELOX	– конвенциональные схемы химиотерапии; подробней см. "Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний"