

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр имени
Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук

ВЕСТНИК

РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

УДК 616
Ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии
Основан в ноябре 1990 г.

Том 24, №1 (91)
Январь — март 2013 г.

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр имени
Н. Н. Блохина» Российской академии медицинских наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:
М. И. Давыдов, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:
В. Ю. Сельчук, проф., г. м. н. (зам. главного редактора)
В. М. Нечушкина, к. м. н. (отв. секретарь)
М. Д. Алиев, академик РАН и РАМН, проф., г. м. н.
А. Ю. Барышников, проф., г. м. н.
В. Н. Богатырев, проф., г. м. н.
Л. В. Демидов, проф., г. м. н.
Б. И. Долгушин, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
Д. Г. Заридзе, чл.-корр. РАМН, проф., г. м. н.
И. Б. Зборовская, к. б. н.
А. И. Карселадзе, проф., г. м. н.
Б. П. Копнин, проф., г. б. н.
В. В. Кузнецов, проф., г. м. н.
В. П. Летягин, проф., г. м. н.
В. Б. Матвеев, проф., г. м. н.
М. И. Нечушкин, проф., г. м. н.
Б. К. Поддубный, проф., г. м. н.
В. Г. Поляков, академик РАМН, проф., г. м. н.
С. Субраманиан
Н. Н. Тупицын, проф., г. м. н.
С. А. Тюляндин, проф., г. м. н.
Ю. В. Шишкин, проф., г. 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

За публикацию журнала отвечает отдел международных связей
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

Редакторы: М. Н. Соловова, А. Я. Подольская, О. Б. Одинцева (англ. яз.)
Технический редактор: М. Г. Петров
Корректор: Н. А. Тимонина

Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24
Тел.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Подписано в печать 25.03.2013. Формат 60 × 90/8. Усл. печ. л. 5.0.
Тираж 3000 экз. Заказ № 88

АНО «Усия», 125581, РФ, г. Москва, ул. Фестивальная, д. 22, к. 6
© ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, 2013

При перепечатке материалов ссылка на «Вестник РОНЦ
им. Н. Н. Блохина РАМН» обязательна

Federal State Budgetary Institution
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center
affiliated to Russian Academy of Medical Sciences

JOURNAL

of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

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

Volume 24, N 1 (91)
January – March 2013

Founder:
Federal State Budgetary Institution
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center
affiliated to Russian Academy of Medical Sciences

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

EDITORIAL BOARD:
V. Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)
V. M. Nechushkina, MD, PhD (Executive Editor)
M. D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAS and RAMS, Professor
A. Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor
V. N. Bogatyrev, MD, PhD, DSc, Professor
L. V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
A. I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor
B. P. Kopnin, 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
M. I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor
B. K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor
V. G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Academician of RAMS, Professor
Y. V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor
S. Subramanian, MD
S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor
N. N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor
D. G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAMS, 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

Publishing in-charge: Office of International Affairs N. N. Blokhin Russian
Cancer Research Center RAMS

Editors: M. N. Solovova, A. Y. Podolskaya, O. B. Odintseva (English version)
Technical editor: M. G. Petrov
Proof-reader: N. A. Timonina

Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.
Tel.: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru

Permitted for print 25.03.2013. Format 60 × 90/8. Bulk 5.0 printed sheets.
Circulation 3000 copies. Order N 88

ANO "Usija", 22-6, Ulitsa Festivalnaya, Moscow, Russian Federation, 125581
© N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, 2013

No reproduction is permitted without reference to the Journal of
N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

СОДЕРЖАНИЕ

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

*А. Б. Лукьянченко, Б. М. Мегведева, Г. Г. Кармазановский, М. А. Шабанов,
К. А. Лукьянченко*

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)**

3

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*А. В. Епихина, М. А. Кропотов, Д. К. Стельмах, С. И. Ткачев, Е. Л. Дронова,
Г. Т. Синюкова, Г. Ф. Аллаhverдиева*

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

11

Е. А. Погодина, А. М. Стрижевская, А. В. Шварова, Н. М. Иванова, В. Н. Байкова
**ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ВЫСОКОДОЗНОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ**

19

И. С. Романов, С. И. Ткачев, С. Б. Алиева, Р. А. Галдянец

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ
НА ЗОНЫ РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА СНО**

24

И. Н. Туркин, М. М. Давыдов, М. И. Давыдов

**ВЛИЯЕТ ЛИ СПЛЕНЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ
ОСЛОЖНЕНИЙ?**

31

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Е. В. Трусилова, Н. С. Бесова, В. А. Горбунова, Е. В. Глухов, С. Н. Нерез,
И. С. Стилиди, С. А. Меликов, И. Б. Перфильев, Ю. В. Бондаренко*

**ПОЛНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ
ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ**

35

ДИСКУССИЯ

*Н. П. Велижева, М. В. Дардык, М. Д. Лозано Эскарри, В. Ольшевски,
Т. Т. Кондратьева, А. И. Павловская, С. В. Петров, Н. В. Балатенко,
Н. А. Карасева, Д. А. Полежаев, А. А. Мещеряков, С. Субраманиан*

**НЕОБХОДИМЫЙ МИНИМУМ ДАННЫХ В НАПРАВЛЕНИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ И В ЗАКЛЮЧЕНИИ МОРФОЛОГА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО: РЕКОМЕНДАЦИИ
ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ И ПАТОЛОГОВ (ПАТОЛОГОАНАТОМОВ И ЦИТОПАТОЛОГОВ)**

40

ЮБИЛЕИ

ПРОФЕССОР Б. П. АХМЕДОВ (К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)

50

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

Александр Борисович Лукьянченко¹, Бэла Михайловна Медведева²,
Григорий Григорьевич Кармазановский³, Михаил Александрович Шабанов⁴,
Ксения Александровна Лукьянченко⁵

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ДИАГНОСТИКЕ ГЕМАНГИОМ ПЕЧЕНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ)

¹ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., заведующий, отдел лучевой диагностики, Институт хирургии им. А. В. Вишневского (115093, РФ, г. Москва, Большая Серпуховская улица, г. 27)

⁴ Профессор, г. м. н., ведущий научный сотрудник, патологоанатомическое отделение, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Аспирант, отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24;
отдел лучевой диагностики и рентгенохирургических методов лечения,
Лукьянченко Александр Борисович; e-mail: lukalex@mail.ru

В статье представлены данные о современных подходах к распознаванию гемангиом, которые не требуют морфологической верификации и обеспечивают корректность диагностического процесса. Описаны макро- и микроскопическая картина гемангиом печени, варианты отображения гемангиом при ультразвуковом исследовании, рентгеновской компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии, особенности контрастирования гемангиом различного размера (в частности, при использовании внеклеточных и внутриклеточных магнитно-резонансных контрастных препаратов, а также при диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии). Обсуждаются отдельные причины возможных сложностей дифференциальной диагностики гемангиом с метастазами в процессе химиотерапии.

Ключевые слова: гемангиомы, диагностика, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

Как известно, гемангиомы — это наиболее часто встречающиеся очаговые образования печени, имеющие доброкачественную сосудистую природу. Гемангиомы наблюдаются в различных возрастных группах, обычно не проявляются клинически и относительно чаще выявляются у женщин (в качестве случайных находок). При ультразвуковом исследовании (УЗИ), рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) брюшной полости гемангиомы выявляются примерно в 5—20%

случаев как у мужчин, так и у женщин, на аутопсии — в 0,4—20% случаев [1—6].

В большинстве случаев гемангиомы представляют собой кавернозные образования, реже — капиллярные или смешанные. Встречаются как одиночные, так и множественные гемангиомы (примерно в равном соотношении) [3]. В литературе мнения по поводу происхождения и патогенеза гемангиом расходятся. Одни авторы относят их к диспластическим процессам, другие — к неопластическим (т. е. к доброкачественным сосудистым опухолям); отдельные авторы классифицируют их как доброкачественные врожденные гамартомы [7—9]. В целом вопрос о том, являются ли гемангиомы печени опухолями или пороками развития сосудов, длительное

время оставался открытым [7]. В настоящее время в современной классификации опухолей пищеварительной системы (ВОЗ, 2010) гемангиомы печени относят к доброкачественным сосудистым опухолям мезенхимально происхождения [10].

Макроскопически гемангиомы имеют губчатое строение и представляют собой хорошо отграниченные образования красного или красно-бурого цвета, что связано с кавернозным сосудистым компонентом. На разрезе крупные гемангиомы почти всегда имеют гетерогенную структуру с участками фиброза, некроза и кистозных изменений. В некоторых гемангиомах кавернозные пространства крупные и широко открытые, в других — узкие и сжатые [11].

Микроскопически гемангиома состоит из множественных кавернозных сосудистых каналов различных размеров и формы, стенки которых состоят из фиброзных стромальных перегородок, выстланных одним слоем уплощенных эндотелиальных клеток без признаков цитологической атипичности или митотической активности. Могут наблюдаться зоны склероза, иногда весьма обширные, а также тромбированные полости [12].

При увеличении размеров гемангиом в них могут отмечаться различной выраженности тромбоз, внутренние кровоизлияния, фиброз, кальциноз или миксоматозные изменения (что обуславливает гетерогенность отображения в Т2). Описаны случаи значительного (почти в 8 раз) увеличения объема гемангиом [11].

Наряду со множественными гемангиомами выделяют гемангиоматоз печени, который представляет собой редкий процесс неизвестной природы, характеризующийся диффузным замещением паренхимы гемангиоматозными очагами, сходными по гистологическому строению с кавернозными гемангиомами. От множественных или гигантских гемангиом гемангиоматозные фокусы отличаются макроскопически нечеткостью границ, а микроскопически — наличием на фоне нормальной печеночной паренхимы неравномерно расширенных и неанастомозирующих сосудистых пространств, выстланных однослойным плоским эндотелием без клеточной атипичности [13].

Большинство гемангиом диаметром менее 4 см бессимптомны. Более крупные гемангиомы могут проявляться клинически и в редких случаях (менее 1% наблюдений) обуславливать необходимость лечения, обычно хирургической резекции. Хотя возможны и другие варианты — пункционное склерозирование, артериальная или локальная ферромагнитная эмболизация [4; 7; 11; 14].

При УЗИ небольшие гемангиомы (менее 3 см в диаметре) выглядят как гиперэхогенные образования с ячеистой структурой и четкими бугристыми контурами. Некоторые гемангиомы визуализируются как гипо- или изоэхогенные образования. Это может крайне затруднять дифференциальную диагностику с метастазами (если не использовать внутривенное контрастирование со специальными контрастными препаратами для УЗИ) [2]. Можно отметить, что в Российской Федерации в настоящее время подобные препараты практически не применяются.

При РКТ гемангиомы (нативно) не имеют заметных особенностей в своем отображении и выглядят как окру-

глые образования различных размеров с однородной структурой пониженной плотности и четкими ровными или волнистыми контурами. Без внутривенного контрастирования дифференциальная диагностика с другими очаговыми новообразованиями печени практически невозможна [15; 16].

Однако при внутривенном контрастировании (как при РКТ, так и при МРТ) можно обнаружить очень характерные для гемангиом признаки, подробно описанные ниже (рис. 1).

При МРТ гемангиомы однородно гипоинтенсивны в Т1 и однородно гиперинтенсивны в Т2 (но в меньшей степени, чем кисты). Их форма округлая, контуры четкие и ровные; у крупных гемангиом контуры могут быть волнистые.

Согласно результатам многоцентрового исследования [17], в зависимости от размеров гемангиомы подразделяют на мелкие — менее 1,5 см, средние — 1,5—5,0 см и крупные — более 5 см. В соответствии с указанными размерами выделяют и несколько типов контрастирования гемангиом:

1-й тип — равномерное «усиление» всего очага в целом уже в артериальную фазу (наблюдается обычно в мелких гемангиомах — менее 1,5 см);

2-й тип, наиболее часто встречающийся, — периферическое глыбчатое (разобценное и узловатое) «усиление» с постепенным равномерным заполнением всего очага (с соответствующим повышением интенсивности/плотности его структуры) к отсроченной фазе (наблюдается в гемангиомах любых размеров; рис. 2);

3-й тип — аналогичен предыдущему, но с сохранением неконтрастирующихся лакун или центрального «рубца» в венозную и отсроченную фазы (наблюдается в гемангиомах любых размеров, но типичен для крупных гемангиом; рис. 3, см. также рис. 1).

Следует отметить, что заполнение гемангиом может наблюдаться не только с периферии очага, но и, изредка, из его центральных отделов (рис. 4).

Можно упомянуть, что по данным R. Urhahn и соавт. [18], гомогенному и полному контрастированию гемангиом обязательно предшествует стадия периферического глыбчатого (нодулярного) контрастирования.

Сложности дифференциальной диагностики возможны при мелких аденомах, узелках гепатоцеллюлярного рака и гиперваскулярных метастазах (1—1,5 см), которые могут контрастироваться быстро и сравнительно однородно (уже в артериальную фазу), внешне напоминающая отображение гемангиом. Однако следует помнить, что состояние «усиления» перечисленных образований длится всего около 1—2 мин (но не 10 мин, как при гемангиомах). Другими словами, продолжительность состояния «усиления» очага может служить дифференциально-диагностическим признаком при мелких очаговых образованиях в печени: краткий период «усиления» характерен для аденомы, метастаза или гепатоцеллюлярного рака, продолжительный — для гемангиомы [7].

В то же время следует помнить, что мелкие метастазы различных опухолей в процессе противоопухолевой химиотерапии (в течение 2—9 мес) могут сохранять высокую степень «усиления» при внутривенном контрастировании даже в отсроченные фазы [3]. В подобных случа-

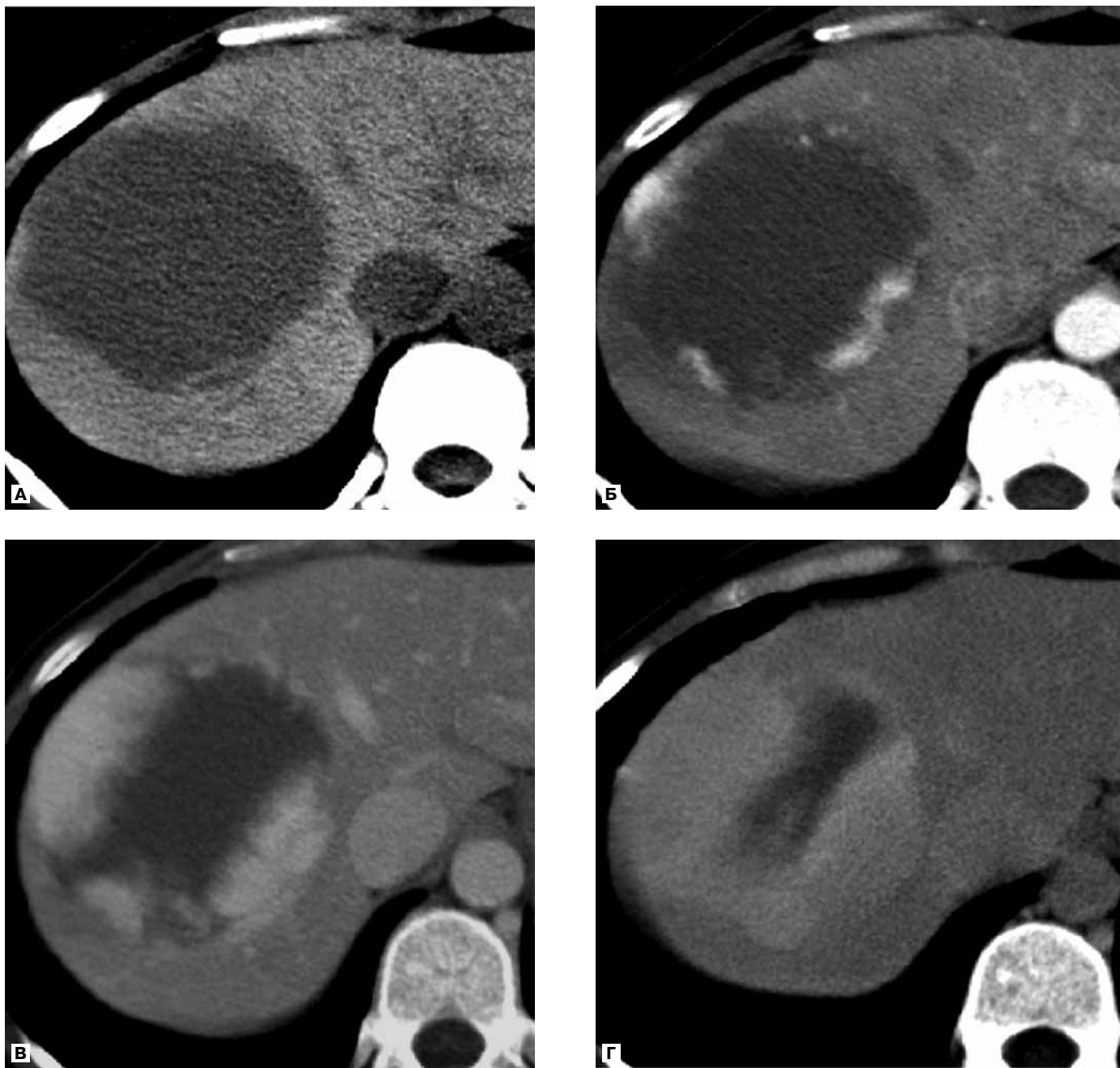


Рисунок 1. Аксиальные компьютерные томограммы брюшной полости б-го X., 40 лет, с крупной гемангиомой печени.

А. Нативная фаза: в правой доле печени — крупное очаговое образование (диаметром около 10 см) с довольно четкими волнистыми контурами и гомогенной внутренней структурой. **Б.** Артериальная фаза: появление крупных узловатых участков контрастирования только по периферии образования. **В.** Венозная фаза: значительное увеличение размеров упомянутых участков. **Г.** Отсроченная фаза (через 5 мин): дальнейшее увеличение размеров участков контрастирования и почти полное их слияние в отсутствие контрастирования центральных отделов образования.

ях наибольшее значение имеют подробная клиническая информация о пациенте, в частности наличие или отсутствие в прошлом очаговых изменений в печени, и анализ всех особенностей проявления очагов, обнаруженных в печени.

В целом особенности контрастирования гемангиом при МРТ аналогичны данным РКТ [3; 17; 19; 20].

Заполнение всего очага обычно наступает в течение 1—3 мин, максимальный период заполнения — 10 мин. Со временем степень «усиления» уменьшается, но это происходит равномерно (гомогенно), без признаков периферического «вымывания» [17]. В отсроченные фазы РКТ или МРТ отображение гемангиом может нивелироваться на фоне окружающей паренхимы печени, т. е. они



Рисунок 2. Аксиальные МР-томограммы брюшной полости 6-й С., 72 лет, с двумя смежными гемангиомами печени.

А. В правой доле печени — два очага, гиперинтенсивных на Т2-изображениях, с различными размерами, четкими и ровными контурами и однородной структурой. **Б.** Те же очаги, гипоинтенсивные на Т1-изображениях. **В.** Артериальная фаза: появление крупных контрастированных «глыбок» по периферии крупного очага. **Г.** Венозная фаза: значительное увеличение размеров и почти полное слияние упомянутых «глыбок» в большем очаге, полное контрастирование мелкого очажка. **Д.** Отсроченная фаза (5 мин): полное контрастирование всего объема обоих очагов.

могут становиться изоплотными или изоинтенсивными соответственно [3; 16].

Считаем целесообразным упомянуть о результатах применения гепатотропных контрастных препаратов типа гадоксетовой кислоты (Примовист, «Вауег») для диагностики гемангиом. Как известно, подобные препараты обладают двойным механизмом действия. На первом этапе, распространяясь с током крови, они «работают» аналогично стандартным внеклеточным контрастным препаратам; на втором этапе, накапливаясь в гепатоцитах, они значительно упрощают дифференциальную диагностику гепатоцеллюлярных и негепатоцеллюлярных новообразований.

В работе Т. Tamada и соавт. (2011) [21] приведены сведения о результатах применения гадоксетовой кислоты у 22 пациентов с 32 гемангиомами. Согласно представленным данным, гемангиомы в 72% случаев (23/32) были гиперинтенсивные в артериальную фазу (через 25 с) и в 59% случаев (19/32) — изоинтенсивные в портально-венозную фазу (через 70 с). В равновесную фазу (через 3 мин) в 31% случаев (10/32) гемангиомы были изоинтенсивные, но в 63% случаев (20/32) — ги-

поинтенсивные. В гепатобилиарную фазу (через 10, 15 и 20 мин) в 99% случаев гемангиомы оказались гипоинтенсивными.

По мнению этих авторов, данные факты указывают на то, что при использовании гадоксетовой кислоты степень контрастирования гемангиом (эффект «усиления») во время портально-венозной и равновесной фаз отличается от таковой при применении стандартных внеклеточных контрастных препаратов. Другими словами, пролонгированное «усиление» гемангиом отсутствует. Эти факты могут затруднять распознавание некоторых гемангиом, а именно гемангиом с тотальным усилением в артериальную фазу, и гипervasкулярных метастазов или гепатоцеллюлярного рака, что, разумеется, необходимо учитывать в дифференциальной диагностике очаговых образований в печени [21; 22].

В последние годы в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых образований в печени стали активно применять диффузионно-взвешенную МРТ, которая зарекомендовала себя как результативный и перспективный метод в различных отделах диагностической радиологии, прежде всего в нейрорадиологии.

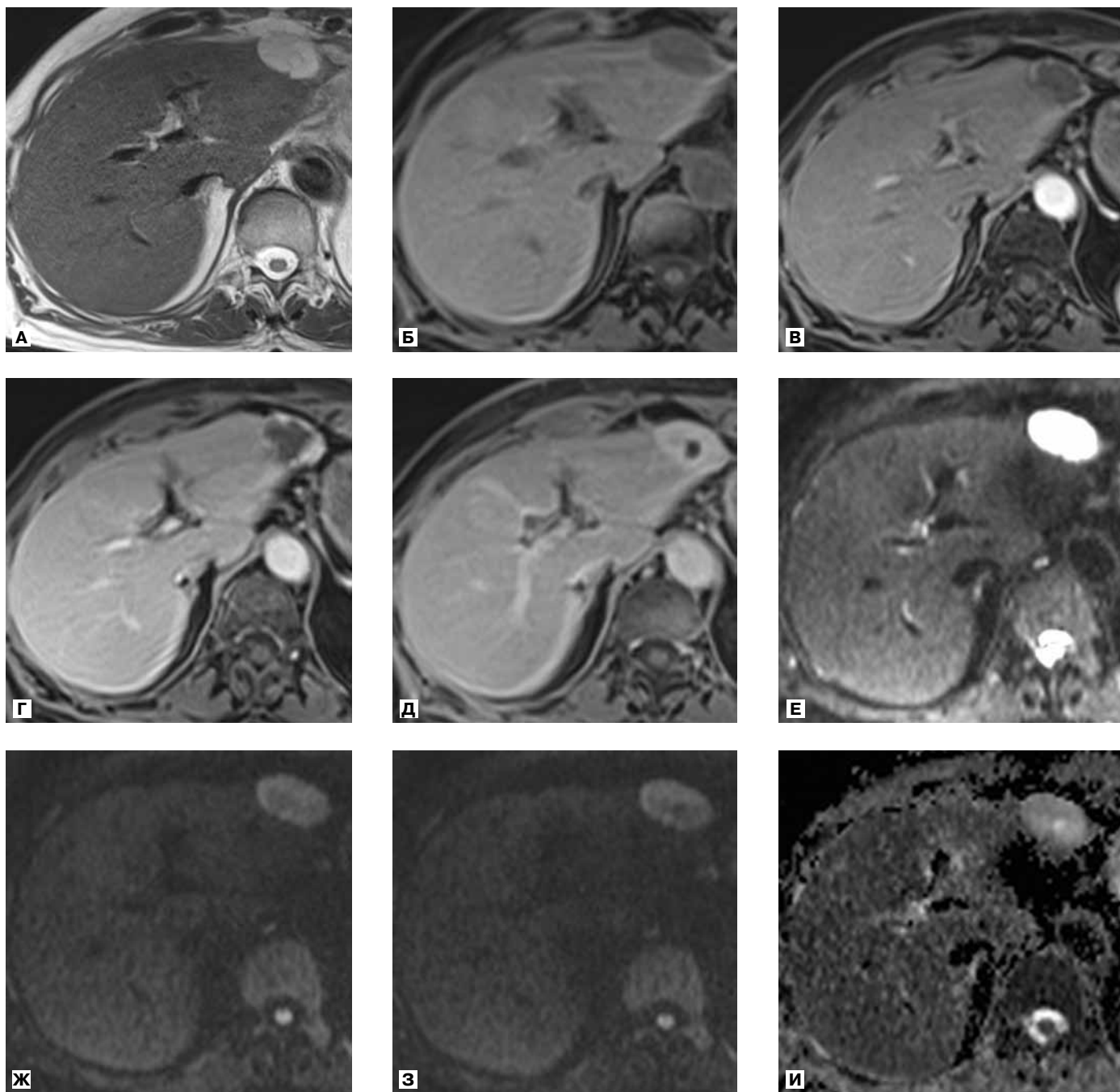


Рисунок 3. Аксиальные МР-томограммы брюшной полости 67-й М., 76 лет, с гемангиомой печени.

А. В левой доле печени — овалный очаг, гиперинтенсивный на T2-изображениях, с четкими ровными контурами и однородной структурой. **Б.** Тот же очаг, гипоинтенсивный на T1-изображениях. **В.** Артериальная фаза: появление по периферии очага контрастированных «глыбок» различного размера. **Г.** Венозная фаза: значительное увеличение размеров упомянутых «глыбок». **Д.** Отсроченная фаза (5 мин): почти полное контрастирование всего объема очага с сохранением в его центральных отделах мелкого неконтрастирующегося округлого очажка. **Е.** Диффузионно-взвешенная МР-томограмма ($b = 50 \text{ с/мм}^2$): очаг гиперинтенсивен. **Ж.** Диффузионно-взвешенная МР-томограмма ($b = 400 \text{ с/мм}^2$): гиперинтенсивность очага сохраняется. **З.** Диффузионно-взвешенная МР-томограмма ($b = 800 \text{ с/мм}^2$): гиперинтенсивность очага сохраняется. **И.** ИКД-карта: относительно окружающей паренхимы очаг в целом имеет повышенную интенсивность отображения с гиперинтенсивным мелким очажком в центре.

При диффузионно-взвешенной МРТ, по данным литературы и многочисленных наших наблюдений, гемангиомы обычно отображаются в виде гиперинтенсивных

очагов при различных значениях амплитуды градиента диффузии (b), в частности при 50, 400 и 800 с/мм^2 , но на картах истинного коэффициента диффузии (ИКД)

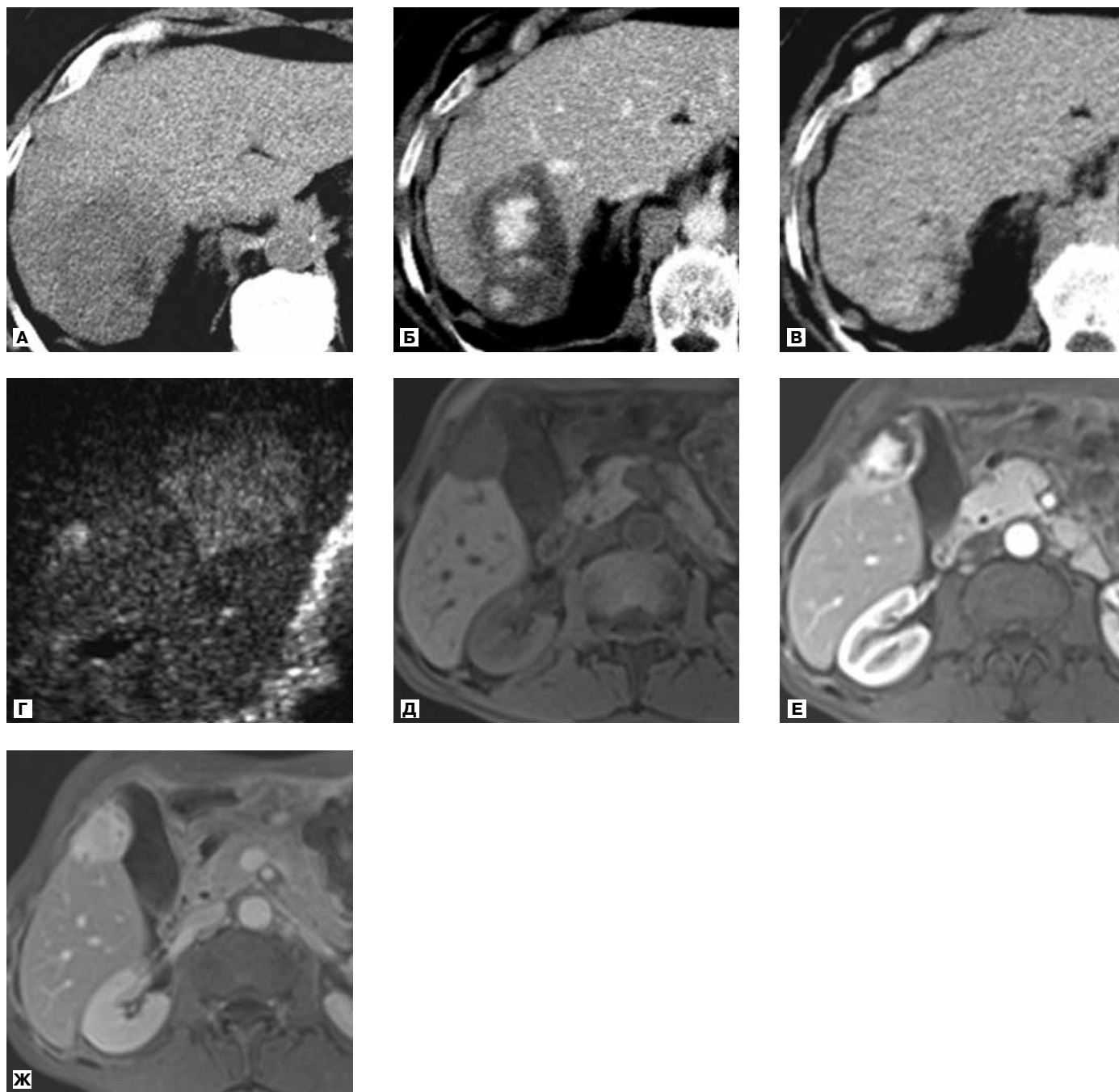


Рисунок 4. Аксиальные компьютерные и МР-томограммы брюшной полости пациентов с атипичным характером контрастирования гемангиом печени.

А. КТ (нативная фаза): крупное очаговое образование в правой доле печени с нечеткими и неровными контурами и неоднородной внутренней структурой пониженной плотности. **Б.** КТ (венозная фаза): контуры образования становятся четкими и преимущественно ровными, отмечается выраженное, но неоднородное контрастирование центральных отделов образования. **В.** КТ (отсроченная фаза, через 5 мин): плотность внутренней структуры образования становится схожей с плотностью окружающей паренхимы печени (образование становится практически изоплотным, за исключением нескольких мелких очажков). **Г.** УЗ-томограмма печени: крупный гиперэхогенный очаг с однородной внутренней структурой. **Д.** МРТ (T1-изображение, нативная фаза): подкапсульный округлый очаг с четкими ровными контурами и однородной гипоинтенсивной внутренней структурой. **Е.** МРТ (T1-изображение, венозная фаза): выраженное контрастирование центральных отделов очага и, частично, его периферии. **Ж.** МРТ (T1-изображение, отсроченная фаза): полное контрастирование всего объема очага.

интенсивность их отображения может представляться различной, по некоторым данным — от высокой до низ-

кой [23; 24]. В наших наблюдениях (на ИКД-картах) гемангиомы, как правило, представлялись сравнительно

более интенсивными очаговыми образованиями на фоне окружающей паренхимы печени (см. рис. 3). Следует подчеркнуть, что знание упомянутых особенностей их отображения при диффузионно-взвешенной МРТ может быть весьма полезным при распознавании характера мелких очагов в печени.

Обсуждая вопрос о диагностике и дифференциальной диагностике гемангиом, следует упомянуть высокую информативность радионуклидного метода с использованием меченых эритроцитов. С помощью данного метода возможно уверенное распознавание гемангиом диаметром 1—2,5 см (в зависимости от их локализации в печени) [25; 26].

Применение тонкоигольной биопсии для диагностики гемангиом в настоящее время считается нерациональным.

Необходимо отметить, что наш собственный опыт основан на результатах многолетних исследований большого числа пациентов с различными опухолевыми и опухолевидными образованиями в печени, в том числе с гемангиомами. Специальный учет последних мы не вели, считая гемангиомы рядовым явлением. В среднем мы наблюдаем 25—30 таких случаев ежемесячно, т. е. около 300—350 случаев в год. Полученный нами опыт диагностики гемангиом полностью соответствует данным литературы и приведенным выше сведениям о типичных и нетипичных проявлениях гемангиом при РКТ и МРТ.

Обобщая изложенное, можно отметить, что диагностика и дифференциальная диагностика гемангиом печени, как правило, не представляют существенных сложностей при корректном применении методик внутривенного контрастирования при УЗИ, РКТ и МРТ. Целесообразно упомянуть, что около 50% мелких очагов в печени, выявляемых у онкологических больных, являются доброкачественными образованиями (кистами, гемангиомами и пр.) [27]. Это еще раз подчеркивает важность применения внутрисосудистых контрастных препаратов при исследованиях органов брюшной полости (особенно печени).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ishak K. G., Rabin L. Benign tumors of the liver // *Med. Clin. North. Am.* — 1975. — Vol. 59. — P. 995—1013.
2. Brannigan M., Burns P. N., Wilson S. R. Blood flow patterns in focal liver lesions at microbubble-enhanced US // *RadioGraphics.* — 2004. — Vol. 24. — P. 921—935.
3. Semelka R. C., Ascher S. M., Reinhold C. MRI of the Abdomen and Pelvis. — New York: Wiley-Liss, 1997. — P. 30—40.
4. Гранов А. М. Гемангиомы печени. — СПб.: Гиппократ, 1999. — 173 с.
5. Edmondson H. A. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts / *Atlas of tumor pathology.* — 1st ed. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1958. — P. 19—29.
6. Karhunen P. J. Benign hepatic tumors and tumor-like conditions in men // *J. Clin. Pathol.* — 1986. — Vol. 39. — P. 183—188.
7. Гранов А. М., Таразов П. Г., Польсалов В. Н. Артериальная эмболизация в лечении кавернозных гемангиом печени // *Хирургия.* — 1999. — № 4. — С. 13—17.
8. Данильченко С. А. Морфология гемангиом, гемангиоперитом и гемангиоэндотелиом: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Донецк, 1974.

9. Günther S., Luigi G., Sanjay S. *Histopathologic Classification of Liver Pathologies / MRI of the Liver: Imaging Techniques, Contrast Enhancement, Differential Diagnosis.* — 2nd ed. — Springer, 2006. — P. 17—51.

10. WHO classification of tumours of the digestive system / Bosman F. T. (ed.) — 4th ed. — Lyon: IARC Press, 2010. — 417 p.

11. *Cavernous Hemangiomas of the Liver: Enlargement over Time* / Nghiem H. V., Bogost G. A., Ryan J. A., Lund P., Freeny P. C., Rice K. M. // *Am. J. Roentgenol.* — 1997. — Vol. 169. — P. 137—140.

12. Ishak K. G. *Benign Mesenchymal Tumors and Pseudotumors / Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts.* — 3rd ed. — Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 2001. — P. 87.

13. Maeda E., Akahane M., Watadani T. Isolated hepatic hemangiomatosis in adults: report of two cases and review of the literature // *Eur. J. Radiol. Extra.* — 2007. — Vol. 61. — P. 9—14.

14. Польсалов В. Н., Гранов Д. А. Хирургическое лечение гемангиом печени: зависимость хирургической тактики от формы заболевания // *Вопр. онкол.* — 2003. — № 5. — С. 630—635.

15. Лукьянченко А. Б., Медведева Б. М. МРТ в диагностике и дифференциальной диагностике очаговых поражений печени // *Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.* — 2004. — № 1. — С. 68—72.

16. Гемангиомы печени: компьютерно-томографические и морфологические сопоставления / Кармазановский Г. Г., Тинькова И. О., Щеголев А. И., Яковлева О. В. // *Мед. визуал.* — 2003. — № 4. — С. 37—45.

17. Hepatic hemangiomas: a multi-institutional study of appearance on T2-weighted and serial gadolinium-enhanced gradient-echo MR images / Semelka R. C., Brown E. D., Ascher S. M., Parr R. H., Bagley A. S., Li W., Edelman R. R., Shoenut J. P., Brown J. J. // *Radiology.* — 1994. — Vol. 192. — P. 401—406.

18. Dynamic Gd-enhanced MR imaging of hepatic hemangioma: is high temporal resolution requisite for characterization / Urhahn R., Kilbinger M., Drobnitzky M., Mans-Peine G., Neuerburg J., Gunter R. W. // *Magn. Reson. Imaging.* — 1996. — Vol. 14. — P. 31—41.

19. Hepatic hemangioma: findings with two-phase CT / Hanafusa K., Ohashi I., Himeno Y., Suzuki S., Shibuya H. // *Radiology.* — 1995. — Vol. 196. — P. 465—469.

20. Imaging of atypical hemangiomas of the liver with pathologic correlation / Vilgrain V., Boulos L., Vullierme M. P., Denys A., Terris B., Menu Y. // *RadioGraphics.* — 2000. — Vol. 20. — P. 379—397.

21. Hepatic Hemangiomas: Evaluation of Enhancement Patterns at Dynamic MRI With Gadoxetate Disodium / Tamada T., Ito K., Yamamoto A., Kanki A., Tanaka F., Higashi H. // *Am. J. Roentgenol.* — 2011. — Vol. 196. — P. 824—830.

22. Reimer P., Schneider G., Schima W. Hepatobiliary contrast agents for contrast-enhanced MRI of the liver: properties, clinical development and applications // *Eur. Radiol.* — 2004. — Vol. 14. — P. 559—578.

23. Pitfalls in Abdominal Diffusion-Weighted Imaging: How Predictive is Restricted Water Diffusion for Malignancy / Feuerlein S., Pauls S., Juchems M. S., Stuber T., Hoffmann M. H., Brambs H. J., Ernst A. S. // *Am. J. Roentgenol.* — 2009. — Vol. 193. — P. 1070—1076.

24. Taouli B., Koh D.-M. Diffusion-weighted MR Imaging of the Liver // *Radiology.* — 2010. — Vol. 1. — P. 47—66.

25. Дифференциальная диагностика гемангиом при комплексном лучевом обследовании больных с очаговыми поражениями печени / Ширяев С. В., Миронова Г. Т., Шолохов В. Н., Лукьянченко А. Б. // Тез. докл. 2-го съезда Ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, г. Москва, 16—17 июня 1995 г. — С. 11.

26. Ширяев С. В. Эмиссионная томография в комплексной диагностике опухолевых поражений печени: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 43 с.

27. The frequency and significance of small (less than or equal to 15mm) hepatic lesions detected by CT / Jones E. S., Chesmar J. L., Nelson R. C., Bernardino M. E. // *Am. J. Roentgenol.* — 1992. — Vol. 158. — P. 535—539.

Поступила 19.12.2012

*Alexander Borisovich Lukyanchenko¹, Bela Mikhailovna Medvedeva²,
Grigoriy Grigorievich Karmazanovsky³, Mikhail Alexandrovich Shabanov⁴,
Ksenia Alexandrovna Lukyanchenko⁵*

CURRENT STATE OF THE DIAGNOSIS OF HEPATIC HEMANGIOMA (LITERATURE OVERVIEW AND AUTHORS' OWN EXPERIENCE)

¹ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, Senior Researcher, Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department of Tumor Pathology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, Postgraduate Student, Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Lukyanchenko Alexander Borisovich,
Division of Diagnostic Radiology and Interventional Radiology,
N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: lukalex@mail.ru

This is an overview of current approaches to reliable recognition of hemangioma requiring no morphological verification and ensuring correct diagnosis. The paper describes macro- and microscopic patterns, types of ultrasound, x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging, specific features of contrast of hemangiomas with different diameters (in particular use of extracellular and intracellular magnetic resonance contrast agents and diffusion-weighted magnetic resonance imaging). Difficulties of hemangioma differentiating from metastases are discussed.

Key words: hemangioma, diagnosis, x-ray computed tomography, magnetic resonance imaging.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Анна Валерьевна Епихина¹, Михаил Алексеевич Кропотов²,
Дмитрий Константинович Стельмах³, Сергей Иванович Ткачев⁴,
Екатерина Леонидовна Дронова⁵, Галина Тимофеевна Синюкова⁶,
Гонча Фариговна Аллахвердиева⁷*

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ С РЕГИОНАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ

¹ Аспирант, хирургическое отделение № 4 опухолей черепно-челюстно-лицевой области НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Д. м. н., заведующий, хирургическое отделение № 4 опухолей черепно-челюстно-лицевой области НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Научный сотрудник, хирургическое отделение № 4 опухолей черепно-челюстно-лицевой области НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., заведующий, отдел радиационной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Врач, рентгенодиагностическое отделение НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ Профессор, г. м. н., заведующая, отделение ультразвуковой диагностики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ К. м. н., научный сотрудник, отделение ультразвуковой диагностики НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН,
хирургическое отделение № 4 опухолей черепно-челюстно-лицевой области,
Кропотов Михаил Алексеевич; e-mail: drkropotov@mail.ru

При выборе тактики лечения больных раком ротоглотки необходимо учитывать высокую частоту регионарного метастазирования, так как именно наличие метастазов на шее служит важнейшим признаком, значительно ухудшающим прогноз заболевания. В настоящем исследовании проанализированы результаты лечения 44 больных раком ротоглотки с метастазами в регионарных лимфатических узлах N2—N3. У всех наблюдаемых больных опухолевый процесс в лимфатических узлах шеи был подтвержден с помощью пункции и последующего цитологического исследования. В ходе исследования выявлены особенности метастазирования рака ротоглотки в зависимости от стадии T и оценена эффективность химиолучевого метода лечения в отношении первичной опухоли и регионарных метастазов. При полной регрессии опухоли в ротоглотке и частичной регрессии регионарных метастазов показана диссекция шейных лимфатических узлов. В случае полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов показано динамическое наблюдение.

Ключевые слова: ротоглотка, регионарные метастазы, диссекция шейных лимфатических узлов.

Рак ротоглотки (РРГ) составляет 0,48% всех злокачественных новообразований и занимает 4-е место среди опухолей головы и шеи. Почти 80% больных поступают

на лечение в специализированные стационары с местно-распространенной формой заболевания.

При выборе тактики лечения РРГ необходимо учитывать высокую частоту его регионарного метастазирования, так как именно метастазы в лимфатических узлах шеи являются важнейшим прогностическим признаком. По данным разных авторов [1; 2], при наличии регионар-

ных метастазов у больных РРГ 5-летняя выживаемость снижается более чем на 50%.

В своем исследовании С. Hatta и соавт. [3] наблюдали 72 больных раком корня языка и выяснили, что при N0 общая 5-летняя выживаемость составляет 65,9%, а при наличии регионарных метастазов — снижается до 21,7%.

Основным методом лечения первичной опухоли у больных РРГ является лучевая терапия в сочетании с неоадьювантной или конкурентной химиотерапией.

Биологическая особенность РРГ — высокая чувствительность первичной опухоли к лекарственному и лучевому лечению, в то время как метастазы менее чувствительны к данным видам лечения [4]. Как правило, удается добиться полной регрессии первичной опухоли после проведения неоадьювантной химио- и лучевой терапии по радикальной программе (суммарная очаговая доза — СОД = 70 Гр). По данным разных авторов, частота полных регрессий при РРГ составляет почти 70% [5; 6].

В случае достижения полного эффекта от химиолучевого лечения первичной опухоли в ротоглотке особую важность приобретает тактика лечения регионарных метастазов, выбор которой зависит от стадии N до начала лечения и от динамики в процессе лечения.

У большинства больных РРГ регионарные метастазы поражают II, III и IV уровни лимфатических узлов шеи. Это подтверждает гистологическое исследование послеоперационного материала, проведенное у больных данной группы. В исследовании S. Chodynicki и соавт. 76 больным РРГ с метастазами, соответствующими N2—N3, на первом этапе было проведено химиолучевое лечение с облучением зон регионарного метастазирования и с последующим радикальным хирургическим вмешательством на шее, включавшим I—V уровни лимфатических узлов. Результаты данной работы показали, что при метастазах РРГ диссекция шейных лимфатических узлов должна обязательно включать удаление шейной клетчатки II—IV уровней, в то время как клетчатка I и V уровней должна удаляться только при определяемых клинически или с помощью ультразвукового исследования метастазах [7].

Характеристика метастатических узлов на шее также влияет на прогноз. При пальпируемых метастазах прогноз хуже, чем в их отсутствие. Неблагоприятным фактором служит также множественное поражение лимфатических узлов шеи. Кроме того, значительно ухудшает прогноз и повышает риск рецидива распространение опухоли за пределы капсулы лимфатического узла.

По данным S. L. Devaneу и соавт. [8], при экстракапсулярном распространении метастазов по сравнению с его отсутствием безрецидивная выживаемость сокращается на 50%. В свою очередь, частота экстракапсулярного распространения зависит от размеров метастатического узла. Так, авторами [8] отмечено, что при размере метастатического узла менее 1 см экстракапсулярное распространение наблюдается в 23% случаев, при размере узла 2—3 см — в 53% случаев, а при размере узла более 3 см — в 75% случаев.

Абсолютное большинство больных поступает с местнораспространенным метастатическим процессом на шее. Несмещаемые, так называемые вколоченные, шейные метастазы ассоциируются с крайне неблаго-

приятным прогнозом, так как опухоль распространяется за капсулу узла в окружающие структуры, включая кожу, внутреннюю яремную вену, блуждающий нерв, наружную и внутреннюю сонные артерии. По данным J. T. Johnson и соавт. [9], экстракапсулярное распространение регионарных метастазов РРГ повышает риск рецидива метастазов, а также отдаленного метастазирования после радикального лечения. Таким образом, чем выше N, тем хуже прогноз заболевания.

По данным литературы, вопрос о выборе тактики лечения метастазов РРГ в лимфатические узлы шеи остается нерешенным.

При полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов после химиолучевого лечения некоторые авторы [10; 11] предлагают динамическое наблюдение за пациентами. Другие [12; 13] настаивают на обязательном выполнении этим больным плановой диссекции шейных лимфатических узлов с целью предотвращения рецидива метастазов на шее. Такую более агрессивную тактику в отношении больных, у которых достигнута полная регрессия регионарных метастазов, объясняют тем, что при гистологическом исследовании операционного материала примерно у 20% больных в удаленных лимфатических узлах обнаруживают жизнеспособные опухолевые клетки.

При частичной регрессии регионарных метастазов после химиолучевого лечения большинство авторов [10—13] рекомендуют выполнять диссекцию шейных лимфатических узлов. Такие рекомендации также основываются на данных гистологического исследования операционного материала — более чем у 50% больных в клетчатке шеи обнаружены жизнеспособные опухолевые клетки. Однако у отдельных больных с неполной регрессией регионарных метастазов по данным клинического осмотра и инструментального обследования после химиолучевого лечения, которым также была выполнена операция на шее, при гистологическом исследовании в лимфатических узлах шеи выявлен лечебный патоморфоз IV степени. Учитывая эти данные, некоторые авторы [14] предлагают динамическое наблюдение даже в случае неполного эффекта на шее после химиолучевого лечения. Другие [12; 15] помимо оценки эффективности химиолучевого лечения настоятельно предлагают оценку N до лечения. Всем больным с N2 и N3 они выполняют плановую диссекцию шейных лимфатических узлов, даже если удалось достичь полной регрессии регионарных метастазов после химиолучевого лечения.

Таким образом, большинство авторов [6; 12; 13; 15] сходятся во мнении, что диссекция шейных лимфатических узлов играет огромную роль в лечении РРГ с регионарными метастазами у больных, у которых отмечался частичный ответ на химиолучевое лечение. Нет необходимости выполнять диссекцию шейных лимфатических узлов при метастазах РРГ, соответствующих N1, если получен полный ответ на химиолучевое лечение. При метастазах РРГ N2—N3 с полным ответом на химиолучевое лечение вопрос о диссекции шейных лимфатических узлов остается нерешенным. Однако мнение большинства авторов заключается в том, что после плановой диссекции шейных лимфатических узлов безрецидивная выживаемость выше, чем в тех случаях, когда операция на шее не прово-

дилась. В то же время большинство авторов настаивают на плановой диссекции шейных лимфатических узлов в группе больных с метастазами N2—N3, у которых получен частичный ответ на химиолучевое лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 44 пациента с диагнозом «РРГ», которые получали лечение в НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН с 1986 по 2009 г. У всех пациентов на момент обращения в РОНЦ был диагностирован морфологически верифицированный первичный РРГ с метастазами в лимфатических узлах шеи, соответствующими N2—N3, что было подтверждено данными клинического обследования, ультразвукового исследования и компьютерной томографии (КТ). Кроме того, у всех больных при пункции увеличенных узлов на шее и цитологическом исследовании пунктата получена цитологическая верификация метастатического поражения шейных лимфатических узлов.

В исследовании участвовали 38 мужчин и 6 женщин. Преобладали больные в возрасте от 41 года до 60 лет (80%).

В табл. 1 представлено распределение больных в соответствии со стадиями T и N. Наибольшее число — 27 (61,3%) человек — составили больные с первичной опухолью T2—T3. Меньше всего было больных с первичной опухолью T1 — 7 (15,9%) и с первичной опухолью T4 — 10 (22,8%).

У большинства больных регионарные метастазы соответствовали N2b — 54,5%, на 2-м месте шли больные с метастазами N2a — 20,5%, меньше было больных с N2c и N3 — 13,6 и 11,4% соответственно.

Из табл. 1 видно, что распространенность метастазов (N) прямо пропорциональна распространенности первичной опухоли (T).

При первичной опухоли T1—T2 наиболее часто встречалось метастатическое поражение, соответствующее N2a—N2b, — у 20 (45,4%) больных; значительно реже наблюдались метастазы N3 — у 2 (4,6%) больных; ни в одном случае не выявлено метастазов N2c.

При первичной опухоли T3 метастатическое поражение N2a—N2b выявлено у 9 (20,4%) больных, N2c — у 3 (6,8%) больных и ни у одного больного не обнаружено метастазов N3.

При первичной опухоли T4 метастатическое поражение N2a—N2b выявлено у 4 (9,1%) больных, N2c — у 3 (6,8%), N3 — также у 3 (6,8%).

У всех пациентов наблюдалась разная локализация первичной опухоли в ротоглотке. Наиболее часто встречалось поражение боковой стенки — у 26 (59,1%) больных. Распространение за пределы ротоглотки выявлено в 10 (22,7%) случаях. Значительно реже наблюдалось изолированное поражение корня языка — у 4 (9,1%) больных, мягкого неба — у 3 (6,8%), задней стенки ротоглотки — у 1 (2,3%) больных.

У всех больных диагноз был подтвержден морфологически. Наиболее часто, в 36 (81,9%) случаях, наблюдался плоскоклеточный ороговевающий рак, у 5 (11,3%) больных был выявлен плоскоклеточный неороговевающий рак, а у 3 (6,8%) — недифференцированный рак носоглоточного типа.

Чаще всего — у 34 (77,3%) больных — шейные метастазы располагались в лимфатических узлах верхней и средней трети шеи (II—III уровни). Редко — у 4 (9,1%) больных — встречалось изолированное поражение лимфатических узлов I—II уровней. Двустороннее поражение отмечено у 6 (13,6%) больных (табл. 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем 44 больным на первом этапе проведено химиолучевое лечение. Вначале проводили 2—3 курса химиотерапии с интервалом 21 день, затем — дистанционную лучевую терапию по расщепленному курсу в 2 этапа до СОД 70 Гр. Через 6—8 нед после окончания химиолучевого лечения оценивали его эффективность и определяли дальнейшую тактику ведения (см. рисунок). Число курсов химиотерапии зависело от чувствительности к ней опухоли, переносимости большого лечения и наличия и выраженности побочных эффектов.

При плоскоклеточном раке применяли схему PF (цисплатин + 5-фторурацил): цисплатин, 100 мг/м² внутривенно капельно на фоне водной нагрузки, в 1-й день + 5-фторурацил, 750 мг/м² внутривенно в виде суточной инфузии, с 1-го по 5-й день. При недифференцированном раке носоглоточного типа использовали схему АСОР + цисплатин: доксорубин (40 мг/м² внутривенно), циклофосфамид (600 мг/м² внутривенно) и винкристин (2 мг внутривенно) — в 1-й день + цисплатин, 100 мг/м² внутривенно капельно на фоне водной нагрузки в 4-й день.

После химиотерапии всем 44 больным была проведена дистанционная лучевая терапия по расщепленной программе с разовой очаговой дозой 2 Гр до СОД 70 Гр на область первичной опухоли, до СОД 60 Гр — на шейно-надключичные области и до СОД 66 Гр — локально на метастазы, после чего оценивали непосредственные результаты лечения. Для оценки эффективности химиолучевого лечения применяли клиническое обследова-

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от распространенности первичной опухоли в ротоглотке (T) и регионарных метастазов (N)^a

Стадия T	Стадия N				
	N2			N3	Всего
	N2a	N2b	N2c		
T1	3 (6,8)	3 (6,8)	–	1 (2,3)	7 (15,9)
T2	2 (4,5)	12 (27,3)	–	1 (2,3)	15 (34,1)
T3	3 (6,8)	6 (13,6)	3 (6,8)	–	12 (27,2)
T4	1 (2,4)	3 (6,8)	3 (6,8)	3 (6,8)	10 (22,8)
Всего	9 (20,5)	24 (54,5)	6 (13,6)	5 (11,4)	44 (100)

^a В скобках указаны проценты.

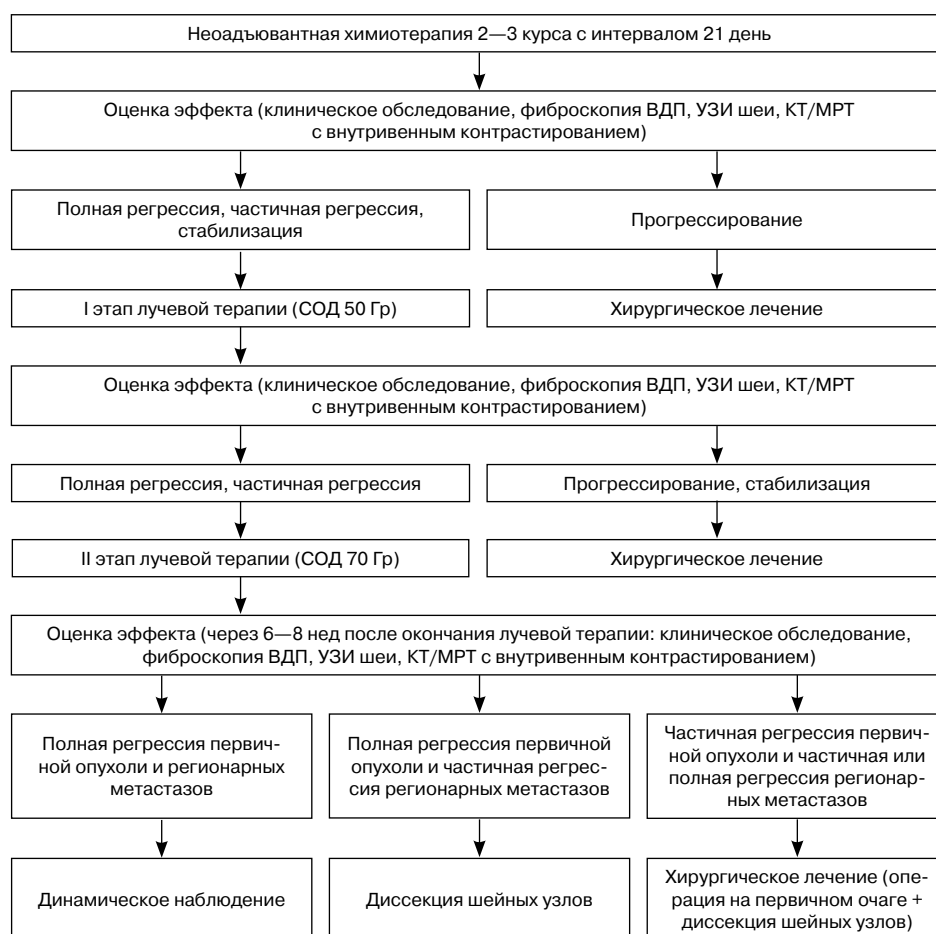


Рисунок. Схема лечения больных РРГ. ВДП — верхние дыхательные пути.

ние, фиброскопию верхних дыхательных путей, ультразвуковое исследование, КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) с внутривенным контрастным усилением.

После лучевой терапии по радикальной программе полная регрессия первичной опухоли отмечена у 35 (79,5%) из 44 больных, из них у 21 (60%) — с Т1—Т2, у 14 (40%) — с Т3—Т4 (табл. 3).

Таблица 2
Распределение больных в зависимости от стадии Т и локализации регионарных метастазов РРГ^а

Стадия Т	Уровень поражения шейных лимфатических узлов						Поражение шеи с двух сторон	Общее число больных
	I	II	III	I, II	II, III	II, III, IV		
Т1	–	6 (13,6)	–	1 (2,3)	–	–	–	7 (15,9)
Т2	–	12 (27,2)	1 (2,3)	1 (2,3)	–	1 (2,3)	–	15 (34,1)
Т3	–	7 (16,0)	–	–	2 (4,5)	–	3 (6,8)	12 (27,2)
Т4	1 (2,3)	4 (9,1)	–	1 (2,3)	1 (2,3)	–	3 (6,8)	10 (22,8)
Всего	1 (2,3)	29 (65,9)	1 (2,3)	3 (6,8)	3 (6,8)	1 (2,3)	6 (13,6)	44 (100)

^а В скобках указаны проценты.

Таблица 3

Оценка эффективности химиолучевого лечения в зависимости от распространенности первичной опухоли Т^а

Стадия Т	Эффект химиолучевого лечения				Всего
	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование	
T1	7 (100)	–	–	–	7 (100)
T2	14 (93,3)	–	1 (6,7)	–	15 (100)
T3	9 (75)	3 (25)	–	–	12 (100)
T4	5 (50)	4 (40)	–	1 (10)	10 (100)
Всего	35 (79,5)	7 (15,9)	1 (2,3)	1 (2,3)	44 (100)

^а В скобках указаны проценты.

Следует отметить, что полная регрессия опухоли в ротоглотке получена у 79,5% пациентов независимо от стадии Т. При опухоли Т1 полная регрессия получена в 100% случаев, при Т2 — в 93,3%, при Т3 — в 75%, при Т4 — в 50% случаев.

Частичная регрессия первичной опухоли отмечена у 7 (15,9%) из 44 больных: у 3 (42,9%) больных с Т3 и у 4 (57,1%) больных с Т4. Кроме того, у 1 (2,3%) больного с Т2 отмечена стабилизация процесса в ротоглотке и у 1 (2,3%) больного с Т4 выявлено прогрессирование. У этих 9 пациентов наблюдалось прогрессирование или стабилизация процесса в регионарных метастазах (табл. 4). Все 9 пациентов были исключены из нашего исследования, так как им проводилось хирургическое вмешательство и на первичном очаге, и на шейном лимфатическом коллекторе.

При оценке эффективности радикального курса химиолучевого лечения в отношении регионарных метастазов полная регрессия метастазов отмечена у 19 (43,2%) из 44 больных. Из них у 17 (89,5%) распространенность

метастазов соответствовала N2a—N2b, у 2 (10,5%) — N2c (см. табл. 4).

Частичная регрессия регионарных метастазов наблюдалась у 16 из 44 больных, что составило 36,4%. У 10 (62,5%) из них метастазы соответствовали N2a—N2b, у 6 (37,5%) — N2c—N3.

Следует отметить, что ответ на химиолучевое лечение регионарных метастазов зависит от их распространенности. При метастазах, соответствующих N2a, полный эффект был получен в 33,3% случаев, частичный — в 55,6% случаев, у 1 (11,1%) больного была достигнута стабилизация процесса на шее. При метастазах N2b у 14 (58,3%) больных отмечен полный эффект, у 5 (20,8%) — эффект, у 1 (4,2%) — стабилизация, у 4 (16,7%) больных выявлено прогрессирование процесса на шее. При метастазах N2c в одинаковом числе случаев (по 33,3%) были достигнуты полные и частичные регрессии, а также было выявлено прогрессирование процесса на шее.

Обращает на себя внимание тот факт, что ни у одного из больных с метастазами N3 не получено полной регрес-

Таблица 4

Оценка эффективности химиолучевого лечения в зависимости от распространенности регионарных метастазов N^а

Стадия N	Эффект химиолучевого лечения				Всего
	полная регрессия	частичная регрессия	стабилизация	прогрессирование	
N2a	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)	–	9 (100)
N2b	14 (58,3)	5 (20,8)	1 (4,2)	4 (16,7)	24 (100)
N2c	2 (33,3)	2 (33,3)	–	2 (33,3)	6 (100)
N3	–	4 (80)	–	1 (20)	5 (100)
Всего	19 (43,2)	16 (36,4)	2 (4,5)	7 (15,9)	44 (100)

^а В скобках указаны проценты.

Таблица 5

Результаты лечения больных РРГ с регионарными метастазами в группе динамического наблюдения^а

Стадия N	Всего	Без рецидива	Рецидив метастазов на шее	Всего живы
N2a	3 (100)	3 (100)	–	3 (100)
N2b	14 (100)	12 (85,7)	2 (14,3)	14 (100)
N2c	2 (100)	2 (100)	–	2 (100)
Всего	19 (100)	17 (89,5)	2 (10,5)	19 (100)

^а В скобках указаны проценты.

сии. У 80% этих больных отмечена частичная регрессия, у 20% — прогрессирование опухоли в лимфатических узлах шеи.

Таким образом, чем выше степень распространения регионарных метастазов, тем хуже ответ на лечение (см. табл. 4).

В итоге после оценки эффективности химиолучевого лечения все 35 пациентов с полным эффектом в ротоглотке были разделены на 2 группы: группу динамического наблюдения и группу хирургического лечения.

Группу динамического наблюдения составили 19 (54,3%) из 35 больных, у которых после окончания химиолучевого лечения отмечена полная регрессия как первичной опухоли, так и регионарных метастазов. В этой группе было 3 (15,8%) больных с метастазами N2a, 14 (73,7%) — с N2b и 2 (10,5%) — с N2c.

В группе динамического наблюдения из 19 больных 17 (89,5%) живы более 5 лет без прогрессирования, из них 3 — с метастазами N2a, 12 — с N2b, 2 — с N2c. У 2 (10,5%) больных с распространенностью метастазов N2b в течение 1 года диагностирован рецидив метастазов на шее и проведено хирургическое лечение в объеме фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи (ФФИКШ) на стороне поражения; эти пациенты живы более 5 лет без прогрессирования. Таким образом, в группе динамического наблюдения общая 5-летняя выживаемость составила 100% (19 больных из 19), безрецидивная 5-летняя выживаемость — 89,5% (17 больных из 19; табл. 5).

Таблица 6

Распределение больных в группе хирургического лечения в зависимости от гистологического заключения^а

Гистологическое заключение	Стадия N				Всего
	N2a	N2b	N2c	N3	
Патоморфоз II—III степени	–	2 (25)	2 (25)	4 (50)	8 (100)
Патоморфоз IV степени	5 (62,5)	3 (37,5)	–	–	8 (100)
Всего	5 (31,25)	5 (31,25)	2 (12,5)	4 (25)	16 (100)

^а В скобках указаны проценты.

В группу хирургического лечения были включены 16 из 35 (45,7%) больных, у которых отмечены полная регрессия первичной опухоли и частичная регрессия регионарных метастазов. В эту группу вошли 5 (31,25%) больных с метастазами N2a, 5 (31,25%) — с N2b, 2 (12,5%) — с N2c и 4 (25%) — с N3.

Пациентам данной группы выполнены хирургические вмешательства различного объема на регионарном лимфатическом коллекторе. Все операции проведены в пределах здоровых тканей. ФФИКШ на стороне поражения выполнено 8 (50%) больным, у 5 из которых метастазы соответствовали N2a, у 3 — N2b. Двум (12,5%) больным с метастазами N2c выполнено ФФИКШ с двух сторон. Операция Крайла на стороне поражения выполнена 6 (37,5%) больным, из которых у 2 метастазы соответствовали N2b, у 4 — N3.

Из 16 прооперированных больных у 8 (50%) при гистологическом исследовании операционного материала в лимфатических узлах обнаружен лечебный патоморфоз IV степени, из них 5 (31,25%) больных — с метастазами N2a, 3 (18,75%) — с N2b. Все 8 пациентов, у которых выявлен патоморфоз IV степени, прожили без рецидива более 5 лет.

У 8 (50%) больных в удаленных лимфатических узлах обнаружены опухолевые клетки с признаками лечебного патоморфоза II—III степени. При этом у 2 (12,5%) больных метастазы соответствовали стадии N2b, у 2 (12,5%) — N2c, у 4 (25%) — N3 (табл. 6).

У 8 пациентов хирургической группы с лечебным патоморфозом II—III степени в удаленных метастатических узлах прогрессирование отмечено в 6 (75%) случаях. Один пациент с метастазами N2b повторно прооперирован на регионарном лимфатическом коллекторе и жив в течение 5 лет без признаков рецидива. Остальным 5 больным проводилось симптоматическое лечение.

Таким образом, в группе хирургического лечения общая 5-летняя выживаемость составила 68,8% (умерли 11 больных из 16), безрецидивная 5-летняя выживаемость — 62,5% (умерли 10 больных из 16; табл. 7).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наиболее важными факторами прогноза РРГ являются эффективность химиолучевого лечения первичной опухоли в ротоглотке и регионарных метастазов, а также степень лечебного патоморфоза в опухолевых узлах после хирургического лечения.

Таблица 7

Результаты, полученные у больных РРГ с регионарными метастазами в группе хирургического лечения^а

Стадия N	Всего	Без рецидива	Рецидив метастазов на шее	Всего живы
N2a	5 (100)	5 (100)	–	5 (100)
N2b	5 (100)	3 (60)	2 (40)	4 (80)
N2c	2 (100)	–	2 (100)	–
N3	4 (100)	2 (50)	2 (50)	2 (50)
Всего	16 (100)	10 (62,5)	6 (37,5)	11 (68,7)

^а В скобках указаны проценты.

При РРГ эффективность химиолучевого лечения выше в отношении первичной опухоли, чем в отношении регионарных метастазов. Частота полной регрессии первичной опухоли составляет 79,5%, регионарных метастазов — 43,2%.

При лечении местнораспространенного РРГ крайне важна точная оценка степени регрессии регионарных метастазов.

В случае полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов показано динамическое наблюдение, так как частота рецидивов метастазов низкая (10,5%), а общая выживаемость достигает 100%. При частичной регрессии регионарных метастазов показана диссекция шейных лимфатических узлов. При этом прогностически важным фактором является степень лечебного патоморфоза (при IV степени выживаемость составляет 100%, при II—III степени — 62,5%).

ЛИТЕРАТУРА

- Manaki N. Management of cervical lymph node metastases in head and neck cancer by radiation therapy // *Cancer Ther.* — 1994. — Vol. 29, N 2. — P. 161.
- Therapeutic outcome and side-effects after radiotherapy, chemotherapy and/or hyperthermia treatment of head and neck tumour xenografts / Ressel A., Schmitt O., Weiss C., Feyerabend T. // *Eur. J. Cancer.* — 2002. — Vol. 3, N 4. — P. 594—601.
- Hatta C., Ogasawara H., Tsuyu M. Cervical lymphnode metastasis of early or late T2 tongue carcinoma // *Nippon. Jibiinkoka. Gakkai. Kaiho.* — 2008. — Vol. 102, N 11. — P. 1242—1248.
- Jose J., Coatesworth A. P., MacLennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: Histopathologic analysis and reporting // *Head Neck.* — 2003. — Vol. 25. — P. 194—197.
- Su C. K., Bhattacharya J., Wang C. C. Role of neck surgery in conjunction with radiation in regional control of node-positive cancer of the oropharynx // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 25, N 2. — P. 109—116.
- Altundag O., Gullu I., Altundag K. Induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil followed by chemoradiotherapy alone in the

treatment of locoregionally advanced respectable cancers of the larynx and hypopharynx: results of single-center study of 45 patients // *Head Neck.* — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 15—21.

7. Chodynicky S., Lazarczyk B., Woinska-Rojecka T. Modified neck dissections — efficiency of surgical treatment and clinical observations // *Med. Sci. Monit.* — 2002. — Vol. 8, N 2. — P. 93—95.

8. Pathologic defection of occult metastases in regional lymph nodes in patients with head and neck cancer / Devaney S. L., Ferlito A., Rinaldo A., Devaney K. O. // *Acta Oto-Laryngol.* — 2000. — Vol. 120, N 3. — P. 344—349.

9. The extracapsular spread of tumors in cervical node metastases // Johnson J. T., Barnes E. L., Myers E. N., Schramm V. L. Jr, Borodovitz D., Sigler B. A. // *Arch. Otolaryngol.* — 1981. — Vol. 107. — P. 725—729.

10. Armstrong J., Pfister D. The management of the clinically positive neck as part of a larynx preservation approach // *Int. J. Oncol. Biol. Phys.* — 1993. — Vol. 26. — P. 759—765.

11. Giovana R. T., Greenberg J., Wu K. T. Planned early neck dissection before radiation for persistent neck nodes after induction chemotherapy // *Laryngoscope.* — 1997. — Vol. 107. — P. 1129—1137.

12. Management of the neck in a randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in respectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer / Lavertu P., Adelstein D. J., Saxton J. P., Adams G. L. // *Head Neck.* — 1997. — Vol. 19. — P. 559—566.

13. Efficacy of targeted chemoradiation and planned selective neck dissection to control bulky nodal disease in advanced head and neck cancer / Robbins K. T., Wong F. S. H., Kumar P., Hartsell W. F., Vieira F., Mullins B. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 1999. — Vol. 125. — P. 670—675.

14. Preoperative chemotherapy — sensitized radiation therapy for cervical metastases in head and neck cancer / Puc M. M., Chrzanoski F. A. Jr, Tran H. S., Liu L., Glicksman A. S., Landman C. // *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* — 2000. — Vol. 126. — P. 337—342.

15. Who merits a neck dissection after definitive chemoradiotherapy for N2—N3 squamous cell head and neck cancer? / McHam S. A., Adelstein D. J., Rybicki L. A., Lavertu P., Esclamado R. M., Wood B. G. // *Head Neck.* — 2003. — Vol. 25. — P. 791—798.

Поступила 19.12.2012

*Anna Valerievna Epikhina¹, Mikhail Alexeyevich Kropotov²,
Dmitriy Konstantinovich Stelmakh³, Sergey Ivanovich Tkachev⁴,
Ekaterina Leonidovna Dronova⁵, Galina Timofeyevna Sinyukova⁶,
Goncha Faridovna Allakhverdiyeva⁷*

TREATMENT SPECIFICITY IN OROPHARYNGEAL CANCER PATIENTS WITH REGIONAL METASTASIS

¹ MD, Postgraduate Student, Department of Craniomaxillofacial Surgery, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, DSc, Head, Department of Craniomaxillofacial Surgery, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, Researcher, Department of Craniomaxillofacial Surgery, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiation Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, Physician, Department of Diagnostic Radiology, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁶ MD, DSc, PhD, Professor, Head, Ultrasound Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ MD, PhD, Researcher, Ultrasound Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Kropotov Mikhail Alexeyevich, Department of Craniomaxillofacial Surgery, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;
e-mail: drkropotov@mail.ru

Choice of treatment policy in cases with oropharyngeal cancer depends on the presence of regional metastasis that is the most important factor of poor prognosis. This study analyzes treatment outcomes in 44 oropharyngeal cancer patients with N2—N3 cervical lymph node metastases. Cervical lymph node involvement was confirmed by cytological study of puncture biopsies in all cases. Metastases from oropharyngeal carcinoma has specific features depending on T parameter. Response of the primary and regional metastases to chemotherapy is assessed. Cervical lymph node dissection is indicated in cases achieving complete response of the oropharyngeal tumor and partial response of regional metastatic tumors. Close monitoring is indicated in cases with complete response of the oropharyngeal tumor and complete response of regional metastatic tumors.

Key words: oropharynx, regional metastasis, cervical lymph node dissection.

*Екатерина Александровна Погодина¹,
Александра Михайловна Стрижевская², Анна Викторовна Шварова³,
Надежда Михайловна Иванова⁴, Валентина Николаевна Байкова⁵*

ИЗМЕНЕНИЕ СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ВЫСОКОДОЗНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ МЕТОТРЕКСАТОМ У ДЕТЕЙ С ОСТЕОСАРКОМОЙ

¹ Младший научный сотрудник, экспресс-лаборатория, централизованный клинично-лабораторный отдел, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Младший научный сотрудник, экспресс-лаборатория, централизованный клинично-лабораторный отдел, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, хирургическое отделение №3 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Профессор, г. м. н., заведующая, хирургическое отделение №3 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Профессор, г. б. н., заведующая, экспресс-лаборатория, централизованный клинично-лабораторный отдел, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, централизованный клинично-лабораторный отдел,
Погодина Екатерина Александровна; e-mail: lisha_hoia@mail.ru

Вследствие выраженной токсичности терапия высокими дозами метотрексата дает большое количество побочных эффектов. Побочные эффекты могут привести к прерыванию лечения, что значительно снижает выживаемость пациентов с остеосаркомой. Поэтому при терапии высокими дозами метотрексата большое значение имеют защитные механизмы организма, в частности антиоксидантная система. Она обеспечивает резистентность организма к экстремальным воздействиям, особенно к окислительному стрессу. В данной работе проанализированы изменения активности антиоксидантных ферментов: глутатионредуктазы, супероксиддисмутазы и гамма-глутамилтрансферазы, — а также изменение общего антиоксидантного статуса при терапии высокими дозами метотрексата у детей, страдающих остеосаркомой. Кроме того, на основании результатов исследования и данных литературы проведен сравнительный анализ состояния антиоксидантной системы при введении высоких и терапевтических доз метотрексата.

Ключевые слова: высокодозная терапия метотрексатом, глутатионредуктаза, супероксиддисмутаза, гамма-глутамилтрансфераза, антиоксидантный статус.

Метотрексат (Mtx), антагонист фолиевой кислоты, широко используется в качестве цитостатического химиотерапевтического средства при лечении различных онкологических заболеваний. Эффективность этого препарата часто ограничивается его токсичностью [1—3].

Для преодоления резистентности опухоли к Mtx его стали применять в высоких дозах в комбинации с фолиатом кальция (Лейковорином), что позволило повысить общую выживаемость при остеосаркоме до 70%. Однако повышение дозы метотрексата приводит к развитию большого количества как острых, так и отдаленных побочных эффектов, к которым относятся гепато- и нефротоксичность, нарушения функций кровяной, пищева-

рительной и репродуктивной систем, аллергические и дерматологические реакции. Побочные эффекты могут обуславливать прерывание лечения, что значительно снижает шансы пациентов на выздоровление.

Побочным эффектам Mtx в высоких дозах было посвящено немало исследований, но окончательных выводов пока нет. Поэтому основными направлениями развития данной темы являются предотвращение и дальнейшая корректировка побочных действий Mtx в высоких дозах [1; 2; 4—7].

Использование препаратов фолиевой кислоты при назначении Mtx в высоких дозах с одновременным фармакокинетическим контролем позволило выбрать оптимальные дозы Mtx, характеризующиеся максимальным терапевтическим эффектом и минимальной токсичностью [2].

При назначении Mtx в высоких дозах главную роль играют адаптационные и компенсаторные системы,

обеспечивающие мобилизацию защитных механизмов организма. Важным условием активизации защитных механизмов является состояние антиоксидантной системы (АОС), обеспечивающей резистентность организма к экстремальным воздействиям, особенно к окислительному стрессу [8—10].

В настоящей работе проанализированы различия в изменении некоторых показателей АОС при терапии Мtx в терапевтической дозе (по данным литературы) и при применении Мtx в высоких дозах на фоне коррекции его токсичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы (2008—2012 г.) изучены данные о 95 детях с остеосаркомой, получавших лечение Мtx в высоких дозах (8 или 12 г/м²) по протоколу комплексной химиотерапии «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. Возраст обследованных детей составил от 10 до 15 лет, в среднем — 12,2 ± 1,8 года. Все пациенты получали фолинат кальция и адеметионин для снятия токсических эффектов высоких доз Мtx. Исследование включало определение показателей функции АОС: активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионредуктазы (ГР) и гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) и показателя общего антиоксидантного статуса (ОАОС) — на протяжении всего лечения (до начала лечения и в течение каждого из 8 курсов, включавших Мtx в высоких дозах, а также после окончания лечения).

В контрольную группу (n = 30) вошли практически здоровые дети. Распределение их по полу и возрасту соответствовало таковому в исследуемой группе. Возраст детей в контрольной группе был от 9 до 15 лет.

При назначении Мtx в высоких дозах фолинат кальция начинали вводить спустя 24 ч после начала введения Мtx. Дозу фолината кальция рассчитывали после определения содержания Мtx в сыворотке с помощью флюоресцентно-поляризационного иммунодиализа. Исследование проводили через 4, 24, 42 и 48 ч от начала введения Мtx, а затем каждые 6 ч, пока концентрация Мtx не достигала 0,02 мкмоль/л. Если концентрация Мtx через 48 ч от начала введения Мtx превышала 1 мкмоль/л, то дозу фолината кальция рассчитывали с учетом массы тела больного по эмпирической формуле:

$$m(\text{CaFol}) = C(\text{Mtx}) \times m \times k \times l,$$

где m(CaFol) — необходимая доза фолината кальция, мг; C(Mtx) — концентрация Мtx в сыворотке, мкмоль/л; m — масса больного, кг; k, мг/мкмоль, и l, л/кг, — коэффициенты, подобранные эмпирически.

Биохимическое исследование крови, определение показателя ОАОС и активности СОД, ГР и ГГТ проводили на биохимических анализаторах «Alcyon 300» («Abbott», США) и «Pentra 400» («ABX Horiba», Франция).

Для определения активности СОД применяли фотоэлектроколориметрический анализ; использовали реакцию конкурентного ингибирования СОД взаимодействия субстрата с хромом, при этом каталитическая активность СОД опытного образца определяется по ингибированию реакции восстановления хромофора из окисленного состояния в восстановленное; норма — 820—1200 ед/л.

Методика определения показателя ОАОС в плазме состояла в смешивании образца с хромогеном и перокси-

дом водорода с последующим фотоэлектроколориметрическим определением интенсивности окраски раствора. Полученный раствор имеет относительно стабильный зелено-голубой цвет, который может быть измерен при 600 нм. Антиоксиданты, содержащиеся в исследуемой пробе, подавляют окрашивание раствора пропорционально их концентрации; норма — 1,30—1,77 ммоль/л.

Методика определения активности ГР в плазме основана на следующем принципе: ГР катализирует восстановление глутатиона в присутствии НАДФ×Н, который окисляется до НАДФ⁺. Активность ГР измеряется при 340 нм на автоматическом анализаторе «Alcyon 300» («Abbott», США) в сыворотке; норма — 33—73 ед/л.

Статистическую обработку данных и корреляционный анализ проводили с помощью программы «SPSS 4.0», программ пакета «Microsoft Office XP», «Microsoft Office 2000».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами изучено состояние АОС при назначении Мtx в высоких дозах (8 и 12 г/м², препарат вводили в течение 4 ч) детям с остеосаркомой. Данные об изменениях показателя ОАОС и активности ферментов ГР, СОД и ГГТ представлены на рис. 1—4.

На протяжении всех курсов лечения, включавших применение Мtx в высоких дозах, активность ГР в сыворотке снижалась к 4-му часу введения Мtx с 99,1 ± 23 до 68 ± 14 ед/л, но не достигала граничной нормы, которая составляет 57,4 ± 12,6 ед/л (см. рис. 1). Различия по сравнению с контрольной группой статистически значимы (p < 0,001). Это объясняется тем, что, согласно протоколу «ОС-2006», Мtx вводят внутривенно за 4 ч, т. е. именно к 4-му часу от начала введения концентрация Мtx в крови пациента достигает максимума. Резкое увеличение активности ГР с 4-го по 24-й час от начала введения Мtx в высоких дозах объясняется активацией компенсаторных систем организма, вызванной сильным окислительным стрессом вследствие введения Мtx в высоких дозах, т. к. ГР участвует в восстановлении глутатиона. Через 24 ч от начала введения Мtx в высоких дозах начинают вводить антидот Мtx фолинат кальция. Он обеспечивает защиту клеток организма от токсического действия Мtx и также оказывает антиоксидантное действие.

После введения фолината кальция при постепенном выведении из организма Мtx происходит коррелирующее с ним снижение активности ГР, и к 72-му часу она практически достигает нормы.

Активность СОД в течение всех курсов лечения, включавших Мtx в высоких дозах, была ниже нормы (см. рис. 2). Если в контрольной группе активность СОД составляла 963,5 ± 45,8 ед/л, то в исследуемой группе перед введением Мtx (0-й час) она была 337 ± 46 ед/л (p < 0,001). В течение всех курсов лечения, включавших Мtx в высоких дозах, активность СОД возрастала к 4-му часу от начала введения Мtx, а затем постепенно снижалась к 42-му часу, после чего, когда концентрация Мtx уменьшалась, активность фермента снова повышалась, но не приближалась к норме (p < 0,001). В среднем наблюдалось снижение активности СОД вследствие токсического действия Мtx.

Активность ГГТ находилась в пределах нормы до начала введения Мtx — 10 ± 3 ед/л против 11,8 ± 1,3 ед/л в контрольной группе (см. рис. 3), резко возрастала к 4-му

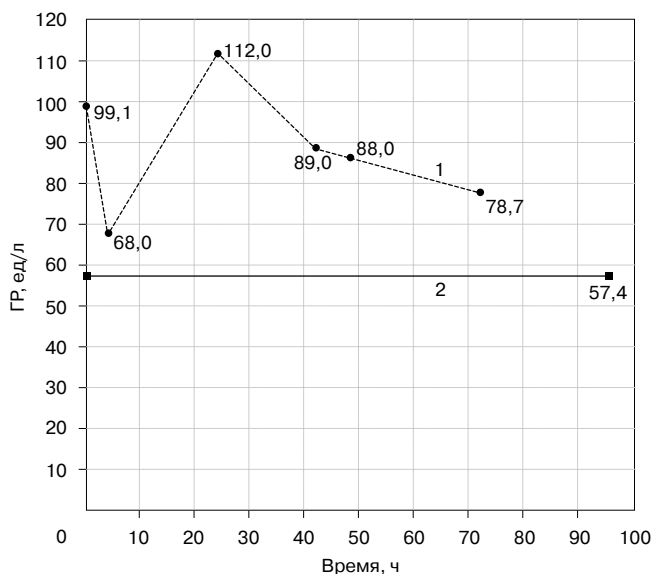


Рисунок 1. Изменение активности ГР при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — ГР; 2 — норма.

часу от начала введения Mtx, а затем снижалась, постепенно достигая верхней границы нормы.

Согласно результатам измерения, показатель ОАОС до введения Mtx (0-й час) был значительно снижен и статистически значимо отличался от такового в контрольной группе — $0,72 \pm 0,2$ и $1,5 \pm 0,12$ ммоль/л соответственно ($p < 0,001$) (см. рис. 4). К началу 4-го и 24-го часов от начала введения Mtx показатель ОАОС немного увеличивался — до $0,95$ и $0,97$ ммоль/л соответственно. На 42-м и 48-м часах он имел тенденцию к снижению и к 72-му часу достигал значений, фактически соответствующих значениям ОАОС до введения Mtx, — $0,78 \pm 0,2$ ммоль/л. Таким

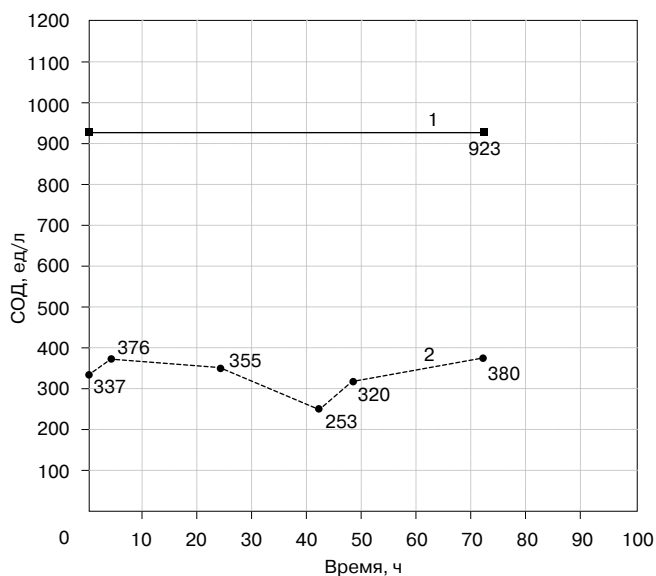


Рисунок 2. Изменение активности СОД при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — норма; 2 — СОД.

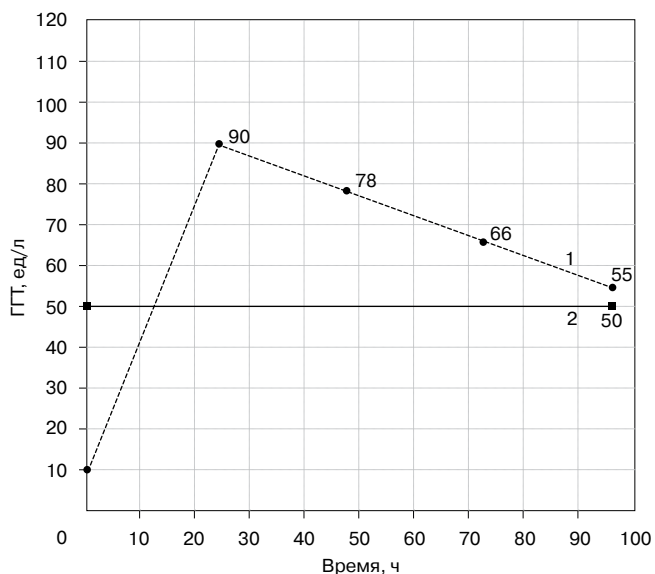


Рисунок 3. Изменение активности ГГТ при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — ГГТ; 2 — норма.

образом, можно сделать вывод, что при применении Mtx в высоких дозах у больных остеосаркомой значительно снижен антиоксидантный потенциал.

ОБСУЖДЕНИЕ

Mtx оказывает гепатонепротоксическое действие, которое отдельные авторы связывают с развитием окислительного стресса в органах, наиболее подверженных токсическому действию Mtx, сопряженного со снижением концентрации глутатиона в печени и почках [2; 5]. Результаты, полученные при исследовании влияния Mtx на динамику показателей системы глута-

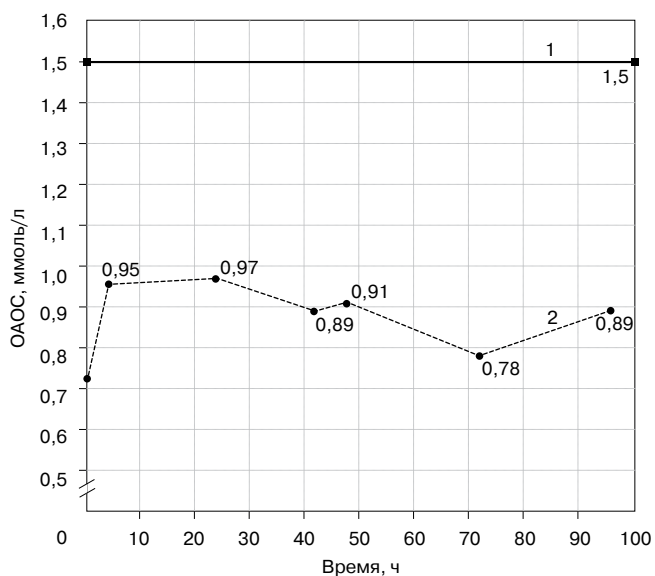


Рисунок 4. Изменение показателя ОАОС при терапии Mtx в высоких дозах. 1 — норма; 2 — показатель ОАОС.

тиона в печени, указывают на дестабилизацию всей системы глутатиона.

В литературе имеется много информации о влиянии Мtx на АОС, однако она не систематизирована.

По данным ряда исследований [11—13], активность ГР при различных онкологических заболеваниях снижалась во время и после применения Мtx. Это связывают с токсическим действием Мtx на организм в целом: изначально низкая концентрация ГР, обусловленная заболеванием и предыдущей химиотерапией, становилась еще ниже. Данные о динамических колебаниях ГР при терапии Мtx также крайне скудны и разрозненны. Наши результаты согласуются с результатами, полученными исследователями на животной модели [13]. Вводя Мtx мышам в терапевтической дозе 150 мг/кг, исследователи выявили, что изменение активности ГР при терапии Мtx носит сложный разнонаправленный характер и представляет собой двукратное чередование повышения активности фермента с ее понижением. При этом активность ГР в среднем ниже нормы и остается сниженной долгое время после завершения лечения.

Сложные изменения активности фермента могут быть обусловлены как непосредственными эффектами Мtx, так и развитием окислительного стресса и нарушением окислительно-восстановительного статуса. В целом изменение активности ГР подобно ее изменению при введении Мtx в высоких дозах (см. рис. 1), однако в нашем исследовании активность ГР всегда была выше нормы. Это обусловлено применением адеметионина — гепатопротекторного и антиоксидантного препарата. Он восстанавливает нарушенный редокс-статус гепатоцитов; являясь предшественником глутатиона, нормализует его синтез, нарушенный применением Мtx, и тем самым снижает токсичность химиотерапии.

В литературе имеются также сведения об изменении активности СОД во время терапии Мtx. По данным ряда авторов, активность СОД при назначении Мtx в терапевтической дозе снижалась [14—19].

Н. О. Sahin и соавт. исследовали активность СОД при введении Мtx в динамике [20]. Согласно полученным ими данным, к 24-му часу концентрация СОД существенно снижается после введения Мtx в дозе 22,7 мкг, однако полностью восстанавливается и даже компенсаторно незначительно увеличивается к 48-му часу.

Характер изменения активности СОД совпадает с таковым при введении Мtx в высоких дозах (см. рис. 2). Однако при применении высоких доз Мtx кривая активности СОД находилась значительно ниже нормы, что отражает сильный токсический эффект Мtx. Снижение активности СОД при повышенной активности ГР свидетельствует о том, что применяемый для коррекции окислительного стресса адеметионин восстанавливает в большей степени функционирование системы глутатиона и в меньшей степени продукцию СОД.

ГТТ катализирует перенос γ -глутамилового остатка с γ -глутамилового пептида на аминокислоту или другой пептид или на иную субстратную молекулу.

Полученные нами результаты (см. рис. 3) согласуются с данными литературы об изменении активности ГТТ при введении Мtx в низких [21; 22], а также в высоких [23] дозах.

Изменения активности ГТТ при применении Мtx в высоких дозах в комбинации с фолином кальция и адеметионином (см. рис. 3) в целом совпадают с таковыми при введении Мtx в терапевтической дозе (двукратное увеличение активности фермента), что свидетельствует об успешной коррекции токсического действия Мtx в высоких дозах.

При введении Мtx в терапевтических дозах (20 мг/кг) показатель АОС в целом также существенно снижается по сравнению с нормой [24; 25]. Сходная динамика показателя АОС отмечается при применении Мtx в высоких дозах в комбинации с фолином кальция и адеметионином (см. рис. 4), что свидетельствует об эффективности коррекции токсического действия Мtx в высоких дозах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей работе мы проанализировали состояние АОС при применении терапевтических доз и высоких доз Мtx. Полученные данные свидетельствуют о том, что цитостатик Мtx оказывает глубокое повреждающее действие на систему антиоксидантной защиты организма. Судя по всему, степень данного воздействия зависит от дозы Мtx, так как при введении низких доз степень повреждений была гораздо ниже, чем при терапии Мtx в высоких дозах.

При этом показано, что применение препаратов адеметионина положительно сказывается на состоянии АОС, а значит, эти препараты могут корректировать выраженность токсических проявлений терапии Мtx в высоких дозах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антиоксидантные препараты, их место и роль в детской онкологии / Байкова В. Н., Байков К. Э., Иванов А. В., Кошечкин К. А., Калинин А. В., Паршина Н. А., Арзамасцев А. П., Дурнов Л. А. // Практикующий врач сегодня. — М., 2005 г. — № 1. — С. 29—32.
2. Кошечкин К. А. Биофармацевтический анализ антидотных свойств кальция фолината при высокодозной химиотерапии Мtx остеосаркомы у детей: Дис... канд. биол. наук. — М., 2008. — 156 с.
3. Bacci G., Briccoli A., Rocca M. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli Institute in 57 patients treated with cisplatin, doxorubicin, and a high dose of methotrexate and ifosfamide // *Ann. Oncol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1126—1134.
4. Guillon M. A. Clinical characteristics and prognosis of osteosarcoma in young children: a retrospective series of 15 cases // *BMC Cancer.* — 2011. — Vol. 24, N 11. — P. 407.
5. Nevozhaj N. Modern ideas about the mechanism of antineoplastic action of methotrexate and resistance to it // *Pacific Med. J.* — 2006. — Vol. 4. — P. 12—16.
6. Sterba J. Pretreatment Plasma Folate Modulates the Pharmacodynamic Effect of High-Dose Methotrexate in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin Lymphoma: «Folate Overrescue» Concept Revisited // *Clin. Chem.* — 2006. — Vol. 52, N 4. — P. 692—700.
7. Zelcer S., Kellick M., Wexler L. H. Methotrexate levels and outcome in osteosarcoma // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2005. — Vol. 44, N. 7. — P. 638—642.
8. Байкова В. Н. Нарушение метаболизма тирозина и процессов свободно-радикального перекисного окисления липидов при злокачественных опухолях у детей: Дис... д-ра биол. наук. — М., 1999. — 219 с.
9. Filomeni G., Rotilio G., Ciriolo M. Disulfide relays and phosphorylation cascades: partners in redox-mediated signaling pathways // *Cell Death and Differentiation.* — 2005. — Vol 12, N 5. — P. 210—215.
10. Kidd P. M. Glutathione: Systemic protectant against oxidative and free radical damage // *Alternative Med. Rev.* — 1997. — Vol. 2. — P. 155—176.
11. Effects of methotrexate on antioxidant enzyme status in a rodent model / Coleshowers C. L., Oguntibeju O. O., Ukpong I. M., Truter E. J. // *Med. Technol. SA.* — 2010. — Vol. 24, N 1. — P. 3—9.

12. Methotrexate: Pentose Cycle and Oxidative Stress / Babiak R. M. V., Campello A., Carnieri E. G. S., Oliveira B. M. // *Cell Biochem. Funct.* — 1998. — Vol. 16. — P. 283—293.

13. Лалетин В. С. Влияние противоопухолевых препаратов различных групп на систему глутатиона и возможные методы ее коррекции: Дис... канд. мед. наук. — Иркутск, 2011. — 149 с.

14. Effect of methotrexate administration on status of some essential trace elements and antioxidant enzymes in pregnant rats in late gestation / Al-Saleh E., Al-Harmi J., Nandakumaran M., Al-Shammari M., Al-Jassar W. // *Gynecol. Endocrinol.* — 2009. — Vol. 25, N 12. — P. 816—822.

15. Association between intestinal and antioxidant barriers in children with cancer / Stachowicz-Stencel T., Synakiewicz A., Owczarzak A., Sliwinska A., Lysiak-Szydłowska W., Balcerska A. // *ABP.* — 2012. — Vol. 59, N 2. — P. 237—242.

16. Oxidative Stress in Patients With Nongenital Warts / Sasmaz S., Arican O., Kurutas E. B. // *Mediators of Inflammation.* — 2005. — Vol. 4. — P. 233—236.

17. Клинико-диагностическое значение определения антиоксидантных характеристик биологических жидкостей при диспластических изменениях слизистой оболочки и раке желудка / Бочкарева Н. В., Коломиец Л. А., Кондакова И. В., Стуканов С. Л., Вусик М. В. // *Клин. лаб. диагн.* — 2000. — №3. — С. 13—16.

18. Oxidative stress and antioxidant status in primary bone and soft tissue sarcoma / Nathan F., Singh V. A., Dhanoa A., Palanisamy U. D. // *BMC Cancer.* — 2011. — Vol. 11. — P. 382.

19. Protective role of lipoic acid on methotrexate induced intestinal damage in rabbit model / Somi M. H., Hajipour B., Abad G. D. A., Hem-

mati M. R., Ghabili K., Khodadadi A., Vatankhah A. M. // *Indian J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 30, N 1. — P. 38—40.

20. Cytotoxic and antioxidant effects of grape seed oil on the treatment of leukemia with methotrexate / Sahin N. O., Berkoz M., Eker E. D., Pomierov B., Przeiczowska K. // *Eur. J. Chem.* — 2012. — Vol. 3, N 2. — P. 147—151.

21. Issabeagloo E. Hepatoprotective Effect of Taurine Against Oxidative Stress Due to Methotrexate in Rat // *Am. J. Animal and Veterinary Sci.* — 2011. — Vol. 6, N 4. — P. 187—192.

22. Combined methotrexate and coenzyme Q10 therapy in adjuvant-induced arthritis evaluated using parameters of inflammation and oxidative stress / Bauerova K., Paulovicova E., Mihalova D., Drafi F., Strosova M., Mascia C., Biasi F., Rovensky J., Kucharska J., Gvozdjakova A., Ponist S. // *ABP.* — 2010. — Vol. 57, N 3. — P. 347—354.

23. Issabeagloo E., Taghizadiyeh M., Kermandizadeh P. Hepatoprotective Effect of Taurine Against Oxidative Stress Due to Methotrexate in Rat // *Am. J. Animal and Veterinary Sci.* — 2011. — Vol. 6, N 4. — P. 187—192.

24. Oguntibeju O. O., Coleshowers C. L. Modulation of brain antioxidant enzymes by methotrexate administration in animal model // *J. Food, Agriculture & Environment.* — 2010. — Vol. 10, N 1. — P. 223—226.

25. Resveratrol Protects Against Methotrexate-Induced Hepatic Rats / Tunali-Akbay T., Sehirli O., Ercan F., Sener G. // *J. Pharm. Pharm. Sci.* — 2010. — Vol. 13, N 2. — P. 303—310.

Поступила 20.11.2012

*Ekaterina Alexandrovna Pogodina¹,
Alexandra Mikhailovna Strizhevskaya², Anna Victorovna Shvarova³,
Nadezhda Mikhailovna Ivanova⁴, Valentina Nikolayevna Baikova⁵*

CHANGES IN ANTIOXYDANT DEFENCE IN CHILDREN WITH OSTEOSARCOMA ON HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH METHOTREXATE

¹ MD, Junior Researcher, Express-Laboratory, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, Junior Researcher, Express-Laboratory, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Department No. 3, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Surgical Department No. 3, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MSc, PhD, DSc, Professor, Head, Express-Laboratory, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Pogodina Ekaterina Alexandrovna, Centralized Clinicolaboratory Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: lisha_hoia@mail.ru

High-toxicity high-dose methotrexate chemotherapy has multiple side effects. These side-effects may lead to treatment discontinuation resulting in decreased survival of osteosarcoma patients. Body defense mechanisms in particular antioxidant system are therefore of much importance for patients undergoing methotrexate therapy. This system is responsible for body resistance under extreme treatment especially under oxidative stress. This paper analyzes changes in activity of the following antioxidant enzymes: glutathione reductase, superoxide dismutase, gamma-glutamyl transferase, and in the total antioxidant status in children with osteosarcoma on methotrexate therapy. Basing on study results and literature data we compared antioxidant system status under high vs. therapeutic doses of methotrexate.

Key words: high-dose methotrexate therapy, glutathione reductase, superoxide dismutase, gamma-glutamyl transferase, antioxidant status.

Илья Станиславович Романов¹, Сергей Иванович Ткачев²,
Севил Багатуровна Алиева³, Рузанна Аркадьевна Галдянец⁴

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ЗОНЫ РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА cN0

¹ К. м. н., старший научный сотрудник, отдел опухолей головы и шеи НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Профессор, г. м. н., заведующий, отдел радиационной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ К. м. н., старший научный сотрудник, отдел радиационной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Врач, отдел радиационной онкологии НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отдел опухолей головы и шеи, Романов Илья Станиславович; e-mail: drromanov@mail.ru

Профилактическая шейная лимфодиссекция и ее комбинация с лучевым воздействием на зоны возможного регионарного метастазирования плоскоклеточного рака полости рта cN0 позволяют снизить частоту развития регионарных метастазов в 3 раза (с 48 до 12,5—15%), способствуют более поздней реализации регионарных метастазов у 30—60% больных и повышают все виды 5-летней выживаемости больных (общую — с 38,5 до 62,5%, без признаков прогрессирования заболевания — с 33,9 до 55,7%, без регионарных метастазов — с 45 до 87,1%). Профилактическая шейная лимфодиссекция дает возможность выявить скрытые регионарные метастазы (стадия pN+) у 24,5% больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта cT1—4N0M0 и обеспечивает более высокую, чем изолированное лучевое воздействие, 5-летнюю выживаемость без регионарных метастазов (84,6 и 71% соответственно). Наличие скрытых регионарных метастазов (cN0/pN+) в 2 раза снижает общую 5-летнюю выживаемость больных (с 70,7 до 33,2%).

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, регионарные метастазы, профилактическая лимфодиссекция, профилактическое облучение.

Рак слизистой оболочки полости рта характеризуется высокой частотой регионарного метастазирования, достигающей 40—80% [1—7] и практически в 2 раза снижающей 5-летнюю выживаемость больных [2; 8—14]. Поэтому проблемы ранней диагностики и профилактики регионарных метастазов особенно актуальны. В современной литературе обсуждаются показания к профилактическим воздействиям на зоны регионарного метастазирования (облучению, шейной лимфодиссекции (ШЛД), комбинированному воздействию), однако мнения специалистов противоречивы, т. к. большинство из них традиционно сравнивают эффективность какого-либо одного вида воздействия с тактикой динамического наблюдения.

Мы провели исследование, в задачи которого входили:

- 1) оценка отдаленных результатов различных видов профилактического воздействия на зоны регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта cN0 (ШЛД, облучение, комбинированное воздействие);
- 2) сравнение эффективности профилактической ШЛД и профилактического лучевого воздействия на зоны регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта cN0;
- 3) оценка отдаленных результатов динамического наблюдения за больными плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта cN0, получившими первичное лечение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 381 больной раком слизистой оболочки рта cT1—4N0M0. Все пациенты прошли полное клинико-инструментальное обследование и ле-

чение в отделении опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН.

В исследование включены 29% (110 из 381) женщин и 71% (271 из 381) мужчин в возрасте от 23 до 85 лет (средний возраст составил $54,4 \pm 0,6$ года). У 59,8% (228 из 381) больных первичная опухоль поражала подвижную часть языка, у 20% (76 из 381) опухоль располагалась на слизистой оболочке дна полости рта, у 5,5% (21 из 381) — на слизистой оболочке щеки, у 3,7% (14 из 381) — в ретромолярной области, у 6,8% (26 из 381) — в области альвеолярного отростка нижней челюсти и у 4,2% (16 из 381) — в области альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба (табл. 1).

У 5,3% (20 из 381) пациентов диагностированы опухоли T1N0M0, у 87,1% (332 из 381) — T2—3N0M0, у 7,6% (29 из 381) — T4N0M0.

Оценена эффективность 5 видов профилактического воздействия на зоны возможного регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта cT1—4N0M0:

- 1) облучения верхней и средней третей шеи с включением I—III уровней лимфатических узлов (1-я группа; n = 104);
- 2) облучения всей шейно-надключичной области с включением I—V уровней лимфатических узлов (2-я группа; n = 93);
- 3) ШЛД в объеме стандартного фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи (3-я группа; n = 24);
- 4) комбинированного воздействия в объеме ШЛД и облучения верхней и средней третей шеи с включением I—III уровней лимфатических узлов (4-я группа; n = 66);
- 5) комбинированного воздействия в объеме ШЛД и облучения всей шейно-надключичной области с включением I—V уровней лимфатических узлов (5-я группа; n = 69).

Контрольную группу составили 25 пациентов, которые не получили профилактического воздействия на клинически не пораженные зоны регионарного метастазирования (cN0) плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта. После первичного лечения опухоли эти пациенты находились под постоянным наблюдением врачей отделения опухолей верхних дыхательно-пищеварительных путей РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Длительность наблюдения за 381 больным плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта cT1—4N0M0 после лечения первичной опухоли составила в среднем $58,71 \pm 2,37$ мес (медиана 44,5 мес).

Проведенный нами анализ показал, что все виды профилактического воздействия на зоны возможного регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта cT1—4N0M0 существенно снизили частоту регионарного метастазирования. Наиболее эффективными оказались ШЛД и комбинированное воздействие, уменьшившие частоту развития метастазов в 3 раза: с 48% в контрольной группе до 12—15%. Изолированное лучевое воздействие обеспечивало статистически значимое снижение частоты развития метастазов почти в 2 раза: с 48 до 25—27% (табл. 2).

При сравнении результатов изолированного лучевого воздействия (1-я и 2-я группы) и облучения аналогичных зон в сочетании с ШЛД (4-я и 5-я группы) выявлено преимущество комбинированного подхода. ШЛД позволила снизить частоту развития метастазов с 25% в 1-й группе до 15,2% в 4-й группе и с 26,9% во 2-й группе до 14,5% в 5-й группе.

Анализ сроков развития регионарных метастазов показал, что профилактическая ШЛД (3-я группа) и комбинированное воздействие (4-я группа) способствовали более позднему появлению метастазов (табл. 3). В первый год наблюдения метастазы были обнаружены у 83,3% больных контрольной группы. В 3-й и 4-й группах частота развития метастазов оказалась статистически значимо ниже: 33,3 и 50% соответственно. В течение второго года наблюдения метастазы диагностированы у 66,7% больных, перенесших ШЛД, и только у 16,7% пациентов контрольной группы.

Распространенность регионарных метастазов не зависела от применения и вида профилактического воздействия.

Результаты сравнительного анализа выживаемости больных отражали необходимость активной профилактики регионарного метастазирования. У больных контрольной группы, не получивших профилактического

Таблица 1
Распределение больных в зависимости от локализации и стадии T опухоли (n = 381)

Признак	Число больных	
	абс.	%
Локализация опухоли		
Язык	228	59,8
Дно полости рта	76	20
Щека	21	5,5
Ретромолярная область	14	3,7
Альвеолярный отросток нижней челюсти	26	6,8
Альвеолярный отросток верхней челюсти и твердое небо	16	4,2
Стадия T		
T1	20	5,3
T2	163	42,8
T3	169	44,3
T4	29	7,6

Таблица 2

Частота развития регионарных метастазов в зависимости от вида профилактики

Группа (вид профилактического воздействия)	n	Число случаев метастазирования	
		абс.	%
1-я (облучение лимфатических узлов I—III уровней)	104	26	25 ^{a,б}
2-я (облучение лимфатических узлов I—V уровней)	93	25	26,9 ^{a,б}
3-я (ШЛД)	24	3	12,5 ^a
4-я (ШЛД + облучение лимфатических узлов I—III уровней)	66	10	15,2 ^a
5-я (ШЛД + облучение лимфатических узлов I—V уровней)	69	10	14,5 ^a
Всего	356	74	20,8 ^a
Контрольная	25	12	48

^a Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

^б По сравнению с 4-й группой $0,1 > p > 0,05$.

^в По сравнению с 5-й группой $0,1 > p > 0,05$.

воздействия, отмечены самые низкие показатели 5-летней выживаемости: общая выживаемость составила только 38,5%, выживаемость без признаков прогрессирования заболевания — 33,9%, выживаемость без регионарных метастазов — 45%. Профилактические мероприятия повысили все показатели выживаемости. При сравнении с контрольной группой выявлены следующие отличия (табл. 4).

1. Статистически значимое повышение выживаемости без регионарных метастазов после всех видов профилактического воздействия. Так, облучение (1-я и 2-я группы) обеспечивало повышение 5-летней выживаемости с 45 до 70,7—71,1%, ШЛД (3-я группа) — до 87,1%, комбинированное воздействие (4-я и 5-я группы) — до 83,3—84,8%. Кроме того, проведенное нами исследование показало статистически значимое увеличение выживаемости без регионарных метастазов в 5-й группе (комбинированное воздействие в объеме ШЛД и облучения лимфатических узлов I—V уровней) по сравнению со 2-й группой (только облучение): 5-летняя выживаемость составила 84,8 и 70,7% соответственно.

2. Статистически значимое повышение 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания с 33,9 до 55,7% после комбинированного воздействия в объеме ШЛД и облучения I—V уровней лимфатических узлов. Кроме того, выявлено увеличение 5-летней выживаемости без признаков прогрессирования заболевания после облучения лимфатических узлов I—III уровней (1-я группа), ШЛД (3-я группа) и комбинированного воздей-

ствия (4-я и 5-я группы) до 48,2; 41,7; 53,9 и 55,7% соответственно.

3. Тенденция к увеличению общей выживаемости больных после ШЛД и ее комбинации с облучением I—III уровней лимфатических узлов. Эти виды профилактического воздействия повысили общую 5-летнюю выживаемость с 23,7 до 62,5%.

Для сравнения эффективности облучения и методов воздействия, включающих ШЛД, мы объединили 1-ю и 2-ю группы в группу А, а 3—5-ю группы — в группу Б и сравнили результаты с показателями контрольной группы (табл. 5). Частота регионарного метастазирования у пациентов, получивших облучение, составила 25,9% (51 из 197) и была в 2 раза ниже, чем в контрольной группе (48%, 12 из 25). После ШЛД частота метастазов составила только 14,5% (23 из 159), что в 3 раза ниже, чем в контрольной группе, и в 1,8 раза ниже, чем у пациентов, получивших только облучение.

Частота прогрессирования заболевания и смертность от рака слизистой оболочки рта во всех сравниваемых группах статистически значимо не различались.

При сравнении с контрольной группой выявлены следующие отличия.

1. Все виды профилактического воздействия статистически значимо увеличили выживаемость без регионарных метастазов. После облучения (группа А) 5-летняя выживаемость составила 71%, после ШЛД (группа Б) — 84,6%, в то время как выживаемость в контрольной группе была практически в 2 раза ниже — только 45%.

2. После ШЛД 5-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания увеличилась в 2 раза. В контрольной группе выживаемость составила 33,9%, после профилактической ШЛД — 67%.

3. Выявлена тенденция к более высокой общей выживаемости больных после ШЛД (5-летняя выживаемость 61,7%) по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе (38,5%).

Проведенное нами сравнение выживаемости больных групп А и Б показало, что ШЛД обеспечивает статистически значимо более высокую, чем изолированное лучевое воздействие, выживаемость без регионарных метастазов (5-летняя выживаемость составила 84,6 и 71% соответственно).

Анализируя отдаленные результаты ШЛД, мы обратили внимание на то, что наличие скрытых метастазов, выявленных только при патоморфологическом исследовании, статистически значимо увеличило частоту развития регионарных метастазов в период наблюдения, общую частоту прогрессирования заболевания, а также смертность от рака слизистой оболочки рта (табл. 6).

Так, частота регионарного метастазирования опухолей pN+ в период наблюдения составила 33,3% (13 из 39), а опухолей pN0 — только 8,3% (10 из 120). Следует отметить, что в обеих подгруппах преобладали контрольные метастазы (66,7% при pN+ и 72,7% при pN0). Общая частота прогрессирования опухолей pN+ достигла 64,1% (25 из 39), смертность от рака — 69,2% (27 из 39). Аналогичные показатели больных с опухолями pN0 были статистически значимо ниже: 44,2% (53 из 120) и 45,8% (55 из 120) соответственно.

Таблица 3

Сроки выявления регионарных метастазов в зависимости от вида профилактики

Группа (вид профилактического воздействия)	n	Сроки наблюдения, мес					
		< 12		12–24		> 24	
		абс. число больных	доля больных, %	абс. число больных	доля больных, %	абс. число больных	доля больных, %
1-я (облучение лимфатических узлов I–III уровней)	26	16	61,5	8	30,8	2	7,7
2-я (облучение лимфатических узлов I–V уровней)	25	16	64,0	9	36,0	–	–
3-я (ШЛД)	3	1	33,3 ^a	2	66,7 ^a	–	–
4-я (ШЛД + облучение лимфатических узлов I–III уровней)	10	5	50 ^a	3	30	2	20
5-я (ШЛД + облучение лимфатических узлов I–V уровней)	10	6	60	4	40	–	–
Всего	74	44	59,5	26	35,1	4	5,4
Контрольная	12	10	83,3	2	16,7	–	–

^a По сравнению с контрольной группой $0,1 > p > 0,05$.

Проведенный нами анализ показал, что наличие скрытых метастазов (pN+) практически в 4 раза ($p = 0,03$) ускорило реализацию регионарных метастазов в период наблюдения после ШЛД. Так, у больных с pN+ метастазы выявили в течение 2–10 мес наблюдения (в среднем — в течение 6,4 мес, медиана — 6 мес), в то время как у больных с pN0 — в течение 12–38 мес (в среднем — в течение 23,5 мес, медиана — 24 мес).

Общая выживаемость больных с опухолью pN0 статистически значимо превысила выживаемость больных с опухолью pN+ (табл. 7). В первом случае 5-летняя вы-

живаемость составила 70,7% (медиана продолжительности жизни 114,9 мес), во втором — только 33,2% (медиана продолжительности жизни 26,9 мес).

Таким образом, наше исследование показало неоспоримое преимущество профилактической ШЛД и комбинированного воздействия, что подтверждают результаты других исследований. Так, A. P. W. Yuen и соавт. [15] выявили преимущество профилактической ШЛД. По сравнению с динамическим наблюдением она снизила частоту регионарных рецидивов рака языка (T1–T2N0) с 47 до 9% и повысила 5-летнюю выживаемость без про-

Таблица 4

Пятилетняя выживаемость больных в зависимости от вида профилактики

Группа (вид профилактического воздействия)	Выживаемость, %		
	общая	без прогрессирувания	без регионарных метастазов
1-я (облучение I–III уровней лимфатических узлов) (n = 104)	54,4 ± 5,6	48,2 ± 5,5	71,1 ± 5,0
2-я (облучение I–V уровней лимфатических узлов) (n = 93)	56,0 ± 5,5	40,5 ± 5,4	70,7 ± 5,0
3-я (ШЛД) (n = 24)	62,5 ± 9,9	41,7 ± 10,1	87,1 ± 6,9
4-я (ШЛД + облучение I–III уровней лимфатических узлов) (n = 66)	62,5 ± 6,1	53,9 ± 6,2	83,3 ± 4,9
5-я (ШЛД + облучение I–V уровней лимфатических узлов) (n = 69)	60,8 ± 6,0	55,7 ± 6,1	84,8 ± 4,4
Контрольная (n = 25)	38,5 ± 11,7	33,9 ± 10,0	45,0 ± 11,1

Таблица 5

Отдаленные результаты профилактического облучения (группа А) и профилактической ШЛД (группа Б)

Группа	n	Регионарные метастазы		Прогрессирование		Смерть	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
А	197	51	25,9 ^{а,б}	99	50,3	93	47,2
Б	159	23	14,5 ^а	78	49,1	82	51,6
Контрольная	25	12	48	15	60	13	52

^а Различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

^б Различия достоверны по сравнению с группой Б ($p < 0,05$).

грессирования заболевания с 55 до 86%. В исследовании J. Kligerman и соавт. [16] частота регионарного метастазирования после резекции рака языка и дна полости рта (T1—T2N0) с селективной ШЛД I—III уровней составила 24%, 3-летняя выживаемость без прогрессирования — 72%. После резекции первичного очага и дальнейшего динамического наблюдения показатели были значительно хуже — 42 и 49% соответственно. В исследовании K. J. Haddadin и соавт. [17] профилактическая ШЛД увеличила 5-летнюю выживаемость больных раком языка стадии T1—T2N0 с 53,6 до 80,5%. В ретроспективном исследовании M. August и соавт. [18] профилактическое лучевое воздействие в 10 раз снизило уровень регионарного метастазирования рака слизистой оболочки полости рта. Частота развития метастазов после динамического наблюдения составила 31%, после облучения — только 3%, что существенно повысило 5-летнюю выживаемость без прогрессирования заболевания [18]. В доступной литературе мы встретили лишь два сообщения о комбинированном профилактическом воздействии на зоны регионарного метастазирования рака слизистой оболочки полости рта [8; 19]. J. M. Brugère и соавт. [19] сравнили эффективность ШЛД и комбинированного воздействия в объеме ШЛД и послеоперационного облучения шеи у 826 больных раком слизистой оболочки полости рта cN0. Комбинированное воздействие снизило частоту разви-

Таблица 6

Отдаленные результаты профилактической ШЛД в зависимости от стадии рN

Стадия рN	n	Регионарные метастазы		Прогрессирование		Смертность	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
pN0	120	10	8,3	53	44,2	55	45,8
pN+	39	13	33,3 ^а	25	64,1 ^а	27	69,2 ^а

^а Различия достоверны по сравнению с pN0 ($p < 0,05$).

Таблица 7

Общая выживаемость больных в зависимости от стадии рN

Стадия рN	Медиана продолжительности жизни, мес	Выживаемость, %		
		1 год	3 года	5 лет
pN0 (n = 39)	114,9	97,5 ± 1,4	79,8 ± 3,7	70,7 ± 4,2
pN+ (n = 120)	26,9 ^а	82,1 ± 6,1	36,0 ± 7,9	33,2 ± 7,8

^а Различия достоверны по сравнению с pN0 ($p < 0,05$).

тия регионарных рецидивов с 14 до 9%. Однако полученные различия статистически незначимы, поэтому авторы считают профилактическую ШЛД достаточным методом лечения больных раком слизистой оболочки полости рта cN0 даже в случаях, когда выявляются клинически скрытые метастазы (pN+), если нет экстракапсулярного распространения опухоли. Е. Г. Матякин [8] провел рандомизированное исследование, включавшее 119 больных раком языка T2—3N0, из которых 36 получили облучение лимфатических узлов шеи I—III уровней, 33 — облучение лимфатических узлов шеи I—V уровней и 50 — профилактическую ШЛД с облучением лимфатических узлов шеи I—III уровней. Общая 5-летняя выживаемость пациентов составила соответственно 76, 77,1 и 64,2%.

Как известно, плоскоклеточный рак слизистой оболочки рта отличается высоким уровнем регионарного метастазирования, достигающим 40—80% [1—7] и практически в 2 раза снижающим 5-летнюю выживаемость больных [2, 8—14]. Полученные нами результаты аналогичны: общая 5-летняя выживаемость больных раком слизистой оболочки полости рта pN0 составила 70,7%, у больных с pN+ она была в 2 раза ниже — 33,2% ($p < 0,05$).

Проведенный нами анализ показал, что частота регионарного метастазирования опухолей pN+ после первичного лечения составила 33,3%. Опухоли pN0 метастазировали в 4 раза реже (8,3%). Наличие скрытых метастазов (cN0/pN+) практически в 4 раза ускорило возникновение регионарных метастазов после ШЛД. Так, у больных с pN+ метастазы выявляли в течение 2—10 мес наблюдения (в среднем — в течение 6,4 мес), у больных с pN0 — в течение 12—38 мес (в среднем — в течение 23,5 мес). Медиана срока метастазирования сократилась с 24 мес при pN0 до 6 мес при pN+.

Проведенное нами исследование показало, что у 24,5% больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта cT1—4N0M0 имелись регионарные метастазы, не диагностированные на дооперационном этапе (cN0/pN+) и выявленные только при патоморфологических исследованиях материала, удаленного во время профилактической ШЛД. У больных со скрытыми метастазами (cN0/pN+) в 84,5% случаев был рак языка (59%) или слизистой оболочки дна полости рта (25,5%). Частота прогрессирования заболевания и смертность от рака слизистой оболочки рта cN0/pN+ статистически значимо превысили аналогичные показатели у больных со ста-

тусом pN0 (соответственно 64,1% против 44,2% и 69,2% против 45,8%).

В работе J. N. Myers и соавт. [20] 5-летняя безрецидивная выживаемость больных раком языка pN0 составила 88%, pN+ — только 59% ($p < 0,01$). Регионарные метастазы (pN+) повышали риск смерти почти в 2 раза, а экстракапсулярная инвазия стала причиной статистически значимого снижения 5-летней безрецидивной выживаемости с 66 до 48%.

В нашем исследовании общая выживаемость больных со скрытыми метастазами (cN0/pN+) статистически значимо превысила выживаемость больных с регионарными метастазами, диагностированными в различные сроки наблюдения (cN0/N+): 5-летняя выживаемость составила соответственно 33,2 и 20,3%, а медиана продолжительности жизни — 26,9 и 19 мес.

ВЫВОДЫ

1. Профилактическое воздействие на зоны регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта T1—4N0M0 статистически значимо снижает частоту регионарных метастазов: ШЛД и комбинированное воздействие — в 3 раза (с 48 до 12,5—15%), а изолированное лучевое воздействие — почти в 2 раза (с 48 до 25—26,9%). Кроме того, ШЛД и комбинированное воздействие способствуют более позднему возникновению регионарных метастазов у 30—60% больных и повышают 5-летнюю выживаемость (общую — с 38,5 до 62,5%, без признаков прогрессирования — с 33,9 до 55,7%, без регионарных метастазов — с 45 до 87,1%).

2. Профилактическая ШЛД позволила выявить скрытые регионарные метастазы (pN+) у 24,5% больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки рта cT1—4N0M0 и обеспечила более высокую, чем изолированное лучевое воздействие, 5-летнюю выживаемость без регионарных метастазов (84,6 и 71% соответственно).

3. Наличие скрытых регионарных метастазов (cN0/pN+) в 2 раза снижает общую 5-летнюю выживаемость больных (с 70,7 до 33,2%).

4. Отсутствие профилактического воздействия на зоны потенциального регионарного метастазирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки рта T1—4N0M0 повышает риск развития регионарных метастазов до 48% и снижает все виды выживаемости больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Матякин Е. Г. Трудности в диагностике и лечении регионарных метастазов рака языка // *Вопр. онкол.* — 1986. — Т. 22, № 6. — С. 61—65.
2. Гарбузов М. И. Лучевая терапия первичных злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1982. — 47 с.

3. Мардалейшвили К. М. Клинико-морфологические основы прогнозирования и моделирования индивидуального лечения рака слизистой оболочки полости рта: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 42 с.

4. Любаев В. А. Хирургический метод в лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1985. — 299 с.

5. Алиев Д. А. Диагностика и лечение рака кожи лица, нижней губы и слизистой оболочки полости рта: Дис... канд. мед. наук. — Баку, 1984. — 42 с.

6. Nair M. K., Sankaranarayanan F. R., Padmanabhan T. K. Evaluation of the role radiotherapy in the management of carcinoma of the buccal mucosa // *Cancer.* — 1988. — Vol. 61, N 7. — P. 1326—1331.

7. The influence of extent of neck treatment upon control of cervical lymphadenopathy in cancers of the oral tongue / Spaulding C. A., Korb L. J., Constable W. C., Cantrell R. W., Levine P. A. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 577—581.

8. Матякин Е. Г. Клинические аспекты регионарного метастазирования рака языка и гортани: Дис... д-ра мед. наук. — М., 1988. — 301 с.

9. Prognostic value of lymph node involvement in oral cancers: a study of 137 cases / Tankéré F., Camproux A., Barry B., Guedon C., Depondt J., Gehanno P. // *Laryngoscope.* — 2000. — Vol. 110, N 12. — P. 2061—2065.

10. Mobile tongue cancer: prognostic value of lymph node invasiveness — apropos of 744 cases / Buisset E., Lefebvre J. L., Coche-Dequeant B., Delobelle-Deroide A., Vankemmel B. // *Ann. Otolaryngol. Chir. Cervicofac.* — 1989. — Vol. 106. — P. 551—555.

11. Moysé P., Durand J.-C., Sadoul G. L'envahissement ganglionnaire dans les cancers de la partie mobile de la langue // *Bull. Cancer (Paris).* — 1972. — Vol. 52, N 2. — P. 161—168.

12. Гейдаров А. Х. Превентивные методы воздействия на зоны регионарного метастазирования при комбинированном лечении рака подвижной части языка II—III стадии (T2N0M0—T3N0M0): Дис... канд. мед. наук. — М., 1994. — 104 с.

13. Tylor M., Olofsson J. Prognostic factors in oral cavity carcinomas // *Acta Otolaryngol.* — 1992. — Vol. 492. — P. 75—78.

14. Mazon J. J., Juvanon J. M. Cancer de la langue mobile // *Concours Med.* — 1988. — Vol. 110, N 44. — P. 4051—4054.

15. Elective neck dissection versus observation in the treatment of early oral tongue carcinoma / Yuen A. P. W., Wei W. I., Wong Y. M., Tang K. C. // *Head Neck.* — 1997. — Vol. 19. — P. 583—588.

16. Supraomohyoid neck dissection in the treatment of T1/T2 squamous cell carcinoma of oral cavity / Kligerman J., Lima R. A., Soares J. R., Prado L., Dias F. L., Freitas E. Q., Olivatto L. O. // *Am. J. Surg.* — 1994. — Vol. 168. — P. 391—392.

17. Improved survival for patients with clinically T1/T2, N0 tongue tumors undergoing a prophylactic neck dissection / Haddadin K. J., Soutar D. S., Oliver R. J., Webster M. H., Robertson A. G., Macdonald D. G. // *Head Neck.* — 1999. — Vol. 21, N 6. — P. 517—525.

18. August M., Gianetti K. Elective neck irradiation versus observation of the clinically negative neck of patients with oral cancer // *J. Oral Maxillofac. Surg.* — 1996. — Vol. 54. — P. 1050—1055.

19. Nodal failures in patients with N0 N+ oral squamous cell carcinoma without capsular rupture / Brugère J. M., Mosseri V. F., Mammelle G., Buisset E., Vallicioni J., de Ravcourt D., Szpirglas H. J., Asselain B. J. // *Head Neck.* — 1996. — Vol. 18, N 2. — P. 133—137.

20. Extracapsular spread: a significant predictor of treatment failure in patients with squamous cell carcinoma of the tongue / Myers J. N., Greenberg J. S., Mo V., Roberts D. // *Cancer.* — 2001. — Vol. 92. — P. 3030—3036.

Поступила 18.03.2013

*Ilya Stanislavovich Romanov¹, Sergey Ivanovich Tkachev²,
Sevil Bagaturovna Alyeva³, Ruzanna Arkadyevna Galdiyantz⁴*

EFFICACY OF VARIOUS TYPES OF REGIONAL METASTASIS PREVENTION IN PATIENTS WITH CN0 SQUAMOUS-CELL CARCINOMA OF ORAL MUCOSA

¹ MD, PhD, Senior Researcher, Head and Neck Tumor Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, DSc, Professor, Head, Radiation Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, Senior Researcher, Radiation Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, Physician, Radiation Oncology Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Romanov Ilya Stanislavovich, Head and Neck Tumor Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;
e-mail: drromanov@mail.ru

Preventive cervical lymph node dissection alone or in combination with irradiation on areas of potential regional metastases from cN0 squamous-cell oral carcinoma results in a 3-fold reduction in frequency of regional metastasis (from 48 to 12.5—15%), delay in regional metastasis in 30 to 60% of patients and improvement in all types of the 5-year survival (overall survival from 38.5 to 62.5%, progression-free survival from 33.9 to 55.7%, regional metastasis free survival from 45 to 87.1%). Preventive cervical lymph node dissection helps discover 'occult' regional metastases (stage pN+) in 24.5% of patients with cT1—4N0M0 squamous-cell carcinoma of oral mucosa and ensures a higher 5-year regional metastasis-free survival as compared to radiotherapy alone (84.6 vs. 71%, respectively). The presence of occult regional metastases (cN0/pN+) reduces 2-fold the overall 5-year survival (from 70.7 to 33.2%).

Key words: cancer of oral mucosa, regional metastases, preventive lymph node dissection, preventive irradiation.

Игорь Николаевич Туркин¹, Михаил Михайлович Давыдов²,
Михаил Иванович Давыдов³

ВЛИЯЕТ ЛИ СПЛЕНЭКТОМИЯ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА НА ЧАСТОТУ РАЗВИТИЯ ПАНКРЕАТОГЕННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ?

¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, хирургическое торакальное отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, хирургическое торакальное отделение НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Академик РАН и РАМН, профессор, г. м. н., директор ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, торакальное хирургическое отделение,
Туркин Игорь Николаевич; e-mail: inturkin@mail.ru

Неоднозначная оценка влияния спленэктомии при раке желудка на частоту развития панкреатогенных послеоперационных осложнений обуславливает актуальность изучаемой проблемы. С 1991 по 2010 г. в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН было выполнено 1155 хирургических вмешательств по поводу местнораспространенного рака желудка в объеме гастрэктомии и субтотальной проксимальной резекции желудка. Спленэктомия была выполнена 818 больным. Гастрэктомия сопровождалась спленэктомией в 675 (73,9%) случаях из 914, субтотальная проксимальная резекция желудка — в 143 (59,3%) случаях из 241. У 216 больных спленэктомии сопутствовала дистальная резекция поджелудочной железы. У 602 больных была выполнена спленэктомия с прецизионной обработкой хвоста поджелудочной железы. В 337 случаях селезенка не удалялась. Изучена частота развития панкреатогенных послеоперационных осложнений в 3 группах больных: без спленэктомии, со спленэктомией без резекции поджелудочной железы и со спленэктомией, дополненной резекцией поджелудочной железы. После спленэктомии достоверно чаще выявлялся панкреатический свищ. Однако анализ частоты развития осложнений после спленэктомии в зависимости от того, выполнялась резекция поджелудочной железы или нет, показал, что главным фактором риска панкреатогенных осложнений является не спленэктомия, а сопутствующая ей резекция поджелудочной железы. Спленэктомия с использованием техники прецизионной обработки хвоста поджелудочной железы не оказывает достоверного влияния на частоту развития панкреатогенных осложнений.

Ключевые слова: рак желудка, спленэктомия, резекция поджелудочной железы, панкреатит, панкреонекроз, поддиафрагмальный абсцесс, панкреатический свищ.

Во многих исследованиях, посвященных хирургическому лечению рака желудка (РЖ), не выявлено улучшения отдаленных результатов после удаления селезенки, но при этом сообщается о значительном увеличении числа панкреатогенных осложнений [1—4]. По данным J. Griffith и соавт. [3], частота развития поддиафрагмальных абсцессов и послеоперационная летальность были достоверно выше у больных со спленэктомией: 37% против 15% и 14% против 2% соответственно. Аналогичные результаты представлены в работах A. Shmid и соавт. [5] и J. Weitz и соавт. [6]. Спленэктомия расценивается авторами как фактор негативного влияния на частоту развития послеоперационных осложнений. В связи с этим

в последние годы появляется все больше публикаций, в которых целесообразность спленэктомии подвергается сомнению, и именно поэтому многие европейские и американские хирурги признают лимфодиссекцию D2 только с оговоркой об отказе от спленэктомии [7—10].

При раннем раке независимо от локализации и при местнораспространенном раке нижней трети желудка это мнение разделяют большинство онкологов. В настоящее время дискутируется целесообразность удаления селезенки при опухолях с уровнем инвазии T2—T3, расположенных на задней стенке и большой кривизне тела желудка [11]. При опухолях верхней трети мнения также расходятся. По данным T. Sakaguchi и соавт. [12], например, спленэктомия при раке проксимального отдела желудка показана только при опухолях размером более 4,0 см с инвазией серозной оболочки, когда риск мета-



Рисунок 1. Раздельное пересечение ветвей селезеночных артерии и вены у хвоста ПЖ. 1 — нижнеполюсная ветвь селезеночной вены; 2 — верхнеполюсная ветвь селезеночной вены; 3 — верхнеполюсная ветвь селезеночной артерии.

стазирования в лимфатические узлы ворот селезенки является значимым. В 2002 г. в Японии начато рандомизированное исследование (JCOG 0110-MF) для оценки эффективности спленэктомии у больных раком проксимального отдела желудка [13]. Результаты исследования планируется опубликовать в 2014 г.

В то же время есть работы, в которых показано, что спленэктомия не влияет на течение послеоперационного периода и отдаленные результаты [14]. Следует отметить также, что японские исследователи видят главную причину неудач известных европейских рандомизированных исследований по оценке эффективности лимфодиссекции D2 не в спленэктомии, а в ненужной резекции хвоста поджелудочной железы (ПЖ) [15].

Таким образом, одна из главных причин отказа от спленэктомии при местнораспространенном РЖ, вклю-

чая опухоли проксимальной локализации, — высокая частота развития панкреатогенных осложнений.

Цель настоящего исследования состояла в оценке влияния спленэктомии при РЖ на частоту развития связанных с ней послеоперационных осложнений: отека панкреатита, панкреонекроза, поддиафрагмальных абсцессов, панкреатического свища (ПС).

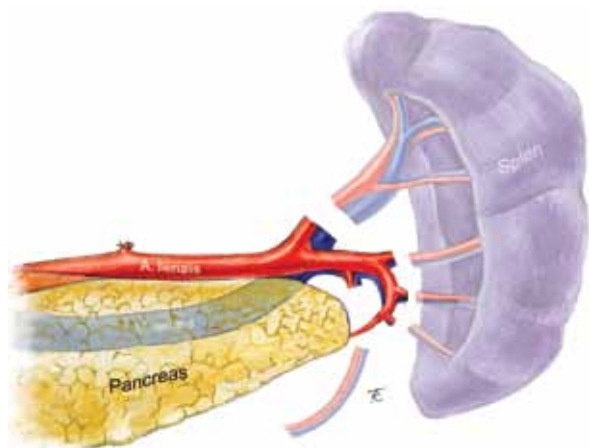
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спленэктомию при местнораспространенном РЖ выполнили 818 из 1449 больных. Гастрэктомия сопровождалась спленэктомией в 675 (73,9%) случаях из 914, субтотальная проксимальная резекция желудка — в 143 (59,3%) случаях из 241. При поражении верхней трети желудка удельный вес спленэктомий составил 75,7%, при поражении средней трети — 61,4%, нижней трети — 29%.

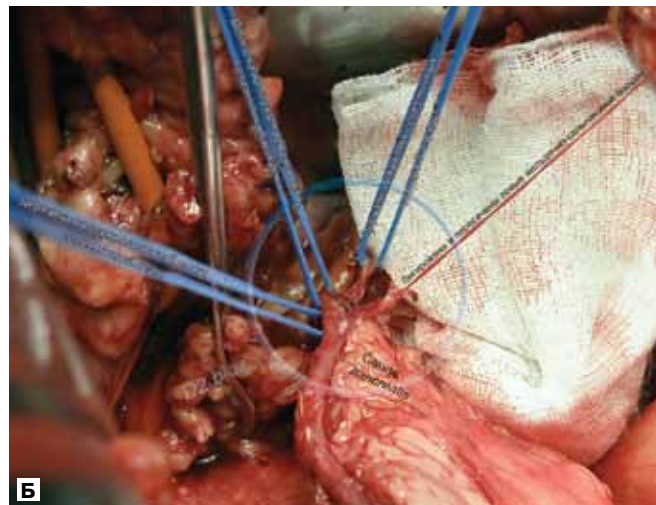
Методика прецизионной обработки хвоста ПЖ

При небольшой глубине операционной раны выполняли прецизионную обработку хвоста ПЖ без мобилизации панкреатолиенального комплекса (вариант «in situ»). В воротах селезенки раздельно лигировали и пересекали ветви селезеночных артерии и вены, после чего рассекали селезеночно-ободочную и селезеночно-диафрагмальную связки и мобилизовали селезенку к препарату. При значительной глубине раны, короткой ножке селезенки и избыточном отложении жира обработку хвоста ПЖ выполняли после мобилизации панкреатолиенального комплекса. Хвост и частично тело ПЖ выделяли в слое между фасцией Gerota, затем рассекали селезеночно-диафрагмальную связку. Желудок с панкреатолиенальным комплексом выводили из раны. Препарировали клетчатку с лимфатическими узлами группы №11d, ориентируясь на стенку селезеночных сосудов. Границу между тканью ПЖ и подлежащей удалению клетчаткой контролировали визуально и пальпаторно. В воротах селезенки раздельно обрабатывали селезеночные артерию и вену (рис. 1).

Идеальная работа на сосудах в области хвоста ПЖ на примере типичной дихотомической конфигурации



А



Б

Рисунок 2. Прецизионная обработка хвоста ПЖ с раздельной обработкой ветвей селезеночных сосудов I и II порядка. А. Схема. Б. Интраоперационная фотография.

Таблица 1

Влияние спленэктомии на частоту развития и структуру панкреатогенных осложнений у больных после гастрэктомии и проксимальной резекции желудка (n = 1155)^a

Осложнение	Спленэктомия		p
	да (n = 818)	нет (n = 337)	
Отечный панкреатит	9 (1,1)	1 (0,3)	> 0,05
Панкреонекроз	4 (0,5)	1 (0,3)	> 0,05
Поддиафрагмальный абсцесс	19 (2,3)	4 (1,2)	> 0,05
ПС	12 (1,5)	0	< 0,05

^a В скобках указаны проценты.

селезеночных сосудов независимо от анатомического варианта ножки селезенки и независимо от избранного способа обработки хвоста ПЖ («in situ» или с мобилизацией панкреатолиенального комплекса) сводится, по нашему мнению, к следующему (рис. 2). После пересечения задних сосудов желудка блок клетчатки смещают до места ветвления селезеночных сосудов в области хвоста ПЖ. Левые желудочно-сальниковые сосуды лигируют и пересекают непосредственно в зоне отхождения от селезеночных. У устья лигируют и пересекают верхнеполюсные ветви селезеночных сосудов. Как правило, в последнюю очередь скелетируют нижнеполюсные ветви селезеночных артерии и вены и последовательно пересекают отходящие от них сосуды II порядка. А. et v. caudae pancreatis, являющиеся конечными ветвями нижнеполюсных артерии и вены, сохраняют. Подробно варианты прецизионной обработки хвоста ПЖ и варианты резекции ПЖ изложены нами в руководстве «Энциклопедия хирургии рака желудка» [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно данным, представленным в табл. 1, в группе после спленэктомии достоверно чаще выявлялся ПС. Частота развития других панкреатогенных осложнений была несколько выше, чем в группе без спленэктомии, однако достоверных различий мы не получили.

Чтобы выяснить, является ли спленэктомия независимым фактором риска возникновения ПС, мы исследовали частоту развития осложнений у больных после гастрэктомии и проксимальной резекции желудка со спленэктомией в зависимости от того, выполнялась резекция ПЖ или нет. Результаты представлены в табл. 2.

Очевидно, что главным фактором риска развития как ПС, так и других панкреатогенных осложнений является не сама спленэктомия, а сопутствующая ей резекция ПЖ. При сравнении результатов в группах без спленэктомии и со спленэктомией, но без резекции ПЖ мы не получили достоверных различий частоты развития осложнений (табл. 3).

Таблица 2

Влияние резекции ПЖ на частоту развития и структуру осложнений после гастрэктомии и проксимальной резекции желудка со спленэктомией (n = 818)^a

Осложнение	Резекция ПЖ		p
	да (n = 216)	нет (n = 602)	
Отечный панкреатит	5 (2,3)	4 (0,7)	< 0,05
Панкреонекроз	2 (0,9)	2 (0,3)	> 0,05
Поддиафрагмальный абсцесс	9 (4,2)	10 (1,7)	< 0,05
ПС	9 (4,2)	3 (0,5)	< 0,001

^a В скобках указаны проценты.

ВЫВОД

Спленэктомия с использованием техники прецизионной обработки хвоста ПЖ не оказывает достоверного влияния на частоту развития послеоперационных панкреатогенных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bonencamp J. J., Hermans J., Sasako M. Extended lymph-node dissection for gastric cancer // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 908—914.
2. Cuschieri A., Weeden S., Fielding J. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 79, N 9. — P. 1522—1530.
3. Griffith J. P., Sue-Ling H. M., Martin I. Preservation of the spleen improves survival after radical surgery for gastric cancer // Gut. — 2005. — Vol. 36. — P. 684—690.
4. Lee K. Y., Noh S. H., Hyung W. J. Impact of splenectomy for lymph node dissection on long term surgical outcome in gastric cancer // Am. Surg. Oncol. — 2000. — Vol. 8, N 5. — P. 402—406.

Таблица 3

Частота развития и структура осложнений в группах больных без спленэктомии и со спленэктомией, но без резекции ПЖ (n = 939)^a

Осложнение	Без спленэктомии (n = 337)	Спленэктомия без резекции ПЖ (n = 602)	p
Отечный панкреатит	1 (0,3)	4 (0,7)	> 0,05
Панкреонекроз	1 (0,3)	2 (0,3)	> 0,05
Поддиафрагмальный абсцесс	4 (1,2)	10 (1,7)	> 0,05
ПС	0	3 (0,5)	> 0,05

^a В скобках указаны проценты.

5. Shmid A., Thybush A., Kremer B. Differential effects of radical D2 — lymphadenectomy and splenectomy in surgically treated gastric cancer patients // *Hepatogastroenterology*. — 2000. — Vol. 47, N 32. — P. 579—585.

6. Association of splenectomy with postoperative complications in patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer / Weitz J., Jaques D. P., Brennan M., Karpeh M. // *Ann. Surg. Oncol.* — 2004. — Vol. 11. — P. 682—689.

7. Katai H., Yoshimura K., Fukagawa T. Risk factors for pancreas related abscess after total gastrectomy // *Gastric Cancer*. — 2005. — Vol. 8, N 3. — P. 137—141.

8. Spleen preserving distal pancreatectomy with conservation of the splenic artery and vein / Kimura W., Moriya T., Ma J., Watanabe T., Yano M., Fujimoto H., Tezuka K., Hirai I., Fuse A. // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 14, N 10. — P. 1493—1499.

9. Frequency of Lymph Node Metastasis to the Splenic Hilus and Effect of Splenectomy in Proximal Gastric Cancer / Sasada S., Ninomiya M., Nishizaki M., Harano M., Ojima Y., Matsukawa H., Aoki H., Shiozaki S., Ohno S., Takakura H. // *Anticancer Res.* — 2009. — Vol. 29. — P. 3347—3352.

10. Yu W., Choi G. S., Chung H. Y. Randomized clinical trial of splenectomy versus splenic preservation in patients with proximal gastric cancer // *Br. J. Surg.* — 2006. — Vol. 93, N 5. — P. 559—563.

11. Стилиди И. С., Неред С. Н. Современные представления об основных принципах хирургического лечения местно-распространенного рака желудка // *Практ. онкол.* — 2009. — Т. 10, № 1. — С. 20—27.

12. Sakaguchi T., Sawada H., Yamada Y. Indication of splenectomy for gastric carcinoma involving the proximal part of the stomach // *Hepatogastroenterology*. — 2001. — Vol. 48, N 38. — P. 603—605.

13. Sano T., Yamamoto S., Sasako M. Randomized Controlled Trial to Evaluate Splenectomy in Total Gastrectomy for Proximal Gastric Carcinoma Japan Clinical Oncology Group Study JCOG 0110-MF // *Jpn. J. Clin. Oncol.* — 2002. — Vol. 32, N 9. — P. 363—364.

14. Fatouros M., Roukos D. H., Lorenz M. Impact of spleen preservation in patients with gastric cancer // *Anticancer Res.* — 2005. — Vol. 25, N 4. — P. 3023—3030.

15. Sasako M. Risk factors for surgical treatment in the Dutch gastric cancer trial // *Br. J. Surg.* — 1997. — Vol. 84. — P. 1567—1571.

16. Давыдов М. И., Туркин И. Н., Давыдов М. М. Энциклопедия хирургии рака желудка. — М.: ЭКСМО, 2011. — 536 с.

Поступила 10.12.2012

*Igor Nikolayevich Turkin¹, Mikhail Mikhailovich Davydov²,
Mikhail Ivanovich Davydov³*

DOES SPLENECTOMY IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER INFLUENCE FREQUENCY OF PANCREATIC COMPLICATIONS?

¹ MD, PhD, Leading Researcher, Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, Senior Researcher, Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Academician of RAS and RAMS, Director, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Turkin Igor Nikolayevich, Surgical Thoracic Department, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478; e-mail: inturkin@mail.ru

Opinions about splenectomy effect on frequency of pancreatic complications in patients with gastric cancer are equivocal. A total of 1155 surgical interventions for locally advanced gastric cancer involving gastrectomy and subtotal proximal resection were performed during 1991 through 2010 at the N. N. Blokhin RCRC RAMS. Eight hundred and eighteen patients underwent splenectomy. Gastrectomy was accompanied by splenectomy in 675 (73.9%) of 914 and subtotal proximal resection was made together with splenectomy in 143 (59.3%) of 241 cases. Two hundred and sixteen patients underwent both splenectomy and distal resection of the pancreas. Six hundred and two patients had splenectomy with precision management of the tail of the pancreas. The spleen was preserved in 337 cases. We analyzed frequency of pancreatic postoperative complications in 3 groups, such as no splenectomy, splenectomy without resection of the pancreas and splenectomy with resection of the pancreas. Pancreatic fistula was significantly more frequent in cases undergoing splenectomy. However, analysis of frequency of complications in patients having splenectomy with respect to resection vs. preservation of the pancreas demonstrated that resection of the pancreas accompanying splenectomy rather than splenectomy itself was the main risk factor for pancreatic complications. Splenectomy using precision management of the tail of the pancreas has no significant impact on frequency of pancreatic complications.

Key words: gastric cancer, splenectomy, resection of the pancreas, pancreatitis, pancreonecrosis, subphrenic abscess, pancreatic fistula.

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

*Елена Владимировна Трусилова¹, Наталия Сергеевна Бесова²,
Вера Ангреевна Горбунова³, Евгений Вячеславович Глухов⁴,
Сергей Николаевич Нерез⁵, Иван Сократович Стилиги⁶,
Солтан Анверович Меликов⁷, Илья Борисович Перфильев⁸,
Юлия Викторовна Бондаренко⁹*

ПОЛНАЯ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГРЕССИЯ ОПУХОЛИ ЖЕЛУДКА ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

¹ Аспирант, отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² К. м. н., старший научный сотрудник, отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

³ Профессор, г. м. н., заведующая, отделение химиотерапии, НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁴ Аспирант, хирургическое отделение абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии

торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ Член-корреспондент РАМН, профессор, г. м. н., заведующий, хирургическое отделение

абдоминальной онкологии торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ К. м. н., научный сотрудник, хирургическое отделение абдоминальной онкологии

торакоабдоминального отдела НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁸ К. м. н., врач, эндоскопическое отделение НИИ клинической онкологии

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁹ Врач-патологоанатом, отделение патологической анатомии опухолей человека

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

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

НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, отделение химиотерапии,

Трусилова Елена Владимировна; e-mail: tev_86@mail.ru

Представлено клиническое наблюдение полной патоморфологической регрессии рака желудка в результате предоперационной химиотерапии. Пациенту по поводу местнораспространенного рака желудка с прорастанием его серозной оболочки проведено 4 курса неоадьювантной химиотерапии по схеме доцетаксел, оксалиплатин, фолинат кальция (Лейковорин) и 5-фторурацил с выраженной положительной динамикой в виде значительного уменьшения первичной опухоли и восстановления дифференцировки слоев стенки желудка. По завершении химиотерапии больному выполнена радикальная операция в объеме спленосохраняющей гастрэктомии D2. Согласно заключению патоморфологического исследования послеоперационного материала, наблюдается полная патоморфологическая регрессия опухоли желудка.

Ключевые слова: местнораспространенный рак желудка, неоадьювантная химиотерапия, полная патоморфологическая регрессия.

Радикальная операция — единственный метод лечения больных локализованным раком желудка (РЖ), позволяющий достичь полного излечения. Однако отдаленные результаты хирургического лечения не могут удовлетворить онкологов ввиду частых рецидивов опухоли и появления отдаленных метастазов у 40—60% больных [1; 2].

Определенные успехи в хирургическом лечении РЖ достигнуты путем расширения объема лимфодиссекции до D2, которая в сочетании с субтотальной резекцией желудка или гастрэктомией стала в настоящее время стандартным объемом операции. Однако дальнейшее расширение объема хирургического вмешательства не привело к улучшению результатов лечения. После радикальных операций в 54% случаев развиваются локорегионарные рецидивы, в 25% случаев — отдаленные метастазы (данные J. H. Cornelis, доложенные на 11-м Всемирном конгрессе по раку желудочно-кишечного тракта).

Одним из способов улучшения отдаленных результатов лечения в онкологии является дополнение радикальных хирургических вмешательств консервативными методами. Развитие адьювантной терапии операбельного РЖ осуществляется по трем направлениям: химиолучевое лечение, наиболее распространенное в США [3—5], адьювантная химиотерапия (ХТ), являющаяся стандартной в странах азиатского региона [6—8], и периоперационная ХТ, применяемая в европейских странах [9—15]. Как правило, с адьювантной целью используются наиболее эффективные при опухолях данной локализации препараты и их комбинации.

С учетом высокой эффективности доцетаксела при диссеминированном РЖ начато изучение его эффективности в составе периоперационной ХТ при локализованном РЖ [16].

В 2011 г. в отделении ХТ совместно с отделением абдоминальной хирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН начато изучение эффективности периоперационной ХТ.

До начала лечения всем пациентам проводили обследование, включавшее: 1) эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) с морфологической верификацией процесса; 2) эндосонографию для уточнения глубины прорастания опухоли в стенку желудка и выявления пораженных регионарных лимфатических узлов; 3) рентгенографию желудка; 4) ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов и малого таза (для женщин); 5) рентгенографию органов грудной клетки; 6) лапароскопию с биопсией образований, подозрительных на метастатические, и взятием смывов с брюшины для последующего цитологического исследования; 7) электрокардиографию; 8) спирометрию; 9) общий клинический и биохимический анализы крови.

Режим предоперационной ХТ включал доцетаксел 50 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолинат кальция (Лейковорин) 200 мг/м², 5-фторурацил (ФУ) 400 мг/м²

струйно, 5-ФУ 2000 мг/м² в виде 48-часовой инфузии с повторением курсов каждые 2 нед. Перед операцией планово проводили 2 курса лечения с последующей оценкой эффекта. При любом уменьшении опухолевых проявлений предоперационное лечение продолжали до 4 курсов с последующей операцией. При стабилизации опухолевого процесса или отрицательной динамике пациентам выполняли операцию сразу после 2 курсов ХТ.

После операции всем больным назначали 3—4 курса адьювантной ХТ по схеме: фолинат кальция 30 мг/м² внутривенно струйно, 5-ФУ по 500 мг/м² внутривенно капельно в течение 3 ч в 1—3-й дни, доцетаксел 75 мг/м² во 2-й день и оксалиплатин 100 мг/м² во 2-й день каждый 21 день.

В настоящее время в исследовании принимают участие 16 пациентов.

В статье представлено клиническое наблюдение полной патоморфологической регрессии РЖ в результате предоперационной ХТ.

Пациент П., 56 лет, обратился в РОНЦ в июле 2012 г. с жалобами на боли в эпигастриальной области и снижение массы тела на 10 кг в течение 2 мес.

При обследовании у пациента диагностирована умереннодифференцированная аденокарцинома тела желудка с инвазией всех слоев стенки желудка. При иммуногистохимическом исследовании определен HER2 статус опухоли — 1+.

Исходно, по данным ЭГДС от 10.09.12, проксимальная граница опухолевой инфильтрации определялась на уровне субкардии, в верхней и средней третях тела желудка визуализирована массивная опухоль, занимающая по малой кривизне и задней стенке желудка половину окружности. Поверхность опухоли с изъязвлениями. При эндосонографии выявлено, что образование исходит из слизистой оболочки и распространяется на подслизистую основу и мышечный слой; определяются множественные участки инвазии серозной оболочки на протяжении 2—5 мм. Толщина стенки желудка в зоне опухоли составляла 33 мм, площадь опухоли — 1570 мм². Ультразвуковых признаков метастатического поражения парагастральных лимфатических узлов не выявлено. При лапароскопическом исследовании, а также УЗИ шейно-надключичных зон, брюшной полости и забрюшинного пространства отдаленных метастазов не выявлено.

Таким образом, стадия опухолевого процесса была определена как T4aNxM0. На первом этапе пациенту была рекомендована неоадьювантная ХТ по схеме доцетаксел 50 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолинат кальция 200 мг/м², 5-ФУ 400 мг/м² струйно, 5-ФУ 2000 мг/м² в течение 48 ч с повторением циклов каждые 2 нед.

С 19.09.12 по 11.10.12 пациенту проведено 2 курса предоперационной ХТ по указанной схеме. Согласно намеченному плану, после 2 курсов выполнено обследование для оценки эффекта ХТ и определения последующей лечебной тактики.

По данным ЭГДС и эндосонографии выявлено, что опухоль ограничена только верхней третью тела желудка, где по задней стенке определялось изъязвление диаметром менее 1,2 см с приподнятыми краями и конвергирующими инфильтрирующими складками. Отмечено частичное восстановление слоев стенки желудка и диф-

ференцировки серозной оболочки и наружного контура мышечного слоя. При этом максимальная толщина стенки желудка уменьшилась с 33 до 14 мм, а площадь опухолевого поражения — с 1570 до 590 мм² (на 62,5 %).

С учетом достижения объективного эффекта лечения, расцененного как частичная регрессия опухоли, пациенту были назначены еще 2 курса ХТ по прежней схеме.

С 29.10.12 по 18.11.12 были проведены 3-й и 4-й курсы ХТ. Лечение осложнилось нейтропенией IV степени, в связи с чем интервалы между курсами были удлинены до 2,5—3 нед. Признаков негематологической токсичности за время лечения не отмечено. В результате ХТ прекратилось снижение массы тела и полностью регрессировали боли в эпигастральной области.

После 4-го курса пациент также был обследован в прежнем объеме. По данным ЭГДС, на месте ранее выявленного изъязвления определялась лишь углубленная инфильтративная площадка размером 1,0 × 0,7 см с приподнятыми краями и конвергирующими складками на неизменной слизистой оболочке, подвижной при захвате биопсийными щипцами. Эластичность стенки перифокально инфильтративной площадки была полностью восстановлена. При эндоскопии в вышеописанной зоне определялось гипоехогенное образование с размытыми контурами, отмечено также восстановление дифференцировки мышечного слоя с сохранением узурации его внутреннего контура в центре образования. С учетом стертости контуров образования достоверно дифференцировать фиброзно-воспалительные изменения и истинную площадь опухоли не представлялось возможным. Общая площадь описанных изменений составила 320 мм² (площадь опухолевого поражения по сравнению с исходной уменьшилась на 80 %), максимальная толщина стенки желудка — 11 мм. Повторная биопсия инфильтративных изменений слизистой оболочки желудка, расцененных при эндоскопическом исследовании как опухолевое поражение, не выполнялась.

В соответствии с ранее намеченным планом, пациент был переведен в хирургическое отделение, где 20.12.12 (спустя 5 нед от момента завершения 4-го курса преглоперационной ХТ) ему были выполнены спленосохраняющая гастрэктомия и лимфодиссекция D2. При ревизии брюшной полости ни асциты, ни метастазов по брюшине и в печени не выявлено. В верхней трети тела желудка, по задней стенке с переходом на малую кривизну, визуализирована инфильтративная опухоль, не прорастающая серозной оболочки, без вовлечения абдоминального сегмента пищевода. Операция прошла без осложнений и признана радикальной.

При макроскопическом исследовании послеоперационного материала на задней стенке тела желудка визуализировалось втяжение серозной оболочки площадью 2 × 2 см, к которому был поднят малый сальник. На слизистой оболочке задней стенки желудка обнаружено разрастание изъязвленной опухоли диаметром 2,5 см.

При микроскопическом исследовании гистологического препарата в дне эпителизованного язвенного дефекта стенки желудка резидуальная опухоль не обнаружена, дно язвы представлено разрастанием фиброзной ткани без четких границ, распространяющимся на всю толщу стенки с врастанием в малый сальник. Таким об-

разом, выявлены признаки полного лечебного патоморфоза (IV стадия). В слизистой оболочке дна и тела желудка наблюдалась картина неполной кишечной метаплазии и хронического гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. В 18 удаленных лимфатических узлах признаков опухоли также не обнаружено.

Таким образом, после преглоперационной ХТ у пациента зарегистрирована полная ремиссия опухоли желудка.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Спустя 6 нед после операции пациент предъявлял жалобы только на незначительную общую слабость.

В связи с высокой чувствительностью опухоли к ХТ и удовлетворительным состоянием пациента было принято решение о целесообразности проведения 3 курсов адьювантной ХТ по схеме гоцетаксел 60 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м² во 2-й день, фолиат кальция 50 мг внутривенно струйно, 5-ФУ 375 мг/м² в виде 3-часовой инфузии в 1—3-й дни.

С 30.01.13 по 2.02.13 проведен 1-й курс адьювантной ХТ по указанной схеме. У больного отмечались тошнота I степени и астения II степени в течение 5 дней.

По завершении адьювантной ХТ пациенту будет рекомендовано динамическое наблюдение: обследование каждые 3 мес на протяжении первых 3 лет, затем каждые 6 мес на протяжении следующих 2 лет (до 5 лет), после этого — 1 раз в год.

Достичь полной резорбции карциномы желудка с помощью ХТ удается крайне редко. Наше наблюдение подтверждает данные литературы о том, что включение в схему лечения доцетаксела повышает эффективность ХТ и позволяет в отдельных случаях добиться полной резорбции опухоли. Важно отметить, что в приведенном наблюдении отсутствие остаточной опухоли доказано результатами тщательного гистологического исследования удаленного желудка и перигастральных лимфатических узлов.

ЛИТЕРАТУРА

- Gunderson L. L. Gastric cancer — patterns of relapse after surgical resection // *Semin. Radiat. Oncol.* — 2002. — Vol. 12. — P. 150—161.
- Cancer of the stomach. A patient care study by the American College of Surgeons / Wanebo H. J., Kennedy B. J., Chmiel J., Steele G., Winchester D., Osteen R. // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 8, N 5. — P. 583—592.
- Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction / Macdonald J. S., Smalley S. R., Benedetti J., Hundahl S. A., Estes N. C., Stemmermann G. N., Haller D. G., Ajani J. A., Gunderson L. L., Jessup J. M., Martenson J. A. // *New Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 725—730.
- Chemoradiation of resected gastric cancer: A 10-year follow-up of the phase III trial INT0116 (SWOG 9008) / Macdonald J. S., Benedetti J., Smalley S., Haller D., Hundahl S., Jessup J., Ajani J., Gunderson L., Goldman B., Martenson J. // *J. C. O.* — 2009. — Vol. 27, N 15s. — Abs. 4515.
- Ku G. Y., Ilson D. H. Adjuvant Therapy in Esophagogastric Adenocarcinoma: Controversies and Consensus // *Gastrointest. Cancer Res.* — 2012. — Vol. 5. — P. 85—92.
- Randomized controlled trial of adjuvant uracil-tegafur versus surgery alone for serosa-negative, locally advanced gastric cancer / Nakajima T., Kinoshita T., Nashimoto A., Sairenji M., Yamaguchi T., Sakamoto J., Fujiiya T., Inada T., Sasako M., Ohashi Y. // *Br. J. Surg.* — 2007. — Vol. 94, N 12. — P. 1468—1476.
- Five-Year Outcomes of a Randomized Phase III Trial Comparing Adjuvant Chemotherapy With S-1 Versus Surgery Alone in Stage II or III Gastric Cancer / Sasako M., Sakuramoto S., Katai H., Kinoshita T., Nashimoto A., Fujii M., Nakajima T., Ohashi Y. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 4387—4393.

8. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial / Bang Y. J., Kim Y. W., Yang H. K., Chung H. C., Park Y. K., Lee K. H., Lee K. W., Kim Y. H., Noh S. I., Cho J. Y., Mok Y. J., Kim Y. H., Ji J., Yeh T. S., Button P., Sirzén F., Noh S. H. // *Lancet*. — 2012. — Vol. 379, N 9813. — P. 315—321.

9. Treatment of resectable gastric cancer / Dikken J. L., van de Velde C. J., Coit D. G., Shah M. A., Verheij M., Cats A. // *Ther. Adv. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 5, N 1. — P. 49—69.

10. Roth A. D. Treatment of locally advanced gastric cancer. How can the oncologist help the surgeon? // *Proceedings of the 11th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 24—27 June 2009*. — P. 169—173.

11. Fujimoto S. Studies on preoperative cancer chemotherapy. Methods of preoperative intra-arterial infusion by the use of methotrexate or vinblastine // *Cancer*. — 1969. — Vol. 24. — P. 433—441.

12. Fujimoto S. A study of survival in patients with stomach cancer treated by a combination of preoperative intra-arterial infusion therapy and surgery // *Cancer*. — 1976. — Vol. 37. — P. 1648—1653.

13. Leichman L., Pendyala L., Leichman C. G. Definitive and neoadjuvant therapies for esophageal and gastroesophageal junction tumors:

a look back and toward the future // *Semin. Oncol.* — 2003. — Vol. 30, N 11. — P. 11—18.

14. Perioperative chemotherapy in operable gastric cancer and lower oesophageal cancer: Final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) / Cunningham D., Allum W. H., Stening S. P., Thompson J. N., van de Velde C. J., Nicolson M., Scarffe J. H., Lofts F. J., Falk S. J., Iveson T. J., Smith D. B., Langley R. E., Verma M., Weeden S., Chua Y. J. // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — Vol. 23. — Abs. 4001.

15. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus: FNLCC 94012 ACCORD07-FFCD 9703 trial / Boige V., Pignon J., Saint-Aubert B., Lasser P., Conroy T. // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — Vol. 25, N 18s. — Abs. 4510.

16. Surgical outcome after docetaxel-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric cancer / Biffi R., Fazio N., Luca F., Chiappa A., Andreoni B., Zampino M. G., Roth A., Schuller J. C., Fiori G., Orsi F., Bonomo G., Crosta C., Huber O. // *World J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 16, N 7. — P. 868—874.

Поступила 18.02.2013

*Elena Vladimirovna Trusilova¹, Natalia Sergeevna Besova²,
Vera Andreyevna Gorbunova³, Evgeniy Vyacheslavovich Glukhov⁴,
Sergey Nikolayevich Nered⁵, Ivan Socratovich Stilidi⁶,
Soltan Anverovich Melikov⁷, Ilya Borisovich Perfilyev⁸,
Yulia Victorovna Bondarenko⁹*

COMPLETE PATHOLOGICAL RESPONSE OF GASTRIC TUMOR FOLLOWING NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY IN A PATIENT WITH LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER. CASE REPORT

¹ MD, Postgraduate Student, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

² MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

³ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Chemotherapy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁴ MD, Postgraduate Student, Surgical Department of Abdominal Oncology, Thoracoabdominal Division,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁵ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Surgical Department of Abdominal Oncology, Thoracoabdominal Division,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁶ MD, PhD, DSc, Professor, Associate Member of RAMS, Head, Surgical Department of Abdominal Oncology,
Thoracoabdominal Division, Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁷ MD, PhD, Researcher, Surgical Department of Abdominal Oncology, Thoracoabdominal Division,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁸ MD, PhD, Physician, Endoscopy Department, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

⁹ MD, Pathologist, Department of Tumor Pathology, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478)

Address for correspondence: Trusilova Elena Vladimirovna, Chemotherapy Department,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478;
e-mail: tev_86@mail.ru

We are reporting a case of gastric cancer achieving complete pathological response as a result of preoperative chemotherapy. The patient with locally advanced gastric cancer invading serous membrane underwent 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy with docetaxel + oxaliplatin + calcium folinate (Leukovorin) + 5-fluorouracil resulting in marked reduction of the primary tumor and recovery of differentiation of gastric wall layers. After chemotherapy completion the patient underwent radical surgery involving D2 gastrectomy with preservation of the spleen. Pathological study of surgical specimens found complete pathological response of gastric cancer.

Key words: locally advanced gastric cancer, neoadjuvant chemotherapy, complete pathological response.

ДИСКУССИЯ

Надежда Павловна Велижева¹, Мария Вениаминовна Даргык²,
Мария Долорес Лозано Эскаррио³, Влодзимерж Ольшевски⁴,
Татьяна Тихоновна Конгратьева⁵, Алентина Ивановна Павловская⁶,
Семен Венедиктович Петров⁷, Надежда Васильевна Балатенко⁸,
Нина Алексеевна Карасева⁹, Дмитрий Александрович Полежаев¹⁰,
Андрей Альбертович Мещеряков¹¹, Сомасунгарам Субраманиан¹²

НЕОБХОДИМЫЙ МИНИМУМ ДАННЫХ В НАПРАВЛЕНИИ НА МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ И В ЗАКЛЮЧЕНИИ МОРФОЛОГА ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО: РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ КЛИНИЦИСТОВ И ПАТОЛОГОВ (ПАТОЛОГОАНАТОМОВ И ЦИТОПАТОЛОГОВ)

¹ К. м. н., младший научный сотрудник, лаборатория клеточного иммунитета,
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

² Аспирант, кафедра онкологии ФПДО, ГБОУ ВПО «Московский государственный
медико-стоматологический университет Министерства здравоохранения РФ»
(127473, РФ, г. Москва, ул. Десятская, г. 20, стр. 1)

³ Д. м. н., профессор, заведующая, лаборатория цитопатологии, отдел патологии,
Университетская клиника Наварры (31008, Pamplona, España, Avenida Pio XII, 36)

⁴ Д. м. н., профессор, заведующий, отдел патологии, Институт им. Марии Склодовски-Кюри,
Варшавский онкологический центр (02-781, Warszawa, Polska, ul. W. K. Roentgena 5)

⁵ Д. м. н., ведущий научный сотрудник, лаборатория клинической цитологии,
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁶ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека,
НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

⁷ Д. м. н., профессор, руководитель отдела молекулярной патологии,
Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан (420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, г. 29)

⁸ Заведующая, патологоанатомическое отделение, Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан
(420029, РФ, г. Казань, ул. Сибирский Тракт, г. 29)

⁹ К. м. н., доцент, заведующая, онкоторакальное отделение,
Городской клинический онкологический диспансер Санкт-Петербурга
(197022, РФ, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, г. 3/5)

¹⁰ К. м. н., доцент, хирург-онколог, онкоторакальное отделение,
Городской клинический онкологический диспансер Санкт-Петербурга
(197022, РФ, г. Санкт-Петербург, 2-я Березовая аллея, г. 3/5)

¹¹ К. м. н., ведущий научный сотрудник, отделение химиотерапии
и комбинированного лечения злокачественных опухолей, НИИ клинической онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН»
(115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, г. 24)

¹² Директор, Евразийская федерация онкологии и Научно-образовательный центр
«Евразийская онкологическая программа ЕАФО»
(129226, РФ, г. Москва, ул. Сельскохозяйственная, г. 17/2, стр. 4)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24,
НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», лаборатория клеточного иммунитета,
Велижева Надежда Павловна; e-mail: nadezhda.velizheva@gmail.com

Открытие ряда ключевых генов, участвующих в патогенезе рака легкого, привело к разработке и внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов, клиническая эффективность которых подтверждена у пациентов с определенными гистологическими типами немелкоклеточного рака легкого. Ошибочный или неточный морфологический диагноз может либо стать причиной серьезных осложнений в случае применения несоответствующего лекарственного препарата, либо оказаться препятствием для назначения потенциально эффективной терапии, в том числе молекулярно-направленной. В России ввиду позднего выявления рака особую важность приобретает уточняющая морфологическая диагностика на малом биопсийном или цитологическом материале с целенаправленным поиском гистогенетических и органоспецифических признаков опухоли. Евразийская федерация онкологии создала рабочую группу экспертов — патологов и клиницистов, совместными усилиями которых разработана единая форма, содержащая необходимый минимум клинических и морфологических данных и отвечающая современному этапу развития диагностики и терапии рака легкого.

Ключевые слова: рак легкого, уточняющая морфологическая диагностика, единая форма морфологического заключения.

Данная статья является продолжением серии публикаций, представленных в «Вестнике РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» коллективом авторов [1; 2]. В первой статье мы подробно изложили результаты пересмотра готовых цитологических и гистологических препаратов из региональных онкологических центров и диспансеров экспертами проекта «ГистоЛогика» [1]. Во второй статье нами описан поэтапный алгоритм морфологического исследования малого биопсийного и/или цитологического материала при раке легкого (РЛ), включающий иммуногистохимический и генетический анализы [2]. Результаты пересмотра экспертами готовых цитологических и гистологических препаратов, а также анализ состояния морфологической (и особенно цитологической) диагностики в России подтвердили необходимость принятия незамедлительных мер по стандартизации диагностического процесса, а также внедрения мультидисциплинарного подхода к уточняющей диагностике РЛ. В связи с этим авторами разработаны универсальная форма направления на морфологическое исследование (рис. 1) и единая форма морфологического заключения по малому биопсийному/цитологическому материалу (рис. 2), которые мы хотим представить для обсуждения в настоящей статье.

Группа опухолевых поражений легких разнообразна и состоит из первичных опухолей, среди которых 80% приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и его многочисленные типы, и из метастатических поражений легкого. Большинство случаев первичного РЛ диагностируется на поздних стадиях, когда хирургическое лечение невозможно и может проводиться только лекарственная терапия. В таких случаях единственным способом получения материала для морфологической диагностики служат малые биопсии. Ограниченное количество диагностического материала обуславливает необходимость его экономного расходования при максимально быстром морфологическом подтверждении диагноза. В связи с этим необходимо одновременно проводить исследование как гистологических, так и цитологических

образцов, что позволяет сократить число неуточненных вариантов РЛ с 20—30 до 4% [3; 4].

При необходимости морфологическое исследование должно быть дополнено исследованием, направленным на выявление потенциальных мишеней таргетной терапии. В настоящее время установлено множество изменений в многокомпонентной системе передачи сигналов в клетке. Выявлен ряд мутаций, участвующих в патогенезе НМРЛ, особенно при аденокарциномах: это мутации гена *EGFR* [5], повреждения *MET*, *VEGF* и *VEGFR*, мутации *KRAS* [6] и рецепторной тирозинкиназы *erbB-2* (*HER2*), транслокации *EML4-ALK* и *ROS1* [7], изменения активности серин/треониновой протеинкиназы *B-raf*, слияние генов *KIF5B-RET* [8]. В связи с этим принципиально изменился подход как к диагностике, так и к лечению НМРЛ. Особую актуальность приобретают дифференциальная диагностика между аденокарциномой и плоскоклеточным раком и уточнение вариантов аденокарцином в соответствии с международной мультидисциплинарной классификацией IASLC/ATS/ERS [9] с обязательным сохранением диагностического морфологического материала для проведения генетических исследований в целях определения мутаций генов *EGFR*, *BRAF*, *KRAS* и транслокаций *EML4-ALK* [10]. Широкий спектр методов, доступных для поиска молекулярных мишеней [11; 12], по-прежнему требует от морфолога экономного использования материала для постановки максимально развернутого диагноза, уточняющего гистологический тип и вариант опухоли.

При высокой степени дифференцировки опухоли отличить аденокарциному от плоскоклеточного РЛ бывает несложно, но низкодифференцированные карциномы и/или опухоли с низкой степенью дифференцировки клеток часто представляют трудности для трактовки даже опытными специалистами. В подобных случаях рекомендуется использовать дополнительные исследования: окраску на слизь и иммуногистохимические исследования (ИГХИ)/иммуноцитохимические исследования (ИЦХИ) с применением наиболее информативных наборов антител [2; 9; 13]. В данном случае ключевой проблемой также остается малое количество диагностического материала. В связи с этим особую актуальность приобретает целенаправленный поиск гистогенетических и органоспецифических признаков опухоли. Важно подчеркнуть, что первичный морфологический анализ является

НАПРАВЛЕНИЕ

на гистологическое / цитологическое исследование малого биопсийного / цитологического материала при РЛ

Биопсия

первичная / повторная

Первичная биопсия № _____

Отделение _____

История болезни № _____

ФИО пациента _____

Пол _____

Дата рождения ____/____/____

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

Основное заболевание _____

T__N__M__

Осложнения основного заболевания _____

Сопутствующие заболевания _____

КУРЕНИЕ

Никогда не курил(а)

В настоящее время курит число выкуриваемых сигарет/день _____

стаж курения _____ лет

В настоящее время не курит когда бросил(а) _____

число выкуриваемых сигарет/день _____

стаж курения _____ лет

Курит нерегулярно (не более 5 сигарет в неделю)

ЛЕЧЕНИЕ

(с указанием дат и вида проведенного лечения)

Не проводилось

Хирургическое лечение _____

Химиотерапия _____

Лучевая терапия _____

Другое _____

ЭФФЕКТ

Полная регрессия

Прогрессирование

Частичная регрессия

Не оценен

Стабилизация

МЕСТО ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗЦОВ ДЛЯ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Правое легкое

Левое легкое

Правая верхняя доля

Левая верхняя доля

Правая средняя доля

Левая нижняя доля

Правая нижняя доля

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА

ТИП БИОПСИЙНОГО МАТЕРИАЛА

(при морфологическом исследовании малого биопсийного материала необходимо параллельно выполнять как гистологическое, так и цитологическое исследование с целью сведения к минимуму числа неуточненных / ошибочных диагнозов; может быть отмечено более одного пункта)

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ОБРАЗЦОВ	Цитология	Гистология
Эндобронхиальная биопсия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Трансbronхиальная биопсия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Трансторакальная пункционная биопсия	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Биопсия лимфатического узла	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите область _____		
Трансbronхиальная или эндоскопическая игольная аспирация	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите область _____		
Трансторакальная тонкоигольная аспирационная биопсия легкого	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите область _____		
Эндоскопическая тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите область _____		
Эндоскопическая трансbronхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем УЗИ	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите область _____		
Биопсия плевры	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Укажите область _____		
Другие области	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Уточните _____		
Плевральная жидкость	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Другое	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Уточните _____		

ДОПОЛНИТЕЛЬНОЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

- | | |
|--------------------------------------|------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> <i>EGFR</i> | <input type="checkbox"/> <i>EML4-ALK</i> |
| <input type="checkbox"/> <i>KRAS</i> | <input type="checkbox"/> <i>ROS1</i> |
| <input type="checkbox"/> Другое | Уточните _____ |

ОПИСАНИЕ МАКРОПРЕПАРАТА, КОЛИЧЕСТВО И МАРКИРОВКА ОБРАЗЦОВ

Дата направления материала ____/____/____

ФИО врача

Подпись

Рисунок 1

Универсальная форма направления на морфологическое исследование малого биопсийного/цитологического материала при РЛ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

гистологического / цитологического исследования малого биопсийного / цитологического материала при РЛ

Номер анализа _____

Дата анализа ___/___/_____

СОХРАННОСТЬ ПРЕПАРАТОВ

Цитологические

Гистологические

- | | | |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|
| Не повреждены | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Повреждены | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Невозможно оценить | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

КОЛИЧЕСТВО ПРЕПАРАТОВ

Гистологических _____

Цитологических _____

ОПИСАНИЕ МАКРОПРЕПАРАТА

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Только световая микроскопия
- Световая микроскопия, окраска на слизь (PAS / по Крейбергу) или ИГХИ / ИЦХИ
- | | | | |
|----------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> TTF-1 | <input type="checkbox"/> Напсин А | <input type="checkbox"/> p63 | <input type="checkbox"/> p40 |
| <input type="checkbox"/> CK5/6 | <input type="checkbox"/> CD56 | <input type="checkbox"/> Ki67 | |
| <input type="checkbox"/> Хромогранин А | <input type="checkbox"/> Синаптофизин | <input type="checkbox"/> Окраска на слизь | |

Другие маркеры _____

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ ТИП И ВАРИАНТ

- Аденокарцинома**
По возможности уточните вариант _____
- Плоскоклеточный рак**
По возможности уточните вариант _____
- Немелкоклеточный рак, низкодифференцированный**
- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Немелкоклеточный рак, вероятнее всего, аденокарцинома | <input type="checkbox"/> Немелкоклеточный рак, вероятнее всего, плоскоклеточный рак |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
- Немелкоклеточный рак, БДУ**
- Рак со светооптическими признаками нейроэндокринной дифференцировки**
- | | |
|----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Типичный карциноид | <input type="checkbox"/> Нейроэндокринный рак, мелкоклеточный |
| <input type="checkbox"/> Атипичный карциноид | <input type="checkbox"/> Нейроэндокринный рак, крупноклеточный |

Немелкоклеточный рак с саркоматоидными признаками

Вероятнее всего, аденокарцинома

Вероятнее всего, плоскоклеточный рак

Смешанный подтип

Уточните _____

Другие опухоли

Уточните _____

СТЕПЕНЬ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Не установлена

Низкодифференцированная опухоль (G3)

Не может быть оценена (GX)

Недифференцированная опухоль (G4)

Высокодифференцированная опухоль (G1)

Другое (укажите): _____

Умереннодифференцированная опухоль (G2)

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(выберите все, которые проводились)

Результаты анализа мутации гена *KRAS*

Уточните метод _____

Результаты анализа мутации гена *EGFR*

Уточните метод _____

Результаты исследования транслокации *EML4-ALK*

Уточните метод _____

Другое (уточните)

Уточните метод _____

Комментарии

ОПИСАНИЕ МИКРОПРЕПАРАТА

ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ / ЦИТОЛОГИЧЕСКОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патологоанатом / цитопатолог

Подпись

Дата ____/____/____

Рисунок 2

Рекомендуемая форма морфологического заключения исследования малого биопсийного/цитологического материала при РЛ

базовым и необходим для экономной и быстрой диагностики НМРЛ на малом материале, а также для формирования дополнительной диагностической стратегии поиска молекулярных мишеней с целью индивидуализации тактики лечения больных [14].

Вместе с тем необходимо помнить, что ошибочный или неточный морфологический диагноз может оказаться причиной тяжелых осложнений (в случае применения несоответствующего лечения) [15] или препятствием для назначения потенциально эффективной лекарственной терапии, в том числе молекулярно-направленной. Во избежание ошибочной трактовки результатов обычного микроскопического исследования, а также в целях повышения точности морфологической диагностики важно следовать единой комплексной стратегии диагностики, сочетающей оценку результатов клинического, рентгенологического, морфологического и генетического исследований. Для того чтобы включить в окончательное морфологическое заключение все требуемые данные, следует обеспечить тесное сотрудничество между морфологами (патологоанатомами и цитопатологами) и лечащим врачом. Несмотря на то что основой для морфологического заключения по РЛ в настоящее время служит классификация ВОЗ, а для уточнения вариантов аденокарцином рекомендована новая классификация IASLC/ATS/ERS, в отечественной практике отсутствует общепринятый необходимый минимум данных, составляющих описание гистологического и цитологического материала и содержащихся в едином морфологическом заключении.

Для определения минимальной необходимой информации, морфологических характеристик и дополнительных параметров, которые должны входить в единое морфологическое заключение и могут быть использованы в клинической практике, Евразийской федерацией онкологии создана рабочая группа патологов и клиницистов — экспертов в области диагностики РЛ. В рабочую группу вошли 6 ведущих российских экспертов (3 патологоанатома, один цитопатолог, 2 клинициста) и 2 эксперта из Восточной и Западной Европы (один патологоанатом и один цитопатолог). Каждому участнику предложили подготовить вопросы, которые особенно часто возникают у патолога к клиническим онкологам, направляющим материал на морфологическое исследование, а также перечень морфологических характеристик опухоли, которые необходимо указывать в итоговом заключении гистологического/цитологического исследования малого биопсийного и цитологического материала опухоли легкого.

В связи с необходимостью точной классификации РЛ и, в частности, дифференциальной диагностики аденокарциномы и плоскоклеточного рака ранее экспертами был представлен алгоритм морфологической диагностики по малому биопсийному и цитологическому материалу с применением при необходимости дополнительных исследований: гистохимического (окраска на слизь), ИГХИ и молекулярно-генетического [2]. Данная схема морфологической диагностики с пошаговым алгоритмом действий основывается на современной классификации РЛ с уточнением его основных гистологических типов и вариантов (табл.). В процессе разработки единой формы морфологического заключения эксперты рабочей груп-

пы сочли необходимым учитывать не только морфологические характеристики опухоли, но и клиническую картину, статус курения, рентгенологическую картину и способ получения диагностического материала.

Разработанные экспертами рабочей группы формы: форма направления на морфологическое исследование (см. рис. 1) и единая форма морфологического заключения (см. рис. 2) — представляют собой документы, в которых указан необходимый минимум данных для универсального направления клинициста и заключения морфолога (патологоанатома и цитопатолога) при исследовании малого биопсийного и цитологического материала у больных РЛ. Представленные формы носят рекомендательный характер. Однако следует заметить, что внедрение стандартизованного подхода к морфологическому анализу злокачественных опухолей легкого является базовым этапом на пути создания надежной платформы для выработки индивидуальной тактики лечения больных НМРЛ. Поэтому для различных гистологических типов и вариантов важно формулировать четкие критерии оценки, которые станут основой для выбора дополнительных генетических исследований. Мы надеемся, что представленные формы: направление на морфологическое исследование и морфологическое заключение — будут полезны для интерпретации как обычного морфологического анализа, так и результатов гисто-/ИГХИ, применение которых необходимо при установлении максимально точного диагноза. Результатом использования универсальных форм, как ожидается, станет накопление стандартизованных морфологических данных о различных гистологических типах РЛ в Российской Федерации. В то же время разработанные экспертами рабочей группы формы, вероятно, помогут в уточнении гистологических вариантов аденокарцином и в их распознавании патологами. Постепенно это должно привести к повышению качества и точности диагностики РЛ, а также к созданию морфогенетической базы данных, которая станет основой для выбора индивидуальной тактики лечения и определения прогностических и предиктивных факторов у больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Морфологическая диагностика в распределении гистологических типов и вариантов рака легкого: анализ данных в рамках проекта «ГистоЛогика» / Павловская А. И., Кондратьева Т. Т., Петров С. В., Аксель Е. М., Балатенко Н. В., Беляев А. М., Болотина Л. В., Борисов В. И., Велижева Н. П., Горбунова В. А., Дардык М. В., Дворниченко В. В., Карасева Н. А., Кирсанов В. Н., Манихас Г. М., Махсон А. Н., Полежаев Д. А., Полоцкий Б. Е., Сдвижков А. М., Тюкалов Ю. И., Хасанов Р. Ш., Чойнзонов Е. Л., Лозано Эскаррио М. Д., Ольшевски В., Субраманиан С. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2011. — Т. 21, № 4. — С. 97—105.
2. Современные принципы морфологической диагностики немелкоклеточного рака легкого на малом биопсийном и цитологическом материале / Павловская А. И., Кондратьева Т. Т., Велижева Н. П., Петров С. В., Балатенко Н. В., Субраманиан С. // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2012. — Т. 23, № 1. — С. 62—68.
3. Optimal immunohistochemical markers for distinguishing lung adenocarcinomas from squamous cell carcinomas in small tumor samples / Terry J., Leung S., Laskin J., Leslie K. O., Gown A. M., Ionescu D. N. // Am. J. Surg. Pathol. — 2010. — Vol. 34, N 12. — P. 1805—1811.
4. Subtyping of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): a comparison of cytology and small biopsy specimens / Sigel C. S., Moreira A. L., Travis W. D., Zakowski M. F., Thornton R. H., Riely G. J., Rekhtman N. //

Таблица

Краткая характеристика основных типов и вариантов рака легкого

Гистологический тип	Описание
Аденокарцинома	В представленном препарате четко определяются участки с папиллярными, ацинарными, микропапиллярными структурами или стелющимся (лепидик-) характером роста
Плоскоклеточный рак	В представленном материале четко определяются признаки эпидермоидной дифференцировки: межклеточные соединения по типу «мостиков» и/или признаки ороговения в цитоплазме и/или формирование роговых жемчужин
Немелкоклеточный рак, низкодифференцированный	Для уточнения гистологического типа может быть использована окраска на слизь и/или ИГХИ и ИЦХИ с окрашиванием как минимум на TTF-1, напсин А, СК5/6, p63, p40
Немелкоклеточный рак, вероятнее всего, аденокарцинома	Отчетливых структурных признаков аденокарциномы не определяется, но аденогенная дифференцировка опухоли может быть подтверждена окраской на слизь, ядерной экспрессией TTF-1, окрашиванием на напсин А и морфологией опухолевых клеток
Немелкоклеточный рак, вероятнее всего, плоскоклеточный рак	Отчетливые признаки плоскоклеточного рака не определяются, но плоскоклеточная дифференцировка опухоли может быть подтверждена окраской на p63 или p40 и/или СК5/6
Рак с признаками нейроэндокринной дифференцировки	Морфологические признаки нейроэндокринной дифференцировки. Гистогенез может быть подтвержден дополнительными ИГХИ / ИЦХИ с окраской на синаптофизин, хромогранин А, CD56, Mib-1/Ki67
Типичный карциноид	Морфологические признаки высокодифференцированных нейроэндокринных карцином, положительное окрашивание на синаптофизин, хромогранин А, CD56; индекс Ki67 ≤ 5%
Атипичный карциноид	Морфологические признаки высокодифференцированных нейроэндокринных карцином, положительное окрашивание на синаптофизин, хромогранин А, CD56; индекс Ki67 соответствует 5—20%
Нейроэндокринный рак, мелкоклеточный	Морфологические признаки мелкоклеточного рака, положительное окрашивание на синаптофизин, хромогранин А, CD56; высокий индекс Ki67 (> 50%)
Нейроэндокринный рак, крупноклеточный	Отмечается низкая степень дифференцировки опухоли. Нейроэндокринная дифференцировка опухоли требует подтверждения дополнительными ИГХИ / ИЦХИ окрашиванием на синаптофизин, хромогранин А, CD56; высокий индекс Ki67 (> 70%)
Немелкоклеточный рак с саркоматоидными признаками	Морфологические признаки ядерного плеоморфизма, наличие гигантских опухолевых клеток или клеток с веретенчатой морфологией
Вероятнее всего, аденокарцинома	При наличии светооптических признаков железистой дифференцировки и/или при положительном окрашивании на слизь, TTF-1 или напсин А
Вероятнее всего, плоскоклеточный рак	При наличии светооптических признаков плоскоклеточной дифференцировки и/или при положительном окрашивании на СК5/6, p63, p40

J. Thorac. Oncol. — 2011. — Vol. 6. — P. 1849—1856.

5. EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations / Thunnissen E., Bubendorf L., Dietel M., Elmberger G., Kerr K., Lopez-Rios F., Moch H., Olszewski W., Pauwels P., Penault-Llorca F., Rossi G. // Virchows Arch. — 2012. — Vol. 461. — P. 245—257.

6. Gaughan E. M., Costa D. B. Genotype-driven therapies for non-small cell lung cancer: focus on EGFR, KRAS and ALK gene abnormalities // Ther. Adv. Med. Oncol. — 2011. — Vol. 3. — P. 113—125.

7. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer / Takeuchi K., Soda M., Togashi Y., Suzuki R., Sakata S., Hatano S., Asaka R., Hamanaka W., Ninomiya H., Uehara H., Lim Choi Y., Satoh Y., Okumura S., Nakagawa K., Mano H., Ishikawa Y. // Nat. Med. — 2012. — Vol. 18. — P. 378—381.

8. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma / Kohno T., Ichikawa H., Totoki Y., Yasuda K., Hiramoto M., Nammo T., Sakamoto H., Tsuta K., Furuta K., Shimada Y., Iwakawa R., Ogiwara H., Oike T., Enari M., Schetter A. J., Okayama H., Haugen A., Skaug V., Chiku S., Yamanaka I., Arai Y., Watanabe S. I., Sekine I., Ogawa S., Harris C. C., Tsuda H., Yoshida T., Yokota J., Shibata T. // Nat. Med. — 2012. — Vol. 18. — P. 375—377.

9. International Association for the Study of Lung Cancer / American Thoracic Society / European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma // J. Thorac. Oncol. — 2011. — Vol. 6, N 2. — P. 244—285.

10. Leora H., William P. EML4-ALK: Honing In on a New Target in Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Onc. — 2009. — Vol. 27, N 26. — P. 4247—4253.

11. Moreira A. L., Hasanovic A. Molecular Characterization by Immunocytochemistry of Lung Adenocarcinoma on Cytology Specimens // *Acta Cytologica*. — 2012. — Vol. 56. — P. 603—610.
12. Savic S., Bubendorf L. Role of Fluorescence in situ Hybridization in Lung Cancer Cytology // *Acta Cytologica*. — 2012. — Vol. 56. — P. 611—621.
13. Nobre A. R., Albergaria A., Schmitt F. p40: A p63 Isoform Useful for Lung Cancer Diagnosis — A Review of the Physiological and Pathological Role of p63 // *Acta Cytologica*. — 2013. — Vol. 57. — P. 1—8.
14. Role of Cytology in the Management of Non-Small-Cell Lung

Cancer / Fischer A. H., Edmund S., Lydia P., Kurian E. M., Rodolfo L., Moriarty A. T., Renshaw A. A., Zakowski M. F., Young N. A. // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — Vol. 29. — P. 1—2.

15. Zakowski M. F., Bibbo M. Lung Carcinoma in the Era of Personalized Medicine: The Role of Cytology // *Acta Cytologica*. — 2012. — Vol. 56. — P. 587—589.

Поступила 08.05.2013

*Nadezhda Pavlovna Velizheva¹, Maria Veniaminovna Dardyk²,
Maria Dolores Lozano Escario³, Wlodzimers Olszewski⁴,
Tatiana Tikhonovna Kondratieva⁵, Alentina Ivanovna Pavlovskaya⁶,
Semen Venediktovich Petrov⁷, Nadezhda Vasilievna Balatenko⁸,
Nina Alekseevna Karaseva⁹, Dmitriy Aleksandrovich Polezhaev¹⁰,
Andrey Albertovich Mescheriakov¹¹, Somasundaram Subramanian¹²*

MINIMUM DATA IN PATHOLOGY REQUEST FORM AND REPORT IN LUNG CANCER DIAGNOSTICS: RECOMMENDATIONS FOR CLINICIANS AND PATHOLOGISTS (HISTOPATHOLOGISTS & CYTOPATHOLOGISTS)

¹ MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Cell Immunity, Research Institute
of Experimental Diagnostics and Tumor Therapy, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

² MD, PhD Scholar, Postgraduate Department of Oncology, Moscow State University of Medicine
and Dentistry (20, bld. 1, Delegatskaya st., Moscow, 127473, RF)

³ MD, PhD, Professor, Head of Cytopathology Section, Department of Pathology,
Navarra University Clinic (31008, Pamplona, España, Avenida Pio XII, 36)

⁴ MD, PhD, DSc, Professor, Chairman, Department of Pathology, M. Skladowska – Curie Memorial
Cancer Center and Institute of Oncology (02-781, Warszawa, Polska, ul. W. K. Roentgena 5)

⁵ MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Clinical Cytology Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁶ MD, PhD, Leading Researcher, Human Tumor Pathologic Anatomy Department, Clinical Oncology Research Institute,
FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

⁷ MD, PhD, DSc, Professor, Head, Molecular Pathology Unit, Tatarstan Republic Clinical
Cancer Dispensary (29, Sibirskiy Trakt st., Kazan, 420029, RF)

⁸ MD, Head, Pathologic Anatomy Department, Tatarstan Republic Clinical
Cancer Dispensary (29, Sibirskiy Trakt st., Kazan, 420029, RF)

⁹ MD, PhD, Associate Professor, Chair, Thoracic Oncology Department, St. Petersburg City Clinical
Cancer Dispensary (3/5, 2nd Berezovaya alleya, St. Petersburg, 197022, RF)

¹⁰ MD, PhD, Associate Professor, Thoracic Oncology Department, St. Petersburg City Clinical
Cancer Dispensary (3/5, 2nd Berezovaya alleya, St. Petersburg, 197022, RF)

¹¹ MD, PhD, Leading Researcher, Department of Medical Oncology and Tumors' Combined Treatment,
Clinical Oncology Research Institute, FSBI N. N. Blokhin RCRC RAMS
(24, Kashirskoe sh., Moscow, 115478, RF)

¹² MD, Director, Eurasian Federation of Oncology
(17/2, bld. 4, Selskokhoziaystvennaya str., Moscow, 129226, RF)

Discovery of specific molecular alterations that are involved in the pathophysiologic mechanisms of lung carcinoma resulted in the development of new-targeted drugs, which are effective in patients with specific histological types of non-small cell lung carcinoma (NSCLC). False or inaccurate morphological diagnosis can lead to the prescription of ineffective therapy (including targeted) or can cause serious side effects in case of the incorrect drug usage. Considering that a vast majority of lung cancers are diagnosed in advanced clinical stages, pathologic diagnostics based on small biopsy material or cytologic samples is highly important thereby being minimally invasive in inoperable patients. Eurasian Federation of Oncology gathered a working group of experts, consisting of pathologists and clinicians, which has developed a unified pathology request form, containing the very minimum essential information a pathologist needs from a clinician, and a unified template for pathology reporting of lung cancer that complies with the present understanding of lung cancer diagnostics and treatment.

Key words: lung cancer, verifying pathologic diagnostics, unified pathology request form, unified pathology report template.

ЮБИЛЕИ

ПРОФЕССОР Б. П. АХМЕДОВ (к 80-летию со дня рождения)

26 июня 2013 г. исполняется 80 лет выдающемуся ученому, основоположнику таджикской школы онкологов, заслуженному деятелю науки Республики Таджикистан профессору Бахтиеру Почомировичу Ахмедову.

Б. П. Ахмедов родился в 1933 г. в г. Худжанде. В 1950 г. он поступил на лечебный факультет Таджикского государственного медицинского института и на 3-м курсе твердо выбрал свою будущую специальность. В 1956 г. Б. П. Ахмедов был распределен в Ленинабадский (ныне Худжандский) областной онкологический диспансер. В 1957 г., через год работы, его назначили главным врачом этого диспансера. Через 2 года необычайная целеустремленность, огромная трудоспособность и склонность молодого врача к научному анализу были положительно оценены руководством Министерства здравоохранения, которое рекомендовало его в целевую аспирантуру.

С 1960 по 1963 г. Б. П. Ахмедов — аспирант Института экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР. Под руководством академика Н. Н. Блохина в 1964 г. он защитил кандидатскую диссертацию на тему «Гастрэктомия с эзофагодуденоанастомозом при раке желудка».

После окончания аспирантуры академик Н. Н. Блохин предложил Бахтиеру Почомировичу работу в Москве, но он возвратился в Таджикистан. Его направили в г. Душанбе в Республиканский клинический онкологический диспансер заведовать хирургическим отделением. В сентябре 1965 г. Б. П. Ахмедов избран заведующим кафедрой онкологии Таджикского государственного медицинского института им. Абуали Ибн Сино.

С 1965 по 1993 г. Б. П. Ахмедов — главный онколог Министерства здравоохранения Республики Таджикистан, председатель Научного общества онкологов республики, реорганизованного им в 1992 г. в Противораковую ассоциацию Республики Таджикистан, член правления Всесоюзного общества онкологов, заместитель председателя Объединенного научного общества хирургов.

С 1970 по 1973 г. Б. П. Ахмедов командирован в Москву в Онкологический научный центр АМН СССР для выполнения докторской диссертации. В июне 1976 г.



под руководством академика Н. Н. Трапезникова Б. П. Ахмедов успешно защитил докторскую диссертацию «Метастатические опухоли костей (клиника, диагностика и лечение)», а в 1977 г. получил звание профессора.

С 1973 г. по поручению Минздрава Таджикистана и ректората Таджикского медицинского института Б. П. Ахмедов организовал новую кафедру онкологии и успешно возглавлял ее в течение 20 лет. В 1993 г. Б. П. Ахмедов переехал в г. Худжанд, где организовал кафедру общей хирургии на медицинском факультете Государственного университета г. Худжанда, а в сентябре 1995 г. — и кафедру онкологии, лучевых методов диагностики и лучевой терапии. В 2006 г. профессор Б. П. Ахмедов

был назначен на должность директора Согдийского областного онкологического центра и стал главным внештатным онкологом Согдийской области.

Профессор Б. П. Ахмедов включен в число 10 ведущих ученых-медиков XX века Таджикистана. Он удостоен почетного звания «Заслуженный деятель науки Республики Таджикистан», награжден значком «Отличнику здравоохранения» (СССР), Золотой медалью РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, избран членом ряда научных обществ и академий зарубежных стран, награжден грамотами и почетными дипломами.

Б. П. Ахмедов является автором более 400 печатных научных работ, 10 учебников и учебных пособий, 11 монографий, 3 изобретений и 27 рационализаторских предложений, посвященных различным аспектам клинической онкологии. Под руководством Б. П. Ахмедова защищены 2 докторские и 15 кандидатских диссертаций.

Вклад Б. П. Ахмедова в развитие научной и практической онкохирургии получил признание не только в нашей стране, но и за рубежом. Прочная дружба связывает профессора Б. П. Ахмедова с онкологами и хирургами России и других республик СНГ.

Друзья и коллеги поздравляют Бахтиера Почомировича с 80-летием и желают ему доброго здоровья и дальнейшей многолетней плодотворной деятельности.

*Коллектив ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН
Друзья, коллеги, ученики*

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

Журнал «Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН» 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 дискете или CD и распечатана в 2 экземплярах. В основном файле должны содержаться текст статьи, таблицы, подписи и надписи к рисункам, список литературы. Кроме того, на дискете или CD 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 должен 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.

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, помечать 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, увеличения, 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 ссылки 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), год и страницы, например:

Кэйп 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.

Cain J. Principles of patient care // Novak's Gynecology / Berek J., Adashi E., Hillard P. (eds.). — 12th ed. — Baltimore: Williams & Wilkins, 1996. — P. 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 на 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 апр. 1994 г. — С. 34—36.

Bailees M. D. The professional-client relationship // Proceedings of 17th International Cancer Congress, Rio de 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 РАМН».
Телефон редакции: +7-499-324-5537. E-mail: vestnikronc@mail.ru