

# ВЕСТНИК

**РОНЦ им. Н. Н. Блохина**

---

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

---

**3**

**TOM 26  
2015**



# ВЕСТНИК

## РОНЦ им. Н.Н. Блохина

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

**Том 26, № 3-2015**  
**Август–октябрь, 2015**

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

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

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

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере  
связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
Свидетельство ПИ № ФС77-51914 29.11.2012  
Подписной индекс в каталоге агентства «Роспечать» 46782  
Цена договорная  
Координаторы ИГ РОНЦ: Е.Г. Турнянская, Б.Б. Крюков (макет)  
Адрес редакции: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24  
Тел.: +7-499-324-5537 e-mail: [ronc@list.ru](mailto:ronc@list.ru)  
Подписано в печать 15.07.2015. Формат 60 × 90/6. Усл. печ. л. 5.75  
Тираж 1000 экз.  
Принт и постпринт Печатный центр "Удача"  
115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23  
© ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, 2015  
При перепечатке материалов ссылка на  
«Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ обязательна

# JOURNAL

## of N.N. Blokhin RCRC

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

**Volume 26, № 3-2015**  
**August–october, 2015**

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

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

Editorial Board:  
V.Y. Selchuk, MD, PhD, DSc, Professor (Deputy Editor-in-Chief)  
K.A. Baryshnikov, MD, PhD (Executive Editor)  
M.D. Aliev, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Professor  
A.Y. Baryshnikov, MD, PhD, DSc, Professor  
L.V. Demidov, MD, PhD, DSc, Professor  
B. I. Dolgushin, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor  
A.I. Karseladze, MD, PhD, DSc, Professor  
B.P. Kopnin, MD, PhD, DSc, Professor  
M.A. Krasilnikov, MD, PhD, DSc, Professor  
V.V. Kuznetsov, MD, PhD, DSc, Professor  
V.P. Letyagin, MD, PhD, DSc, Professor  
V.B. Matveev, MD, PhD, DSc, Professor  
A.M. Mudunov, MD, PhD, DSc,  
E.R. Musaev, MD, PhD, DSc,  
M.I. Nechushkin, MD, PhD, DSc, Professor  
A.V. Petrovskiy, MD, PhD  
B.K. Poddubniy, MD, PhD, DSc, Professor  
V.G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Academician RAS, Professor  
A.O. Rasulov, MD, PhD, DSc, Professor  
I.S. Stilidi, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor  
Y.V. Shishkin, MD, PhD, DSc, Professor  
S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor  
N.N. Tupitsyn, MD, PhD, DSc, Professor  
E.G. Turnyanskaya, MD, PhD  
D.G. Zaridze, MD, PhD, DSc, Associate Member of RAS, Professor  
I.B. Zborovskaya, MSc, PhD

The journal is registered with the Russian Federal Service for Supervision  
in the Spheres of Telecommunications, Information Technologies and Mass  
Communication. License ПИ N ФС77-51914 29.11.2012  
Subscription index in catalogue of Rospechat Agency 46782  
Price as per contract  
Coordinators: E.G. Turnyanskaya, B.B. Krukov (design)  
Address of the Editorial Office: 24, Kashirskoye sh., Moscow, RF, 115478.  
Tel.: +7-499-324-5537 e-mail: [ronc@list.ru](mailto:ronc@list.ru)  
Permitted for print 15.07.2015. Format 60 × 90/6. Bulk 5.75 printed sheets.  
Circulation 1000 copies.  
Print and postprint Polygraphcenter "Luck"  
115478 RF, Moscow, Kashirskoye sh. 23,  
© N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RM of H, 2015  
No reproduction is permitted without reference to the Journal of N.N. Blokhin  
Russian Cancer Research Center RM of H

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Казанцев А.П.</i> <b>НЕЙРОБЛАСТОМА.</b> <b>СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТАДИРОВАНИИ И ПРОГНОЗЕ</b> .....	3
<i>Казанцев А.П.</i> <b>ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОБЛАСТОМЫ 4S СТАДИИ</b> .....	23

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Савостикова М.В., Фурминская Е.Ю.</i> <b>ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ</b> ....	29
<i>Туркин И.Н., Ибраев М.А., Давыдов М.М., Перфильев И.Б.</i> <b>ВОЗМОЖНОСТИ АБДОМИНО-МЕДИАСТИНАЛЬНОГО ДОСТУПА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИРКУЛЯРНОГО СТЕПЛЕРА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ВЫСОКИМ ПЕРЕХОДОМ НА ПИЩЕВОД</b> .....	39
<i>Мелкова К.Н., Петрова Г.Д., Чернявская Т.З.</i> <b>ЗАГОТОВКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА</b> .....	51
<i>Маркова А.С., Матвеев В.Б.</i> <b>ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАБАЗИТАКСЕЛА И АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ</b> .....	57

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Карселадзе А.И.</i> <b>ОСОБЕННОСТИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ РАКОМ</b> .....	61
<i>Хоченков Д.А., Сапрыкина Н.С., Барышников М.А., Полозкова С.А., Горбунова В.А., Барышников А.Ю.</i> <b>НОВЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АРАНОЗЫ – БЛОКАДА НЕОАНГИОГЕНЕЗА</b> .....	71
<i>Стрижевская А.М., Головня Е.Г., Лебедева А.В., Кулешова И.С., Дзампаев А.З., Байкова В.Н.</i> <b>ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ И БИОКИНЕТИКА МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЕГО В ВЫСОКИХ ДОЗАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ У ДЕТЕЙ</b> .....	77

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<i>Казанцев А.П., Хижников А.В., Керимов П.А., Рубанский М.А., Рубанская М.В., Капкова О.А., Рыбакова Д.В., Нечушкина И.В., Бойченко Е.И., Романцова О.М.</i> <b>I. СИНХРОННЫЕ ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ</b> .....	85
<i>Казанцев А.П., Хижников А.В., Матинян Н.В., Давыдов М.И.</i> <b>II. ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМА ПРАВОГО ГЕМИТОРАКСА У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ</b> .....	88
Правила приема статей.....	50; 76; 84
Список принятых сокращений.....	92
Памяти А.А. Клименкова .....	94

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616-006.487-037

Казанцев А.П.

### НЕЙРОБЛАСТОМА.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТАДИРОВАНИИ И ПРОГНОЗЕ

Казанцев Анатолий Петрович к.м.н. заведующий хирургическим отделением опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес для переписки:** 115478 РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24 ФГБНУ НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Казанцев Анатолий Петрович, [onc oanat@mail.ru](mailto:onc oanat@mail.ru)

#### Резюме

В статье представлены данные о стадировании нейробластом, влиянии таких факторов как возраст, ответ на терапию, гистологических и молекулярно-генетических факторов, хромосомных аномалий на прогноз заболевания. Описаны методы диагностики и стадирования первичной нейробластомы. Показаны современные взгляды на лечение нейробластом группы низкого, промежуточного и высокого риска. Продемонстрированы результаты собственного опыта лечения пациентов с нейробластомой высокой группы риска.

**Ключевые слова:** нейробластома, факторы риска.

Kazantsev A.P.

### NEUROBLASTOMA

### MODERN CONCEPTIONS OF STAGING AND PROGNOSIS

#### Summary

The article presents data on neuroblastomas staging, the impact of such factors as age, response to therapy, histological and molecular - genetic factors, chromosomal abnormalities on disease prognosis. Diagnostics methods and the staging of primary neuroblastomas are described. The article reviews modern aspects of treatment of neuroblastomas of the low, intermediate and high-risk groups. Our own experience in treating patients with the high-risk neuroblastoma is shared.

**Key words:** neuroblastoma, risk factors

Нейробластома – самая распространенная экстракраниальная солидная опухоль, встречающаяся в практике детского онколога, заболеваемость которой составляет около 10 на 1 миллион детского населения (до 15 лет), что составляет около 8% от всех злокачественных новообразований у детей [1]. Около 37% всех нейробластом диагностируют у детей до 1 года и около 90% у детей до 5 лет. При этом средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составляет 19-22 мес [2; 3]. В большинстве случаев опухоль локализуется в забрюшинном пространстве, преимущественно – в надпочечниках, реже – в средостении и на шее. Согласно обобщенным эпидемическим данным у 32% детей нейробластома выявляется в надпочечнике, у 28 % – в паравертебральном забрюшинном пространстве, у 15% – в заднем средостении, у 5,6% – в тазовой области и у 2 % на шее [3–6]. В 17% случаев речь идет о нейробластомах с неустановленной первичной локализацией, но уже имеющих отдаленные метастазы.

Нейробластома имеет тенденцию к метастазированию в определенные зоны, такие как кости, костный мозг, лимфатические узлы. Редко отсева опухо-

ли встречаются в коже и печени; как исключение, поражается головной мозг. Нейробластомы раннего детского возраста (в возрасте до 1 года) обладают удивительной способностью, а именно, способностью к спонтанному созреванию в ганглионевромы [7]. Интересно, что нейробластома нередко случайно, при микроскопическом исследовании, обнаруживается у маленьких детей, погибших от неопухольевых заболеваний. Более того, популяционные исследования свидетельствуют о том, что случаев спонтанных регрессий/созреваний этой удивительной опухоли у маленьких детей не меньше, чем частота, с которой развивается клинически диагностируемая нейробластома [8–11]. Феномен спонтанного созревания отмечен не только у пациентов с локализованными формами, но и с распространенной 4S стадией [12]. Необходимыми условиями являются триплоидия ДНК, отсутствие амплификации N-Мус, делеции 1p36, экспрессии теломеразы *Haras* и рецептора нейротрофина *TrkA* [13–16]. Так, в исследованиях COG спонтанная регрессия нейробластомы наблюдалась у 67 из 83 (81%) пациентов младше 6 мес с локализованными опухолями [17]. Сходные данные получены немецкими исследо-

вателями, наблюдавшими спонтанную регрессию или отсутствие прогрессирования у половины из 93 пациентов младше 12 месяцев с 1; 2 и 3 стадиями нейробластомы без амплификации N-Мус [18].

Несмотря на существенные успехи в лечении детей с этим заболеванием в последние 3 десятилетия, все еще имеется много проблем, особенно при наличии отдаленных метастазов у детей старше 1 года. Последние, уже при установлении первичного диагноза, встречаются в 50-65% случаев. Улучшение результатов лечения достигнуто в первую очередь за счет стратификации пациентов по группам риска в зависимости от генетических и биологических факторов, а также широкого внедрения в клиническую практику риск-адаптированного адекватного хирургического вмешательства, различных методов лучевой терапии лекарственного лечения, включающего высокодозную химиотерапию, таргетные препараты, биотерапию и иммунотерапию. Однако совершенствование методов диагностики и лечения нейробластомы у детей до настоящего времени остается одной из важнейших задач современной онкопедиатрии. С 1975 по 2010 гг. 5-летняя ОВ детей с нейробластомой возросла с 86 до 95 % и с 34 до 68 % среди пациентов в возрасте до 1 года и старше 1 года соответственно [19]. Если принять во внимание всех больных нейробластомой, то за последние 30 лет 5-летняя ОВ увеличилась с 52 до 74 % [20]. Однако увеличение выживаемости достигнуто в основном за счет пациентов низкой и средней групп риска, тогда как среди пациентов высокой группы риска (50-60% от всех больных нейробластомой) сохраняется чрезвычайно высокий процент рецидивов. Согласно данным INRG средний безрецидивный интервал в этой группе составляет 13,2 мес., а 73% пациентов находятся в возрасте старше 18 мес. Таким образом, 5-летняя ОВ в группе высокого риска составляет всего около 20 %, а 11-летняя не превышает 15 %, несмотря на использование максимально агрессивных подходов к их лечению [1; 21].

К сожалению, несмотря на предпринимаемые усилия, данных о том, кто из детей предрасположен к развитию нейробластомы, крайне мало. Не обнаружено никакой прямой связи с экспозицией родителей ребенка к вредным агентам. Обнаруженная делеция локусов 1p36 и 11q14-23 обнаруживается как в случае наследственной (не более 1-2% всех случаев), так и в случае sporadicческой нейробластомы [22]. В случае семейной нейробластомы герминативных клетках обнаруживается мутация гена ALK, а также гена *PNOX2B*, который у новорожденных связан с развитием синдрома врожденной центральной гиповентиляции (синдром внезапной смерти новорожденных) и болезнью Гиршпрунга [23; 24]. Было показано, что делеция короткого плеча 1 хромосомы (del 1p36) присутствует в 70 % случаев нейробластом и коррелирует с повышенным риском рецидива у пациентов с локализованными опухолями [25]. В этой зоне обнаружен ген- супрессор CHD5, ответственный за пролиферацию, дифференцировку клеток и апоптоз. Исследования подтвердили, что экспрессия гена CHD5 значительно ниже у пациентов с делецией del1p36, в связи с чем наблюдается более бурная пролиферация нейробластов. В настоящее время этот ген рассматривают как кандидата для тар-

гетной терапии [26]. Изменения в длинном плече 17 хромосоме встречаются в 80 % случаев нейробластом. И хотя удвоение 17 хромосомы ассоциируется с благоприятным прогнозом в целом, несбалансированная транслокация 17q в комбинации с аномалиями в 1r или 11q негативно влияет на выживаемость и результаты лечения [27].

Значимые прогностические факторы у пациентов с нейробластомой:

- ◆ возраст на момент установления диагноза;
- ◆ расположение первичной опухоли;
- ◆ гистологическая картина опухоли;
- ◆ некоторые молекулярно-генетические и генетические факторы;
- ◆ поражение лимфатических узлов;
- ◆ наличие отдаленных метастазов;
- ◆ ответ на лечение.

Эти критерии использованы для разделения пациентов по группам риска до проведения оперативного вмешательства и выработки дифференцированного подхода к их лечению, в частности –INRG и COG (табл. 1 и 2). При распределении по группам риска в рамках критериев, рекомендованных INRG, необходимо учитывать IDRF. Проведение КТ или МРТ с хорошим разрешением и минимально возможным шагом помогает получить представление о степени потенциальной операбельности пациента уже на этапе первичной диагностики, а так же оценить распространенность процесса и степень повреждения. Разработанные радиологические факторы риска представлены в табл. 3 [28].

Возраст на момент постановки диагноза и стадия заболевания являются на настоящий момент наиболее значимыми прогностическими критериями [29; 30]. Среди наиболее значимых биологических и генетических факторов следует отметить экспрессию и количество копий N-Мус, гистопатологическую классификацию опухоли по Shimada, плоидность ДНК и делецию в коротком плече 1p36 хромосомы [31-34]. Вышеперечисленные критерии легли в основу разработанного COG принципа распределения пациентов по группам риска и подходов к лечению (табл. 2).

### Стадирование

Впервые международные критерии для стадирования пациентов с нейробластомой были определены в 1988 году, и дополнены в 1993 [35]. INSS является системой, базирующейся на результатах оперативного вмешательства (полнота резекции первичной опухоли, оценка инвазии гомо- и контрлатеральных лимфатических узлов, переход опухоли за среднюю линию тела) и результатах патоморфологического анализа (табл. 4). Несмотря на то, что классификация по INSS имеет прогностическое значение, применение ее не всегда возможно. Агрессивная хирургическая тактика и опытный хирург могут повлиять на результаты резекции опухоли, а, соответственно, и на стадирование. Если в исследованных лимфатических узлах не обнаружено опухоли, нельзя быть абсолютно уверенным в

том, что были найдены и удалены все узлы и в оставшихся нет поражения. Наконец, если выбрана выжидательная тактика в отношении пациентов младшего возраста, то к ним данная система не применима вовсе. В 2009 г. INRG предложила классификацию по группам риска в зависимости от отсутствия (L1) или наличия (L2) одного или более из 20 IDRFs (табл. 3). Стадию IV диагностируют у всех пациентов старше 18 мес с отдаленными метастазами. Максимальный возраст пациентов, когда при поражении кожи, печени и костного мозга возможно поставить стадию 4S, в этой классификации составляет менее 18 мес в отличие от INSS [28], IDRF-классификация опирается на свежие данные КТ/МРТ, позволяющие диагностировать поражение жизненно важных структур и органов, крупных сосудов и нервных стволов. Отсутствие радиологических факторов риска позволяет провести радикальную операцию на определенном этапе терапии, как это было показано ранее [36] Montclair et al., проанализировав результаты лечения 661 пациента, показали, что больные с L1 имеют более высокую 5-летнюю БСВ по сравнению с больными из L2 группы (90 % vs. 78 %,  $p=0.001$ ). COG в настоящее время

использует классификацию IDRF для набора клинических данных с целью определения значимости радиологических факторов на прогноз.

### Возраст

Возраст пациента на момент постановки диагноза является еще одним статистически значимым независимым фактором прогноза. При всех стадиях, за исключением первой, БРВ больных в возрасте <12-18 мес (INSS-и INRG-системы стадирования и определения групп риска, соответственно) достоверно более высокая, чем в старших возрастных группах [21; 37]. В настоящее время, с накоплением данных ретроспективного анализа европейскими и североамериканскими исследователями, имеется тенденция не только к повышению «благоприятного» возраста до 18 мес (460 дней), но и к переводу больных этой возрастной группы с 3 (при неблагоприятном/благоприятном гистологическом варианте) и, даже, 4 стадией нейробластомы (благоприятный гистологический вариант) из группы высокого в группу промежуточного риска, при условии отсутствия амплификации *N-Myc* и других неблагоприятных генетических факторов.

Таблица 1

Классификация пациентов с нейробластомой по группам риска согласно критериям INRG

Ст.	Возраст (мес.)	Гистология	Степень дифференцировки клеток	N-Myc	Абберация 11q	Плоидность	Группа риска (до начала терапии)
L1/L2							Очень низкая
L1		Любая кроме, ГН зрелой, ГНБ смешанной		Нет			Очень низкая
				Да			Высокая
L2	< 18	Любая кроме, ГН зрелой, ГНБ смешанной		Нет	Нет		Низкая
					Да		Промежуточная
	≥ 18	Нодулярная ГНБ, Нейробластома		Нет	Нет		Низкая
					Да		Промежуточная
M	< 18			Нет		Гипер-	Низкая
	< 12			Нет		Ди-	Промежуточная
	12-<18			Нет		Ди-	Промежуточная
	< 18			Да			Высокая
	≥ 18						Высокая
MS	< 18			Нет	Нет		Очень низкая
				Да	Да		Высокая
				Да			Высокая

L1 - локализованная опухоль, располагающаяся в одной области тела, отсутствие радиологических факторов риска, L2- локорегиональная опухоль, один или несколько радиологических факторов риска, M- наличие отдаленных метастазов (кроме стадии MS), MS- метастатическое поражение кожи, печени и/или костного мозга (не более 10% опухолевых клеток от всех ядросодержащих в пунктате или биоптате) у детей младше 18 мес. From Cohn et al, The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. J Clin Onc; 2009; Fig. 2, p.295)

Таблица 2

Стратификация по группам риска пациентов с нейробластомой по Children's Oncology Group в зависимости от стадии INSS, возраста и биологических факторов

Группа	стадия INSS	Возраст	Биология
Низкий риск			
1	1	Любой	Любая
	2A/2B (> 50% удалено)	Любой	N-Мус (-), любая плоидность
	4S	<365 дн.	N-Мус (-), благоприятная гистология, ДНК индекс >1
Промежуточный риск			
2	2A/2B (< 50% удалено или биопсия)	0-12 лет	N-Мус (-), любая плоидность ДНК/ гистология*
	3	< 365 дн.	N-Мус (-), благоприятная гистология, ДНК индекс >1*
	3	> 365 дн. - 12 лет	N-Мус (-), благоприятная гистология*
	4S (симптомы)	< 365 дн.	N-Мус (-), благоприятная гистология, ДНК индекс >1*
3	3	< 365 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология, ДНК индекс =1*
	4	< 365 дн.	N-Мус (-), благоприятная гистология, ДНК индекс >1*
	4S	< 365 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология, ДНК индекс =1, или неизвестная биология
4	4	< 365 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология или ДНК индекс =1
	3	365-<547 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология, любая плоидность
	4	365-<547 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология, ДНК индекс >1
Высокий риск			
	2A/2B, 3, 4S	любая	N-Мус (+), любая гистология и плоидность I
	3	≥ 547 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология, любая плоидность
	4	365->547 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология или ДНК индекс =1
	4	>547 дн.	Любая

\*- если опухоль содержит аномалии 1p или 11q или если данные отсутствуют, пациент переводится в группу более высокого риска.

Таблица 3

Радиологические (по КТ или МРТ) факторы риска (IDRFs) для пациентов с нейробластомой согласно International Neuroblastoma Risk Group (INRG)

Гомолатеральная опухоль, распространяющаяся на 2 области тела.
Шейно-грудная клетка, грудная клетка-брюшная полость, брюшная полость-таз.
Шея Опухоль, включающая в себя сонные артерии и/или позвоночные артерии и/или внутреннюю яремную вену Опухоль, распространяющаяся на основание черепа Опухоль, сдавливающая трахею
Шейно-грудной переход опухоль, включающая в себя плечевое сплетение подключичные сосуды и/или позвоночные и/или сонные артерии опухоль, сдавливающая трахею
Грудная клетка опухоль, включающая в себя аорту и/или крупные сосудистые стволы сдавливающая трахею и/или главные бронхи опухоль, расположенная в средостении, инфильтрирующая реберно-позвоночный переход на уровне Th9 и Th12.
Торакоабдоминальная опухоль, включающая в себя аорту и/или НПВ
Брюшная полость-таз инфильтрирующая воротную вену и/или гепатодуоденальную связку включающая в себя ветви верхней брыжеечной артерии корня брыжейки включающая в себя чревный ствол и/или ствол верхней брыжеечной артерии инфильтрирующая одну или обе почечных ножки включающая в себя аорту и/или НПВ включающая в себя подвздошные сосуды тазовая опухоль в области седалищной вырезки
Опухоль с распространением в спинномозговой канал (независимо от уровня) распространение на более чем 1/3 спинномозгового канала в аксиальной проекции и/или не прослеживается лептоменингеальное пространство и/или сигнал от спинного мозга патологически изменен
Инфильтрирует окружающие органы и структуры перикард, диафрагму, почку, печень, панкрео-дуоденальную зону, брыжейку

Таблица 4

## Стадирование нейробластомы согласно критериям INSS

Стадия	Ее характеристика
1	Локализованная опухоль макроскопически полная резекция, которой проведена (с или без микроскопически полной резекцией) Опухоль локализуется в пределах одного органа или ткани, из которых она возникла. Л/у с гомолатеральной стороны не поражены. Л/у прилежащие к опухоли или удаленные одним блоком с первичной опухолью могут содержать опухолевые клетки.
2A	Локализованная опухоль выходит за пределы органа или ткани, из которых она произошла, но не пересекает среднюю линию. Макроскопически нерадикальная резекция опухоли. Л/у с гомолатеральной стороны, не прилежащие к первичной опухоли, не поражены.
2B	Локализованная опухоль выходит за пределы органа или ткани, из которых она произошла, но не пересекает среднюю линию. Макроскопически нерадикальная резекция опухоли или биопсия (удалено менее 90% опухолевой ткани). Л/у с гомолатеральной стороны содержат опухолевые клетки. Контралатеральные л/у негативны.
3	Нерезектабельная опухоль распространяется за пределы средней линии тела*, поражение гомолатеральных л/у может иметь место, однако они могут быть и негативные. А так же локализованная опухоль с поражением контралатеральных л/у; или центрально-расположенная нерезектабельная опухоль с распространением в обе стороны от средней линии тела или с поражением регионарных л/у.
4	Генерализованная форма заболевания с наличием метастазов в костях скелета, костном мозге, легких, печени, отдаленных группах л/у и других органах.
4S	В эту стадию включаются больные в возрасте не старше 12 месяцев, с 1, 2A и 2B стадиями, но имеющими метастазы в печень, кожу, костный мозг#, без признаков поражения костей скелета.

\*Средняя линия тела проходит по середине позвоночного столба. Первичная опухоль, переходящая за среднюю линию тела, должна инфильтрировать ткани на противоположной стороне.  
#Поражение костного мозга для 4S должно быть минимальным, т.е. не более 10% от всех ядродержащихся клеток в пунктате или биоптате. Более массивное поражение переводит пациента в стадию 4. Сканирование с MIBJ-1<sup>23</sup> не должно свидетельствовать в пользу поражения костного мозга.

Таблица 5

## Соотношение факторов прогноза согласно критериям INPC и классификации по Y.Shimada.

классификация INPC		Классификация по Shimada	Прогностическая группа
нейробластома	бедная шванновс-кими клетками <sup>1</sup>	бедная стромой	
Благоприятная		благоприятная	благоприятная
< 1,5 лет	слабо дифференциро-ванная, низкий ИМК <sup>2</sup>		
1,5-5 лет	дифференцированная, низкий ИМК		
неблагоприятная		неблагоприятная	неблагоприятная
< 1.5 лет	а) недифференциро-ванная <sup>3</sup>		
	б) высокий ИМК <sup>2</sup>		
1,5-5 лет	а) недифференциро-ванная или слабо дифференцированная		
	б) промежуточный или высокие ИМК <sup>2</sup>		
≥ 5 лет	все опухоли		
ганглионейробластома смешанная	(богатая шванновс-кими клетками)	богатая стромой, смешанная (благоприятная)	благоприятная <sup>4</sup>
ганглионейрома,	(преобладают Шванновские клетки)		
созревающая		хорошо дифференцированная (благоприятная)	благоприятная <sup>4</sup>
зрелая		ганглионейрома	
нодулярная ганглионейробластома	Смешанная, строма богата Шванновскими клетками, Шванновские клетки преобладают, бедная Шванновскими клетками	богатая стромой, нодулярная (неблагоприятная)	неблагоприятная <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Подтип нейробластомы подробно описан в литературной ссылке [39].  
<sup>2</sup>ИМК – индекс митотического кариорексиса.  
<sup>3</sup>Редкий морфологический подтип нейробластомы, диагностируется в этой возрастной группе.  
<sup>4</sup>Нет корреляции прогноза с возрастом пациента



Таблица 6

Биологические типы нейробластомы в зависимости от хромосомных и генетических aberrаций.

Тип	Характеристика
Тип 1	Характеризуется приобретением или потерей целой хромосомы/хромосом. Опухоли экспрессируют рецептор нейротрофина TrkA. Характерна гиперплоидия Опухоли имеют тенденцию к спонтанной регрессии у пациентом в возрасте менее 12 месяцев.
Тип 2A	Характеризуются потерей/повреждением части хромосом. Опухоли экспрессируют рецептор нейротрофина TrkA и его лиганды, в них имеется дополнительная копия длинного плеча 17 хромосомы (17q). Потеря гетерозиготности по 14q и 11q. Геном данного типа опухоли нестабилен.
Тип 2B	Обычно экспрессируют N-Мус. Имеется дополнительная копия длинного плеча 17 хромосомы (17q), потеря 1p, экспрессируют рецептор нейротрофина TrkA и его лиганды.

Таблица 7

Группа низкого риска по COG на базе критерием INSS, INPC, плоидности ДНК и амплификации N-Мус.

INSS стадия	Возраст	N-Мус	INPC	Плоидность ДНК
1	0-21 год	любой	любая	любая
2A/2B	< 365 дней	любой	любая	любая
	≥ 1-21 год	негативный	любая	любая
4S	< 365 дней	негативный	благоприятная	> 1

Таблица 8

Группа промежуточного риска по COG на базе критерием INSS, INPC, плоидности ДНК и амплификации N-Мус

INSS стадия	Возраст	N-Мус	INPC	Плоидность ДНК2
2A/2B (< 50% удалено или биопсия)	≥ 1-21 год	негативный	любая	Любая1
3	< 12 мес	негативный	благоприятная	ДНК индекс >11
3	> 12 мес–21 год	негативный	благоприятная	любая1
3	< 12 мес	негативный	неблагоприятная	ДНК индекс =11
3	12-18 мес	негативный	неблагоприятная	ДНК индекс =11
4S (симптомы)	< 12 мес	негативный	благоприятная	ДНК индекс >11
4S	< 12 мес	негативный	неблагоприятная	ДНК индекс =11
4	< 12 мес	негативный	благоприятная	ДНК индекс >11
4	< 12 мес	негативный	неблагоприятная	ДНК индекс =11
4	12-18 мес	негативный	неблагоприятная	ДНК индекс >11

1 – если опухоль содержит аномалии 1p или 11q или если данные отсутствуют, пациент переводится в группу более высокого риска,  
2 – опухоли с индексом ДНК <1 рассматриваются как благоприятные

Таблица 9

Группа высокого риска по COG на базе критерием INSS, INPC, плоидности ДНК и амплификации N-Мус

INSS стадия	Возраст	N-Мус	INPC	Плоидность ДНК
2A/2B, 3, 4S	любой	позитивный	любая	любая
3	≥ 18 мес.	негативный	неблагоприятная	любая
4	< 12 мес.	позитивный	любая	любая
4	12-18 мес.	негативный	неблагоприятная	ДНК индекс =1
4	> 18 мес.	любая	любая	любая

Таблица 10

Группа пациентов с 4S стадией нейробластомы по COG-P9631, COG-A3961 и COG-A3973

INSS стадия	Возраст	N-Мус	INPC	Плоидность ДНК	Группа риска
4S	< 12 мес	негативный	благоприятная	> 1	Низкая
	< 12 мес	негативный	любая	= 1	промежуточная
	< 12 мес	негативный	неблагоприятная	любая	промежуточная
	< 12 мес	позитивный	любая	любая	Высокая

### Гистологические факторы риска

В 1984 г. Y. Shimada et al. разработали связанную с возрастом пациентов систему классификации нейробластомы на основе морфологической картины [38]. На этой базе в 1999 г. создана INPC (пересмотрена и дополнена в 2003 г. [39; 40]). Нейрогенные опухоли разделены на 4 гистологических подгруппы. Y. Shimada классифицировал опухоли на основе содержания образующей шванновскими клетками стромы (богатые

стромой и бедные стромой) и клеточности (т. е. ИМК; табл. 5).

К благоприятному гистологическому типу относят опухоли, богатые стромой, хорошо дифференцированные и смешанные, а также подвид опухолей, обедненных стромой.

К неблагоприятным вариантам относятся богатые стромой узловатые, а также группы бедных стромой опухолей, которые включают недифференцированные варианты с повышенным ИМК.

Выделена нодулярная форма ганглионейробластом смешанного типа с произвольно лежащими участками богатыми и бедными шванновскими клетками. Прогностически опухоли делят на 2 группы: с благоприятным и неблагоприятным течением болезни [41].

Для нодулярной нейробластомы важно определение экспрессии *N-Myc*, которая должна проводиться непосредственно в опухолевых фокусах (узлах).

Ганглионейробластома смешанного типа и ганглионейрома чаще всего относятся к благоприятному морфологическому типу. Более того, ганглионейрома является, по сути, доброкачественной опухолью. Однако нередко опухоли этого типа могут достигать гигантских размеров и иметь инфилтративный характер роста. Они либо делают макроскопически полную резекцию невозможной, либо, при попытке ее выполнения, оперативное вмешательство сопровождается развитием серьезных, инвалидизирующих краткосрочных и отдаленных осложнений. Значимость INPC-классификации для определения прогноза и тактики лечения базировалась на результатах ретроспективного анализа [33]. В исследовании группы COG 5-летняя бессобытийная выживаемость больных с I и 2 стадиями нейробластомы с благоприятными морфологическими вариантами без амплификации *N-Myc* составила 90-94% по сравнению с 80-86% в группе пациентов с неблагоприятным морфологическим вариантом опухоли [42]. Аналогичные данные были получены при анализе результатов, полученных группами исследователей в Европе [43; 44].

D.Strother et al. (1995) изучали 2-летнюю БСВ 49 пациентов старше 1 года с 2В и 3 стадией по POG (стадия 3 по INSS) в исследованиях Педиатрической онкологической группы (POG), США (протоколы POG-8742 и 9244). Бессобытийная выживаемость (БСВ) при сроке наблюдения 3 года у детей с благоприятной гистологией по Y.Shimada (n=24) составила 92% в сравнении 58% у детей с неблагоприятной гистологией (n=15)(p=0,009).

В этом исследовании, пациенты группы средней риска с благоприятной гистологией по Y.Shimada получали 4 курса химиотерапии, тогда как пациенты с неблагоприятной гистологией получали 8 курсов [42].

#### **Ответ на терапию**

Является важным фактором, определяющим прогноз ОБ и БРВ. Исследованиями Seeger RC et al. на 466 пациентов с нейробластомой 4 стадии показано: персистенция опухолевых клеток, определяемых методом иммуногистохимии, в костном мозге после 2 курсов индуктивной ХТ коррелирует с 60 %-ной вероятностью рецидива в первые 3 года. Если после 12 недель терапии (4 курса конвенциональной ХТ) очистки костного мозга не произошло, риск рецидива возрастает до 90 % и более (p<0.001). Клиренс опухолевых клеток в процессе индуктивной терапии, наличие их в периферической крови и собранном для трансплантации мате-

риале являются независимыми от морфологии и амплификации *N-Myc* факторами прогноза [45]. С развитием технологий определения MRD в костном мозге (качественная RT-PCR, многоцветная проточная флоуцитометрия) стало возможным не только отслеживать клиренс клеток нейробластомы в процесс терапии, но и прогнозировать развитие рецидива заболевания на ранних доклинических уровнях [46].

#### **Молекулярно-генетические факторы**

С 1980-х гг. показано, что амплификация протоонкогена *N-Myc* происходит примерно в 25 % всех случаев первичной нейробластомы. Амплифицируется участок, находящийся на коротком плече 2 (2p24) хромосомы [47]. Частота амплификации *N-Myc* зависит от стадии болезни. Так в случае 3 и 4 стадий *N-Myc* определяется не менее чем в 40 % случаев против 5-10% у больных с небольшими опухолями [31]. Прогностически значимым уровнем амплификации гена *N-Myc* считается при наличии 10 и более копий на 1 опухолевую клетку. Амплификация этого протоонкогена является статистически значимым, мощнейшим фактором, характеризующим агрессивное течение опухоли, ее склонность к рецидиву и определяющим неблагоприятный прогноз на выздоровление вне зависимости от всех других факторов риска [31; 32]. Исследователи из Японии показали, что 3-летняя выживаемость пациентов с 3 стадией нейробластомы в зависимости от амплификации *N-Myc* составляла 61,5% vs. 32,7% (p<0.01) в случае негативной и позитивной опухоли, соответственно. Интенсификация химиотерапии в группе пациентов с позитивной *N-Myc* опухолью позволила нивелировать разницу между группами. Для диссеминированной нейробластомы (4 стадия) усиление индуктивной терапии не привело к улучшению прогноза не зависимо от амплификации *N-Myc* (48). Сходные данные по локализованным формам нейробластомы получены группой французских исследователей в протоколе NBL-90. Ими показано, что выживаемость пациентов с нейробластомой 2 и 3 стадий у детей старше 18 месяцев достоверно коррелирует с амплификацией *N-Myc* (49). В протоколе CCG-3881 из 518 пациентов, амплификация *N-Myc* выявлена у 32 больных, в т.ч. у 38% детей с 4 стадией по INSS и у 2% детей со стадиями I, II, III и IVS. Все дети с местнораспространенным процессом и амплификацией *N-Myc* имели неблагоприятную гистологию по Y. Shimada. Из 4 больных с III стадией по INSS и амплификацией *MYCN* трое, которые были младше 1 года, находятся в полной ремиссии спустя 6, 18 и 40 месяце с момента установления диагноза, в то время как у одного пациента, который был старше 30 мес на этот момент, отмечено прогрессирование заболевания. Из 23 детей с IV стадией по INSS и амплификацией *N-Myc* 17 прогрессировали. У 2 пациентов с IVS стадией и количеством копий *MYCN* >10 прогрессия наблюдалась в течение 3 мес с момента установки диагноза. Таким образом, дети до года со стадиями INSS IV/ IVS по INSS и

амплифицированным MYCN попадают в группу высокого риска и не должны получать лечение по программам для пациентов с более благоприятным прогнозом.

#### **Содержание ДНК (плоидность)**

Нормальные соматические клетки человека содержат 46 хромосом – диплоидный набор. В 55% случаев нейробластомы в опухолевых клетках определяется триплоидный (69 хромосом) или «почти триплоидный» набор (58-80 хромосом). В остальных 45% случаев обнаруживается или «почти диплоидный» (35-57 хромосом) или «почти тетраплоидный» (81-103 хромосомы) IV [50]. Пациенты, в опухоли которых индекс ДНК составляет 1,26-1,76, т.е. обладающие триплоидным или «почти триплоидным» набором хромосом, имеют благоприятное течение болезни и, соответственно, лучший прогноз. При индексе ДНК  $<1,25 / >1,77$  прогноз достоверно хуже [51]. В настоящее время плоидность ДНК используют как фактор прогноза только у детей в возрасте 12-18 мес с IV/IVS стадиями (табл. 1 и 2). А. Look et al. (1991) расширили данный анализ прогностического значения плоидности ДНК и статуса амплификации N-Мус, включив в него данные 298 пациентов, которые получали лечение в учреждениях, входящих в POG. Диплоидные опухоли отмечены у 34 % детей, гиперплоидные – у 65 %. Амплификация N-Мус чаще встречалась в случае диплоидных опухолей ( $p < 0.09$ ). Плоидность ДНК достоверно определяла прогноз заболевания у пациентов до 1 года с диссеминированной нейробластомой (BCV > 90% при гиперплоидной опухоли и 0% при диплоидной,  $p < 0.001$ ) и у пациентов в возрасте 12-24 мес (BCV 60 % при гиперплоидной опухоли и 0 % при диплоидной,  $p < 0.001$ ). Плоидность ДНК не была прогностически значима при местнораспространенном процессе (POG стадия А, В или С), у детей со стадией IVS и у детей старше 24 мес. В исследовании POG-8743 было включено 172 ребенка с неоперабельной или метастатической нейробластомой со следующими стадиями: POG стадия С (INSS 2b/3), D (INSS 4) и DS (INSS 4S). Гиперплоидные опухоли имелись у 75% (130) больных; они получали лечение циклофосфамидом и доксорубицином. У 25% (42) пациентов имели диплоидные опухоли, они лечились цисплатином с тенипозидом с последующим переходом на терапию циклофосфамидом и доксорубицином. 3-летняя ОВ у пациентов с гиперплоидными опухолями составила 94 и 55 % ( $p < 0,05$ ) для пациентов с диплоидными опухолями соответственно [34].

#### **Хромосомные аномалии**

Несмотря на то, что практически во всех клетках нейробластомы определяются хромосомные аномалии, клинически значимы лишь 2 из них. Это делеции 1p и 11q. Биологический смысл делеции одного из плеча хромосомы состоит в утрате генов-супрессоров опухолевого роста. Ранние исследования на клеточных линиях выявили, что чаще всего (не менее 15-18%) происходит делеция

короткого плеча 1 хромосомы [52]. В настоящее время путем FISH анализа показано, что данная аномалия присутствует в 30% всех случаев нейробластом в 1p36 участке [53]. В случаях III и IV стадий нейробластомы делеция короткого плеча 1 хромосомы встречается значительно чаще, чем при I и II стадиях (70% случаев) и, как правило, ассоциируется с амплификацией N-Мус и другими биологическими и клиническими неблагоприятными факторами прогноза [53; 54]. Данная генетическая аномалия является независимым критерием, определяющим высокий риск рецидива, даже после адекватно проведенного лечения [55]. Ген CHD5, локализующийся на участке 1p36.31, является наиболее вероятным фактором сдерживания опухолевого роста, утрата которого ведет к повышению степени агрессивности нейробластомы [56].

На основании хромосомных аномалий выделено 3 биологических типа нейробластом [57], подробнее см. табл. 6. Отметим, что опухолевые клоны, содержащие хромосомные аномалии, могут видоизменяться в процессе терапии или при развитии рецидива заболевания.

Другие биологические факторы прогноза (активность теломеразы в опухолевых клетках, содержание и индекс VMA и HVA; профиль GABA-рецепторов; экспрессия CD44 и гена TrkA; уровни NSE, ЛДГ и ферритина не показали своей значимости, несмотря на активное исследование и многолетние наблюдения. Их не используют в современных протоколах для стратификации пациентов по группам риска [58].

#### **Молекулярные аномалии**

Приблизительно 6-10% всех спорадических нейробластом несут в себе соматические мутации, активирующие ALK ген, они ведут к фосфорилированию ALK и нарушению регуляции клеточного цикла с последующей неконтролируемой пролиферацией. Еще в 3-4% случаев обнаруживается высокая амплификация самого мутантного гена ALK. Ингибирование ALK-киназы – потенциальная цель таргетной терапии нейробластомы в случаях, когда этот ген амплифицируется или подвергается мутации [59]. Выявляется активность и других мутантных генов (PTPN11 – 2,9%; ATRX – 2,5%; N-ras – 0,8%). Однако их прогностическое значение и связь с биологией нейробластомы не выяснены, а возможность использовать для таргетной терапии кажется делом далекого будущего.

#### **Методы диагностики и стадирования первичной нейробластомы**

Необходимый и достаточный набор методов для диагностики первичной нейробластомы и ее стадирования к настоящему времени четко определен и един вне зависимости от протоколов лечения. Он включает в себя: сканирование с  $mIBJ^1 I^{123}$ . В

<sup>1</sup>Препарат специфически накапливается в нейробластах, а степень его накопления напрямую зависит от активности опухоли. Несмотря на то, что небольшая доля первичных нейробластом

случаях позитивности нейробластомы по mIBJ I123 нет необходимости проводить дополнительное сканирование с технецием-99 для выявления костных метастазов [60; 61]. Сканирование с mIBJ I123 – более чувствительный и специфичный метод определения мягкотканых и костных метастазов нейробластомы, чем ПЭТ-КТ – как при проспективном, там и при ретроспективном анализе [62]. Ретроспективно при анализе данных 60 пациентов с первичной нейробластомой показано, что ПЭТ с <sup>18</sup>FДГ имеет преимущество перед сканированием с mIBJ I123 при определении распространенности процесса и оценки состояния резидуальной опухоли после хирургического вмешательства только для больных с I и II стадиями по INSS. Напротив, для IV стадии нейробластомы (где такие исследования наиболее важны с целью поиска отдаленных метастазов и оценки их динамики) ценность данных, полученных при проведении сканирования с mIBJ I123, на всех этапах достоверно выше для оценки метастазов к кости и костный мозг [63]. Для полуколичественной оценки степени накопления РФП при первичном обследовании и оценки эффективности проводимой терапии предложены 2 независимые шкалы Кюри и SIOPEX.

**Шкала Кюри** разработана для пациентов с IV стадией нейробластомы на основе оценки накопления РФП в 9 областях тела и содержит от 0 до 4 баллов. В рамках группы COG (протокол COG A3973) изучены данные 280 пациентов с первичной диссеминированной нейробластомой. При значении <2 баллов после окончания индуктивной терапии больные имели достоверно худшую 3-летнюю выживаемость по сравнению с больными со значениями ≥ 2 (15,4 vs. 44,9 %; p<0,001 соответственно). Оценка по шкале Кюри в постиндуктивный период является достоверно значимым, независимым от других (возраст, N-Мус статус, плоидность, ИМК и т.п.) прогностическим фактором [64].

**Шкала SIOPEX** используется европейскими исследователями, делит тело на 12 сегментов и содержит от 0 до 6 баллов максимально. При ретроспективной оценке данных 58 пациентов с IV стадией нейробластомы показано, что при 4 и менее баллах после 4 курсов индуктивной терапии выживаемость пациентов достоверно выше, чем при более высоких значениях. Однако после 6 и более курсов индуктивной терапии данная шкала не может быть применена, т.к. не дает достоверных данных о влиянии сохраняющегося накопления РФП на частоту рецидивов [65].

КТ и/или МРТ являются необходимыми исследованиями как для первичной диагностики, так и в динамике. Всегда необходимо исследовать грудную клетку, брюшную полость и область малого таза. КТ/МРТ черепа и головного мозга с контрастированием рекомендовано проводить, если

есть клинические признаки поражения этих областей или сканирование с mIBJ I123 позитивно в этих областях. Для оценки распространенности процесса в спинномозговой канал и степени компрессии спинного мозга при нейробластоме параспинальной локализации (в том числе типа "песочных часов") рекомендовано проведение МРТ с контрастированием. УЗИ даже в 3-D формате не дает необходимой полной информации о первичной опухоли.

Исследование костного мозга должно быть обязательно проведено при первичном обследовании при подозрении на нейрогенную опухоль.

Рекомендовано не только проведение тонкоигльной пункции (4-10 точек в зависимости от протокола лечения), но и обогащение на центрифугах типа Cytospin (cytospin-препараты) и обязательная трепанбиопсия. Проведением только пункции костного мозга можно ограничиться лишь у пациентов с заведомой I стадией опухоли. Материал, полученный при трепанбиопсии, должен содержать "столбик" костного мозга не менее 1 см в длину, не учитывая хрящевую ткань [66].

Катехоламины мочи. Перед началом терапии и в процессе лечения рекомендовано проводить исследование в моче уровня метаболитов катехоламинов – ванилилминдальной и гомованилиновой кислот. Сам по себе уровень метаболитов на момент диагностики не является достоверным прогностическим фактором, но при сохранении высокого уровня в процессе терапии можно говорить о резистентности опухоли и плохом прогнозе.

Биопсия опухоли. Выполнение биопсии необходимо для получения гистологического материала и оценки биологических и генетических маркеров с целью дальнейшей стратификации пациентов по группам риска. Согласно INPC распределение больных с III-IVS стадиями и больных <18 мес с IV стадией по группам риска осуществляется на основании патоморфологической картины (классификация Y. Shimada). Также проведение биопсии обеспечивает возможность получения достаточного количества материала для определения N-Мус, индекса плоидности ДНК, аномалий 11q и 1p. Для пациентов >18 мес с IV стадией, у которых имеется не менее 30-40% опухолевых клеток в костном мозге, проведение биологических и генетических исследований возможно без биопсии первичной опухоли на основании пунктов костного мозга. В случае интранатального или перинатального обнаружения небольших опухолей надпочечника можно воздержаться от проведения биопсии и осуществлять пристальное динамическое наблюдение, учитывая большую вероятность спонтанной регрессии/созревания нейробластомы в раннем детском возрасте. В исследовании COG хирургического вмешательства удалось избежать у 81% пациентов ранней возрастной группы [67]. Допустимость наблюдения за пациентами в возрасте до 3 мес была подтверждена детскими онкологами из Германии.

Ни у одного из 25 пациентов с предполагаемой нейробластомой, наблюдаемых без биопсии от 1 до 18 мес, результаты последующего лечения (ес-

не накапливают этот РФП, более 90 % позитивны по mIBJ, что позволяет уверенно использовать его для выявления всех очагов опухоли у пациента, а так же отслеживать динамику в процессе лечения.

ли оно было необходимо) и прогноз на выздоровление не были скомпрометированы выжидательной тактикой [68]. Однако не все исследователи разделяют данную точку зрения, требующую самого пристального динамического наблюдения, понимания серьезности проблемы со стороны врачей и родителей.

*Морфологический диагноз* должен быть выставлен врачом-патоморфологом, имеющим достаточный опыт работы с детскими опухолями. При окрашке гематоксилин-эозином в ряде случаев очень не просто различить клетки нейробластомы от других мелко-круглоклеточных опухолей с базофильной цитоплазмой (лимфомы, опухолей семейства саркомы Юинга, рабдомиосаркомы, герминогенных опухолей и т.п.). В этом случае обязательно проведение иммуногистохимического и цитогенетического исследования.

#### **Лечение нейробластом группы низкого риска**

В группу низкого риска можно отнести примерно 50% всех первично диагностированных нейробластом.

В настоящее время большинство программ, в частности – группы COG – исследуют возможность уменьшения интенсивности терапии у детей этой группы. Для них существуют несколько подходов к лечению, дополняющих друг друга:

1. Проведение только хирургического вмешательства и дальнейшее наблюдение
2. Проведение химиотерапии в комбинации с оперативным вмешательством или без такового (для нейробластом с выраженными клиническими симптомами на момент диагноза или нерезектабельных и/или прогрессирующих после оперативного вмешательства опухолей)
3. Наблюдение без проведения биопсии (для перинатальных небольших нейробластом надпочечника).

Пациенты низкой группы риска (в нынешнем виде сформулированы в протоколе COG-P9641) по критериям INSS и INPC представлены в табл. 7.

Пациентам со стадиями 2А и 2В с компрессией спинного мозга, неврологическим дефицитом и другими клинически выраженными симптомами химиотерапия должна быть начата в максимально короткий срок. Им предусмотрено проведение 4 курсов химиотерапии.

Пациенты с 4S стадией, благоприятной гистологией и клинической симптоматикой получают 2-4 курса химиотерапии до исчезновения клинических симптомов: (респираторный дистресс-синдром, гепатомегалия, компрессия спинного мозга и другие признаки поражения ЦНС, компрессия НПВ, ишемия почек, обструкция на любом уровне мочевыводящей системы или ЖКТ, синдром ДВС, не контролируемый заместительной терапией). Подробнее о подходах к лечению и результатах в соответствующем разделе обзора литературы [42].

Для пациентов с резектабельной опухолью последняя должна быть удалена на первом этапе лечения. Резектабельность опухоли оценивается в рамках классификации INRG в зависимости от отсутствия (L1) одного или более из 20 радиологических факторов риска IDRFs (см. выше, табл. 1 и 3). Если морфология опухоли благоприятная и отсутствуют негативные биологические факторы, даже наличие остаточной опухоли не расценивается как неблагоприятный фактор развития рецидива. В таком случае, возможно, достаточно только резекции более 50% опухоли даже стадий 2А–В. Ретроспективный анализ показал, что пациенты с благоприятной гистологией и остаточной опухолью имеют 5-летнюю БСВ и ОВ 90 и 99-100%, соответственно *ibidem*, 69]. Что касается асимптоматических пациентов со 2А и 2В стадиями, выживаемость в этих случаях составила около 95%. Сравнимые результаты были достигнуты и группой японских исследователей [70]. Химиотерапия в этой группе назначают, если имеется амплификация N-Мус при 1 и 2 стадиях (при 2В стадии у детей >18 мес при отсутствии амплификации N-Мус и при наличии неблагоприятной гистологии или индексом ДНК=1 [42; 71]). Химиотерапия в этой группе включает максимум 4 курса комбинации карбоплатина, циклофосамида, доксорубина и этопозида. Суммарные кумулятивные дозы всех препаратов минимальны с целью предупреждения возможных отдаленных эффектов.

В протоколе COG-P9641 5-летняя БСВ и ОВ у асимптоматических пациентов со 2А и 2В стадиями (n=306) составили 87 и 96 % соответственно. БСВ была достоверно выше у пациентов со 2А стадией по сравнению со 2В (92% vs. 85%, p=0,032 соответственно), однако этот факт не сказался на общей выживаемости в этих группах (98 vs. 96%, p=0,29). Вероятность рецидива достоверно зависела от наличия неблагоприятных биологических факторов в клетках опухоли. Так, БСВ и ОВ в группе 2В у детей >18 мес при неблагоприятной гистологии по Y. Shimada и диплоидном наборе хромосом составила всего 72 и 86 %, 75 и 84 % соответственно. Комбинация этих двух факторов приводила к еще более низкой БСВ и ОВ (54 и 70 % соответственно). При обнаружении в данной группе пациентов аномалии 1p БСВ была равна 0%. В рамках анализа результатов данного протокола было показано негативное влияние амплификации N-Мус на выживаемость. У пациентов без амплификации 5-летняя БСВ и ОВ составили 93 и 99 %, против 70 и 80 % при амплификации N-Мус (p=0,004 и p<0,001 соответственно).

Опираясь на результаты терапии благоприятной локализованной нейробластомы и 4S стадии, полученных в США, Европе и Японии, можно суммировать существующие на данный момент принципы лечения для этой группы. Резекция более 50% опухоли с последующим пристальным динамическим наблюдением может являться единственным способом лечения для асимптоматических пациентов 1, 2А и 2В стадий, при условии отсутствия ам-

плификации N-Мус и благоприятного морфологического варианта опухоли. В остальных случаях, а так же при компрессии спинного мозга показано проведение максимально щадящей химиотерапии.

Протокол COG ANBLOOP2 исследует тактику поведения в отношении пациента с перинатальной нейробластомой. Критериями, позволяющими избежать биопсии, являются: наличие опухоли надпочечника, не выходящей за пределы органа, у детей до 6 месяцев, объем солидного компонента < 16 см<sup>3</sup>, или <65 см<sup>3</sup> при наличии не менее 25% кист (от общего объема опухоли). За такими пациентами осуществляется динамическое наблюдение. Результаты находятся в процессе подготовки к публикации.

### **Лечение нейробластомы промежуточного риска**

Группа промежуточного риска включает в себя всех пациентов без амплификации N-Мус с 3 стадией (для пациентов >18 мес обязательно наличие благоприятной гистологии), пациентов <18 месяцев с 4 стадией (для пациентов 12-18 мес обязательно наличие благоприятной гистологии и индекса ДНК>1). Также в эту группу входят больные с 4S стадией с наличием клинической симптоматики, связанной с опухолевым процессом, и морфология опухоли у которых неблагоприятна, а индекс ДНК=1. Пациенты с 2А и 2В стадиями без амплификации N-Мус переводятся в группу промежуточного риска, если во время операции было удалено менее 50% опухолевой массы. Подробнее о распределении пациентов в промежуточной группе риска см. табл. 8.

Как и для группы низкого риска, одной из основных задач в современных протоколах стоит четкая стратификация пациентов группы промежуточного риска для назначения им минимально необходимой терапии с целью получить максимально возможные результаты БРВ и БСВ. В протоколе COG-A3961, проведенном с 1998 по 2006 гг., 464 пациента из группы промежуточного риска (3, 4, 4S стадии) получали от 4 до 8 курсов ХТ (в зависимости от гистологии опухоли), содержащей комбинацию циклофосфида, доксорубина, карбоплатина и этопозида. Протокол предусматривал интенсификацию терапии за счет соблюдения четкого интервала между курсами – 21 день. ЛТ по окончании ХТ применяли только в случаях, если было удалено менее 50% первичной опухоли, а ее гистология была неблагоприятной (2,5%). 3-летняя БСВ составила 92 % у пациентов с 3 (n=269) стадией; 90 % у больных с 4S (n=31) стадией и 81% у больных с 4 (n=176) стадией (p <0,001 для 3 и 4S vs. 4 стадии). ОВ пациентов составила 98 %; 97 % и 93 % в зависимости от стадии соответственно. ОВ в зависимости от гистологии составила 98 % при благоприятной против 93 при неблагоприятной морфологической картине по Y. Shimada [72]. Для опухолей с благоприятной гистологией не отмечено различия в ОВ между группами пациентов, получивших 4 vs. 8 курсов ХТ. Проведение предоперационной ХТ по-

зволило провести частичную или полную резекцию первичной опухоли у 99,6% пациентов. Протокол COG-A3961 показал, что уменьшение интенсивности лечебного воздействия (ХТ, ЛТ, хирургия) не ухудшает ОВ у пациентов этой группы риска, но существенно снижает частоту и тяжесть непосредственных и отдаленных побочных эффектов. Сходные данные были получены группой из Японии для 3 стадии нейробластомы без амплификации N-Мус [70]. В проспективном исследовании группы из Германии, включающем 340 пациентов <12 мес с 1; 2 и 3 стадиями с благоприятной гистологией и без амплификации N-Мус, химиотерапию получили 57 (17%) больных. Опухоль удалось полностью удалить у 190 (56%) пациентов без проведения калечащей операции, а у 93 (27%) было удалено <50% опухолевой массы, либо хирургическое вмешательство не было проведено в связи с тесной связью с окружающими сосудами или органами [73]. 3-летняя ОВ в группе получивших ХТ составила 95 %. Не было выявлено различия в частоте метастатического прогрессирования между больными с резецированными опухолями и больными, не получившими хирургического пособия. Из 93 пациентов, наблюдаемых без лечения, у 44 (47%) наблюдалась спонтанная регрессия нейробластомы, однако 39 (53%) прогрессировали и получили тот или иной вид лечения.

Врачи SIOPEN при анализе данных пациентов со 2 и 3 стадиями в возрасте 12-18 мес с благоприятными биологическими факторами по INPC добились БСВ 98% на фоне ХТ. Результаты данного исследования полностью совпали с результатами протокола COG-A3961 [74]. De Bernardi et al. показали, что у детей <12 мес с 4 стадией с метастазами в кости, легкие и ЦНС (n=46) 2-летняя ОВ составила 96 % на фоне проведения ХТ [75].

ЛТ в группе промежуточного риска проводят пациентам, только если болезнь прогрессирует после оперативного вмешательства и/или на химиотерапии, либо когда имеются жизнеугрожающие симптомы (ОРДС, печеночная недостаточность, компрессия спинного мозга и т.п.) или когда сохраняется большая резидуальная опухоль после проведенной программной терапии.

Подытоживая результаты ретроспективных и проспективных исследований лечения нейробластомы промежуточного риска, отметим: все современные программы для этой группы пациентов имеют своей целью проведение максимально щадящей терапии, учитывая прекрасные результаты по ОВ и БСВ. Пациентам с благоприятными прогностическими (биологическими и клиническими) факторами проводится дальнейшая дезэскалация терапии. Напротив, при обнаружении хромосомных аномалий 1p и 11q терапия должна проводиться в полном объеме [55]. В частности протокол COG ANBL-0531, начатый в октябре 2007, предусматривает проведение для таких пациентов химиотерапии с комбинацией 4 препаратов. Длительность химиотерапии зависит от наличия тех или иных неблагоприятных факторов. Подробно деление по

подгруппам внутри группы промежуточного риска в таблице 2. Вся группа (за исключением подгруппы 4, стадия 4 у детей в возрасте до 12 мес) получает редуцированные варианты лечения. В группе 2 и 3 речь идет о сокращении длительности терапии, а в группе 4 о снижении ее интенсивности по сравнению с группой высокого риска. Однако пациенты из группы 2 и 3 с потерей гетерозиготности 1p или наличием несбалансированной аномалии 11q получают не 4, как это было в протоколе COG A3961, а 8 курсов химиотерапии.

#### Лечение нейробластомы высокого риска

В связи с очень плохим прогнозом, лечение нейробластомы группы высокого риска включает в себя все возможные существующие на данный момент терапевтические и хирургические опции. Все современные протоколы лечения включают в себя минимум 3 этапа терапии.

Индукция, включающая в себя минимум 5-6 курсов химиотерапии и хирургический этап.

Консолидация, включающая в себя высокодозную химиотерапию с трансплантацией ГСК и ЛТ на первичную опухоль (иногда на солитарные резидуальные метастатические очаги). В режим кондиционирования могут входить не только химиопрепараты, но и моноклональные антитела анти-GD2 ch14.18 (в комбинации с ИЛ-2, ГМ-КСФ) и радионуклидная ЛТ МВJ I<sup>131</sup>.

Группа высокого риска подробно представлена в табл. 9. В опухоли 8-10% детей с нейробластомой 4S стадии определяется амплификация N-Мус. Эти пациенты должны получать лечение по программе высокого риска независимо от возраста и других клинико-биологических факторов. ОВ и БСВ в период 2-5 лет у детей в возрасте <18 мес составляет не более 30 % [76]. 3-5 летняя ОВ составляет около 54%, при этом нередко поздние (в срок более 5 лет) рецидивы [77-79].

Анализ международной базы данных по нейробластоме позволил выделить 146 пациентов с отдаленными метастазами в лимфатические узлы (4N стадия), прогноз на выздоровление, у которых оказался благоприятным.

Так 5-летняя ОВ составила 85%, что позволило предложить в этой группе менее интенсивную терапевтическую программу [80].

Чаще всего индуктивная терапия включает в себя назначение курсов цисплатина с эпозидом, чередующихся с курсами, включающими винкристин, циклофосфамид и доксорубин. При этом препараты используют в субмаксимальных дозах, а для соблюдения дозовой интенсивности, интервалы между курсами предусмотрены в 21 день [81]. Включение новых препаратов, показавших активность на клетки нейробластомы *in vitro* (топотекан) изучают на рецидивных больных [82]. Ответ на индуктивную терапию коррелирует с БСВ и вероятностью развития рецидива у пациентов, получивших консолидацию [83].

**Целью проведения консолидации**, включающей высокодозную терапию с последующей

трансплантацией аутологичных ГСК, является эрадикация МОБ. Как уже было указано выше, большое значение имеет время исчезновения клеток нейробластомы из костного мозга (если поражен) и периферической крови. Сбор ГСК следует проводить не ранее, чем после 2 курсов химиотерапии, после констатации факта ремиссии по костному мозгу. Большие рандомизированные исследования показали преимущество проведения высокодозной химиотерапии перед продолжением стандартной (3-х летняя БСВ составила 31-47% vs. 22-31%, соответственно) [84-86]. В качестве режимов кондиционирования в большинстве программ используются комбинации на базе мелфалана с карбоплатином и эпозидом или бусульфаном. В последние годы активно стал внедряться режим, включающий показавший свою активность *in vitro* тресульфат [87]. В попытке обеспечить максимально возможную эрадикацию резидуальных клеток нейробластомы активно изучают токсичность, переносимость и эффективность тандемной ВДХ [88-89]. Для усиления эффекта на опухолевые клетки некоторые группы исследователей в один из режимов кондиционирования включают ЛТ. Все большее распространение получает радионуклидная терапия МВJ I<sup>131</sup> в комбинации с химиопрепаратами. ТОТ в современных режимах используется не так часто, как 20-25 лет назад, в связи с высокой вероятностью развития тяжелых отдаленных последствий [90]. Для пациентов с рефрактерными опухолями изучается возможность и целесообразность проведения тандемной трансплантации с включением МВJ I<sup>131</sup>, винкристина и иринотекана [91].

ЛТ на первичную опухоль (независимо от полноты ее удаления) и на позитивные по МВJ I<sup>131</sup> метастазы, оставшиеся после индукции, можно проводить до, во время или после ВДХ. Чаще всего ЛТ начинают через 5-7 недель от момента аутоТКМ. В поле облучения включают зону первичной опухоли, оставшуюся после проведения консолидации, но до оперативного вмешательства (если проведено), с захватом 1-1,5 см вокруг. Зона проведения ЛТ не меняется, даже если была проведена полная резекция опухоли. Пациенты, достигшие полного ответа на индукцию, получают 21,6 Гр, а если определяется большая остаточная опухоль (> 50% от первичной), – 36 Гр.

Метастатические очаги облучают одновременно. Следует помнить, что в зону облучения не должно попасть более 25% зон локализации красного костного мозга (в основном – плоские кости). В противном случае, может развиваться вторичная аплазия кроветворения и связанные с ней тяжелые, нередко фатальные, осложнения.

Оптимальная доза ЛТ на метастазы на сегодня не определена. Результаты проведения протонной терапии являются предварительными и требуют дальнейшего изучения и подтверждения на большой группе пациентов [92].

Поддерживающая биотерапия в подавляющем большинстве программ представлена производной 13-цис ретиноидной кислоты (изотретино-

ин)<sup>2</sup>. Поддерживающая биотерапия назначается в посттрансплантационном периоде в фазу восстановления кроветворения на 6-9 месяцев в зависимости от переносимости (93). Для усиления эффективности биотерапия может быть комбинирована с иммунотерапией моноклональными антителами против ганглиозидазы-2 (GD2), рецептора, представленного на опухолевых клетках. Предварительные результаты показали, что введение химерных антител анти-GD2 ch14.18 в посттрансплантационный период увеличивает БСВ пациентов высокой группы риска [94; 95]. БСВ в группе пациентов, получавших биотерапию и иммунотерапию, была выше, чем в группе получавших только биотерапию (66 % vs. 46 соответственно). В настоящее время, эти результаты исследований III фазы являются основой для назначения поддерживающей терапии COG.

Проведение всего комплекса лечебных мероприятий, включая высокодозную терапию с трансплантацией аутологичных ГСК и поддерживающую терапию, достоверно снижает риск развития рецидива у пациентов, относящейся к высокой группе риска. В рандомизированном исследовании, сравнивающим аутологичную трансплантацию (трансплантат был предварительно очищен от опухолевых клеток) с 3 интенсивными немиелоаблативными курсами консолидирующей химиотерапии, 5-летняя БСВ составила 30 % vs. 19 (p=0,04) соответственно. Достоверно выше была и ОВ у пациентов, переживших 3 года после трансплантации [93]. В этом же исследовании показано, что 5-летняя БСВ пациентов, получивших биотерапию изотретиноином, была выше по сравнению с теми, кому она не была назначена (42 % vs. 31). Разница не была статистически достоверной. К сожалению, высокий риск развития рецидива нейробластомы высокого риска после 5 лет наблюдения сохраняется, а показатели БРВ и ОВ продолжают прогрессивно снижаться. Создается впечатление, что интенсификацией терапии и добавлением в нее новых компонентов мы оттягиваем срок рецидива, но не влияем на факт его возникновения.

Попытка снизить контаминацию опухолевыми клетками трансплантата, и, тем самым, уменьшить риск рецидива, путем инкубации с мафосфамидом и 4-гидроксициклофосфаном, а также, позднее, с МКА, не оказала достоверного влияния на выживаемость, но существенно увеличило трудоемкость и стоимость лечения [96].

Результаты терапии пациентов из группы нейробластомы высокого риска, полученные в НИИ ДОГ за последние 20 лет лечения, в целом соответствуют тенденциям в мировой практике. Так, проведение программы NBIV-96<sup>3</sup> (1996-1998 гг.) позволило достичь 7-летней ОВ в 17% по сравнению с более ранними программами без консолидации, где все пациенты рецидивировали и погибли

[97]. Возможно, чрезвычайно высокая посттрансплантационная летальность в тот период (24%) не позволила получить более высокие результаты.

Следующий протокол, NBIV-99, сопровождался достоверно меньшей посттрансплантационной летальностью (11%) и включал в себя 6 курсов биотерапии изотретиноином. С этими двумя факторами связано увеличение 7-летней ОВ до 25% с формированием плато на кривой после 5 лет наблюдения. При сравнении групп пациентов (n=38), получивших высокодозную терапию в консолидацию, с пациентами, которые получили стандартную поддерживающую химиотерапию [n=25], 7-летняя ОВ составила 21,4 % vs. 4 (p < 0,05). В группе без трансплантации жив один пациент, у которого нейробластома IV стадии была диагностирована в возрасте до 12 мес (рис.). В группе с высокодозной химиотерапией у 3 пациентов диагностирована III стадия, у 3 – IV без поражения костей (4N стадия), у 2 – IV стадия в возрасте до 18 мес и только выживший 1 пациент с IV стадией был старше 18 месяцев на момент диагноза [97].

Отдельно следует остановиться на хирургической тактике в отношении пациентов с нейробластомой высокого риска. В противоположность пациентам со 2A/2B стадиями с благоприятными биологическими факторами прогноза, где резекция менее 50% опухоли увеличивает риск рецидива, в том числе локального, необходимость удаления опухоли 3, а особенно 4 стадии, не была показана в проведенных ранее исследованиях. Хирург должен стремиться максимально сократить размер опухоли на любом этапе проведения программного лечения, однако следует избегать расширенных операций, увеличивающих интервал до начала послеоперационной химиотерапии. Некоторые исследования указывают на позитивную роль расширенной резекции при нейробластоме 3 и 4 стадий, однако при тщательном анализе создается впечатление, что положительный эффект связан не столько с объемом операции, сколько с наличием благоприятных биологических факторов в этой группе больных (отсутствие N-Мус амплификации и 1p, 11q аномалий, благоприятной гистологией и т.д.; [99, 100]). В других исследованиях позитивную роль расширенной резекции в этой группе пациентов доказать не удалось [101; 102]. E.Kiely et al. (1994 г.) опубликовал обзор 129 случаев за 10-летний период. Для пациентов со стадиями 3 и 4 полное удаление не увеличило выживаемость (35 % выживаемость при полном удалении и 37,5 % при неполном соответственно). Для пациентов с 4 стадией послеоперационные осложнения имели место у 37 (29%) из 128, 2 летальны [исхода [102].

Однако, несмотря на неясную, на данный момент, роль расширенной резекции первичной опухоли, в группе пациентов с высоким риском, целый ряд современных протоколов, включая COG, рекомендует максимальное удаление не только первичного очага, но и регионарных лимфатических коллекторов. Многим пациентам проводится отсроченная операция после 5 и более курсов хи-

<sup>2</sup>Этот препарат, действуя на эпигеномном уровне, влияет на дифференцировку нейробластов.

<sup>3</sup>включающей ВДХ без последующей биотерапии.



миотерапии, даже если опухоль стабилизируется ранее [103]. Другие исследователи рекомендуют оперировать, как только резекция первичной опухоли станет возможной по данным МРТ/КТ исследования [104].

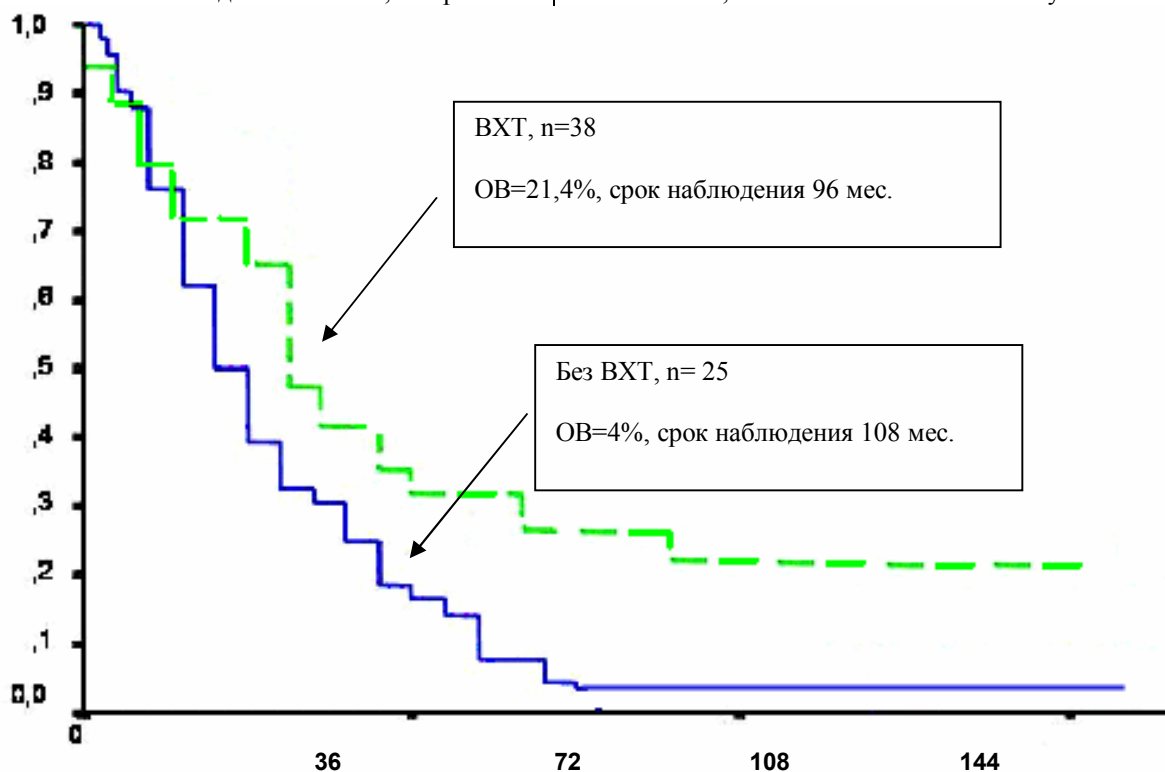
В целом, в группах пациентов с 1-2В стадиями необходимо стремиться к наиболее полной резекции опухоли, тогда как при 3 и 4 стадиях необходимо взвешено подходить к ее выполнению. В случае 4S стадии выполнение оперативного вмешательства не является необходимым для всех.

#### Лечение нейробластомы 4S стадии

Большинство пациентов с нейробластомой 4S стадии не требуют проведения лечения. Не существует стандартизованного подхода к лечению нейробластомы 4S стадии. Терапию назначают в случаях, если опухоль имеет неблагоприятную гистологию или есть клинические симптомы дыхательной и печеночной недостаточности, невроло-

гические нарушения и коагулопатия. Такие пациенты получают лечение по программам низкого или промежуточного риска (табл. 10). Среди пациентов, нуждающихся в проведении того или иного вида терапии, в 9-10% определяется амплификация N-Мус. В этом случае больные включаются в группу высокого риска (76). Полнота и сам факт резекция опухоли не улучшают выживаемости в этой группе [12; 105]. В редких случаях после проведения ХТ и/или ЛТ у детей с массивным поражением печени развивается цирроз, требующий в дальнейшем ортотопической трансплантации [106].

Среди пациентов этой группы следует выделить больных в возрасте <2 мес, которые, при массивном опухолевом поражении, имеют чрезвычайно высокие шансы погибнуть без лечения от развития острой органной недостаточности. Gigliotti A.R. et all. проанализировав течение нейробластомы 4S у 45 новорожденных, отметили наличие дыхательной недостаточности, связанной с гепатомегалией у 16 из них.



**Рис.** Общая выживаемость пациентов с нейробластомой высокой группы риска в протоколах NBIV-96, 99 и 2009, проведенных в НИИ ДОГ РОИЦ им. Н.Н. Блохина.

Половина из этих пациентов (n=8) погибло в первые недели наблюдения. [107]. Анализ 35 детей с 4S стадией по критериям INSS позволил выделить из них 13 в возрасте <4 нед с массивным поражением печени. Семеро из них (54%) погибли от дыхательной недостаточности или других осложнений. Для сравнения, летальность в этой группе среди детей в возрасте старше 4 недель (n=21) составила 14% [108].

Причинами смерти явились инфекции, ДВС-синдром, дыхательная недостаточность и послерадиационный нефрит.

Для лечения детей с 4S стадией предложено множество химиотерапевтических режимов, включающих монотерапию циклофосфамидом, комбинацию карбоплатин/этопозид, циклофосфамид/доксорубин/винкристин. Препараты используют в минимально эффективных дозах с пересчетом на вес пациентов – следует избежать развития острых и отдаленных побочных эффектов лечения. В протоколе COG-P9641, где проанализированы данные 90 таких пациентов, 5-летняя ОВ и БСВ составила 91 % и 77 соответственно [109]. В группе асимптоматических больных, получивших только

хирургическое лечение (n=41), ОВ и БСВ составила 84 % и 63 против 97 % и 95 в группе симптоматических пациентов (n=39), получивших комбинированное лечение (БСВ p=0,002, ОВ p=0,13). Асимптотическим пациентам с отсутствием амплификации N-Мус химиотерапии. назначалась только при наличии признаков прогрессии болезни.

В проспективном исследовании, проведенном De Bernardi et al., включающем 123 пациента с 4S стадией, было показано, что проведение 2÷4 3-дневных курса ХТ карбоплатином и этопозидом, позволяет достичь 97% 5-летней БСВ у симптоматических пациентов [72]. В исследовании не отмечено разницы в 2-летней ОВ между пациентами, которым была проведена резекция опухоли и теми, кто не получил хирургического пособия (100 % vs. 97). Наличие очагов патологического накопления в костях, но при отсутствии в этих местах радиологически подтвержденных дефектов кортикального слоя, не явилось прогностически неблагоприятным фактором для больных 4S стадии (2-летняя ОВ 100% vs. 97% в группах негативной и позитивной по М-IVJ I<sup>123</sup> в костях соответственно).

#### **Новые препараты и подходы к лечению нейробластомы**

Появление препаратов группы ингибиторов топоизомеразы I (топотекан, иринотекан), активных в отношении клеток нейробластомы *in vitro*, позволяет их рассматривать в качестве кандидатов на включение как в схемы индуктивной, так и высокодозной терапии для пациентов из группы высокого риска. Рандомизированные исследования использования топотекана в монотерапии vs. комбинации топотекан-циклофосфамид у больных с рецидивом нейробластомы показали большее число позитивных ответов на терапию (19 % vs. 32) и удлинение безрецидивного интервала во второй группе [110]. Топотекан в комбинации с циклофосфамидом может использоваться как в индуктивной терапии (протокол COG ANBL-02P1), так и в режиме высокодозной химиотерапии с поддержкой ГСК. Эффективность режима зависит от курсовой дозы препарата. Эффективность препарата (до 75-84% позитивных ответов на 1-2 курса) показана, начиная с дозы 1,2-1,4 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 5 дней [111; 112]. В дозах 0,75 мг/м<sup>2</sup>/день в течение 5 дней, препарат не показал эффективности в плане ответа опухоли по сравнению со стандартными режимами [113]. При использовании высоких курсовых доз (до 8 мг/м<sup>2</sup> топотекана в комбинации с 4200 мг/м<sup>2</sup> циклофосфамида) у больных с рецидивной нейробластомой отмечены выраженная миелотоксичность и развитие тяжелых мукозитов [110; 114]. Несмотря на обнадеживающие результаты, полученные на небольших группах пациентов высокого риска в плане непосредственной эффективности топотекана при приемлемой токсичности, необходимы дальнейшие исследования для определения максимально переносимых доз и места этого препарата в индуктивной и консолидирующей терапии.

В качестве агента для лечения нейробласто-

мы высокого риска активно изучается терапия радиоактивным йодом, комбинированным с метайодобензилгуанидином (MIBG-I<sup>131</sup> терапия). Препарат, специфически накапливаясь в клетках нейробластомы, излучает β-частицы и позволяет обеспечить высокую концентрацию радиоактивного йода в резидуальных опухолевых очагах. Препарат показал свою эффективность (около 33% позитивных ответов) у пациентов с рецидивными и резистентными опухолями [115, 116]. MIBG-I<sup>131</sup> терапию можно применять только с поддержкой ГСК (радиоактивные частицы, воздействуют не только на опухолевые, но и на нормальные клетки, прежде всего костного мозга, вызывая длительные и стойкие аплазии кроветворения). Комбинации MIBG-I<sup>131</sup> и химиотерапевтических агентов (мелфалана, треоосульфана, иринотекана и т.д.) используют в экспериментальных программах для больных из группы высокого риска. Одной из проблем является относительное длительное действие β-частиц на окружающие ткани, что может вызывать необратимые повреждения в клетках в нормальной ДНК. В настоящее время идет изучение препаратов (MIBG-I<sup>125</sup>), излучающих α-частицы, т.к. их радиус действия, а значит – и повреждающее действие на ткани, значительно меньше [117; 118].

Ингибиторы ангиогенеза, таргетные препараты, направленные на различные тирозинкиназы, существующие в опухоли, деметилирующие агенты и т.п. либо не показали эффективности, либо находятся еще на доклинических этапах испытаний [119-121].

Проведение аллогенной трансплантации КПК – как самостоятельно, так и в тандеме с аутологичной трансплантацией – изучается во многих одноцентровых и кооперированных исследованиях как способ контроля МОБ после проведенного лечения. Однако на сегодня анализ результатов 147 аллогенных трансплантаций, проведенный Международным центром Трансплантации клеток крови и костного мозга, не выявил преимуществ данного метода терапии перед другими методами консолидации [122]. В группе из 8 пациентов с нейробластомой высокого риска, рецидивировавших после проведения высокодозной терапии и биотерапии, которым в рамках экспериментального протокола НИИ ДОГ ФГБНУ РОИЦ им. Н. Блохина была проведена аллогенная трансплантация от одного из родителей. ОВ 1,5 года составила 32 % без формирования плато на кривой. Двое больных прожили в полной или частичной ремиссии более 2 лет. Однако все дети погибли от прогрессирования заболевания в течение 3,5 лет после трансплантации [123].

Статус иммунной системы пациента имеет решающее значение для формирования иммунного ответа. Создание дендритных вакцин различного рода – еще один вид иммунотерапии, который в настоящее время проходит I фазу клинических испытаний [124; 125]. Основная цель противоопухолевой вакцинации – создание противоопухолевого клона специфических Т-лимфоцитов. Благодаря функционированию тимуса, у детей наблюдается

более быстрое восстановление уровня CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов после химиотерапии, чем у взрослых [126]. Это позволяет рассчитывать на максимальный эффект от стимуляции собственной иммунной системы и формирование ответа на опухолевые антигены.

С другой стороны, интенсивность детских онкологических программ для нейробластомы высокого риска чрезвычайно высока. В процессе лечения у подавляющего большинства пациентов повреждаются как гуморальное, так и клеточное звено иммунитета.

Только 19 % больных демонстрируют нормализацию иммунного клеточного ответа через 12 мес от окончания терапии [127]. В настоящее время идет поиск путей преодоления этой проблемы. Создаются РНК-направленные дендритные вакцины, которые целенаправленно влияют на клеточное звено иммунитета, позволяя раньше формировать ответ на опухолевые антигены [128].

В заключении отметим: нейробластома у детей представляет собой весьма гетерогенную группу опухолей, различающихся по морфологическим, биологическим, генетическим факторам, ответу на терапию и прогнозу. Разделение на группы риска и проведение риск-адаптированной терапии позволяет, с одной стороны, добиться максимально возможного на данный момент процента излечения, а, с другой стороны, не перелечивать пациентов из групп с благоприятным прогнозом.

Для групп низкого и промежуточного рисков достигнуты результаты выживаемости, близкие к 100 %, и исследования ведут в плане возможной дезэскалации терапии без уменьшения эффективности. Для группы высокого риска результаты продолжают оставаться крайне неудовлетворительными, несмотря на использование всего арсенала, имеющегося в распоряжении детского онколога. Совершенствование подходов к лечению в этой группе является одной из основных задач в детской онкологии.

## Литература

1. Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E, et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer*. 1986; 58:598–602.
2. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al.: Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23 (27): 6459-65, 2005.
3. Дурнов Л.А. Злокачественные опухоли у детей раннего возраста. М., Мед., 1984.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2012. Also available online. Last accessed April 2, 2015.
5. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, et al.: Infant cancer in the U.S.: histologyspecific incidence and 6. trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 19 (5): 428-32, 1997 SepOct.
6. Esiashvili N, Anderson C, Katzenstein HM. Neuroblastoma. *Curr Probl Cancer*. 2009; 33:333–360.
7. Everson TC, Cole WH. Spontaneous regression of cancer. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1966. pp. 6–7.
8. Beckwith JB and Perrin EV. In situ neuroblastoma. *Am J Pathol* 43: 1089–1104, 1963.
9. Takeuchi LA, Hachitanda Y, Woods WG, et al.: Screening for neuroblastoma in North America. Preliminary results of a pathology review from the Quebec Project. *Cancer* 76 (11): 2363-71, 1995.
10. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al.: Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* 346 (14): 104-16, 2002.
11. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al.: Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med* 346 (14): 1047-53, 2002.
12. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al.: Favorable biology and outcome of stage IVS neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 18 (3): 477-86, 2000.
13. Ambros PF, Brodeur GM: Concept of tumorigenesis and regression. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y: Neuroblastoma. New York, NY: Elsevier Science, 2000, pp 21-32.
14. Hiyama E, Hiyama K, Yokoyama T, et al.: Correlating telomerase activity levels with human neuroblastoma outcomes. *Nat Med* 1 (3): 249-55, 1995.
15. Kitanaka C, Kato K, Ijiri R, et al.: Increased Ras expression and caspaseindependent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression. *J Natl Cancer Inst* 94 (5): 358-68, 2002.
16. Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, et al.: Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res* 15 (10): 3244-50, 2009.
17. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al.: A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 256 (4): 573-80, 2012.
18. Hero B, Simon T, Spitz R, et al.: Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95S and NB97. *J Clin Oncol* 26 (9): 1504-10, 2008.
19. Smith MA, Altekruze SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
20. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 362:2202–2211.
21. London WB, Matthay KK, Ambros PF, et al. Clinical and biological features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: A study from the International Neuroblastoma (NB) Risk Group (INRG) Database. *J Clin Oncol*. 2010; 28:9518.

22. Mosse Y, Greshock J, King A, et al.: Identification and high-resolution mapping of a constitutional 11q deletion in an infant with multifocal neuroblastoma. *Lancet Oncol* 4 (12): 769-71, 2003.
23. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, et al.: Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455 (7215): 93-105, 2008.
24. Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, et al.: Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet* 75 (4): 727-30, 2004.
25. Van Roy N, De Preter K, Hoebeeck J, et al. The emerging molecular pathogenesis of neuroblastoma: implications for improved risk assessment and targeted therapy. *Genome Med.*; 1:74, 2009.
26. Fujita T, Igarashi J, Okawa ER, et al. CHD5, a tumor suppressor gene deleted from 1p36.31 in neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst.*; 100:940-949, 2008.
27. Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma. *Surg Oncol.*; 16:149-156, 2007.
28. Monclair T, Brodeur G.M., Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 27:298-303, 2008.
29. Breslow N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res.*; 31:2098-103, 1971.
30. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, et al. Prognostic factor in neuroblastoma. *Cancer.*; 59:1853-9, 1987.
31. Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science.*; 224:1121-4, 1984.
32. Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med.*; 313:1111-6, 1985.
33. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer.*; 92:2451-61, 2001.
34. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*; 9:581-91, 1991.
35. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*; 11:1466-77, 1993.
36. Cecchetto G, Mosseri V, De BB, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol.*; 23:8483-9, 2005.
37. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.*; 27:289-97, 2009.
38. Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst.* 73:405-16, 1984.
39. Y. Shimada. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al.: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 86 (2): 364-72, 1999.
40. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer.* 98:2274-81, 2003.
41. Chatten J, Shimada H, Sather HN, et al. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *Hum Pathol*; 19:1187-98, 1988.
42. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al.: Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 30 (15): 18428, 2012.
43. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al.: Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 18 (1): 1826, 2000.
44. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, et al.: Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 7 (2): 23644, 1989.
45. Seeger RC, Reynolds CP, Gallego R, et al.: Quantitative tumor cell content of bone marrow and blood as a predictor of outcome in stage IV neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 18 (24): 4067-76, 2000.
46. Bochennek K, Esser R, Lehrnbecher T, et al.: Impact of minimal residual disease detection prior to autologous stem cell transplantation for posttransplant outcome in high risk neuroblastoma. *Klin Padiatr* 224 (3): 139-42, 2012.
47. Schwab M, Alitalo K, Klempnauer KH, et al. Amplified DNA with limited homology to myc cellular oncogene is shared by human neuroblastoma cell lines and a neuroblastoma tumour. *Nature*, 305:245-8; 1983.
48. Suita S, Tajiri T, Sera Y et al. Improved survival for patients with advanced neuroblastoma after high-dose combined chemotherapy in part of N-myc amplification. *J Pediatr Oncol* 35 (12):1737-41, 2000.
49. Rubie H, Hartmann O, Michon J et al. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. *Neuroblastoma Study Group of the Société Française d'Oncologie Pédiatrique.* *J Clin Oncol.* Mar;15(3): 1171-82; 1997.
50. Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, et al. Different karyotypic patterns in early and advanced stage neuroblastomas. *Cancer Res.*; 47:311-8; 1987.

51. Look AT, Hayes FA, Nitschke R, et al. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Engl J Med.*; 311:231–5; 1984.
52. Brodeur GM, Sekhon G, Goldstein MN. Chromosomal aberrations in human neuroblastomas. *Cancer.*; 40:2256–63, 1977.
53. Fong CT, Dracopoli NC, White PS, et al. Loss of heterozygosity for the short arm of chromosome 1 in human neuroblastomas: correlation with N-myc amplification. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 86:3753–7, 1989.
54. Gilbert F, Feder M, Balaban G, et al. Human neuroblastomas and abnormalities of chromosomes 1 and 17. *Cancer Res.*; 44:5444–9, 1984.
55. Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med.*; 353:2243–53, 2005.
56. Fujita T, Igarashi J, Okawa ER, et al. CHD5, a tumor suppressor gene deleted from 1p36.31 in neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst.*; 100:940–9, 2008.
57. Lastowska M, Cullinane C, Variend S, et al.: Comprehensive genetic and histopathologic study reveals three types of neuroblastoma tumors. *J Clin Oncol* 19 (12): 3080-90, 2001.
58. Riley RD, Heney D, Jones DR, et al.: A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin Cancer Res* 10 (1 Pt 1): 4-12, 2004.
59. George RE, Sanda T, Hanna M, et al.: Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* 455 (7215): 975-8, 2008.
60. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, et al.: Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology* 261 (1): 243-57, 2011.
61. Vik TA, Pfluger T, Kadota R, et al.: (123I)ImIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial. *Pediatr Blood Cancer* 52 (7): 784-90, 2009.
62. Papanthasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, et al.: 18FFDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med* 52 (4): 51925, 2011.
63. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al.: 123I-MIBG scintigraphy and 18FFDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med* 50 (8): 1237-43, 2009.
64. Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al.: Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med* 54 (4): 541-8, 2013.
65. Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al.: Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* 31 (7): 944-51, 2013.
66. Russell HV, Golding LA, Suell MN, et al.: The role of bone marrow evaluation in the staging of patients with otherwise localized, low-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 45 (7): 916-9, 2005.
67. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al.: A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg* 256 (4): 573-80, 2012.
68. Hero B, Simon T, Spitz R, et al.: Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95S and NB97. *J Clin Oncol* 26 (9): 1504-10, 2008.
69. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al.: Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 16 (4): 1256-64, 1998.
70. Iehara T, Hamazaki M, Tajiri T, et al.: Successful treatment of infants with localized neuroblastoma based on their MYCN status. *Int J Clin Oncol* 18 (3): 389-95, 2013.
71. Bagatell R, BeckPopovic M, London WB, et al.: Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* 27 (3): 365-70, 2009.
72. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.*; 363:1313–23, 2010.
73. Rubie H, De Bernardi B, Gerrard M, et al.: Excellent outcome with reduced treatment in infants with nonmetastatic and unresectable neuroblastoma without MYCN amplification: results of the prospective INES 99.1. *J Clin Oncol* 29 (4): 449-55, 2011.
74. Kohler JA, Rubie H, Castel V, et al.: Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer* 49 (17): 3671-9, 2013.
75. De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al.: Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 27 (7): 1034-40, 2009.
76. Canete A, Gerrard M, Rubie H, et al.: Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol* 27 (7): 1014-9, 2009.
77. Maris JM: Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med* 362 (23): 2202-11, 2010.
78. Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, et al.: Late relapse and prognosis for neuroblastoma patients surviving 5 years or more: a report from the European Neuroblastoma Study Group "Survey". *Med Pediatr Oncol* 36 (1): 235-8, 2001.
79. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, et al.: Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 19 (13): 3163-72, 2001.

80. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al.: Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J Clin Oncol* 32 (12): 1228-35, 2014.
81. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al.: Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol* 12 (12): 2607-13, 1994.
82. Park JR, Scott JR, Stewart CF, et al.: Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 29 (33): 4351-7, 2011.
83. Cheung NK, Heller G, Kushner BH, et al.: Stage IV neuroblastoma more than 1 year of age at diagnosis: major response to chemotherapy and survival durations correlated strongly with dose intensity. *Prog Clin Biol Res* 366: 567-73, 1991.
84. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al.: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13cisretinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 341 (16): 1165-73, 1999.
85. Berthold F, Boos J, Burdach S, et al.: Myeloablative megatherapy with autologous stem cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 6 (9): 649-58, 2005.
86. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al.: High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 44 (4): 348-57, 2005.
87. Scheulen ME, Hilger RA, Oberhoff C et al. Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. *Clin Cancer Res.* 11: 4209-16, 2000.
88. Granger M, Grupp SA, Kletzel M, et al.: Feasibility of a tandem autologous peripheral blood stem cell transplant regimen for high risk neuroblastoma in a cooperative group setting: a Pediatric Oncology Group study: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 59 (5): 902-7, 2012.
89. Seif AE, Naranjo A, Baker DL, et al.: A pilot study of tandem high-dose chemotherapy with stem cell rescue as consolidation for high-risk neuroblastoma: Children's Oncology Group study ANBL00P1. *Bone Marrow Transplant* 48 (7): 947-52, 2013.
90. Sung KW, Son MH, Lee SN et al. Tandem high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk neuroblastoma: results of SMC NB-2004 study. *Bone Marrow Transplant* 48 (1): 68-72; 2013.
91. French S, DuBois SG, Horn B, et al.: 131I-MIBG followed by consolidation with busulfan, melphalan and autologous stem cell transplantation for refractory neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (5): 879-84, 2013.
92. Hattangadi JA, Rombi B, Yock TI, et al.: Proton radiotherapy for high-risk pediatric neuroblastoma: early outcomes and dose comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 83 (3): 1015-22, 2012.
93. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, et al.: Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13cisretinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol* 27 (7): 1007-13, 2009.
94. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, et al.: Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* 363 (14): 1324-34, 2010.
95. Cheung NK, Cheung IY, Kushner BH, et al.: Murine anti-GD2 monoclonal antibody 3F8 combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and 13cisretinoic acid in high-risk patients with stage 4 neuroblastoma in first remission. *J Clin Oncol* 30 (26): 3264-70, 2012.
96. Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, et al.: Purged versus non-purged peripheral blood stem cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 14 (10): 999-1008, 2013.
97. В.К.Бояршинов, И.С.Долгополов, Р.С.Равшанова, Г.Л. Менткевич. Высокодозная химиотерапия с трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток в лечении нейробластомы высокого риска. *Детская онкология*, 3: 22-26, 2003.
98. И.С.Долгополов, Г.Л. Менткевич. Современные подходы к лечению нейробластомы высокого риска. I Евразийский конгресс «Трансплантация стволовых клеток», 25-27 сентября 2013, Минск, Республика Беларусь.
99. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg.*; 39:412-7, 2004.
100. Moon SB, Park KW, Jung SE, et al. Neuroblastoma: treatment outcome after incomplete resection of primary tumors. *Pediatr Surg Int.*; 25:789-93, 2009.
101. Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg.*; 37:1574-8, 2002.
102. Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg.*; 29:128-33, 1994.
103. Medary I, Aronson D, Cheung NK, et al. Kinetics of primary tumor regression with chemotherapy: implications for the timing of surgery. *Ann Surg Oncol.*; 3:521-5, 1996.
104. Davidoff AM, Corey BL, Hoffer FA, Santana VM, Furman WL, Bowman LC, et al. Radiographic assessment of

- resectability of locoregional disease in children with high-risk neuroblastoma during neoadjuvant chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*; 44(2):158-62, 2005.
105. Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, et al.: Resection of primary tumor at diagnosis in stage IVS neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol* 14 (5): 1537-44, 1996.
  106. Steele M, Jones NL, Ng V, et al.: Successful liver transplantation in an infant with stage 4S(M) neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (3): 51-57, 2013.
  107. Gigliotti AR, Di Cataldo A, Sorrentino S, et al.: Neuroblastoma in the newborn. A study of the Italian Neuroblastoma Registry. *Eur J Cancer* 45 (18): 3220-7, 2009.
  108. Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ: Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 27 (6): 521-8, 1996.
  109. Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al.: Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol* 30 (15): 1842-8, 2012.
  110. London WB, Frantz CN, Campbell LA et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*; 28(24):3808-15, 2010.
  111. Panetta JC, Schaiquevich P, Santana VM, Stewart CF. Using pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling and simulation to evaluate importance of schedule in topotecan therapy for pediatric neuroblastoma. *Clin Cancer Res*; 14(1):318-25, 2008.
  112. Park JR, Scott JR, Stewart CF, London WB et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*; 29(33):4351-7, 2011.
  113. Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K et al. Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol.*; 22(20):4119-26, 2004.
  114. Kushner BH, Kramer K, Modak S, Yataghene K, Cheung NK. High-dose cyclophosphamide-irinotecan-vincristine for primary refractory neuroblastoma. *Eur J Cancer*; 47(1):84-9, 2011.
  115. DuBois SG, Matthay KK. Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma. *Nucl Med Biol.*; 35(Suppl 1):S35-S48, 2008.
  116. Matthay KK, Yanik G, Messina J, et al. Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol.*; 25:1054-60, 2007.
  117. Boyd M, Mairs RJ, Keith WN, et al. An efficient targeted radiotherapy/gene therapy strategy utilising human telomerase promoters and radioastatine and harnessing radiation-mediated bystander effects. *J Gene Med.*; 6:937-47, 2004.
  118. Hoefnagel CA, Smets L, Voute PA, et al. Iodine-125-MIBG therapy for neuroblastoma. *J Nucl Med.*; 32:361-2, 1991.
  119. Kim ES, Serur A, Huang J, et al. Potent VEGF blockade causes regression of coopted vessels in a model of neuroblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA.*; 99:11399-404, 2002.
  120. Maris JM, Morton CL, Gorlick R, et al. Initial testing of the aurora kinase A inhibitor MLN8237 by the Pediatric Preclinical Testing Program (PTP). *Pediatr Blood Cancer.*; 55:26-34, 2010.
  121. Teitz T, Wei T, Valentine MB, et al. Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. *Nat Med.*; 6:529-35, 2000.
  122. Hale GA, Arora M, Ahn KW, et al.: Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplant* 48 (8): 1056-64, 2013.
  123. Dolgoplov IS, Subbotina NN, Pimenov RI, Mentkevich GL. Haploidentical stem cell transplantation in children with advanced malignancies. *Bone Marrow Transplant*, v45, suppl 2: 87s, P605.
  124. Geiger JD, Hutchinson RJ, Hohenkirk LF et al. Vaccination of pediatric solid tumor patients with tumor lysate-pulsed dendritic cells can expand specific T-cells and mediate tumor regression, *Cancer Res*, 61: 8513-19, 2001.
  125. Casuro DA, Orme LM, Neale AM et al. Results of a Phase I study utilizing monocyte-derived dendritic cells pulsed with tumor RNA in children and young adults with brain cancer, *Neurooncology*, 6:236-46; 2004.
  126. Mackall CL, Fleisher TA, Brown MR et al. Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy. *N Engl J Med*, 332: 143-9, 1995.
  127. Bergsagel DE. An assessment of massive-dose chemotherapy of malignant diseases. *Can Med Assoc J*, 104:31-6, 1971.
  128. Caruso DA, Orme LM, Amor GM et al. Results of a Phase I study utilizing monocyte-derived dendritic cells pulsed with tumor RNA in children with stage 4 neuroblastoma. *Cancer*, 103: 1280-91, 2005.

Казанцев А.П.

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ НЕЙРОБЛАСТОМЫ 4S СТАДИИ

Казанцев Анатолий Петрович к.м.н. заведующий хирургическим отделением опухолей торако-абдоминальной локализации НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

**Адрес для переписки:** 115478 РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24 ФГБНУ НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Казанцев Анатолий Петрович, [oncovanat@mail.ru](mailto:oncovanat@mail.ru)

### Резюме

В исследование включены данные о 9 пациентах с нейробластомой 4S стадии, средний возраст 5,6 (2-9) мес. У 7 пациентов выявлена благоприятная согласно классификации Y. Shimada гистология, у 1 – неблагоприятная, в 1 случае исследование не проводили.

Индекс ДНК в 8 случаях был > 1 и только в 1 случае в опухолевых клетках выявлена гипоплоидия. Наиболее частыми местами метастазирования являлись печень (n=8, 89%) и костный мозг (n=7, 78%).

Трое больных были стратифицированы в группу низкого, 6 – в группу промежуточного риска. Хирургическое удаление опухоли было радикальным у 7 пациентов.

Один больной из группы низкого риска и 6 больных из группы промежуточного получили ХТ. Ни один больной не получил лучевую терапию.

Программная терапия обеспечила достижение полной ремиссии у 7 пациентов, очень хороший частичный ответ получен у 2 пациентов.

В настоящее время все пациенты живы без признаков рецидива.

Общая выживаемость составила 100% при среднем сроке наблюдения 93,4±18,7 мес.

**Ключевые слова:** нейробластома, 4S стадия, химиотерапия, радикальное удаление, выживаемость.

Kazantsev A.P.

## APPROACHES TO TREATMENT OF THE 4S STAGE NEUROBLASTOMA

### Summary

The trial included data on 9 patients with the 4S stage neuroblastoma, median age 5.6 (2-9) months. 7 subjects had favorable histology according to Y. Shimada classification, 1 subject had unfavorable histology, and no data on histology was available in 1 case.

DNA index was >1 in 8 cases, hypoploidy in tumor cells was revealed in 1 case only. Liver (n=8, 89%) and bone marrow (n=7, 78%) were more frequent metastases locations.

3 and 6 patients were stratified in a low and an intermediate risk cohorts, respectively.

Radical resection of the tumor was performed for 7 patients.

1 patient from the low risk cohort and 6 patients from the intermediate risk cohort received chemotherapy.

No patients received radiotherapy. 7 patients reached full remission, 2 subjects showed very good partial response following a program therapy.

All patients are alive now and have no signs of a relapse.

Median survival rate was 100% at the median period of observation in 93.4±18.7 months.

**Key words:** neuroblastoma, 4S stage, chemotherapy, radical resection, survival rate.

### Введение

Нейробластома 4S стадии встречается в 7-10% всех случаев нейробластом у детей до 14 лет и, как правило, имеет благоприятный прогноз [1].

Согласно Международной классификации нейробластомы (INSS) к этой стадии относят пациентов в возрасте не старше 12 мес с 1; 2А и 2В локальными стадиями, но имеющими метастазы в печень, кожу, костный мозг, без признаков поражения костей скелета. Поражение костного мозга для 4S минимально, т.е. не более 10% от всех ядродержащихся клеток в пунктате/биоптате. Более массивное поражение переводит пациента в стадию

4. Сканирование с <sup>123</sup>I-MIBG не должно свидетельствовать в пользу поражения костного мозга. Вместе с тем, в данную группу могут быть отнесены пациенты, соответствующие возрастным и иным критериям, у которых имеются единичные очаги накопления <sup>123</sup>I-MIBG, но при этом рентгенологически не выявляется корковый дефект кости [2]. Пациенты с 4S-стадией стратифицируются в группу низкого или промежуточного рисков в зависимости от наличия/отсутствия клинической симптоматики, индекса ДНК и гистологической картины по классификации Y. Shimada (табл. 2). Тактика лечения зависит от группы риска. В статье представлен опыт лечения пациентов с 4S стадией в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.



### Материалы и методы

В исследование включены данные 9 пациентов с нейробластомой 4S стадии, средний возраст 5,6 (2-9) мес (табл. 3).

В 4 случаях первичная опухоль локализовалась в надпочечнике, и в 5 случаях исходила из забрюшинных ганглиев, средний объем первичной опухоли составил 188 (84-372) см<sup>3</sup>.

Таблица 1

Группа пациентов с 4S стадией нейробластомы по COG-P9631, COG-A3961 и COG-A3973 (США)

INSS стадия	Возраст	N-Мус	INPC	Плоидность ДНК	Группа риска
4S	< 12 мес	негативный	благоприятная	> 1	низкая
	< 12 мес	негативный	Любая	= 1	промежуточная
	< 12 мес	негативный	неблагоприятная	любая	промежуточная
	< 12 мес	позитивный	любая	любая	высокая

Таблица 2

Стратификация пациентов с нейробластомой 4S стадии по группам риска по Children's Oncology Group в зависимости от INSS стадии, возраста и биологических факторов

Низкий риск			
Группа 1	4S*	<365 дн.	N-Мус (-), благоприятная гистология, ДНК индекс >1
Промежуточный риск			
Группа 2	4S (симптомы)	< 365 дн.	N-Мус (-), благоприятная гистология, ДНК индекс >1*
Группа 3	4S*	< 365 дн.	N-Мус (-), неблагоприятная гистология, ДНК индекс =1, или неизвестная биология

\*- если опухоль содержит аномалии 1p или 11q или если данные отсутствуют, пациент переводится в группу более высокого риска.

Таблица 3

Характеристика пациентов с нейробластомой 4S стадии и распределение по группам риска

Показатели	Данные
Количество пациентов	9
Средний возраст, мес.	5,6 (2-9)
Локализация	
Надпочечник	4
Забрюшинные ганглии	5
Гистология	
Нейробластома	8
Ганглионейробластома	1
Объем первичной опухоли, см <sup>3</sup>	188 (84-372)
Классификация по (по Y. Shimada)*	
Благоприятная	7
Неблагоприятная	1
Не проводилась	1
Плоидность ДНК	
>1	8
≤ 1	1
Метастазы (n=9), пациентов	
Костный мозг	7
Печень	8
Кожа и мягкие ткани	4
Лимфатические узлы	6
Группы риска	
Низкий риск	3
Промежуточный риск	6

Гистологически опухоль была представлена нейробластомой в 8 и ганглионейробластомой в 1 случае. Согласно классификации Y. Shimada у 7 пациентов гистология благоприятная, у 1 – неблагоприятная, в 1 случае исследование не проводили.

Индекс ДНК в 8 случаях был более 1 и только в 1 случае в опухолевых клетках выявлена гипоплоидия. Наиболее частыми локусами метастазирования являлись печень (n=8,89 %) и костный мозг (n=7,78 %) соответственно.

В 4 случаях определялось поражение кожи и мягких тканей, в 6 – периферических лимфатических узлов.

При проведении первичного сканирования с  $^{123}\text{I}$ -MIBG опухоль и метастатические очаги накапливали РФП в 8 случаях, а в одном – нет. Ни в одном случае не было выявлено накопления РФП в костях скелета.

Клиническая симптоматика была разнообразной и наблюдалась у 7 из 9 пациентов. Чаще всего это были гепатомегалия и связанный с ней синдром дыхательных расстройств (n=6).

В одном случае на фоне гепатомегалии и массивного поражения лимфатических узлов брюшной полости наблюдались признаки частичной кишечной непроходимости.

У пациента с первичной опухолью в забрюшинном пространстве с проникновением в спинномозговой канал отмечен нижний парапарез с нарушением функции тазовых органов.

Согласно критериям COG 3 пациента были отнесены к группе низкого риска, 6 – к группе промежуточного риска.

Один пациент с симптомами частичной кишечной непроходимости был включен в группу низкого риска в связи с тем, что на момент постановки диагноза его возраст составил 2 мес. и не наблюдалось признаков прогрессирования кишечной непроходимости.

Протокол лечения группы низкого риска включает удаление на первом этапе опухоли. Асимптоматические пациенты с 4S стадией при отсутствии признаков прогрессии после операции не получали никакого дальнейшего лечения.

В случае удаления менее 50% опухоли, наличия неврологической, дыхательной и т.п. симптоматики или прогрессии заболевания эти пациенты получали 4 курса химиотерапии, рассчитанной на период в 2 месяца, интервалы между курсами 21 день.

Первый курс включал в себя карбоплатин 560 мг/м<sup>2</sup>/день, день 1 в комбинации с этопозидом 120 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 1-3.

У детей с весом менее 12 кг или в возрасте менее 365 дней, расчет велся на вес тела (карбоплатин 18 мг/кг/день, этопозид 4 мг/кг/день, соответственно).

Второй курс включал в себя комбинацию циклофосфида 1000 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 21, карбоплатин 560 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 21, и доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 21 (для детей менее 12 кг циклофосфид 33 мг/кг/д, доксорубин 1

мг/кг/день, соответственно). С 42 дня проводился 3 курс, включающий в себя циклофосфид 1000 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 42 и этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 42-44.

Последний курс включал в себя карбоплатин 560 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 63, этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 63, 64, 65, и доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 63. Проведения лучевой терапии в данной группе не планировалось.

В группе промежуточного риска предполагалось проведение оперативного вмешательства на первом этапе с последующей химиотерапией по схеме COG промежуточного риска.

Химиотерапия по COG включала в себя 2 цикла по 4 курса каждый.

В случае гиперплоидии и благоприятной гистологии опухоли химиотерапия могла быть ограничена 4 курсами при условии достижения полной ремиссии или очень хорошего частичного ответа на терапию.

Первый курс по схеме COG включал в себя карбоплатин 560 мг/м<sup>2</sup>/день, день 1 в комбинации с этопозидом 120 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 1-3.

У детей с весом менее 12 кг или в возрасте менее 365 дней, расчет велся на вес тела (карбоплатин 18 мг/кг/день, этопозид 4 мг/кг/день, соответственно).

Второй курс включал в себя комбинацию циклофосфида 1000 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 21, карбоплатин 560 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 21, и доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 21 (для детей менее 12 кг циклофосфид 33 мг/кг/д, доксорубин 1 мг/кг/день, соответственно).

С 42 дня проводился 3 курс, включающий в себя циклофосфид 1000 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 42 и этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 42-44.

Последний курс включал в себя карбоплатин 560 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 63, этопозид 120 мг/м<sup>2</sup>/день, дни 63, 64, 65, и доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup>/день, на день 63. Во втором цикле курсы повторялись. По окончании химиотерапии рассматривалась возможность и целесообразность повторного оперативного вмешательства в зависимости от ответа на лечение по данным КТ/МРТ и сканирования с  $^{123}\text{I}$ -MIBG.

В случае если не был получен полный или очень хороший частичный ответ (сокращение не менее чем 90% опухолевой массы) и лечебный патоморфоз не достиг 3 и более стадии, рассматривалась возможность проведения лучевой терапии на остаточную первичную опухоль и/или перевод пациента в другие программы лечения.

К пациентам с 4S стадией при проведении хирургического вмешательства применялся индивидуальный подход, связанный с тем, что эти дети, как правило, имеют гепатомегалию, асцит, дыхательную недостаточность, что влечет крайне высокий риск анестезиологического пособия и сопровождается послеоперационными осложнениями.

В таких случаях биопсия экстраабдоминальных участков поражения (кожа, лимфатические узлы, костный мозг) рассматривалась в качестве альтернативы.

При проведении повторного оперативного вмешательства после химиотерапии перед хирургом опять не ставилась задача радикального удаления опухоли любой ценой.

Сокращение объема первичной опухоли, что обеспечивает уменьшение интенсивности лучевой терапии в период консолидации, и взятие материала для изучения степени ответа опухоли на проведенную терапию (патоморфоз) стояли в качестве приоритетных задач.

#### Статистический анализ

Выживаемость оценена посредством построения кривых методом Карлан-Меiera.

Достоверность параметрических данных сравнивалась по методу Стюдента, непараметрических – по методу  $\chi^2$ .

Достоверность между кривыми выживаемости оценивалась по методу log-rank.

Для анализа полученных данных применена программа SPSS 21.

#### Результаты

Трое пациентов из группы низкого риска были первично радикально прооперированы.

В 2 случаях оперативное вмешательство осуществлялось из открытого доступа и в 1 случае лапароскопически.

Двое пациентов в дальнейшем не получили никакой терапии и оставались под динамическим наблюдением с использованием симптоматической терапии.

Таблица 4

Подходы к оперативному лечению пациентов с 4S стадией, осложнения и результаты

Рубрика	Количество
Оперировано больных (количество)	9
Количество операций	10
Виды оперативного вмешательства и очередность в протоколе	
Биопсия	
Удаление более 50%	1
Радикальное удаление	1
	7
Очередность операции	
Операция на 1 этапе	9
Операция на 2 этапе (больной, которому была проведена первично биопсия)	1
Характер операции (n=10)	
Открытый доступ	9
Эндоскопия	1
Длительность операции (часы), всех, в том числе:	
Открытая	2,5 (2-4)
Эндоскопическая	2,5 (2-4)
	2,6
Кровопотеря (n=10, количество операций)	
< 1 ОЦК	9
= 1 ОЦК	1

У одного пациента в послеоперационном периоде наблюдался рост метастазов в печени и нарастание связанной с гепатомегалией дыхательной недостаточности. Этот пациент получил 4 курса химиотерапии согласно программе.

У всех 6 пациентов из группы промежуточного риска так же на первом этапе было выполнено хирургическое вмешательство (таблица 4). В 4 случаях первичная опухоль была удалена радикально. В 1 случае проведена биопсия опухоли в связи с тяжелым соматическим статусом пациента. И в 1 случае, у пациента с забрюшинной нейробластомой с проникновением в спинномозговой канал, на первом этапе было удалено более 50% опухолевой массы. В последнем случае так же была произведена ламинэктомия, и частичное удаление опухоли из спинномозгового канала. После проведения 4 курсов ХТ у данного больного было проведено радикальное удаление первичной опухоли из забрю-

шинного пространства. В 9 случаях оперативное вмешательство производилось через открытый доступ и в 1 случае опухоли надпочечника эндоскопически и малых размеров опухоли (97 см<sup>3</sup>).

Химиотерапия проводилась в объеме 8 курсов у 5 пациентов, и 1 пациент получил 4 курса. В последнем случае речь шла о пациенте с благоприятной гистологией и индексом ДНК > 1, у которого опухоль была радикально удалена на первом этапе и после 4 курсов химиотерапии была достигнута полная ремиссия, в т.ч. по результатам сканирования с MIBG I<sup>123</sup>. Средняя длительность химиотерапии 5,5 месяцев (4,0-6,7 мес.). Средняя длительность программы индуктивной терапии в группе промежуточного риска с учетом операции 6,1 мес. (4,6-7,5 мес.). У 4 пациентов с 4S стадией увеличение наблюдалось увеличение интервала более 28, но менее 35 дней между 1 и 2 курсами ХТ в связи с развитием синдрома лизиса опухоли и связанной с ним органной токсичности.

Ни один из 9 пациентов не погиб на лечении. Токсичность химиотерапии 3 и 4 степеней была преимущественно гематологическая и инфекционная. Данные виды токсичности наблюдались в 74% и 57% курсов, соответственно. Гастроэнтерологическая токсичность 3 и 4 степеней наблюдалась в 18% и требовала назначения полного или частичного парентерального питания, назначения средств, влияющих на моторику кишечника и подавляющих желудочную секрецию, а также мероприятий по уходу за слизистыми полости рта. Средне-тяжелая и тяжелая органная токсичность наблюдалась после проведения первого курса ХТ у 4 пациентов, и была связана с синдромом лизиса опухоли. У 2 больных развилась транзиторная почечная недостаточность 3-4 степени, у одного больного отмечена гепатотоксичность и у одного пациента тяжелый синдром дыхательных расстройств на фоне инфекции, потребовавший респираторной поддержки. По окончании программного лечения очаги накопления  $^{123}\text{I}$ -MIBG наблюдались у 2 пациентов. Накопление сохранялось в течение последующих 6 и 9 месяцев, соответственно. Однако, ни у одного из этих больных не отмечено прогрессирования заболевания. В группе промежуточного риска по окончании программной терапии отмечено 4 полных эффекта и 2 очень хороших частичных эффекта.

Таким образом, подводя итог по группе из 9 пациентов с 4S стадией, следует отметить, что программная терапия в зависимости от группы риска обеспечила достижение полной ремиссии у 7 пациентов, очень хороший частичный ответ получен у 2 пациентов. В настоящее время все пациенты живы без признаков рецидива. Общая выживаемость составила 100% при среднем сроке наблюдения  $93,4 \pm 18,7$  мес.

### Обсуждение

Большинство пациентов с нейробластомой 4S стадии не требуют проведения лечения. Не существует стандартизованного подхода к лечению нейробластомы 4S стадии.

Терапия назначается в случаях, если опухоль имеет неблагоприятную гистологию или имеются клинические симптомы дыхательной и печеночной недостаточности, неврологические нарушения и коагулопатия.

Такие пациенты получают лечение по программам низкого или промежуточного риска.

Среди пациентов, нуждающихся в проведении того или иного вида терапии, в 9-10% определяется амплификация N-Мус. В этом случае больные включаются в группу высокого риска [2].

Полнота и сам факт проведения резекции опухоли не улучшает выживаемости в этой группе [3; 4]. В редких случаях после проведения химиотерапии и/или лучевой терапии у детей с массивным поражением печени развивается цирроз, требующий в дальнейшем ортотопической трансплантации органа [5].

Хирургическое вмешательство должно быть максимально щадящим. Оно должно, во-первых,

обеспечить получение опухолевого материала для биологического исследования, во-вторых, обеспечить максимально возможное удаление первичной опухоли для пациентов с 4S стадией, но без проведения калечащей операции (нефрэктомия, повреждение магистральных сосудов и т.п.).

К пациентам с 4S стадией при проведении хирургического вмешательства применяется индивидуальный подход, связанный с тем, что эти дети, как правило, имеют гепатомегалию, асцит, дыхательную недостаточность, что влечет крайне высокий риск анестезиологического пособия и сопровождается послеоперационными осложнениями.

В таких случаях биопсия экстраабдоминальных участков поражения (кожа, лимфатические узлы, костный мозг) рассматривалась в качестве альтернативы.

Для лечения детей с 4S стадией предложено множество химиотерапевтических режимов, включающих монотерапию циклофосфамидом, комбинацию карбоплатин/этопозид, циклофосфамид/доксорубин/винкристин.

Препараты используются в минимально эффективных дозах с пересчетом на вес пациентов с целью избежать развития острых и отдаленных побочных эффектов лечения. В протоколе COG-P9641, где проанализировано 90 таких пациентов, общая и бессобытийная 5-летняя составила 91% и 77%, соответственно (6).

В группе асимптоматических больных, получивших только хирургическое лечение ( $n=41$ ) ОВ и БСВ составила 84% и 63% против 97% и 95% в группе симптоматических пациентов ( $n=39$ ), получивших комбинированное лечение (БСВ  $p=0,002$ , ОВ  $p=0,13$ ). Асимптоматическим пациентам с отсутствием амплификации N-Мус химиотерапия назначалась только при наличии признаков прогрессии болезни.

В проспективном исследовании, проведенном De Bernardi и колл., включающем 123 пациента с 4S стадией, было показано, что проведение от 2 до 4 3-х дневных курсов химиотерапии карбоплатином и этопозидом, позволяет достичь 97% 5-летней БСВ у симптоматических пациентов [2].

В исследовании не отмечено разницы в 2-х летней ОВ между пациентами, которым была проведена резекция опухоли и теми, кто не получил хирургического пособия (100% vs. 97%). Наличие очагов патологического накопления в костях, но при отсутствии в этих местах радиологически подтвержденных дефектов кортикального слоя, не явилось прогностически неблагоприятным фактором для больных 4S стадии (2-х летняя ОВ 100% vs. 97% в группах негативной и позитивной по  $^{123}\text{I}$ -MIBG в костях, соответственно).

Этот факт подтвержден и в нашем исследовании, где несмотря на накопление РФП в местах метастазов после проведения программного лечения, не было отмечено развития рецидивов за весь период наблюдения.

Среди этой группы пациентов с 4S стадией следует выделить больных в возрасте до 2 месяцев,

которые, при массивном опухолевом поражении, имеют чрезвычайно высокие шансы погибнуть без лечения от развития острой органной недостаточности. Gigliotti AR и колл. проанализировав течение нейробластомы 4S у 45 новорожденных, отметили наличие дыхательной недостаточности, связанной с гепатомегалией у 16 из них. Половина из этих пациентов (n=8) погибло в первые недели наблюдения. [7].

Анализ 35 детей с 4S стадией по критериям INSS позволил выделить из них 13 в возрасте менее 4 недель с массивным поражением печени. Семеро из них (54%) погибли от дыхательной недостаточности или других осложнений. Для сравнения, летальность в этой группе среди детей в возрасте старше 4 недель (n=21) составила 14% [3]. Причинами смерти явились инфекции, ДВС-синдром,

дыхательная недостаточность и послерадиационный нефрит.

Наше исследование на относительно небольшой группе больных показывает, что при правильном стадировании опухоли, стратификации пациентов, применении риск-адаптированной терапии можно добиться 100% длительной выживаемости. При этом следует отметить, что ни в одном из 9 случаев не применялась лучевая терапия, отдаленные последствия проведения которой у маленьких детей приводят к инвалидизации, развитию вторых опухолей и существенному ухудшению качества жизни. По тем же причинам следует избегать применения массивной и длительной химиотерапии. Однако такой щадящий подход возможен только при учете всех возможных биологических и генетических факторов прогноза.

### Литература

1. *Schleiermacher G, Rubie H, Yratmann O, et al.* Treatment of stage 4S Neuroblastoma: report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP) *Br J Cancer* 18:477-86, 2003.
2. *De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, et al.*: Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol* 27 (7): 1034-40, 2009.
3. *Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, et al.*: Resection of primary tumor at diagnosis in stage IVS neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol* 14 (5): 1537-44, 1996.
4. *Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al.*: Favorable biology and outcome of stage IVS neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 18 (3): 477-86, 2000.
5. *Steele M, Jones NL, Ng V, et al.*: Successful liver transplantation in an infant with stage 4S(M) neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 60 (3): 51-57, 2013.
6. *Hsu LL, Evans AE, D'Angio GJ*: Hepatomegaly in neuroblastoma stage 4s: criteria for treatment of the vulnerable neonate. *Med Pediatr Oncol* 27 (6): 521-8, 1996.
7. *Gigliotti AR, Di Cataldo A, Sorrentino S, et al.*: Neuroblastoma in the newborn. A study of the Italian Neuroblastoma Registry. *Eur J Cancer* 45 (18): 3220-7, 2009.

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.24-006-079

<sup>1</sup>М.В.Савостикова,<sup>2</sup> Е.Ю.Фурминская

### ЦИТОЛОГИЧЕСКАЯ И ИММУНОЦИТОХИМИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКИХ

<sup>1</sup>к.м.н., заведующий лабораторией клинической цитологии НИИ КО ФГБУ «РОИЦ им.Н.Н. Блохина»

<sup>2</sup> н.с. лаборатории клинической цитологии НИИ КО ФГБУ «РОИЦ им.Н.Н. Блохина»

**Адрес для переписки:** РФ, 115448 Москва, Каширское шоссе, д.24, ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина», Фурминская Елена Юрьевна;

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

#### Резюме

В статье представлены результаты цитологических и иммуноцитохимических исследований первичных и метастатических опухолей легких на материале, полученном при трансторакальных пункциях, бронхоскопии, аспирации содержимого бронхов, мокроты и отпечатков с кусочков опухоли.

**Ключевые слова:** цитологическая диагностика, опухоли легкого, иммуноцитохимический метод.

*Savostikova M.V., 2 Furminskaya E.Y.*

### CYTOLOGICAL AND IMMUNOCYTOCHEMICAL DIAGNOSTICS OF LUNG CANCER

#### Summary

The article shows results of cytological and immunocytochemical analyses of primary and metastatic lung tumors tissues received at transthoracic punctures, bronchoscopy, aspiration of bronchial secretion, phlegm and tumor slices.

**Key words:** cytological diagnostics, lung cancer, immunocytochemical method.

#### Введение

Рак легкого – одно из наиболее распространенных злокачественных новообразований. В 2012 г. в России выявлено 55 475 новых случаев этого заболевания. За последние 5 лет абсолютное число заболевших мужчин снизилось на 4,4%, женщин – увеличилось на 3,8%. Доля РЛ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения варьировала от 10,5% до 17-26%; у женщин 2,5-5,2%. [4].

Среди комплексных методов предоперационной диагностики опухолей легких цитологический метод занимает одно из ведущих мест. Чувствительность цитологического метода диагностики высока и составляет 89,4 – 97,3%, специфичность – 79-98%. Диагноз карциномы удается подтвердить в 83 % случаев: при локализации опухоли в прикорневой зоне – у 62 % пациентов, в средней – у 79 % и плевральной – у 88 % больных. При  $\varnothing$  новообразования до 3 см (T<sub>1</sub>) результативность метода составляет около 70%, более 3 см (T<sub>2-3</sub>) – 85-90 %. Цитологическое исследование материала, полученного при тонкоигольной аспирационной биопсии позволяет определить гистологическую форму в 65% исследований и в 40% установить степень ее дифференцировки. [1; 6; 7; 12]. Такие осложнения как, гемо-

торахс, гидроторакс и имплантационное метастазирование – крайне редки. [5].

Распределение больных в зависимости от формы заболевания легких (в том числе доброкачественных и инфекционных) следующее: эпителиальные злокачественные опухоли составляют 27,9%, метастатические опухоли – 0,9%, саркомы 0,5% [8].

Клинически РЛ классифицируется как НМРЛ и МРЛ [14]. Из всех злокачественных новообразований легкого карциномы составляют 95 %: плоскоклеточный рак чаще наблюдается у мужчин – 44 %, чем у женщин – 25%, тогда как аденокарцинома, наоборот, чаще у женщин – 42 %, чем у мужчин – 28 %. Мелкоклеточная и крупноклеточная карциномы выявляются в 20 %, недифференцированный рак – в 9%. [14].

Использование морфологических критериев с учетом классификации новообразований легких позволяет цитологам и гистологам установить точный диагноз с целью проведения корректного современного индивидуализированного лечения (например, по международному протоколу). Учитывая тот факт, что цитологический метод является первичным морфологическим диагностическим исследованием, результаты его во многом определяют дальнейшую лечебную тактику.

Однако возникают трудности диагностики при идентификации низкодифференцированных карцином, аденоидных, саркоматозных, метастатических новообразований, в связи с чем возникает необходимость в применении новых, дополнительных, уточняющих методов, таких как иммуноцитохимическое исследование [2]. В этом контексте ИЦХ-метод является одним из инструментов, который позволяет различить эти типы опухолей и на дооперационном этапе уточнить гистогенез, диагностировать первично-множественные поражения, степень распространения и оценить некоторые показатели прогноза и чувствительность опухоли к химиотерапии [1].

Значимыми маркерами для первичной диагностики опухолей легких являются: СК7, СК20, тиреоидный фактор транскрипции TTF-1, хромогранин А, синаптофизин, CD56; белки сурфактанта; р63, СК5/6. [10; 17–19]. По данным литературы уровень экспрессии TTF-1 в АКЛ колеблется от 73–92% [9; 11; 13; 15; 17]. Данный антиген не является непосредственной мишенью для таргетной терапии, но может являться предиктивным фактором - маркером чувствительности при выборе терапии пемметрекседом. Maohin Wu, Beverly Wang and al. (2003) в своей работе на небольшом материале изучили и показали целесообразность использования ИЦХ маркеров р63 и TTF-1 для дифференциальной диагностики низкодифференцированного ПРЛ и МРЛ. Авторы отмечают, что ядерное TTF-1 окрашивание было положительным и чаще выраженным у 20 (87%) из 23 наблюдений МРЛ (14/17 гистологических срезов, 6/6 цитоблоков). В своей работе они подтверждают, что TTF-1 является фактором, определяющим дифференциацию клеток легких, щитовидной железы. Его экспрессия выявляется в 81–100 % наблюдений МРЛ, и только редкие случаи ПРЛ показывают положительное окрашивание антигена-TTF-1 – всего 7-9%. [16]. Помимо TTF-1 экспрессии, МРЛ подтверждается положительной реакцией на синаптофизин (сильной, диффузной), хромогранина А (фокусно) и NSE (фокусно, слабо).

Белок р63 играет важную роль в поддержании целостности и дифференциации плоского эпителия, поддерживая баланс между базалоидными и недифференцированными стволовыми клетками. В работе показано, что чувствительность и специфичность иммуногистохимического определения белка р63 в качестве маркера для выявления плоскоклеточной карциномы составили 100%, положительная и отрицательная прогностическая ценность и общая точность теста (правильной классификации) также 100%.

TTF-1 и р63 являясь ядерными белками, позволяют избежать проблем, связанных с обнаружением цитоплазматических антигенов в опухолевых клетках со скудной цитоплазмой. Использование СК7 и СК 20 дает возможность установить, является ли опухоль легкого первичной АК (СК7 + и СК20-), АК со слизеобразованием (СК7 + и СК20+) или метастазом опухоли желудочно-кишечного

тракта (СК7- и СК20 +). [16; 17; 19]. **Цель исследования:** оценить возможности иммуноцитохимического метода в цитологической диагностике первичных и метастатических образований легкого с использованием жидкостной технологии Cytospin.

### Материалы и методы

В лаборатории клинической цитологии ФГБНУ РОИЦ им.Н.Н.Блохина в 2014-2015 гг. выполнено 955 иммуноцитохимических исследований на материале от 291 пациента с различной онкопатологией.

Из них для уточнения гистологической формы новообразования легкого (первичного или метастатического) проведено 440 ИЦХ-исследований 118 пациентам (77 мужчин и 41 женщина; средний возраст 63,6 года (23-84).

Большинство из них имели предварительный клинический диагноз: «Рак легкого», в трети случаев врач не исключал и вторичное поражение легкого метастазом другой опухоли.

Цитологический материал был получен при трансторакальной пункции от 105 пациентов (89%), при бронхоскопическом исследовании – 7 (5,9%), при аспирации содержимого бронхов – 4 (3,4%). В одном исследовании проводился ИЦХ анализ мокроты (0,85%) и, также в 1 – отпечаток кусочка образования главного бронха (0,85%).

ИЦХ исследования проводились на иммуногистостейнере Вентана (BenchMark ULTRA). Для ИЦХ анализа применяли МКАТ фирмы ДАКО: к общим цитокератинам (клон MNF116, разведение 1 : 50–1 : 100), цитокератину 20 (клон KS20.8, разведение 1 : 25–1 : 50), цитокератину 5/6 (клон D5/16 B4, разведение 1 : 50), TTF-1 (клон 8G7G3/1, разведение 1 : 200), хромогранину А (клон DAK-A3, разведение 1 : 100–1 : 200), синаптофизину (клонSY38, разведение 1 : 10–1 : 20), Cdx2 (клон DAK Cdx2, 1 : 50), RCC (клон SPM3/4, разведение 1 : 50), Melan A (клон A103, разведение 1 : 25), HMB 45 (клон HMB45, разведение 1 : 50), ER α (клон 1D5, разведение 1 : 60), PR (клон RgR 636, разведение 1 : 50), Thyroglobulin (клон DAK-Tg6, разведение 1 : 100), CA125 (клон M11, разведение 1 : 20), CD45 (клон 2B11+PP7/26), белок S100 (поликлональные кроличьи антитела Anti-S100, разведение 1 : 400), Vimentin (клон V9, разведение 1 : 100); моноклональные кроличьи антитела Cell Marque: к CD56 (MRQ-42, разведение 1 : 250), цитокератину 7 (OV-TL 12/30, разведение 1 : 400).

Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам. Реакции проводили на цитологических монослойных мазках, полученных при накоплении пунктатов в специальной, питательной среде с последующим центрифугированием на системе Cytospin-3 в режиме 1000 г/мин в течение 5 минут (Cytospin-технология).

С учетом формулировок цитологических заключений материал был распределен на несколько групп:

- ◆ уверенно поставленный диагноз первичной АКЛ,
- ◆ предположительное заключение об АКЛ,
- ◆ низкодифференцированный рак, возможно, немелкоклеточный,
- ◆ дифференциальная диагностика первичной АКЛ и метастаза,
- ◆ злокачественная опухоль неэпителиальной природы (табл. 1).

Из 118 пациентов 55 был поставлен уверенный цитологический диагноз АКЛ, иммуноцитохимически он подтвердился в 94,5 % наблюдений положительной экспрессией СК 7 и

TTF1 (рис.1-3). В 50 % исследований первичных АКЛ отмечалась выраженная экспрессия СК20, что характерно для слизеобразующих карцином.

В этой группе заключений в одном варианте АК показала TTF-1 негативный фенотип, и также в был выявлен метастаз аденокарциномы толстой кишки, иммуноцитохимически наблюдалась экспрессия Cdx2 и СК20 (при СК7-/ TTF-1; рис. 4-5; табл. 1). В 6 наблюдениях из 118 диагноз АК легкого был поставлен в предположительной форме. После проведения ИЦХ исследования: в 2 случаях подтвердилась АКЛ (TTF1<sup>+</sup>/СК7<sup>+</sup>), в 4 – экспрессия TTF1 отсутствовала (табл. 1).

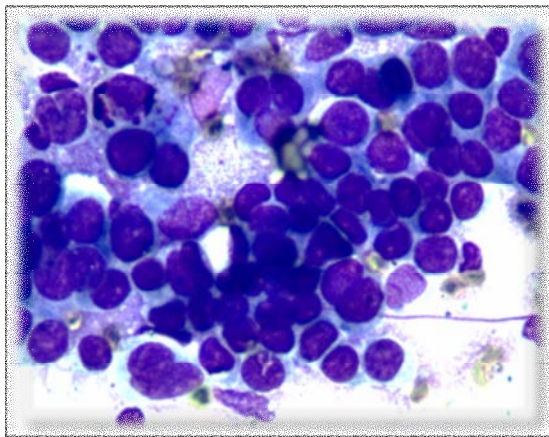


Рис. 1. Цитограмма АКЛ. (×200; 400).

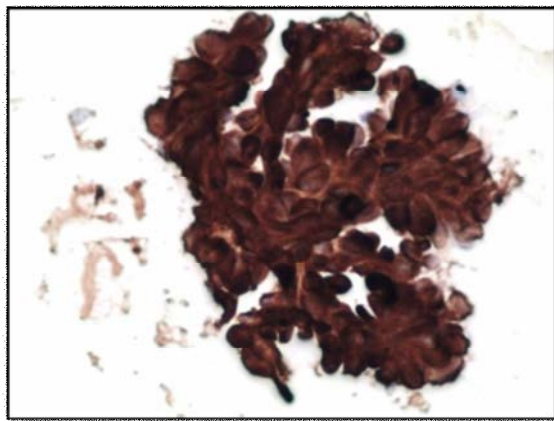
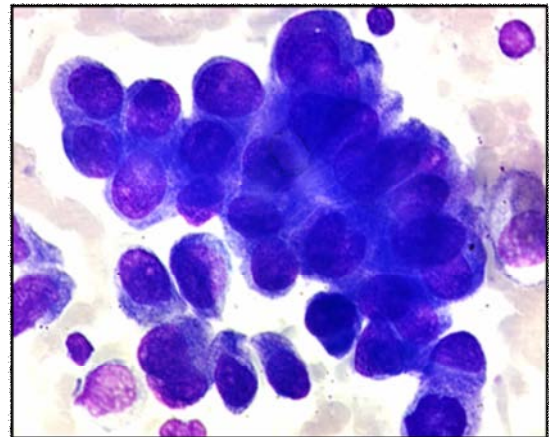


Рис. 2. Положительная цитоплазматическая ИЦХ реакция СК7 в клетках АКЛ. (×200).

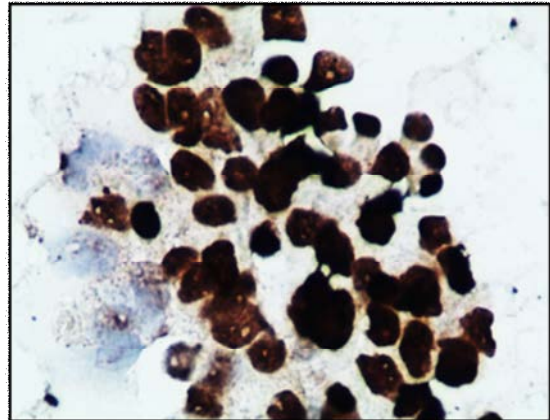


Рис. 3. Положительная ядерная ИЦХ реакция TTF-1 в клетках АКЛ. (×200).

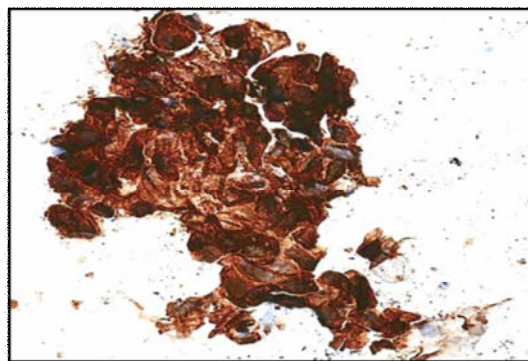


Рис. 4. Положительная цитоплазматическая ИЦХ реакция СК20 в клетках АК кишки. (×200).

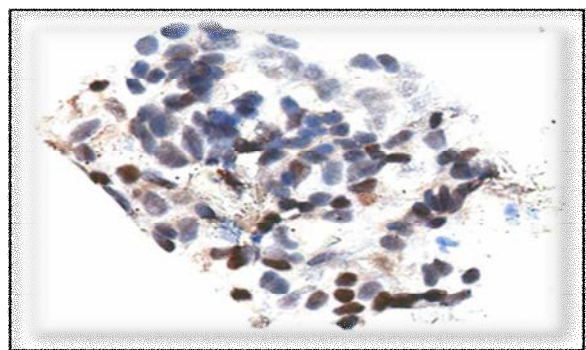


Рис. 5. Положительная ядерная ИЦХ реакция Cdx2 в клетках АК кишки. (×200).



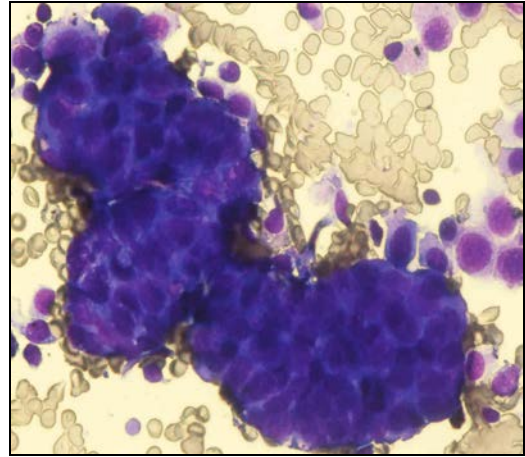
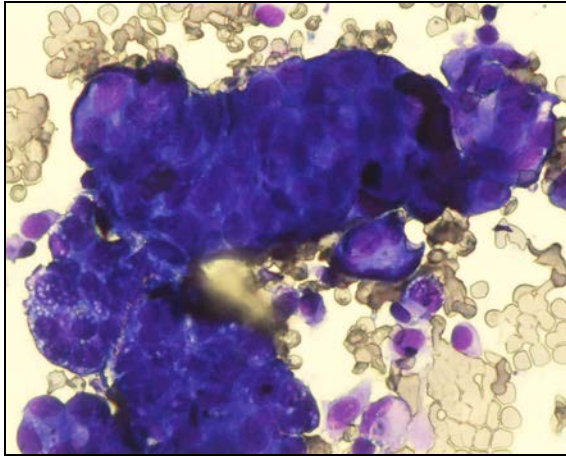


Рис. 6. Цитограмма метастаза папиллярного почечноклеточного рака в легкое. (×200).

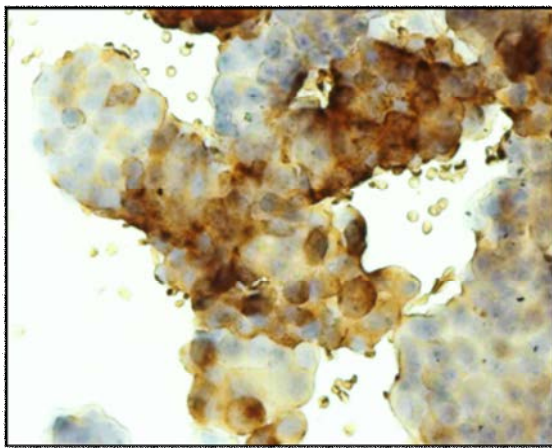


Рис. 7. Положительная ИЦХ реакция RCC в клетках папиллярного почечноклеточного рака. (×200).

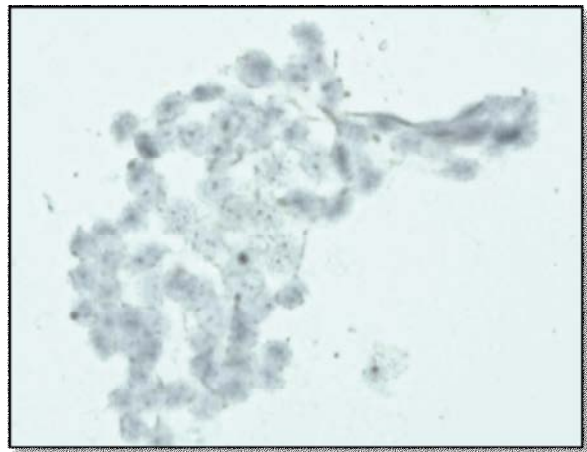


Рис. 8. Отрицательная ИЦХ реакция TTF1 в клетках папиллярного почечноклеточного рака. (×200).

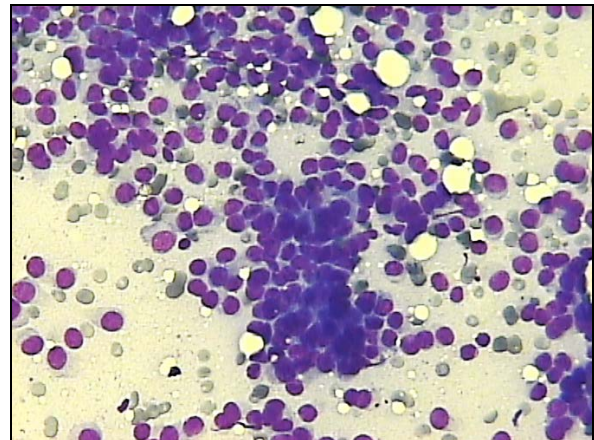
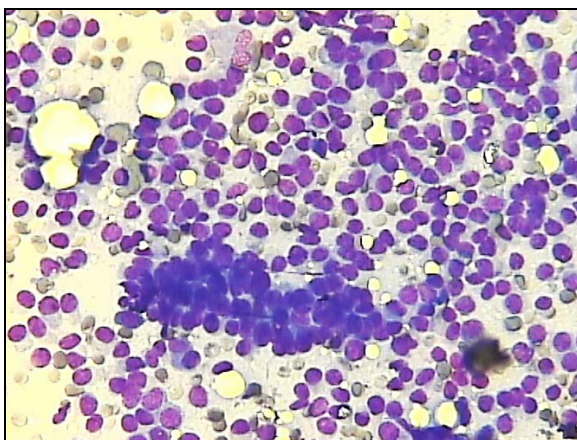
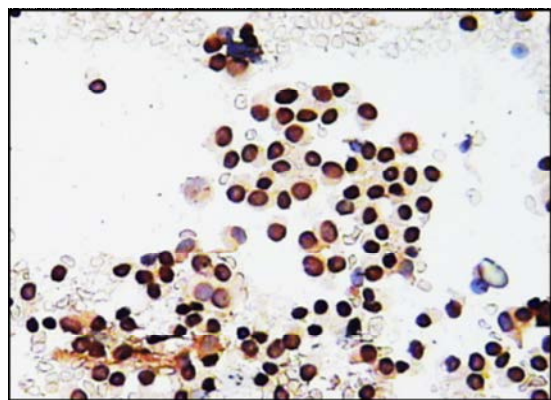
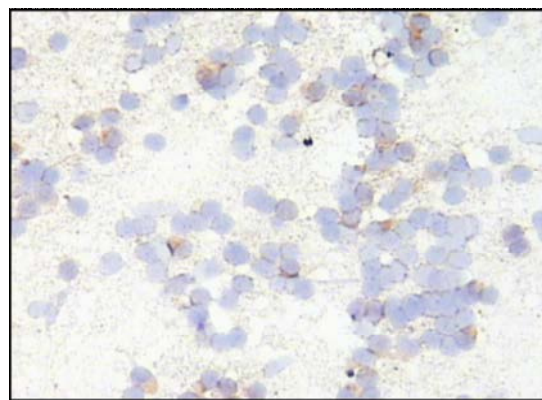


Рис. 9. Цитограмма метастаза рака молочной железы в легкое. (×200).



**Рис. 10.** Положительная ядерная ИЦХ реакция РЭ в клетках метастаза РМЖ. (×200).



**Рис. 11.** Отрицательная ядерная ИЦХ реакция ТТФ-1 в клетках РМЖ. (×200).

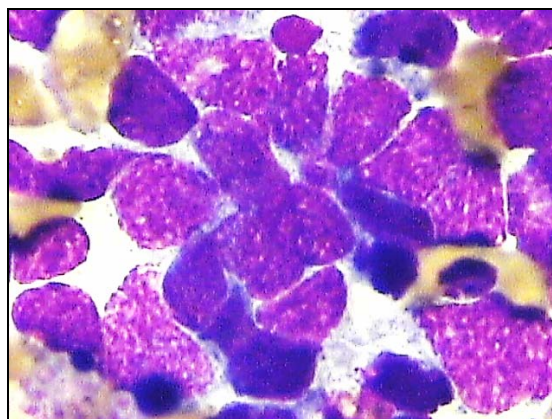
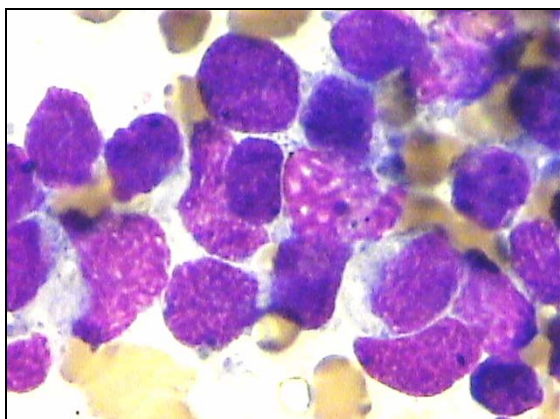
Таблица 1

Варианты цитологических заключений		
Типы заключений	п наблюдений	п исследований, направленных на ИЦХ/ИЦХ
Аденокарцинома (уверенно)	55 (46,6%)	52 – АК легкого (уверенно)
		1 – АК легкого (предположительно)
		1 – Метастаз АК кишечного типа
		1 – ИЦХ неинформативно
Аденокарцинома (предположительно)	6 (5,08%)	4 – АК легкого (предположительно)
		2 – АК легкого (уверенно)
Низкодифференцированный рак! Немелкоклеточный рак?	22 (18,6%)	15 – АК легкого
		4 – Мелкоклеточный рак
		1 – Плоскоклеточный рак
		2 – ИЦХ неинформативно
Первичная аденокарцинома легкого или метастаз другой опухоли	31 (26,3%)	13 – АК легкого
		4 – Метастаз АК кишки
		4 – Метастаз почечно-клеточного рака
		4 – Метастаз уротелиального рака
		2 – Метастаз рака молочной железы
		4 – ИЦХ неинформативно
Злокачественная опухоль неэпителиальной природы	4 (3,4%)	2 – злокачественная опухоль неэпителиальной природы/ не требовалась детализация
		2 – Метастаз меланомы
Неинформативное исследование	–	7 (5,9%)
Итого:	118 (100%)	–

Таблица 2

Типы цитологических заключений	Число наблюдений	Количество исследований, направленных на ИЦХ / ИЦХ заключения
Первичная АК легкого? Метастазы в легкое? Первично-множественные опухоли?	31 (26,32%)	13- АК легкого: (1- ПММР-ПКР) (1- ПММР-рак тела матки)

Типы цитологических заключений	Число наблюдений	Количество исследований, направленных на ИЦХ/ ИЦХ заключения
Низкодифференцированный рак! Немелкоклеточный рак?	22 (18,6%)	15- АК легкого
		4- Мелкоклеточный рак
		1- Плоскоклеточный рак
		2-ИЦХ неинформативно/выражен воспалительный компонент, мало опухолевых клеток



12.

Рис. 12. Цитограмма мелкоклеточного рака легкого. (X1000).

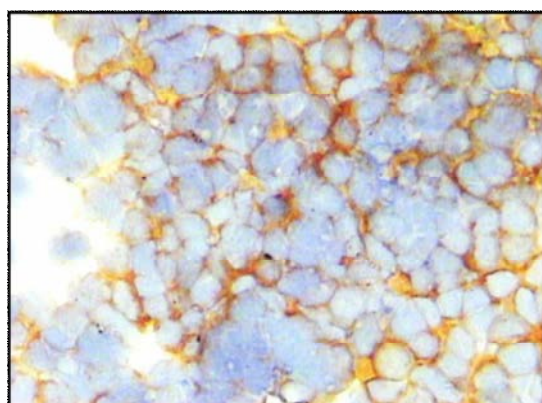


Рис. 13. Положительная ИЦХ реакция хромогранина А в клетках МРЛ. (X200).

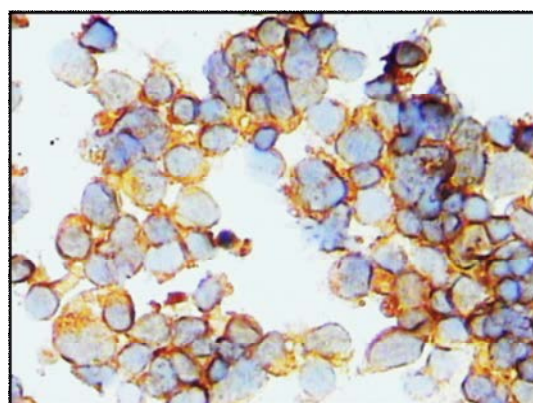


Рис. 14. Положительная ИЦХ реакция синаптофизина в клетках МРЛ. (X200).

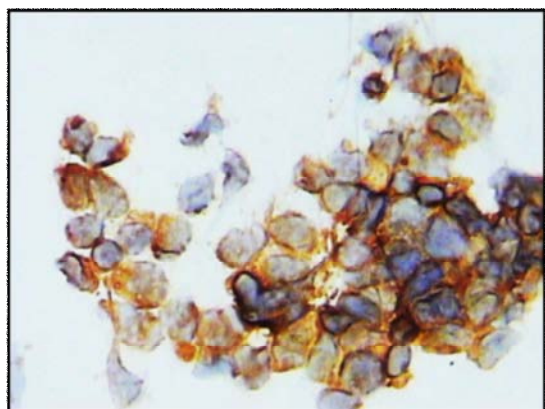


Рис. 15. Положительная ИЦХ реакция CD56 в клетках МРЛ. (X200).

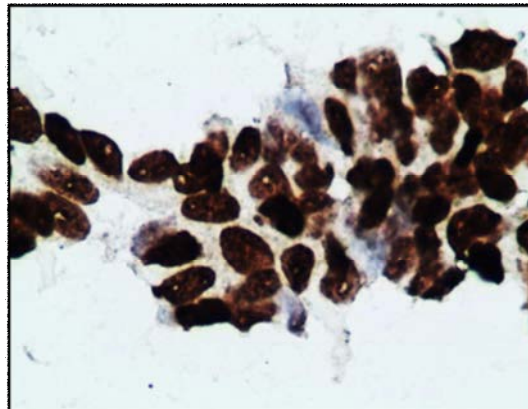


Рис. 16. Положительная ИЦХ реакция TTF-1 в клетках МРЛ. (X200).

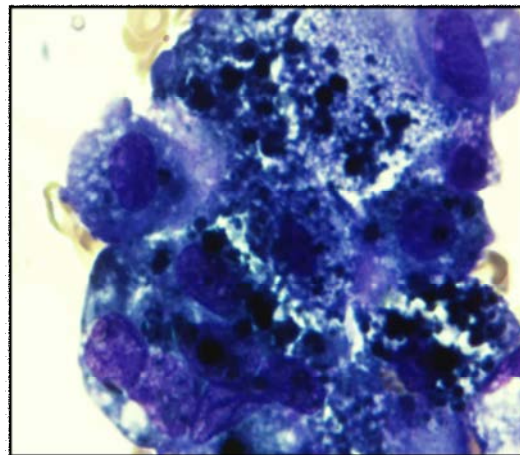
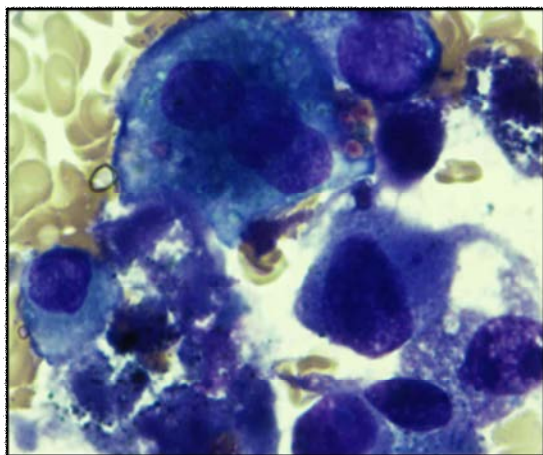


Рис. 17. Цитограмма новообразования нижней доли правого легкого. (X400).

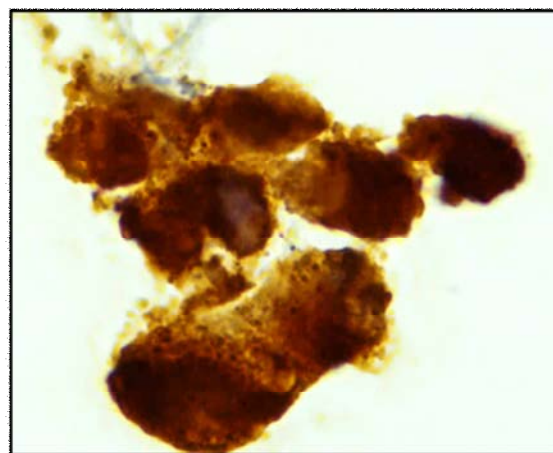
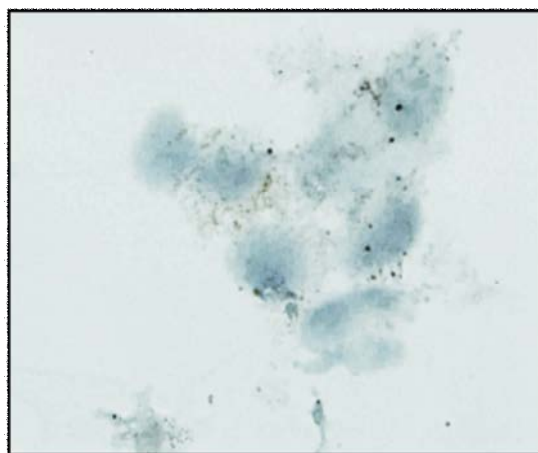


Рис. 18. Отрицательная ИЦХ реакция СК7 в клетках опухоли легкого. (X200).

Рис. 19. Положительная экспрессия меланосомного HMB45 антигена в клетках опухоли легкого. (X200).

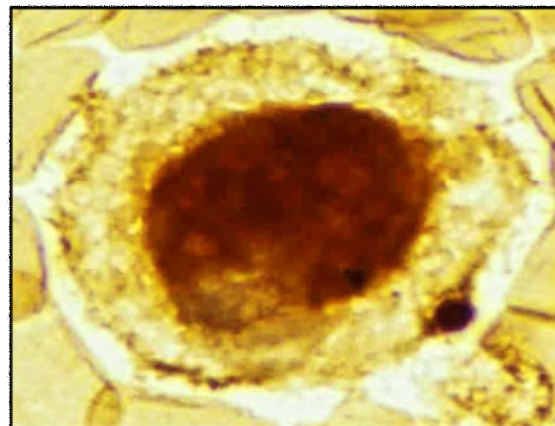
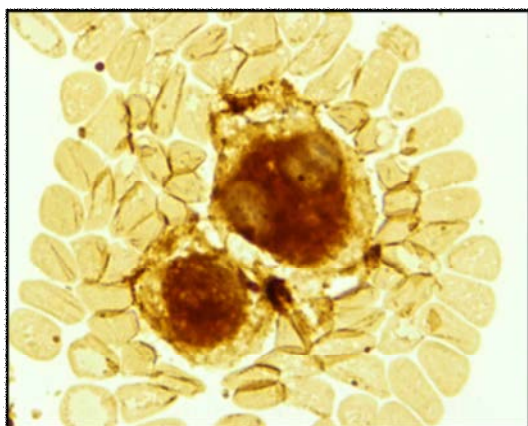


Рис. 20. Положительная экспрессия белка S100 в клетках опухоли легкого. (X200, 400).

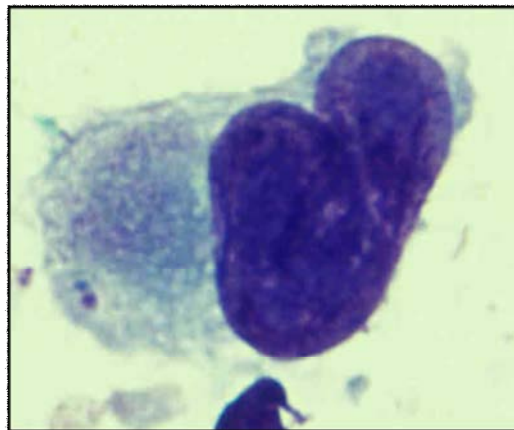
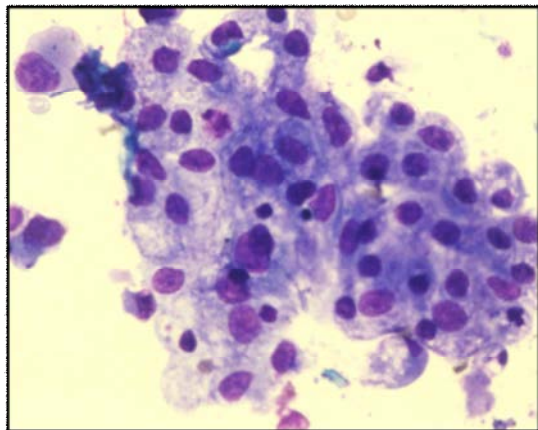


Рис. 21. Цитограмма опухоли желудка. (X200; 1000).

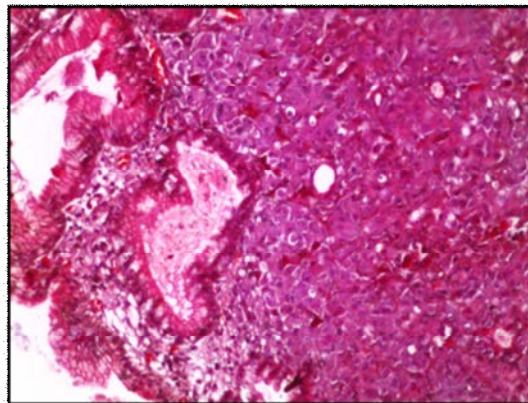
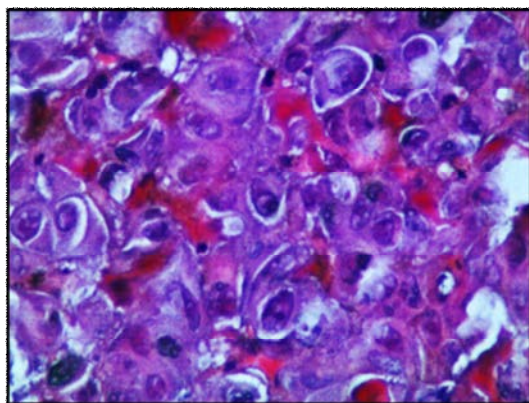


Рис. 22. Гистологический препарат опухоли желудка. (X400; 50).

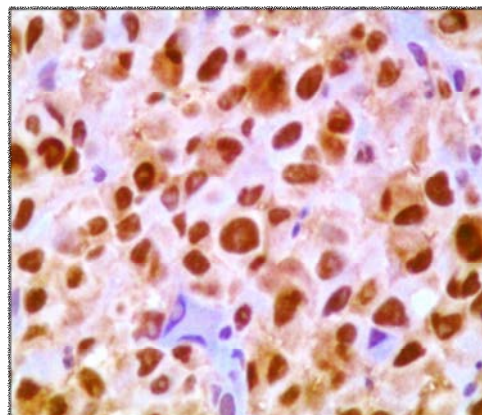
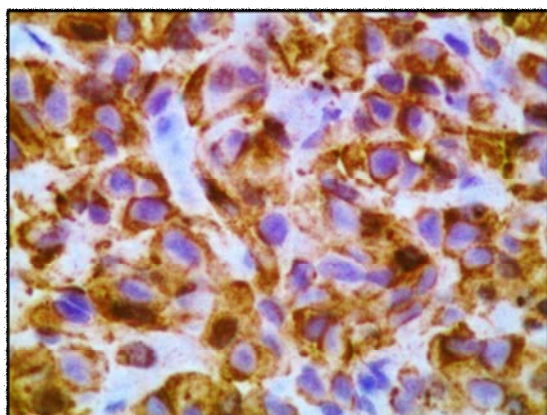
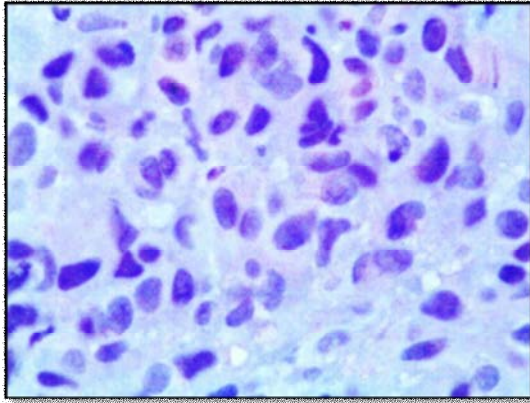


Рис. 23. Положительная экспрессия меланосомного HMB45 антигена в клетках опухоли желудка. (X100).

Рис. 24. Положительная экспрессия MITF в клетках опухоли желудка. (X100).



**Рис. 25.** Отрицательная экспрессия СК7 в клетках опухоли желудка. (X100).

В 31 наблюдении необходимо было исключить метастаз другой опухоли. После ИЦХ исследования в 13 наблюдениях верифицировали первичную АКЛ (TTF1<sup>+</sup>/СК7<sup>+</sup>; табл. 2). В 4 наблюдениях выявлен метастаз АК кишки (Cdx2<sup>+</sup>/СК20<sup>+</sup>/TTF1<sup>-</sup>/СК7<sup>-</sup>, в 4 – метастаз почечно-клеточного рака (RCC<sup>+</sup>/СК20<sup>-</sup>/TTF1<sup>-</sup>/СК7<sup>-</sup>), в 4 – метастаз уротелиальной карциномы (СК20<sup>+</sup>/TTF1<sup>-</sup>/СК7<sup>+</sup>) и 2 – метастаз рака молочной железы (RE<sup>+</sup>/СК20<sup>-</sup>/TTF1<sup>-</sup>/СК7<sup>+</sup>; рис.6–11).

Пятую часть исследований составили опухоли наиболее сложные для цитоморфологической верификации – низкодифференцированные карциномы (табл. 3).

Из 22 наблюдений (18,6%) после ИЦХ исследования 15 оказались первичными АКЛ (TTF-1<sup>+</sup>/СК7<sup>+</sup>). Экспрессия нейроэндокринных маркеров синаптофизина, хромогранина А, CD56 и TTF-1<sup>+</sup> при отсутствии реакций с МКАТ к СК7/СК20<sup>-</sup> позволили в 4 наблюдениях утвердительно поставить диагноз МРЛ, в одном – плоскоклеточный рак (СК5/6<sup>+</sup>/TTF-1<sup>-</sup>/СК7<sup>-</sup>/СК20<sup>-</sup>; рис. 12–16).

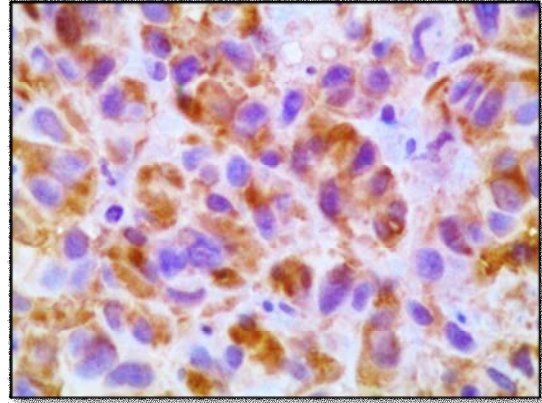
Злокачественные опухоли неэпителиальной природы – самая малочисленная группа, всего 4 наблюдения, из которых в 2 – метастазы меланомы, подтвержденные иммуноцитохимическими реакциями с маркерами к меланосомным антигенам НМВ45, MelanA и белку S100. В 2 случаях требовалось подтвердить или исключить наличие рецидива опухоли легкого неэпителиальной природы (ЭМА<sup>-</sup>/общие цитокератины<sup>-</sup>/виментин<sup>+</sup>) без дополнительных уточнений.

Особенно актуально использование ИЦХ исследований при множественных опухолевых поражениях, что ярко подтверждает следующий клинический пример.

Клиническое наблюдение: пациент И., мужчина, 69 лет.

Из *an. morbi*: потерял сознание на улице, был госпитализирован в стационар одной из московских больниц. После проведенного обследования диагностированы:

- ◆ ацинарный рак предстательной железы,
- ◆ перстневидноклеточный рак желудка,



**Рис. 26.** Положительная экспрессия Тирозиназы в клетках опухоли желудка. (X100).

- ◆ солитарное периферическое образование в нижней доле правого легкого размера около 1,5 см,
- ◆ множественные метастазы в головной мозг.

В лабораторию клинической цитологии РОИЦ доставлен материал, полученный при ТАБ образования нижней доли правого легкого.

*Цитологическое исследование:* цитограмма представлена небольшим количеством полиморфных эпителиоподобных и веретеновидных клеток, в цитоплазме которых отмечалась «пылевидная запорошенность» пигментом, встречались двуядерные клетки (рис. 17). Аденокарцинома? Метастаз меланомы?

Было рекомендовано ИЦХ исследование: реакции с антителами к маркерам уже выявленных карцином предстательной железы и желудка, а также легкого: ЦК7, ЦК20, ПСА, TTF-1, Cdx2 отрицательные. Однако маркеры меланомы НМВ45 и белок S100 ярко экспрессировались опухолевыми клетками (рис. 18–20).

Возник вопрос: «А что же в желудке?». На консилиуме решено повторить гастроскопию с биопсией. В полученном материале из опухоли желудка, клеточный состав имел те же морфологические «черты», что и опухоль в легком что также подтвердилось ИЦХ реакциями с маркерами меланомы (рис. 21).

И наконец, после тщательного осмотра кожи обнаружено пигментное образование в правой подлопаточной области. Гистологический материал опухоли желудка заново проанализирован и высказано мнение: «Вероятнее всего, меланома» (рис. 22).

Более того, было проведено иммуногистохимическое исследование, которое также подтвердило наличие эпителиоклеточной пигментной меланомы (рис. 23–26)

Диагноз, таким образом, сформулирован так: «Первично-множественное синхронное злокачественное заболевание: ацинарный рак предстательной железы; меланома кожи подлопаточной области слева с метастазами в легкое, желудок, головной мозг».

Неинформативный материал составил 5,9% и был обусловлен выраженными дистрофическими и дегенеративными изменениями клеток, полученных из очагов некроза, кистозными изменениями, малым количеством материала.

### Выводы

1. Чувствительность ИЦХ исследования в определении первичной карциномы легкого, гистологического типа рака и органной принадлежности метастатических опухолей составила 95,6%.
2. При иммуноцитохимическом исследовании АКЛ экспрессия TTF-1 наблюдалась в 90,6% случаев. Определение данного маркера в 24% наблюдений позволило уверенно диагностировать первичную АКЛ.
3. Применение ИЦХ исследования при низкодифференцированных карциномах

и недифференцированных новообразованиях в 53% наблюдений позволило верифицировать первичную АКЛ, а в 27% – определить наличие метастаза и его органную принадлежность.

4. При ИЦХ исследовании карцином с низкой дифференцировкой – 20% из них верифицированы как МРЛ, 80% – НМРЛ.
5. Считаю актуальным проведение ИЦХ исследования при первично-множественных опухолевых заболеваниях.

Таким образом, использование иммуноцитохимических исследований в диагностике опухолей легких позволяет расширить возможности современных цитоморфологических методов и на дооперационном этапе уточнить гистогенез новообразования, диагностировать первично – множественные поражения, степень распространения патологического процесса.

### Литература

1. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Атлас цитологической и иммуноцитохимической диагностики опухолей – М., Репроцентр, 2010 – 158-62.
2. Волченко Н.Н., Савостикова М.В. Возможности иммуноцитохимического исследования в онкологии – «Новости клинической цитологии России», 2003 - т. 7 – №1-2. – с. 49-50.
3. Глузман Д.Ф., Склярченко Л.М., Надгорная В.А., Крячок И.А. Диагностическая иммуноцитохимия опухолей – Киев, «Морион», 2003 - с. 28–31.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. – Москва, ИГ РОИЦ, 2014 – 226 с.
5. Трахтенберг АХ., Франк П.А., Волченко Н.Н., Стукалов М.А., Колбанов К.И. Медиастинальная лимфоаденэктомия при немелкоклеточном раке легкого, пособие для врачей – 2003.
6. Филимонова Е.С., Тарасенко С.Л., Дыхно Ю.А., Хлебникова Ф.Б. Оценка эффективности цитологической диагностики злокачественных новообразований легких. – Сибирское медицинское обозрение, 2014 – №3 (87). с.65–9.
7. Маринов Д.Т. Полоцкий Б.Е., Лактионов К.К., Юдин Д.И., Маргарян А.Г., Аллахвердиев А.К., Назлиев П.Б. Трансторакальная пункция как метод выбора для морфологической верификации новообразований средостения в амбулаторных условиях – Вестник РОИЦ им. Н.Н. Блохина, том 26, 2015 – №1 – С.56
8. Шаниро Н.А. Цитологическая диагностика заболеваний легких, цветной атлас – 2005 – с. 8-33.
9. Bakir K., Koçer N.E., Deniz H., Güldür M.E. TTF-1 and surfactant-B as adjuvants in the diagnosis of lung adenocarcinoma and pleural mesothelioma. – Annals of Diagnostic Pathology, – 2004, 8: 337-41.
10. Matoso A., Singh K., Jacob R., Greaves W.O., Tavares R., Noble L., Resnick M.B., Delellis R.A., Wang L.J. Comparison of thyroid transcription factor-1 expression by 2 monoclonal antibodies in pulmonary and nonpulmonary primary tumors – Appl. Immunohistochem. Molecul. Morphol. – 2010, 18:142-9.
11. Ilhan Demirci, Susanne Herold, Andreas Kopp et al. Overdiagnosis of a typical carcinoid tumor as an adenocarcinoma of the lung: a case report and review of the literature – World Journal of Surgical Oncology – 2012, 10:19.
12. Tabatabai, Z.L., Auger M., Kurtycz, D.F.I. et al. Do liquid-based preparations of pulmonary bronchial brushing specimens perform differently from classically prepared cases for the diagnosis of malignancies?: Observations from the college of American pathologists interlaboratory comparison program in nongynecologic cytology – Archives of Pathology and Laboratory Medicine – V/ 139, Issue 2, 1 February 2015, Pages 178–83.
13. Hecht J.L., Pinkus J.L., Weinstein L.J., Pinkus G.S. The value of thyroid transcription factor-1 in cytologic preparations as a marker for metastatic adenocarcinoma of lung origin – American Journal of Clinical Pathology 2001, 116: 483-8.
14. Parkin M., Tyczynski J.E., Boffetta P., Samet J., Shields P., Caporaso N. – Lung cancer epidemiology and etiology – Tumours of the Lung – 2004 – P. 12 -3
15. Moldvay J, Jackel M, Bogos K, Soltész I, Agócs L, Kovács G, Schaff Z. The role of TTF-1 in differentiating primary and metastatic lung adenocarcinomas – Pathology and Oncology Research – 2004, 10: 85-8.
16. Maoxin Wu, MD, PhD; Beverly Wang, MD; Joan Gil, MD; Edmond Sabo, MD; Lorraine Miller, PhD; Li Gan, MD; David E. Burstein, MD. P63 and TTF-1 Immunostaining – American Journal of Clinical Pathology – 2003; 119(5).
17. Su Y.C., Hsu Y.C., Chai C.Y. Role of TTF-1, CK20, and CK7 immunohistochemistry for diagnosis of primary and secondary lung adenocarcinoma – American Journal of the Medical Sciences – 2006, Jan. 22 (1): 14-9.
18. La Rosa S, Chiaravalli AM, Placidi C, Papanikolaou N, Cerati M, Capella C. TTF1 expression in normal lung neuroendocrine cells and related tumors: immunohistochemical study comparing two different monoclonal antibodies – Virchows Archv – 2010, 457: 497-507.
19. Compérat E., Zhang F., Perrotin C., Molina T., Magdeleinat P., Marmey B., Régnard J.F., Audouin J., Camilleri-Broët S. Variable sensitivity and specificity of TTF-1 antibodies in lung metastatic adenocarcinoma of colorectal origin – Modern Pathology – 2005, 18: 1371-6.
20. Yatabe Y, Mitsudomi T, Takahashi T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. – American Journal of Surgical Pathology – 2002 – June –26(6): 767-73.

Туркин И.Н., Ибраев М.А., Давыдов М.М., Перфильев И.Б.

## ВОЗМОЖНОСТИ АБДОМИНО-МЕДИАСТИНАЛЬНОГО ДОСТУПА С ПРИМЕНЕНИЕМ ЦИРКУЛЯРНОГО СТЕПЛЕРА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА С ВЫСОКИМ ПЕРЕХОДОМ НА ПИЩЕВОД

Туркин Игорь Николаевич – д.м.н., ведущий научный сотрудник хирургического торакального отделения торако-абдоминального отдела НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Ибраев Максат Асанович – научный сотрудник хирургического торакального отделения торако-абдоминального отдела НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Давыдов Михаил Михайлович – к.м.н., заведующий хирургическим торакальным отделением торако-абдоминального отдела НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

Перфильев Илья Борисович – к.м.н., врач-эндоскопист отделения эндоскопического НИИ КО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

### Контактная информация:

РФ, 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

### Резюме

Показаны непосредственные результаты хирургического лечения больных кардио- и гастроэзофагеальным раком, оперированных из абдомино-медиастинального доступа с формированием высоких пищеводных анастомозов с помощью циркулярных степлеров.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальный; кардиоэзофагеальный рак; хирургическое лечение; аппаратный пищеводный анастомоз; абдомино-медиастинальный доступ.

Turkin I. N., Ibraev M. A., Davydov M. M., Perfiliev I. B.

## ABDOMINOMEDIASTINAL ACCESS POSIBILITIES WITH USE OF THE CIRCULAR STAPLER IN PATIENTS WITH STOMACH CANCER WITH HIGH TRANSITION TO THE GULLET

### Summary

The article presents results of surgical treatment of patients with cardio- and gastroesophageal cancer who were operated from the abdominomediastinal access with forming of high oesophageal inosculation with the help of circular staplers.

**Key words:** gastroesophageal, cardioesophageal cancer, surgical treatment, hardware oesophageal inosculation, abdominomediastinal access.

### Введение

До настоящего времени распространены два основных подхода, касающиеся хирургического лечения кардио- и гастроэзофагеального рака с высоким распространением на пищевод. Одна группа хирургов выполняет эти операции из трансторакального доступа, вторая – из абдомино-цервикального. В последние годы появилась компромиссная точка зрения в этом вопросе.

Появление надежных циркулярных степлеров позволило объединить преимущества трансторакального и абдомино-медиастинального доступов: наряду с возможностью выполнения полноценной нижней медиастинальной диссекции стало возможным и формирование пищеводного соустья высоко в средостении [1; 3; 4].

При анализе литературы мы не нашли источников, где указан и продемонстрирован уровень формирования аппаратного пищеводного анастомоза из абдомино-медиастинального доступа [3; 4; 6; 9; 12]. Harrison L. et al. (1997) считают, что с помощью циркулярного степлера из абдомино-

медиастинального доступа возможно резецировать до 10 см пищевода [3]. Уровень формирования соустья в статье не указан, иллюстрации отсутствуют.

Использование циркулярных степлеров позволяет избежать торакотомии при высоком<sup>1</sup> переходе опухоли на пищевод в тех случаях, когда она противопоказана или операция носит паллиативный характер. Применение аппарата позволяет сократить время и травматичность вмешательства, избежать односторонней вентиляции [2].

Результаты проспективного рандомизированного исследования (JCOG 9502) из Японии показали, что у больных кардиоэзофагеальным раком II и III типов трансторакальный доступ не улучшает отдаленных результатов лечения, но увеличивает частоту послеоперационных осложнений – 49 %

<sup>1</sup>Под термином «высокий переход на пищевод» при кардио- и гастроэзофагеальном раке мы подразумеваем поражение всего абдоминального, либо вышерасположенных отделов пищевода.



против 34 % у пациентов, оперированных из абдомино-медиастинального доступа ( $p=0,06$ ) [5; 7]. Частота панкреатических свищей, внутрибрюшных абсцессов, пневмоний, несостоятельности пищеводного анастомоза, эмпиемы плевры и медиастинита при этом была значительно выше у пациентов, оперированных трансторакально, чем у оперированных из абдомино-медиастинального доступа – 41 ( $n=35$ ) и 22 % ( $n=18$ ) соответственно ( $p=0,008$ ). Общая 5- и 10-летняя выживаемость у больных, оперированных из абдомино-медиастинального доступа, составила 51 и 37 %, из чресплеврального – 37 и 24 % соответственно ( $p=0,06$ ), безрецидивная – 47 и 36 % против 37 и 26 % соответственно ( $p=0,21$ ). Авторы считают, что чресплевральный доступ не показан у пациентов КЭР с переходом на пищевод 3 см и меньше.

### Материалы и методы

В отделении торако-абдоминальной онкологии НИИ КО ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 01.01.2011 по 31.12.2013 проведено хирургическое лечение 36 больных кардио- и гастроэзофагеальным раком, которым сформирован высокий<sup>2</sup> аппаратный пищеводный анастомоз из абдомино-медиастинального доступа.

Статистический анализ полученных нами данных проведен с использованием программы «Statistica 8.0». Достоверность межгрупповых различий исследуемых показателей, с условием малого объема выборки, определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (U-критерий),  $p<0,05$ . Все значения приведены в виде медианы (мин-макс).

Соотношение мужчин и женщин – 3 : 1 (27 против 9). Медиана возраста составила 60,5 (43–81 год), у мужчин – 60,0 (43–75), у женщин – 67,0 (52–81 год).

В табл. 1 показано распределение больных в зависимости от локализации опухоли в желудке и уровня перехода на пищевод.

У 50 % ( $n=18$ ) больных было поражение двух отделов желудка, у 41,7 % ( $n=15$ ) – проксимального отдела и у 8,3 % ( $n=3$ ) – всех трех отделов. У 52,8 % ( $n=19$ ) опухоль инфильтрировала наддиафрагмальный сегмент пищевода, у 8,4 % ( $n=3$ ) – диафрагмальный и у 38,8 % ( $n=14$ ) – абдоминальный

У 4 больных (11,1 %) был кардиоэзофагеальный рак<sup>3</sup> II типа, у 2 (5,6 %) – кардиоэзофагеальный рак III типа, у 30 (83,3 %) – гастроэзофагеальный рак<sup>4</sup>.

В табл. 2 представлен уровень перехода опу-

холи на пищевод, измеренный при эндоскопическом исследовании и эндосонографии.

Уровень перехода опухоли на пищевод по данным эндосонографии был достоверно выше, чем при рутинном эндоскопическом исследовании – 4,0 см (1,0-7,0) против 2,5 см (0,0-6,0) соответственно ( $p=0,02$ ). Таким образом, эндосонография предоставляет хирургу дополнительные сведения о распространении опухоли выше визуально определяемой границы и позволяет планировать уровень резекции пищевода.

В табл. 3 представлена гистологическая структура опухолей.

Опухоль была представлена аденокарциномой у 77,7 % ( $n=28$ ) пациентов, из них у 11,1 % ( $n=4$ ) с преобладанием высокой степени дифференцировки, у 30,5 % ( $n=11$ ) – умеренной, у 36,1 % ( $n=13$ ) – низкой. Перстневидноклеточный рак был у 16,7 % ( $n=6$ ) пациентов, недифференцированный и железисто-плоскоклеточный – у 2,8 % ( $n=1$ ).

Гастрэктомия выполнена 26 больным, субтотальная проксимальная резекция – 10. Объем резекции желудка в зависимости от локализации опухоли представлен в табл. 4.

52,8 % ( $n=19$ ) больных выполнены стандартные операции, 17 (47,2 %) – комбинированные вмешательства. Следует оговорить, что спленэктомия, резекцию пищевода и луковицы 12-перстной кишки, а также резекцию пищеводного кольца диафрагмы при распространении опухоли на пищевод мы не относим к признакам комбинированной операции. Частота резекции смежных органов и структур представлена в табл. 5. Поджелудочная железа резецирована в 36,2% ( $n=13$ ), диафрагма – в 38,9 % ( $n=14$ ), печень – в 2,8 % ( $n=1$ ), брыжейка мезоколон и левый надпочечник – в 8,3 % ( $n=3$ ), поперечно-ободочная кишка – в 5,6 % ( $n=2$ ).

Всем больным стандартно выполняли абдоминальную D2 (рис. 1) и нижнюю медиастинальную лимфодиссекцию, включая заднюю медиастинальную клетчатку с резекцией грудного лимфатического протока на протяжении (рис. 2). Количество иссеченных абдоминальных лимфоузлов составило 26 (11-58), медиастинальных – 9 (7-14). Во всех случаях после формирования соустья контролировали целостность колец пищевода и кишки/желудка, а также выполняли эндоскопическое исследование для контроля герметичности анастомоза.

Всем больным пищеводный анастомоз был сформирован циркулярным степлером: методом трансхиатального введения блока опоры аппарата – в 26 случаях (72,2 %), с использованием системы трансорального введения блока опоры – в 10 (27,8 %).

Продолжительность формирования механического пищеводного анастомоза при трансхиатальном введении блока опоры степлера составила 22,0 (18,0-30,0) минуты, при использовании системы трансорального введения блока опоры – 13,5 (10,0-16,0) минут ( $p=0,000004$ ).

Пластика петлей тонкой кишкой выполнена у 72,2 % ( $n=26$ ) больных, оставшейся частью желудка – у 27,8 % ( $n=10$ ).

<sup>2</sup>Под термином «высокий пищеводный анастомоз» при кардио- и гастроэзофагеальном раке мы подразумеваем соустье, сформированное не ниже уровня нижней легочной вены.

<sup>3</sup>Кардиоэзофагеальный рак (или рак пищевода-желудочного перехода), согласно классификации UICC (Union for International Cancer Control) TNM (7 редакция, 2009) – группа эпителиальных злокачественных опухолей, эпипентр которых располагается в пределах 5 см от зубчатой линии [49].

<sup>4</sup>Опухоли желудка с переходом на пищевод, эпипентр которых располагается ниже 5 см от зубчатой линии, мы относим к гастроэзофагеальному раку (ГЭР).

Пищеводное соустье было сформировано не ниже уровня нижних легочных вен во всех случаях, из них в 8,3 % (n=3) – под левым главным бронхом (табл. 6). У 97,2 % (n=35) больных операция носила R<sub>0</sub> характер. В 1 наблюдении (2,8 %) по линии резекции пищевода выявлены единичные опухолевые клетки. Измерение отступа от проксимального края опухоли проводилось на нативном (не фиксированном) препарате сразу после его резекции. Кроме того, у всех больных после операции выполнялось эндоскопическое исследование для измерения уровня пищеводного анастомоза.

Разница расстояний уровня кардии (до операции) и анастомоза (после операции) принималась за длину резецированного пищевода.

Длина резецированного пищевода и уровень отступа от проксимального края опухоли на нативном препарате представлены в табл. 7 и 8.

Длина резецированного пищевода у больных с анастомозом на уровне нижних легочных вен (n=33), составила 9,0 (8,0-12,0) см, под левым главным бронхом – 13,0 (10,0-15,0) см (n=3).

Чем выше поражение пищевода, тем меньше был отступ от проксимального края опухоли.

Таблица 1

Локализация опухоли и уровень перехода на пищевод

Сегмент пищевода	Отдел желудка						Всего	
	U		UM		UML			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Абдоминальный	3	8,3	9	25,0	2	5,5	14	38,8
Диафрагмальный	1	2,8	1	2,8	1	2,8	3	8,4
Наддиафрагмальный	11	30,6	8	22,2	-	-	19	52,8
<b>Итого</b>	<b>15</b>	<b>41,7</b>	<b>18</b>	<b>50,0</b>	<b>3</b>	<b>8,3</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

U – поражение верхней трети желудка; UM – поражение верхней и средней трети; UML – поражение трех отделов желудка

Таблица 2

Уровень перехода опухоли на пищевод

Сегмент пищевода	n	%	ЭГДС (см) медиана (мин-макс)	эндоУЗИ (см) медиана (мин-макс)	p
Абдоминальный	14	38,8	2,0 (0,0-4,0)	2,0 (1,0-6,0)	0,03
Диафрагмальный	3	8,4	2,0 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-5,0)	0,2
Наддиафрагмальный	19	52,8	3,0 (1,0-6,0)	5,0 (3,0-7,0)	0,02
<b>Итого</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>2,5 (0,0-6,0)</b>	<b>4,0 (1,0-7,0)</b>	<b>0,02</b>

Таблица 3

Гистологическая структура опухоли

Гистологическая структура	n	%
Аденокарцинома с преобладанием высокой степени дифференцировки	4	11,1
Аденокарцинома с преобладанием умеренной степени дифференцировки	11	30,5
Аденокарцинома с преобладанием низкой степени дифференцировки	13	36,1
Перстневидноклеточный рак	6	16,7
Недифференцированный рак	1	2,8
Железисто-плоскоклеточный рак	1	2,8
<b>Всего</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

Таблица 4

Объем резекции желудка в зависимости от локализации опухоли

Объем резекции желудка	Локализация опухоли	N	%
Гастрэктомия	U	5	13,9
	UM, MU	18	50,0
	UML	3	8,3
<b>Итого</b>		<b>26</b>	<b>72,2</b>
Проксимальная резекция	U	10	27,8
<b>Итого</b>		<b>10</b>	<b>27,8</b>

U – поражение верхней трети желудка; UM – поражение верхней и средней трети; UML – поражение трех отделов желудка

Таблица 5

Частота резекции смежных органов и структур

Прилежащие органы и структуры	Число наблюдений	
	n	%
<b>Поджелудочная железа</b>		
Резекция хвоста железы	1	2,8
Корпоро-каудальная резекция	6	16,7
Субтотальная дистальная резекция	6	16,7
Все резекции поджелудочной железы	13	36,2
<b>Диафрагма</b>		
Пищеводное кольцо диафрагмы	10	27,8
Левый купол диафрагмы	4	11,1
Все резекции диафрагмы	14	38,9
<b>Печень</b>		
Атипичная резекция левой доли	1	2,8
<b>Другие структуры и органы</b>		
Брыжейка мезоколон	3	8,3
Левый надпочечник	3	8,3
Поперечно-ободочная кишка	2	5,6

Таблица 6

Уровень формирования пищеводного анастомоза

Анатомический ориентир	n=36	%	Расстояние от резцов (см) Медиана (мин-макс)
Нижний край нижней легочной вены	10	27,8	32,0 (30,0-35,0)
Верхний край нижней легочной вены	23	63,9	31,0 (29,0-34,0)
Под левым главным бронхом	3	8,3	29,0 (27,0-29,0)

Таблица 7

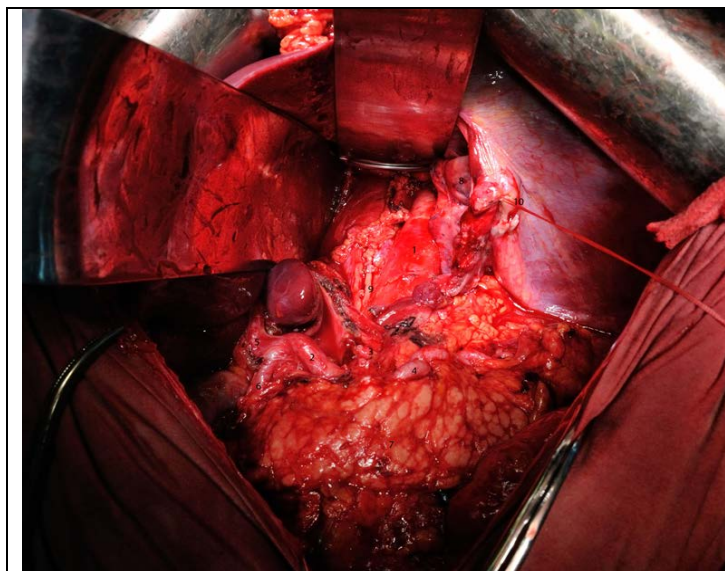
Длина резецированного пищевода

Анатомический ориентир	n	%	Длина резецированного пищевода (см) медиана (мин-макс)
Нижний край нижней легочной вены	10	27,8	9,0 (8,0-11,0)
Верхний край нижней легочной вены	23	63,9	9,0 (8,0-12,0)
Под левым главным бронхом	3	8,3	13,0 (10,0-15,0)

Таблица 8

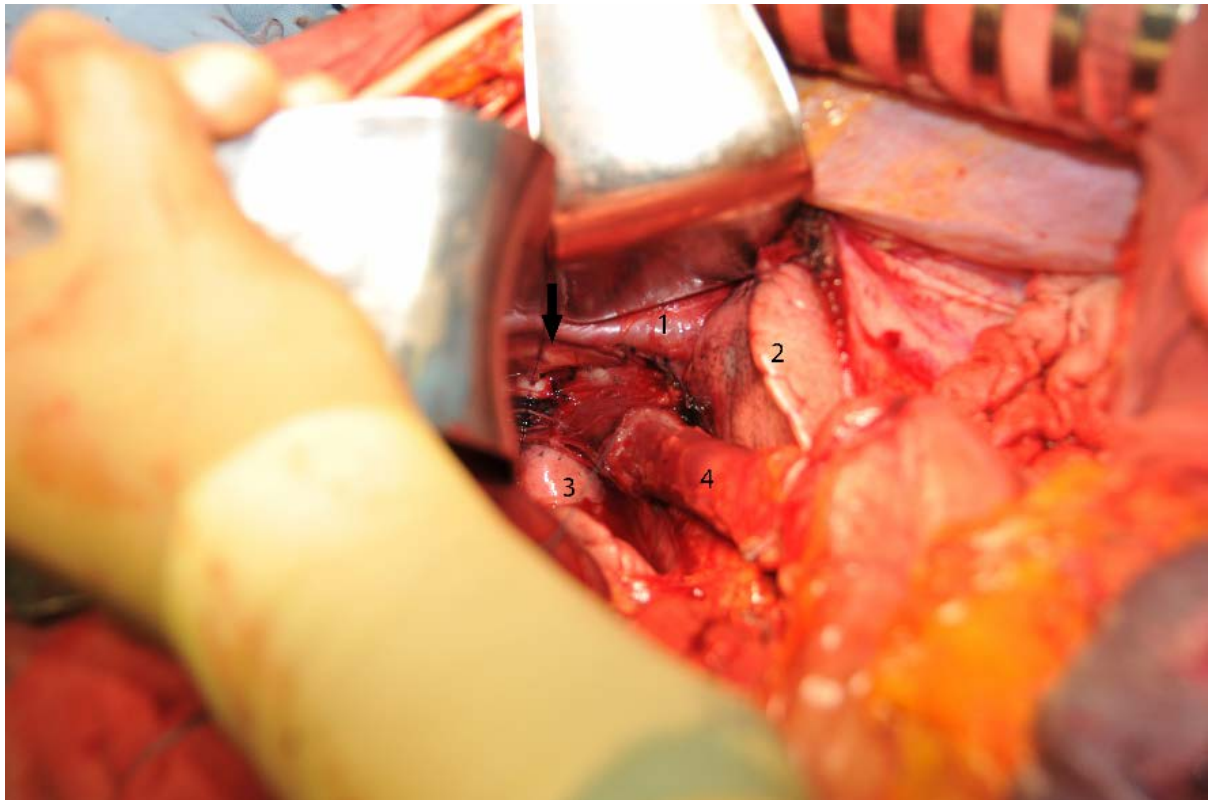
Отступ от проксимального края опухоли

Сегмент пищевода	n	%	Отступ от проксимального края опухоли (см) медиана (мин-макс)
Абдоминальный	14	38,8	4,0 (2,0-8,0)
Диафрагмальный	3	8,4	3,5 (2,0-5,0)
Наддиафрагмальный	19	52,8	3,0 (1,0-5,0)
Всего	36	100	3,5 (1,0-8,0)



**Рис. 1.** Вид операционной раны после выполненной D2 и лимфодиссекции в нижнем средостении.

1. Аорта.
2. Общая печеночная артерия.
3. Культи левой желудочной артерии.
4. Селезеночная артерия.
5. Собственная печеночная артерия.
6. Желудочно-двенадцатиперстная артерия.
7. Поджелудочная железа.
8. Нижняя доля левого легкого.
9. Грудной проток.
10. Лигатура на нижней левой диафрагмальной вене.



**Рис 2.** Вид операционной раны после лимфодиссекции в нижнем средостении до бифуркации трахеи.

1. Нижняя левая легочная вена. 2. Нижняя доля левого легкого. 3. Нижняя доля правого легкого. 4. Пищевод. Бифуркации трахеи показана стрелкой.

Однако, достоверных различий в отступе от проксимального края опухоли при поражении абдоминального, диафрагмального и наддиафрагмального сегментов пищевода обнаружено не было ( $p > 0,12$ ).

**Непосредственные результаты хирургического лечения интраоперационные осложнения**

Из-за вынужденной тракции сердца во время выполнения медиастинальной лимфодиссекции и формирования пищевода анастомоза у 16 больных (44,4 %) возникли гемодинамические нарушения. Чаще эти изменения купировались самостоятельно после устранения механического давления на сердце, однако в 27,8 % ( $n=10$ ) случаев дополнительно требовалась медикаментозная кардиальная поддержка. В 10 случаях (27,8 %) нами был использован аппарат с трансоральным введением блока опоры. Этот способ позволил уменьшить продолжительность формирования соустья в среднем на 9 мин. Ни у одного из пациентов этой группы не было зарегистрировано нарушений сердечной деятельности, потребовавших остановки работы хирурга. Общая частота осложнений в послеоперационном периоде составила 39,0 % ( $n=14$ ). У 30,5 % ( $n=11$ ) пациентов это были хирургические осложнения, у 16,7 % ( $n=6$ ) – терапевтические. Несостоятельность пищевода анастомоза выявлена у двух пациентов (2,8 %). В обоих случаях недостаточность швов анастомоза была представлена точечным дефектом  $\varnothing$  около 1,0 мм с формированием

параанастомотической полости (рис. 3 и 4). У 1 больного дефект закрылся через 23 дня; на 28-е сутки после операции он был выписан из стационара. У второго пациента послеоперационный период, наряду с несостоятельностью швов пищевода анастомоза, осложнился панкреонекрозом, который и явился причиной смерти на 24 сутки после операции.

Таким образом, летальность составила 2,8 % (1 из 36). Для иллюстрации возможности уровня формирования механического пищевода анастомоза с помощью циркулярного степлера из абдомино-медиастинального доступа представим два клинических наблюдения.

**Наблюдение 1**

*Больной К., 62 лет. Рост 178 см, вес 99 кг. Гиперстенического телосложения.*

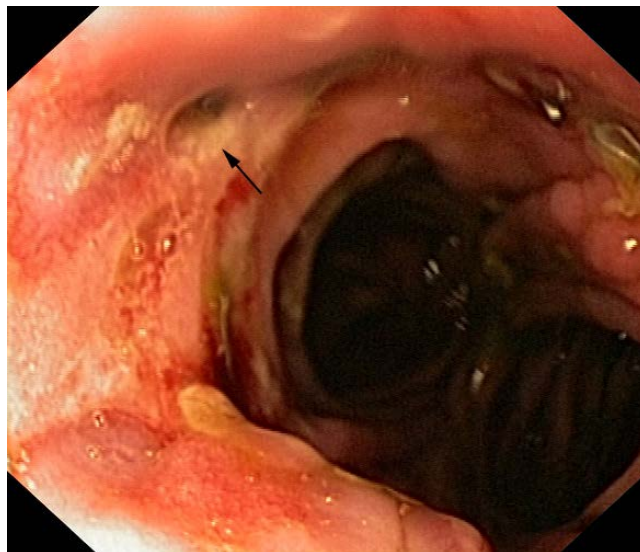
*Диагноз: Кардиоэзофагеальный рак  $pT_3N_2M_0$  стадия IIIВ. Дисфагия I степени. Сопутствующие заболевания: ИБС. Атеросклероз аорты и коронарных артерий. НК I ст. (NYHA). ХОБЛ.*

*При поступлении жалобы на затрудненное глотание твердой пищи, похудание. Наблюдение №2011/22738.*

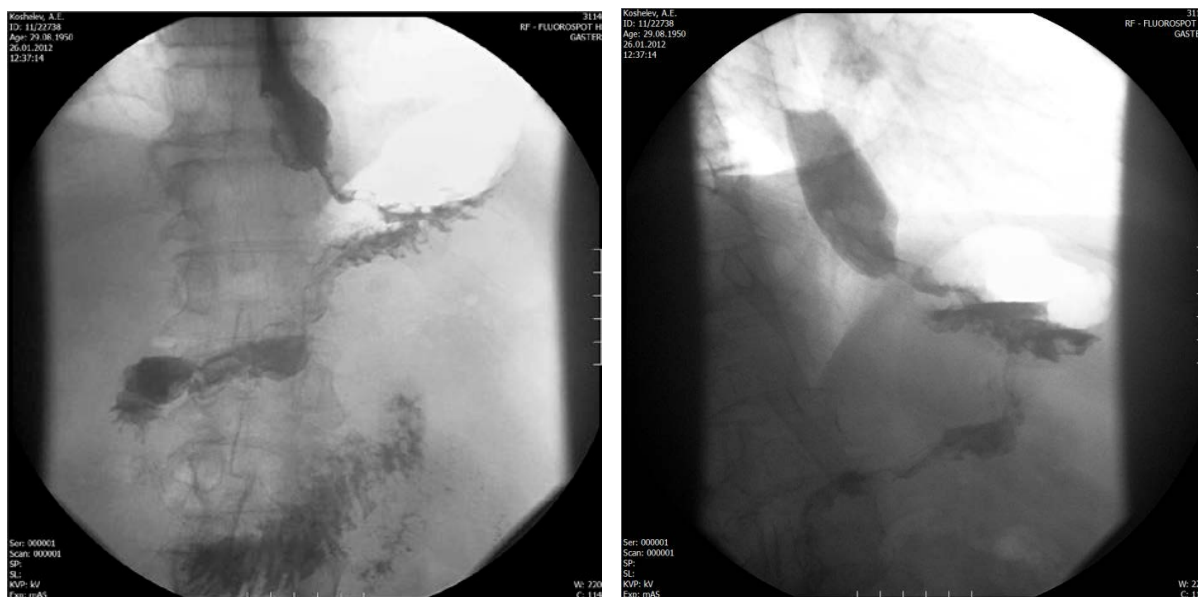
*ЭГДС: пищевод визуально не изменен до уровня 39 см от резцов, где по правой полуокружности визуализируется проксимальная граница плотной изъязвленной опухоли, а по левой полуокружности – подслизистая опухолевая инфильтрация. На уровне 40 см опухоль растет циркулярно, формируя неправильной формы канал  $\varnothing$  до 1 см.*



**Рис. 3.** Рентгенконтрастное исследование пищеводно-тонкокишечного анастомоза. Видны «ус» и параанастомотическая полость.



**Рис. 4.** Фото пищеводно-тонкокишечного анастомоза. Стрелкой показан точечный дефект аппаратного анастомоза.



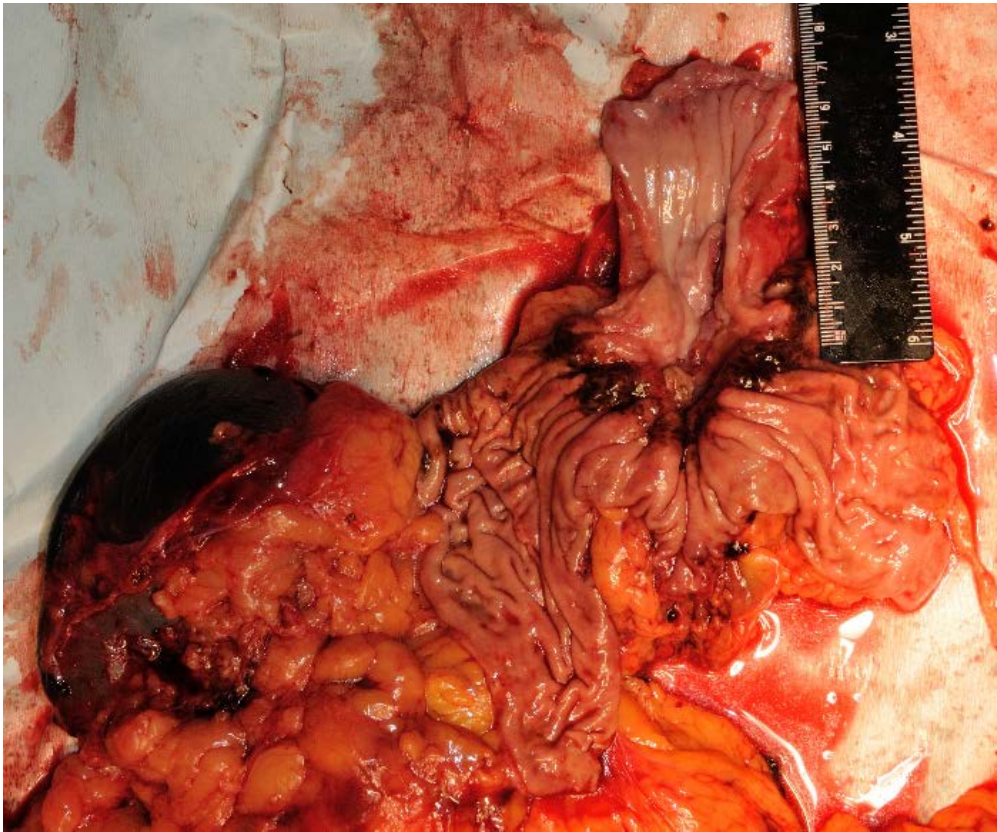
**Рис. 5.** Контрастное исследование пищевода (А) и желудка (Б). Рак кардии с переходом на наддиафрагмальный сегмент пищевода с циркулярным стенозом последнего.

*Розетка кардии на 43,5 см от резцов, циркулярно инфильтрирована. Инфильтрация циркулярно занимает кардию. Дистальнее желудок не изменен. Складки большой кривизны мягкие, подвижные, при инсуффляции воздуха расправляются полностью.*

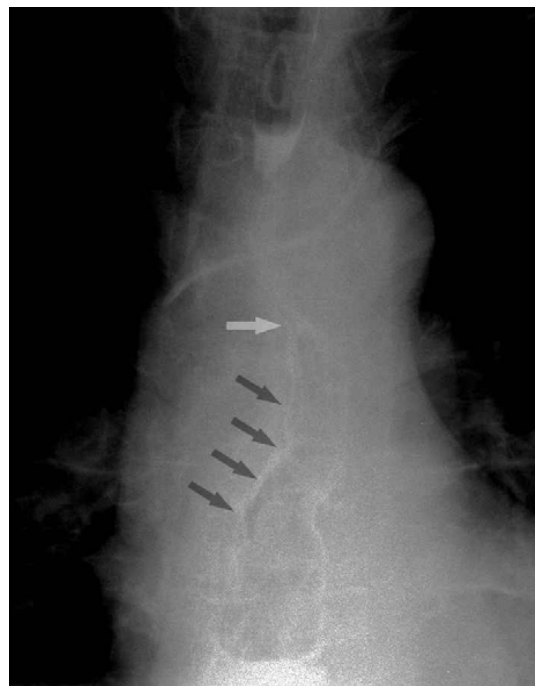
*Гистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома.*

*Рентгеноконтрастное исследование (рис. 5): пищевод до уровня абдоминального сегмента с эластичными стенками. Абдоминальный сегмент деформирован, просвет его сужен до 0,9 см. Кардия деформирована. Дистальнее стенки эластичные, рельеф слизистой без патологической перестройки.*

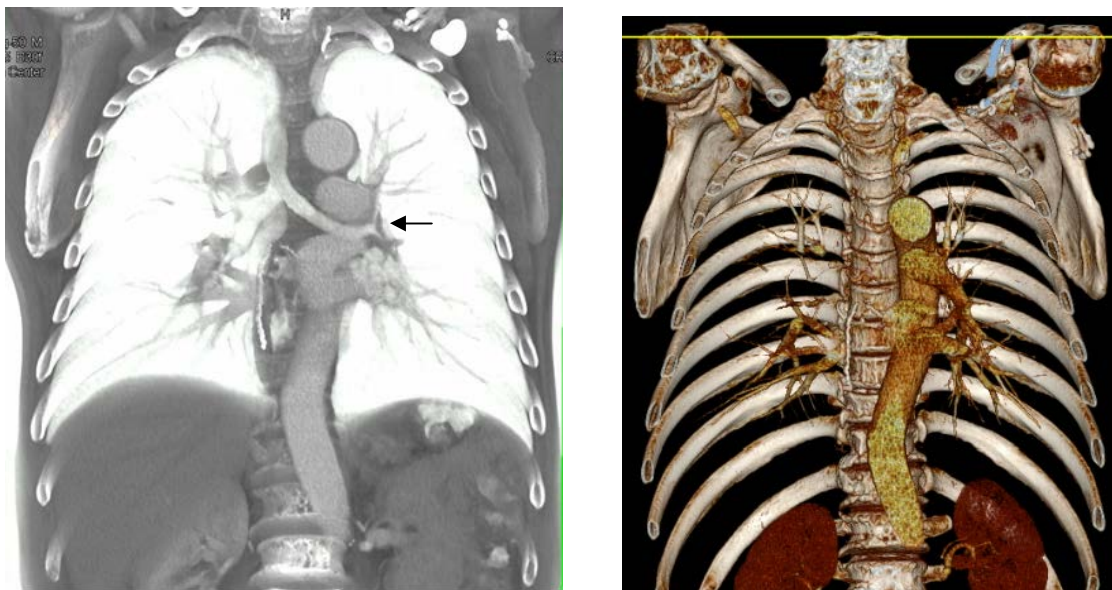
Оперирован из срединного лапаротомного доступа. При ревизии: кардию занимает циркулярная опухоль, прорастающая серозную оболочку и распространяющаяся на пищевод выше диафрагмы. Увеличенных лимфоузлов не выявлено. Выполнена субтотальная проксимальная резекция желудка, спленэктомия. Абдоминальная лимфодиссекция в объеме D2, полная нижняя медиастинальная диссекция от диафрагмы до бифуркации трахеи включительно. Пищевод пересечен выше уровня нижней легочной вены. Анастомоз сформирован с помощью циркулярного степлера с трансхиатальным способом введения блока опоры в пищевод.



**Рис. 6.** Макропрепарат после субтотальной проксимальной резекции желудка с транспиатальной высокой резекцией пищевода



**Рис. 7-8.** Контрастное исследование после операции. Аппаратное пищеводное соустье сформировано под левым главным бронхом. Белой стрелкой показан уровень анастомоза, черными – скрепочный шов оставшейся части желудка.



**Рис. 9-10.** 3D-реконструкция после субтотальной проксимальной резекции желудка и нижнегрудного отдела пищевода из абдомино-медиастинального доступа с формированием аппаратного пищевода с анастомозом под левым главным бронхом (показан стрелкой).



**Рис. 11.** Пищеводно-желудочный анастомоз при эндоскопическом исследовании через 1 месяц. Линия аппаратного шва тонкая, аккуратная, без воспалительных изменений. Анастомоз свободно проходим, стриктур нет. Видны скрепки, отторгающиеся в просвет оставшейся части желудка.

Длина резецированного пищевода на препарате составила около 7,5 см (рис. 6). Послеоперационный период без осложнений. Морфологическое исследование операционного материала: опухоль имеет строение низкодифференцированной аденокарциномы, прорастающей все слои стенки желудка и пищевода и врастающей в клетчатку. В 4 паракардиальных лимфоузлах метастазы рака. В краях резекции пищевода и желудка элементов опухоли не найдено.

Рентгеноконтрастное исследование (рис. 7 и 8): пищевод, пищеводно-желудочный анастомоз свободно проходимы. Затеков контрастного препарата не выявлено. Эвакуация из оставшейся части желудка своевременная. На рисунках 9 и 10 показана 3D-реконструкция.

Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства. На рис. 11 – эндоскопический контроль анастомоза через 1 месяц.

*Срок наблюдения 3 года. Признаков рецидива нет. Пациент в удовлетворительном состоянии, продолжает наблюдаться.*

**Наблюдение 2. №2012/21493.**

*Больной У., 55 лет. Рост 174 см, вес 73 кг. Нормостенического телосложения.*

*Диагноз: Язвенно-инфильтративный рак тела и проксимального отдела желудка с переходом на абдоминальный сегмент пищевода, вращением*

в тело поджелудочной железы. Дисфагия II ст.,  $pT_{4b}N_2M_0$ , стадия IIIС.

Сопутствующие заболевания: ИБС, атеросклероз аорты и коронарных артерий, атеросклеротический кардиосклероз, артериальная гипертензия III степени II стадии, риск 2, ХОБЛ.

При поступлении жалобы на затруднение прохождения жидкой пищи по пищеводу, похудание на 15 кг за 3 месяца.

ЭГДС: От кардиального отдела желудка до его нижней трети тела определяется циркулярная опухолевая инфильтрация с множественными изъязвлениями.

Эндосонография: Опухолевая инфильтрация распространяется по подслизистому и частично мышечному слоям пищевода на протяжении 3,0 см от розетки кардии с нарушением дифференцировки этих слоев. Биопсия. Гистологическое заключение: перстневидноклеточный рак.

Рентгеноконтрастное исследование (рис. 12): область кардии, проксимальный отдел и тело желудка деформированы с ригидными стенками и патологически измененным рельефом слизистой. Дистальнее стенки эластичные, рельеф слизистой без патологической перестройки.

Оперирован в плановом порядке из лапаротомного доступа.

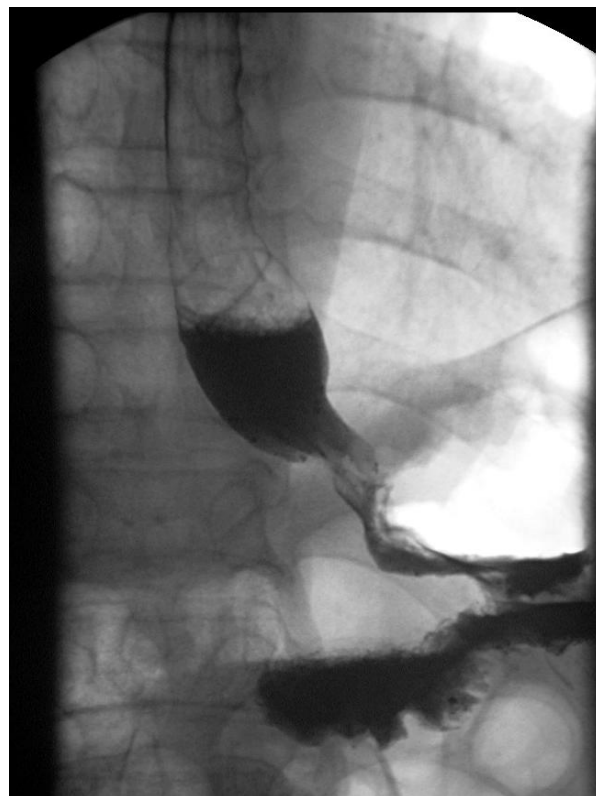
При ревизии: в проксимальном отделе желудка с переходом на тело циркулярная опухоль, прорастающая серозный покров желудка, инфильтрирующая пищевод, врастающая в тело поджелудочной железы. Отдаленных метастазов не выявлено. Выполнена комбинированная гастрэктомия со спленэктомией, трансхиатальная резекция нижнегрудного отдела пищевода, корпо-каудальная резекция поджелудочной железы. Абдоминальная диссекция в объеме D2, полная нижняя медиастинальная диссекция с резекцией грудного лимфатического протока на протяжении. Пищевод пересечен выше уровня нижней легочной вены. Анастомоз сформирован с помощью циркулярного степлера с трансхиатальным способом введения блока опоры в пищевод.

На рис. 13 представлен интраоперационный эндоскопический контроль пищеводно-тонкокишечного анастомоза выше уровня нижних легочных вен. Длина резецированного пищевода на удаленном препарате составила 9 см (рис. 14).

Послеоперационный период без осложнений.

На рис. 15 представлено рентгеноконтрастное исследование после операции.

Морфологическое исследование операционного материала: в стенке кардиоэзофагеального перехода определяется инфильтративно-язвенная опухоль, представленная разрастаниями перстневидноклеточного рака, прорастающего все слои стенки желудка и врастающей в жировую клетчатку малого сальника, и поджелудочную железу. В краях резекции пищевода и желудка элементов опухолевого роста не определяется. Метастазы в 6 регионарных лимфатических узлах (4 в группе №3 и 2 в группе №10).

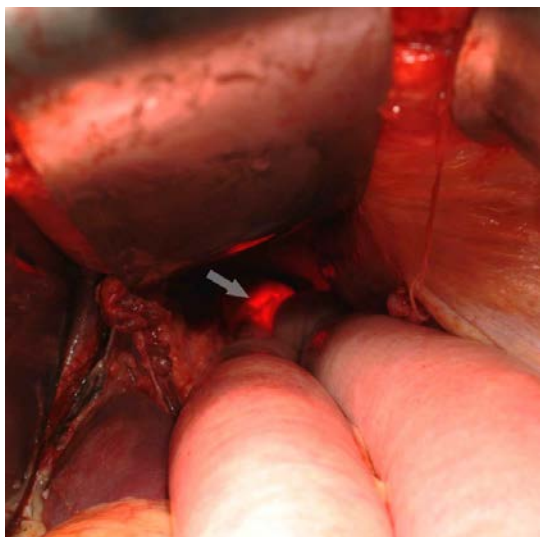


**Рис. 12.** Контрастное исследование пищевода и желудка. Рак тела и проксимального отдела желудка с переходом на абдоминальный сегмент пищевода с циркулярным стенозом последнего.

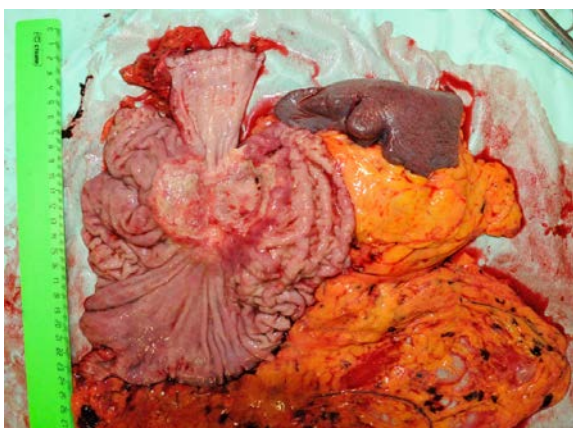
Выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение онколога по месту жительства. Проведено 6 курсов химиотерапии по схеме XELOX. На рис. 16 представлен эндоскопический контроль анастомоза через 1 месяц.

Срок наблюдения 2,5 года. Признаков рецидива нет. Пациент в удовлетворительном состоянии, продолжает наблюдаться.





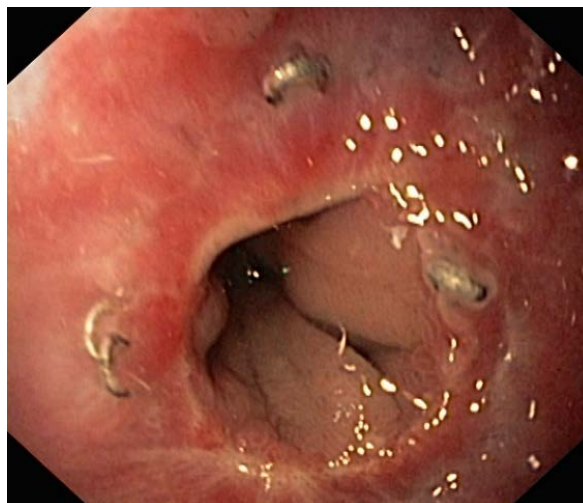
**Рис. 13.** Интраоперационный эндоскопический контроль. Конец эндоскопа (показан белой стрелкой) непосредственно над анастомозом выше уровня нижней легочной вены (показана черной стрелкой).



**Рис. 14.** Макропрепарат после комбинированной гастрэктомии с трансхиатальной высокой резекцией пищевода.



**Рис. 15.** Рентгенконтрастное исследование аппаратного пищеводно-тонкокишечного анастомоза, сформированного из абдомино-медиастинального доступа.



**Рис. 16.** Анастомоз при эндоскопическом исследовании через 1 месяц. Линия аппаратного шва тонкая, аккуратная, без воспалительных изменений. Анастомоз свободно проходим, стриктур нет. Видны скрепки, отторгающиеся в просвет кишки.

#### Выводы

1. Абдомино-медиастинальный доступ с применением циркулярного степлера при кардио- и гастроэзофагеальном раке является компромиссным между чрезплевральным и абдомино-цервикальным доступами. Он позволяет выполнить полноценную моноблочную лимфосекцию нижнего средостения и сформировать высокий пищеводный анастомоз. Отсутствие торакотомии и односторонней вентиляции позволяет снизить травматичность операции.
2. Нарушения гемодинамики вследствие тракции сердца на медиастинальном этапе операции являются основным недостатком этого доступа.
3. Применение системы трансорального введения блока опоры аппарата позволяет достоверно сократить время формирования пищеводного анастомоза в среднем на 9 мин ( $p < 0,001$ ), частоту и выраженность интраоперационных гемодинамических нарушений по сравнению с методом трансхиатального введения, что позволяет рекомендовать ее как оптимальный вариант формирования механического пищеводного шва высоко в средостении.
4. Абдомино-медиастинальный доступ с использованием степлера позволяет выполнить R0 резекцию пищевода, если опухоль распространяется не выше его наддиафрагмального сегмента. Максимально возможный уровень аппаратного пищеводного соустья из абдомино-медиастинального доступа – подбронхи-

альный сегмент пищевода. Переход опухоли на ретроперикардиальный отдел требует резекции пищевода как минимум под дугой аорты, что невозможно выполнить из абдомино-медиастинального доступа.

5. При планировании операций по поводу кардио- и гастроэзофагеального рака с

поражением пищевода не выше его наддиафрагмального сегмента у больных с низкими резервами дыхания, у пациентов с облитерацией плевральной полости и при выполнении заведомо паллиативных вмешательств абдомино-медиастинальный доступ является предпочтительным.

## Литература

1. Туркин И.Н. Стратегия хирургии рака желудка: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.12 / Туркин Игорь Николаевич. – М., 2013. – 391 с.
2. Campos G.M. A safe and reproducible anastomotic technique for minimally invasive Ivor Lewis oesophagectomy: the circular-stapled anastomosis with the trans-oral anvil / G.M. Campos, D. Jablons, L.M. Brown et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, N 6. – P. 1421–6.
3. Harrison L.E. Proximal gastric cancer resected via a transabdominal-only approach. Results and comparison to distal adenocarcinoma of the stomach / L.E. Harrison, M.S. Karpeh, M.F. Brennan et al. // Ann. Surg. – 1997. – Vol. 225. – P. 678-83.
4. Hirai T. Clinicopathological results of gastric cancer involving the esophagus and indication of transhiatal esophagectomy – T. Hirai, K. Yoshida, J. Hihara et al. – 3-nd International Gastric Cancer Congress. – Seoul, 1999. – P. 513- 8.
5. Kurokawa, Y. Ten-year follow-up results of a randomized clinical trial comparing left thoracoabdominal and abdominal transhiatal approaches to total gastrectomy for adenocarcinoma of the oesophagogastric junction or gastric cardia / Y. Kurokawa, M. Sasako, T. Sano et al. // Br. J. Surg. – 2015. – Vol. 102, N 4. – P. 341-348.
6. Misumi, A. Transabdominal operation for carcinoma of the gastric cardia: application of pulling-up retractor and EEA stapler / A. Misumi, K. Misumi, K. Harada et al. // Int Surg. – 1989. – Vol. 74, N 4. – P. 223-228.
7. Okuyama, M. Hand-sewn cervical anastomosis versus stapled intrathoracic anastomosis after esophagectomy for middle or lower thoracic esophageal cancer: a prospective randomized controlled study / M. Okuyama, S. Motoyama, H. Suzuki et al. // Surg. Today. – 2007. – Vol. 37. – P. 947-952.
8. Sasako, M. Left thoracoabdominal approach versus abdominaltranshiatal approach for gastric cancer of the cardia or subcardia: a randomised controlled trial / M. Sasako, T. Sano, S. Yamamoto et al. // Lancet Oncol. – 2006. – Vol. 7, N 8. – P. 644-651.
9. Siewert, J.R. Adenocarcinoma of the esophagogastric junction. Result of surgical therapy based on anatomical/topographic classification in 1002 consecutive patients / J.R. Siewert, M. Feith, M. Werner // Ann. Surg. – 2000. – Vol. 232. – P. 353-361.
10. Sobin, L.H. TNM classification of malignant tumours / L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind // 7 th. Wiley-Liss, New York, 2010. – 336 p.
11. Walther, B.J. Cervical or thoracic anastomosis after esophageal resection and gastric tube reconstruction: a prospective randomized trial comparing sutured neck anastomosis with stapled intrathoracic anastomosis / B.J. Walther, J. Johansson, F. Johnsson et al. // Ann. Surg. – 2003. – Vol. 238. – P. 803-812.
12. Wang, Z.Q. Transabdominal and transhiatal esophagogastric anastomosis or esophagojejunostomy using novel double stapling technique / Z.Q. Wang, W.J. Meng, X.B. Deng, Y.C. Zhang, M.T. Wei, T.H. Yang // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. – 2012. – Vol. 15, N 6. – P. 585-588.

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

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

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

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

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

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

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

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

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.

*К.Н. Мелкова, Г.Д. Петрова, Т.З. Чернявская*

**ЗАГОТОВКА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК  
ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ЛИМФОМОЙ ХОДЖКИНА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА  
ФГБНУ "РОИЦ им. Н.Н.Блохина"**

**Реферат**

Аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является стандартом лечения пациентов с химиочувствительными рецидивами лимфомы Ходжкина. Также ее применяют в случаях первично-рефрактерного течения заболевания. Неудача заготовки гемопоэтических стволовых клеток до настоящего времени остается основным фактором, ограничивающим выполнение аутоТГСК. **Цели** настоящего исследования – оценить эффективность сбора ГСК у пациентов с неблагоприятным прогнозом ЛХ; выявить основные факторы, оказывающие негативное влияние на эффективность мобилизации стволовых клеток периферической крови. В 2007–2014 гг. в исследование были включены данные о 91 больном с рефрактерным течением/рецидивом ЛХ. В одном случае мобилизацию ГСК не проводили ввиду серьезного нарушения соматического статуса из-за прогрессирования заболевания. У одного больного для мобилизации СКПК использовалось сочетание Г-КСФ и плериксафора (Мозобаил) по стандартной схеме. У 23 человек группы исторического контроля (1 группа) мобилизация СКПК проводилась в стабильной фазе гемопоэза на фоне введения Г-КСФ. В случае неэффективности заготовки СКПК через месяц проводили операцию, эксфузию костного мозга. Во 2 группе (66 чел.) проведение эксфузии стимулированного костного мозга и последующий сбор СКПК были запланированы в рамках одного цикла стимуляции гемопоэза. Группы были сопоставимы по основным характеристикам. В обеих в абсолютном большинстве случаев (99%) было собрано количество ГСК, достаточное для проведения как минимум однократной аутоТГСК. Возможность проведения двойной аутоТГСК получили в целом 43% пациентов. Проведение эксфузии стКМ с последующим сбором СКПК в стабильной фазе гемопоэза оптимально сочетало эффективность, предсказуемый график сборов СКПК и приемлемый профиль токсичности, существенно повышая вероятность заготовки материала на 2 аутоТГСК (с 39 до 57%,  $p=0,00165$ ). Факторы риска неудачи заготовки СКПК: наличие в анамнезе множественных циклов ( $>6$ ) разнообразной ХТ у 95% и ЛТ у 61%, химиорефрактерный статус ЛХ у 65% больных – присутствовали у большинства пациентов. При анализе влияния различных факторов на эффективность мобилизации СКПК выявлено значимое негативное влияние многочисленных циклов ( $\geq 23$ ) разнообразной ХТ в анамнезе. Эффективность мобилизации также существенно ухудшалась с увеличением возраста. Плериксафор сегодня может быть с успехом применен для активной профилактики неудачи мобилизации СКПК. Однако значительно более важным представляется сознательное ограничение числа циклов ХТ, предшествующих заготовке СКПК.

**Ключевые слова:** лимфома Ходжкина, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток, режимы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

*Melkova K.N., Petrova G.D., Chernyavskaya T. Z.*

**HEMOPOIETIC STEM CELLSPURVEYANCEFORAUTOLOGOUS TRANSPLANTATION  
IN PATIENTS WITH HODGKIN'S DISEASE  
WITH UNFOURABLE PROGNOSIS**

**Summary**

Autologous transplantation of hemopoietic stem cells is a treatment standard of patients with chemo sensible recurrences of the Hodgkin's disease. It is also used in case of the primary refractory course of the disease. Purveyance failure has remained the main factor that limits implementation of autoHSCT now. The aim of the study was to estimate the efficacy of collecting HSC from patients with unfavorable prognosis Hodgkin's disease; to reveal the main factors that impact negatively on the efficacy of mobilization of peripheral blood stem cells.

The trial included data on 91 patients with a refractory course/relapse of the HD in 2007–2014. In 1 case mobilization of HSC was not performed due to severe somatic disorder caused by the disease progression. Combination of G-CSF and plerixsafor (Mosobail) by a standard scheme was used for PBSC mobilization in 1 patient. In 23 subjects from the historical control group (1 group) PBSC mobilization was performed in the stable phase of hemopoiesis against the background of G-CSF administration. In case of inefficiency of PBSC purveyance the surgical treatment, bone marrow exfusion were performed in a month. In the second group (66 patients), exfusion of stimulated bone marrow and the following collection of PBSC were planned within 1 cycle of hemopoiesis stimulation. Groups were comparable by the main characteristics. In both groups, in the absolute majority of cases (99%) collected quantity of HSC was enough for at least a single autoHSCT. 43% of patients received a chance for a double auto HSCT. Exfusion of stimulated bone marrow with the following collection of PBSC in the stable phase of hemopoiesis combined the efficacy, predictable schedule of PBSC collection and acceptable toxicity profile in the optimum way what significantly increased chances to

purvey material for 2 autoHSCT (from 39 to 57%,  $p=0,00165$ ). Risk factors of PBSC purveyance failure: multiple chemotherapy cycles ( $>6$ ) of different types in 95% and radiotherapy in 61% patients in anamnesis and chemo refractory status in 65% patients were present in most cases. Multiple cycles ( $\geq 23$ ) of different types of chemotherapy in anamnesis showed significant negative impact on the efficacy of mobilization of PBSC during analysis of the different factors. The mobilization efficacy significantly decreased with the age increase also. Plerixafor may effectively be used for active prophylaxis of PBSC mobilization failure. However, conscious limitation of chemotherapy cycles quantity preceding to PBSC purveyance is more important.

**Key words:** Hodgkin's disease, hemopoietic stem cells mobilization, regimen of hemopoietic stem cells mobilization.

## Введение

Выполнение аутоТГСК в настоящее время стало стандартом лечения химиочувствительного рецидива ЛХ. Также аутоТГСК широко используется и в случае первично-рефрактерного течения заболевания в рамках клинических исследований. Расширение доказательной базы роли двойной аутоТГСК в преодолении рефрактерности ЛХ вывело на первый план получение достаточного количества гемопоэтического материала [Sibon 2013]. Ввиду более быстрого приживления мобилизованных СКПК по сравнению с ГСК костного мозга в абсолютном большинстве случаев у взрослых пациентов с лимфомами для аутоТГСК используют собственно СКПК или сочетание СКПК+КМ [Passweg 2013].

В настоящее время мобилизация ГСК осуществляют двумя основными способами – в стабильной фазе гемопоэза с применением только Г-КСФ и после миелосупрессивной ХТ с последующим применением Г-КСФ. В ряде исследований показано отсутствие значимой разницы частоты неудачи заготовки ГСК при использовании этих двух способов, при этом выполнение мобилизации ХТ+Г-КСФ сопровождается существенно большей токсичностью и стоимостью по сравнению с результатами использования только Г-КСФ [Pusic, 2008]. Применение дополнительной ХТ повышает риски развития злокачественных опухолей, нарушений фертильности, кардиальной токсичности, сопровождается всеми рисками цитопении, такими как инфекции и кровоточивость, непредсказуемостью сроков восстановления и, соответственно, непредсказуемым графиком заготовки СКПК. Это приводит ко все более редкому использованию указанной стратегии, особенно – с учетом появления нового эффективного препарата для мобилизации СКПК в стабильной фазе гемопоэза – антагониста CXCR4/CXCL12 – пликсафора (Мозобаил) [Di Persio 2012].

Вне зависимости от выбранного режима мобилизации частота неудачи заготовки ГСК варьирует от 5% до 30% [Dreger, Pusic].

В прошлом многочисленные исследования были посвящены изучению различных факторов, которые оказывают влияние на эффективность мобилизации и могут быть использованы для прогнозирования ее результатов [Bensinger 1995, Moskowitz 1998]. Некоторые авторы показали неблагоприятный мобилизационный потенциал у пациентов с ЛХ по сравнению с другими лимфопролиферативными заболеваниями [Pusic, 2008]. Этот факт,

вероятно, связан с проведением многочисленных циклов химиолучевой терапии, истощающих резервы костномозгового кроветворения на этапе до заготовки ГСК [Dreger, 1995].

По данным различных исследований к факторам риска неудачи мобилизации относят:

- ◆ химиорефрактерный статус заболевания,
- ◆ поражение КМ,
- ◆ возраст  $\geq 60$  лет,
- ◆ ЛТ,
- ◆ предшествующую заготовке ГСК, продолжительность лечения свыше 12 мес.,
- ◆ использование в лечении миелотоксических препаратов (мелфалан, лейкеран, прокарбазин, BCNU) [Dreger 1995, Weaver 1998; Nickenig 2007; Perez-Calvo, 2004; Kobbe, 1999; Moskowitz, 1998].

**Целями нашего исследования** стали анализ эффективности режимов мобилизации ГСК в стабильной фазе гемопоэза, а также – оценка влияния различных факторов на эффективность заготовки ГСК у пациентов с рефрактерным течением или рецидивом ЛХ.

## Материалы и методы

В 2007–2014 гг. в исследование был последовательно включен 91 больной с гистологически подтвержденным диагнозом «классическая ЛХ» в возрасте  $16 \pm 52$  лет (медиана 27 лет), из них 55 женщин (60%). У большинства пациентов заболевание имело первично-рефрактерное течение (68%), у 32% был рецидив ЛХ. В дебюте заболевания в большинстве случаев выявлялись В-симптомы (68%), III-IV стадия болезни (55%). Большой объем опухоли (*bulky mass*) присутствовал в 18% случаев. В рамках индукционной ХТ обычно использовались схемы BEACOPP или ABVD (90%), 2 больным лечение проводилось по протоколу DAL/GPON-HD. В 62% случаев по завершении индукционной ХТ выполнялась ЛТ на остаточные опухолевые образования в дозе 22-40 Гр, из них трети пациентов (29%) ЛТ проводили на области ниже диафрагмы. Перед заготовкой ГСК всем пациентам проводили стандартную ПХТ II линии (ПХТ-II) согласно рекомендациям группы экспертов NCCN для определения химиочувствительности опухоли и с циторедуктивной целью. В качестве ПХТ-II чаще использовались схемы ICE, DHAP или IGEV (81%), 5 больных перед заготовкой ГСК был проведен режим LABO (блеомицин, CCNU,

доксорубин, винкристин), 1 больному – mini-VEAM, еще 1 – Dеха-VEAM. Оценку эффективности ПХТ-II выполняли после 2 циклов, тогда же решался вопрос о заготовке ГСК для проведения одной или двух аутоТГСК. Медиана количества различных циклов и режимов ХТ, предшествующих мобилизации, составила 10 ( $6 \div 30$ ) и 3 ( $1 \div 8$ ), соответственно. На момент заготовки ГСК более половины пациентов (67%) имели химиорефрактерный статус ЛХ, в том числе – стабилизацию заболевания – 37 чел., ПЗ – 23 чел. У 31 больного химиочувствительность была сохранена, ПР достигнута у одного пациента, ЧР – у 30. На момент заготовки ГСК поражения КМ не было ни в одном случае. Интервал между диагностикой заболевания и заготовкой ГСК составил 597 дней (диапазон  $128 \div 6503$  дней).

Сбор СКПК осуществлялся с помощью специальной программы для сбора мононуклеаров на сепараторе клеток крови Amicus (Baxter). В течение одной процедуры обрабатывалось 18-20 л крови. Сосудистый доступ осуществляли путем постановки перфузионного центрального венозного катетера непосредственно перед началом лейкаферезов. Эффективность мобилизации оценивали лабораторно по количеству полученных  $CD34^+$  клеток и ЯСК, и клинически – по срокам и стабильности приживления ГСК после аутоТГСК. Целевое значение ГСК, достаточное для проведения одной аутоТГСК, определяли для СКПК как не менее  $CD34^+ 2 \times 10^6$ /кг м.т., для КМ – ЯСК – не менее  $1 \times 10^8$ /кг. Приживление нейтрофилов и тромбоцитов определяли в первый из трех последовательных дней, в который значения нейтрофилов достигало  $\geq 500$  кл/мкл, а тромбоцитов –  $\geq 20 000$ /мкл и было стабильным без необходимости в заместительной терапии.

#### **Режимы мобилизации**

В 1 группе мобилизацию проводили в стабильной фазе гемопоэза с применением Г-КСФ в дозе 10-24 мкг/кг/сут п/к, с началом цитаферезов на 4 сутки введения Г-КСФ. Введение Г-КСФ продолжалось до завершения лейкаферезов. В случае неэффективности заготовки СКПК проводилась эксфузия стКМ по классической методике [E. Thomas]. Костномозговая взвесь забиралась из расчета 15-20 мл/кг массы тела больного.

Для пациентов 2 группы использовали вновь разработанный режим заготовки ГСК, внедрение которого было вызвано необходимостью повышения эффективности сбора для пациентов с факторами плохой мобилизации.

Проведение эксфузии стКМ и последующего сбора СКПК было запланировано в рамках одного цикла стимуляции гемопоэза Г-КСФ. Также это позволяло существенно сократить временной интервал до аутоТГСК и имело экономическую целесообразность.

В одном случае для мобилизации СКПК к подкожному введению Г-КСФ в дозе 10 мкг/кг/сут, начиная с 4 дня стимуляции был добавлен плериксафор в дозе 240 мкг/кг п/к. Лейкаферезы начинали

с 5 дня мобилизации и продолжали до момента заготовки необходимого количества СКПК. [Di Persio]. Решение об использовании плериксафора было принято на основании клинико-анамнестических данных, свидетельствующих в пользу высокого риска неудачи мобилизации СКПК: специфическое поражение КМ и костей таза, проведение ЛТ ниже диафрагмы и многочисленных циклов и режимов разнообразной ХТ в анамнезе, рефрактерное течение заболевания.

#### **Статистический анализ**

Статистическая обработка данных производилась с использованием пакета программ Microsoft Excel, STATISTICA 10.0. Числовые данные сравнивались с помощью U-критерия Манна-Уитни и H-критерия Краскала-Уоллеса. Сравнение номинативных данных было выполнено с помощью точного критерия Фишера и метода  $\chi^2$ . Оценка зависимости признаков производилась с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Статистически значимыми считались различия при значениях  $p < 0,05$ . Определение влияния предшествующих заготовке факторов риска на эффективность мобилизации было выполнено с помощью регрессионного анализа Кокса.

#### **Результаты**

##### **1. Эффективность режимов мобилизации**

Эффективность режимов заготовки ГСК оценена у 90 пациентов.

При анализе эффективности мобилизации в 1 группе эффективность заготовки СКПК составила 61%. В 39% случаев потребовалось проведение эксфузии КМ. У всех пациентов этой группы было собрано количество ГСК, достаточное для проведения однократной аутоТГСК. Вместе с тем, эффективность мобилизации для проведения двух аутоТГСК составила только 39%.

Во 2 группе эффективность заготовки стКМ составила 98%. У 51 больного, которым было запланировано проведение 2 аутоТГСК, был дополнительно проведен сбор СКПК. Достаточное для проведения двойной аутоТГСК количество ГСК было собрано у 57% пациентов. Только у одного больного не удалось собрать количество ГСК, достаточное для проведения хотя бы одной аутоТГСК, ни после эксфузии стКМ (ЯСК  $0,47 \times 10^8$ /кг), ни после сбора СКПК ( $CD34^+ 0,49 \times 10^6$ /кг). Неэффективность мобилизации была обусловлена значительным объемом предшествующего химиолучевого лечения (23 цикла ХТ, в том числе с включением производных нитрозомочевины, ЛТ на кости таза – самого большого плацдарма кроветворения). При сравнении эффективности мобилизации для проведения однократной аутоТГСК значимого различия между режимами не выявлено. В общей группе пациентов в 99% случаев было собрано количество клеток, достаточное для проведения как минимум однократной аутоТГСК. Возможность проведения двойной аутоТГСК получили 43% пациентов.

При этом частота заготовки ГСК для двойной аутоТГСК была значимо выше в группе пациентов с последовательным выполнением эксфузии стКМ и сбора СКПК ( $p=0,00165$ ).

В случае мобилизации СКПК Г-КСФ+плериксафор было собрано количество СКПК, достаточное для проведения двух аутоТГСК ( $CD34^+$  клеток  $5,02 \times 10^6/\text{кг}$ ).

## 2. Приживление трансплантата

Для оценки функции трансплантата были проанализированы результаты 90 аутоТГСК у 75 пациентов (32 мужчины), предтрансплантационный статус ЛХ которых был таков: 4 ПР, 30 ЧР, 24 СЗ, 32 ПЗ. В абсолютном большинстве случаев (74 чел.) при проведении аутоТГСК был использован режим кондиционирования ВЕАМ (суммарные курсовые дозы BCNU  $300 \text{ мг}/\text{м}^2$ , этопозид  $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ , цитозар  $1200 \text{ мг}/\text{м}^2$ , мелфалан  $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) [Mills], у 9 больных выполнялся режим MITO/L-РАМ (митоксантрон  $60 \text{ мг}/\text{м}^2$ , мелфалан  $140 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) [Ballestrero], у 7 чел. был использован режим ICE (ифосфамид  $16 \text{ г}/\text{м}^2$ , карбоплатин  $1800 \text{ мг}/\text{м}^2$ , этопозид  $600 \text{ мг}/\text{м}^2$ ) [Wilson]. Источниками трансплантата служили СКПК (39 чел.), стКМ (26 чел.) и сочетание СКПК+стКМ (25 чел.). Медиана перелитых ГСК на одну трансплантацию составила: при СКПК –  $CD34^+$  клеток  $3 \times 10^6/\text{кг}$  (2,09-14,43), при КМ – ЯСК  $3,2 \times 10^8/\text{кг}$  (2,09-4,8). Устойчивое приживление трансплантата произошло у всех пациентов. Медиана приживления нейтрофилов составила 13 дней ( $8 \pm 30$  дней), тромбоцитов – 12 дней ( $7 \div 39$  дней). При оценке влияния различных факторов на сроки приживления трансплантата выявлено значимое различие в сроках приживления нейтрофилов в зависимости от источника ГСК: при СКПК+КМ (64 чел.) и стКМ (26 чел.) медиана приживления нейтрофилов составила 12 (8-30) и 18 (8-30) дней, соответственно ( $p=0,0003$ ), а тромбоцитов – 11 (7-37) и 16 (9-39) дней, соответственно ( $p=0,0002$ ). Источник ГСК не оказал значимого влияния на частоту и степень тяжести осложнений раннего посттрансплантационного периода. При трансплантации СКПК ( $CD34^+$  клеток  $2,56 \times 10^6/\text{кг}$ ), мобилизованных Г-КСФ+Мозобаил, стабильное приживление нейтрофилов и тромбоцитов произошло на 12 и 13 сутки, соответственно.

## 3. Факторы, оказывающие негативное влияние на сбор СКПК

Оценка влияния различных факторов на эффективность мобилизации СКПК проведена у 75 пациентов, которым проводился сбор СКПК. Медиана количества лейкоферезов – 2 сеанса (от 1 до 5). Медиана собранных  $CD34^+$  клеток –  $2,5 \times 10^6/\text{кг}$  ( $0,1 \pm 22,75$ ). Эффективность мобилизации СКПК составила 59%. При статистическом анализе установлено негативное влияние большого объема ХТ, предшествующей мобилизации, на эффективность заготовки СКПК. Так, в группе пациентов, которым было выполнено  $\geq 23$  циклов разнообразной ХТ, эффективность сбора СКПК оказалась существенно ниже, чем у больных с меньшим количеством циклов ХТ в анамнезе ( $p=0,03$ ). Также было отмечено

значимое негативное влияние увеличения возраста на эффективность мобилизации ( $p=0,047$ ). Интересно, что проведение ЛТ (в том числе – ниже диафрагмы) не было самостоятельным фактором, влияющим на эффективность мобилизации СКПК. Медиана  $CD34^+$  клеток, собранных у 46 облученных и 29 необлученных пациентов, составила  $2,4 \times 10^6/\text{кг}$  и  $2,5 \times 10^6/\text{кг}$  соответственно ( $p=0,9$ ). Это может объясняться тем, что в большинстве случаев ЛТ практически не затрагивала основные плацдармы кроветворения (кости таза и позвоночника). Также не было выявлено негативного влияния на эффективность заготовки СКПК таких факторов как характер течения заболевания (первично-рефрактерное или рецидив,  $p=0,3$ ), статус заболевания перед заготовкой (химиочувствительный или химиорефрактерный,  $p=0,6$ ), интервала времени от диагностики заболевания до заготовки СКПК ( $p=0,5$ ), пола пациентов ( $p=0,2$ ) и дозы Г-КСФ ( $10 \text{ мкг}/\text{кг}$  против  $24 \text{ мкг}/\text{кг}$ ,  $p=0,6$ ).

## Обсуждение

Оптимальный режим мобилизации в идеале должен обладать предсказуемостью и надежностью сбора ГСК в количестве, достаточном для выполнения аутоТГСК, обладать минимальной токсичностью, а также обеспечивать быстрое и устойчивое приживление трансплантата. По данным литературы эффективность мобилизации в стабильно фазе гемопозеза, в том числе – при ЛХ, варьирует от 70 до 95% [Pusic, 2008]. В значительной степени неудача заготовки у большинства пациентов может объясняться многочисленными циклами предшествующей цитотоксической ХТ и пожилым возрастом больных [Haas, Kobbe]. В нашем исследовании у абсолютного большинства пациентов (99%) были получены ГСК в количестве, достаточном для выполнения однократной аутоТГСК. Частота неудачи в общей группе составила 1,1%. Только у одного больного с наличием факторов риска неудачи мобилизации не удалось собрать достаточное для проведения одной аутоТГСК количество ГСК. У 43% пациентов было собрано ГСК в количестве, достаточном для проведения двойной аутоТГСК. При этом вероятность собрать ГСК для проведения двух аутоТГСК была существенно выше при выполнении эксфузии стКМ с последующей заготовкой СКПК за один цикл мобилизации.

Единого мнения о влиянии пола, возраста, продолжительности и состава лечения, включая ЛТ, статуса заболевания, количества предшествующих циклов ХТ ( $>6$ ;  $>11$  или более) не существует [Pusic, Moskowitz]. Показано, что проведение  $\geq 20$  циклов стандартной ХТ может оказать значимое неблагоприятное влияние на эффективность мобилизации СКПК, сроки приживления трансплантата и отдаленные результаты аутоТГСК у пациентов с рефрактерным течением/рецидивом ЛХ [Жуков, 2014]. Неоднозначность результатов различных исследований обусловлена неоднородностью анализируемых групп пациентов и стратегий

мобилизации ГСК, отсутствием единых критериев учета объема проведенной ХТ, разнообразием сочетаний препаратов и их доз, а также степени миелотоксичности [Dreger, Moskowitz].

Также необходимо учитывать значительное изменение спектра режимов ПХТ-II, произошедшее в последнее десятилетие. Так, классические миелотоксичные режимы ПХТ-II mini-BEAM, Деха-BEAM и схемы с лейкераном сегодня используют все реже. Их заменили современные, более эффективные и менее миелотоксичные сочетания препаратов ПХТ-II, разработанные с учетом предстоящей мобилизации ГСК (DНАР, IGEV, ICE).

Внедрение современных подходов, включая раннее выполнение аутоТГСК, способствует уменьшению общего количества циклов ХТ и является сегодня наиболее важным фактором снижения риска неудачи заготовки СКПК. В нашем исследовании эффективность мобилизации СКПК составила 59%.

При этом у абсолютного большинства пациентов перед заготовкой было проведено более 6 циклов ХТ (95%), ЛТ у 61% (из них ниже диафрагмы у 33%), химиорефрактерный статус заболевания был у 65% больных. При анализе выявлено, что только проведение многочисленных циклов ( $\geq 23$ ) разнообразной ХТ и возраст являлись самостоятельными прогностическими признаками эффективности заготовки СКПК. Вместе с тем, мы не выявили значимого влияния на эффективность заготовки СКПК химиорефрактерного статуса ЛХ, проведения ЛТ, продолжительного интервала времени от диагностики заболевания до заготовки СКПК, а также дозы Г-КСФ.

В случае высокого риска неэффективности мобилизации СКПК все шире применяется плериксафор благодаря его быстрой прямой блокаде CXCR4/CXCL12 пути хемотаксиса, а также синергизму с Г-КСФ и цитостатическими препаратами.

В ряде исследований была показана высокая эффективность плериксафора, используемого как при первой мобилизации, так и в случае неэффективной предшествовавшей мобилизации у пациентов с лимфомами и множественной миеломой [DiPersio 2].

В нашем исследовании применение Мозобаила было успешным в случае высокого риска неудачи мобилизации, когда удалось заготовить количество СКПК, достаточное для проведения двух аутоТГСК.

### Заключение

Проведенное исследование показало возможность заготовки достаточного количества ГСК при мобилизации в стабильной фазе гемопоэза в подавляющем большинстве случаев.

Несмотря на значительное совершенствование состава ХТ как первой, так и второй линией, увеличение общего числа циклов ХТ неизбежно провоцирует истощение костномозгового пула и увеличивает риск неэффективной мобилизации ГСК.

В свою очередь, невозможность применения такой потенциально курабельной опции как аутоТГСК может оказывать значительное негативное влияние на отдаленные результаты лечения у пациентов с неблагоприятным прогнозом ЛХ.

Только проведение адекватного по составу и объему химиолучевого лечения, как можно более раннее обращение в трансплантационный центр, выбор режима мобилизации ГСК с учетом факторов риска неудачи сборов могут обеспечить максимальную реализацию противоопухолевого потенциала аутоТГСК с минимальным нарушением качества жизни пациентов при первично-рефрактерном течении и при рецидиве ЛХ.

### Литература

1. Long-term outcome of adults with first relapse or refractory Hodgkin Lymphoma treated in the prospective LYSA/ SFGM-TC H96 trial/Sibon D., Resche-Rigon M., Morschhauser F., Ferme C., Dupuis J., Marcais A., Bouabdallah R., Sebban C., Salles G., Brice P. Hematol Oncol 2013;31: 144
2. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants/Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesarò S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., Falkenburg J.H., Farge-Bancel D., Gennery A., Kröger N., Lanza F., Nagler A., Sureda A., Mohty M. Bone Marrow Transplant. 2015 Apr;50(4):476-82.
3. Impact of mobilization and remobilization strategies on achieving sufficient stem cell yields for autologous transplantation/ Pusic I., Jiang S.Y., Landua S., Uy G.L., Rettig M.P., Cashen A.F., Westervelt P., Vij R., Abboud C.N., Stockerl-Goldstein K.E., Sempek D.S., Smith A.L., DiPersio J.F. Biol Blood Marrow Transplant. 2008 Sep;14(9):1045-56.
4. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma/ DiPersio J.F., Miccallef I.N., Stiff P.J., Bolwell B.J., Maziarz R.T., Jacobsen E., Nademanee A., McCarty J., Bridger G., Calandra G. J Clin Oncol. 2009 Oct 1;27(28):4767-73.
5. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and engraftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts/Dreger P., Klöss M., Petersen B., Haferlach T., Löffler H., Loeffler M., Schmitz N. Blood. 1995 Nov 15;86(10):3970-8.



6. 6.Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma/ Moskowitz C.H., Glassman J.R., Wuest D., Maslak P., Reich L., Gucciardo A., Coady-Lyons N., Zelenetz A.D., Nimer S.D. Clin Cancer Res. 1998 Feb;4(2):311-6.
7. 7.Weaver Ch., Zhen B., Buckner C.D. Treatment of patients with malignant lymphoma with mini-BEAM reduces the yield of CD34+ peripheral blood stem cells. Bone Marrow Transplant 1998; 21: 1169–70.
8. 8. Initial chemotherapy with mitoxantrone, chlorambucil, prednisone impairs the collection of stem cells in patients with indolent lymphomas--results of a randomized comparison by the German Low-Grade Lymphoma Study Group/Nickenig C., Dreyling M., Hoster E., Ludwig W.D., Dörken B., Freund M., Huber C., Ganser A., Trümper L., Forstpointner R., Unterhalt M., Hiddemann W.; German Low-Grade Lymphoma Study Group. Ann Oncol. 2007 Jan;18(1):136-42.
9. 9.A single prior course of BCNU-cisplatin chemotherapy has a significant deleterious effect on mobilization kinetics of otherwise untreated patients/ Pérez-Calvo J., Fernández O., Aristu J.J., Aramendia J.M., Rifón J., Prosper F., Bendandi M., Rocha E., Martin-Algarra S. Bone Marrow Transplant. 2004 Mar;33(5):499-502.
10. 10. Identification of factors associated with poor peripheral blood progenitor cell mobilization in Hodgkin's disease/ Canales M.A., Fernández-Jiménez M.C., Martín A., Arrieta R., Caballero M.D., Díez J., Quevedo E., García-Bustos J., San Miguel J.F., Hernández-Navarro F. Haematologica. 2001 May;86(5):494-8.
11. 11. Patient characteristics associated with successful mobilizing and autografting of peripheral blood progenitor cells in malignant lymphoma/ Haas R., Möhle R., Frühauf S., Goldschmidt H., Witt B., Flentje M., Wannenmacher M., Hunstein W. Blood. 1994 Jun 15;83(12):3787-94.
12. 12. Factors influencing G-CSF-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma/ Kobbe G., Söhngen D., Bauser U., Schneider P., Germing U., Thiele K.P., Rieth C., Hünerlitürkoglu A., Fischer J., Frick M., Wernet P., Aul C., Heyll A. Ann Hematol. 1999 Oct;78(10):456-62.
13. 13. Factors associated with successful mobilization of peripheral blood progenitor cells in 200 patients with lymphoid malignancies/ Ketterer N., Salles G., Moullet I., Dumontet C., ElJaafari-Corbin A., Tremisi P., Thieblemont C., Durand B., Neidhardt-Berard E.M., Samaha H., Rigal D., Coiffier B. Br J Haematol. 1998 Oct;103(1):235-42.
14. 14. Thomas E.D., Storb R./Technique for human marrow grafting/ Blood. 1970 Oct;36(4):507-15.
15. 15. Использование стимулированного костного мозга для трансплантации в онкологии/ Чернявская Т.З., Мелкова К.Н., Горбунова Н.В. Тупицын Н.Н., Гривцова Л.Ю., Кострыкина В.Н., Мхеидзе Д.М. РМЖ Онкология (приложение). 2012. №2. С.28-33.
16. 16. Получение гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации при злокачественных новообразованиях у взрослых/ Чернявская Т.З., Мелкова К.Н., Абдусаламов С.Н., Алиев М.Д. Вестник Российской академии медицинских наук, 2009, №9, стр.20-27.
17. 17. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma/ Mills W., Chopra R., McMillan A., Pearce R., Linch D.C., Goldstone A.H. J Clin Oncol. 1995 Mar;13(3):588-95.
18. 18. High-dose chemotherapy with tandem autologous transplantation as part of the initial therapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma/ Ballestrero A., Clavio M., Ferrando F., Gonella R., Garuti A., Sessarego M., Ghio R., Gobbi M., Patrone F. Int J Oncol. 2000 Nov;17(5):1007-13.
19. 19. Phase I and II study of high-dose ifosfamide, carboplatin, and etoposide with autologous bone marrow rescue in lymphomas and solid tumors/ Wilson W.H., Jain V., Bryant G., Cowan K.H., Carter C., Cottler-Fox M., Goldspiel B., Steinberg S.M., Longo D.L., Wittes R.E. J Clin Oncol. 1992 Nov;10(11):1712-22.
20. 20. Оптимальные сроки проведения аутологичной трансплантации клеток предшественников гемопоэза при неблагоприятном течении лимфомы Ходжкина. Зарубежные рекомендации и отечественная практика/ Жуков Н.В., Усс А.Л., Миланович Н.Ф., Птушкин В.В., Афанасьев Б.В., Михайлова Н.Б., Ларионова В.Б., Демина Е.А., Тюрина Н.Г., Вернюк М.А., Караманешт Е.Е., Румянцев А.Г. Онкогематология. 2014 (2):37-44.

Маркова А.С., Матвеев В.Б.

**ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ КАБАЗИТАКСЕЛА И АБИРАТЕРОНА АЦЕТАТА У БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ КАСТРАЦИОННО-РЕЗИСТЕНТНЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ ДОЦЕТАКСЕЛОМ**

Маркова Анна Сергеевна – соискатель кафедры онкологии лечебного факультета Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации»

Матвеев Всеволод Борисович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением урологическим НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» (115478 г. Москва, Каширское шоссе д. 23, <http://www.ronc.ru>)

**Контактное лицо:** Маркова А.С., [mark-an1@yandex.ru](mailto:mark-an1@yandex.ru), тел. 8-903-285-53-40.

**Реферат**

Появление новых лекарственных препаратов (кабазитаксел и абиратерона ацетат), позволяющих увеличить продолжительность жизни больных мКРПЖ после химиотерапии с включением доцетаксела значительно расширило возможности лечения данной категории пациентов.

Однако, оптимальная последовательность применения указанных препаратов пока не определена. Целью нашей работы являлась оценка ОВ больных мКРПЖ, получавших в различных последовательностях кабазитаксел или абиратерона ацетат, или оба препарата после химиотерапии с включением доцетаксела.

Проведен ретроспективный анализ данных историй болезни 67 больных мКРПЖ, проходивших лечение в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 2009–2014 гг.

ОВ оценивали методом Kaplan-Meier, сравнение кривых выживаемости проводили методом log-rank.

Последовательное применение кабазитаксела и абиратерона ацетата ассоциировано со статистически достоверным увеличением ОВ больных мКРПЖ по сравнению с таковой после терапии или кабазитакселем, или абиратерона ацетатом, при этом не получено преимуществ ни одной из последовательностей схем лечения.

Проведение трех линий лекарственного лечения позволяет увеличить продолжительность жизни больных мКРПЖ в среднем до 3 и более лет.

**Ключевые слова:** кастрационно-резистентный рак предстательной железы, доцетаксел, кабазитаксел, абиратерона ацетат.

Markova A.S., Matveev V.B.

**CONSEQUITIVE USE OF CABAZITAXEL AND ABIRATERONE ACETATE IN PATIENTS WITH CASTRATE-RESISTANT PROSTATE CANCER AFTER PREECEDING CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL**

**Summary**

Release of new drugs (cabazitaxel and abiraterone acetate) that allow in creas in glifeexpectancy of patients with mCRPC after chemotherapy with docetaxel in volvement sign if i cantly expanded treatment options of such patients.

However, the optimal sequence of use of these drugs has not been established yet. We aimed to estimate the overall survival rate with in patients with mCRPC treated with cabazitaxel or abiraterone acetate in deferent sequences or both drugs after chemotherapy with docetaxel involvement. We performed the retrospective analysis of medical charts of 67 patients with mCRPC treated in FSBSI N. N. BLOKHIN RCRC in 2009 – 2014.

The overall survival rate was estimated by the Kaplan-Meier method, the log-rank method was used for comparison of survival rate curves. Consecutive use of cabazitaxel and abiraterone acetate was associated with statistically significant increase of the overall survival rate within patients with mCRPC as compared with the overall survival after treatment with cabazitaxel or abiraterone acetate.

At the same time, no advantage had been showed for any of the treatment regimen sequences.

Three line drug therapy allows to increase the life expectancy of patients with mCRPC in 3 and more years on average.

**Key words:** castrate-resistant prostate cancer, docetaxel, cabazitaxel, abiraterone acetate.

## Введение

При мКРРПЖ первая линия терапии доцетакселом (каждые 3 нед в комбинации с преднизолоном) позволяет достичь медианы ОВ около 19 мес [2; 8; 11]. Появление таких новых лекарственных препаратов, как кабазитаксел [4] и абиратерона ацетат [3], позволяющих увеличить продолжительность жизни больных мКРРПЖ после ХТ с включением доцетаксела, значительно расширило возможности лечения данной категории пациентов.

Однако оптимальная последовательность применения указанных препаратов пока не определена. Последовательность применения схем лечения после химиотерапии доцетакселом также становится еще более сложным и значимым вопросом после представления промежуточных результатов исследования SCAARTED.

Показано увеличение ОВ у больных гормоночувствительным раком предстательной железы с обширным метастатическим поражением костей скелета после проведения ХТ доцетакселом в сочетании с андрогендепривационной терапией/только кастрация [7].

*Целью настоящей работы* явилась оценка ОВ больных мКРРПЖ, получавших в различных последовательностях кабазитаксел или абиратерона ацетат, или оба препарата после химиотерапии с включением доцетаксела.

## Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни 67 больных мКРРПЖ, проходивших лечение в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в 2009–2014 гг. Для диагностики кастрационной резистентности мы использовали единые критерии прогрессирования на фоне кастрационной терапии, представленные ниже [5]:

- ◆ кастрационный уровень тестостерона (<50 нг/дл или 1,7 нмоль/л)
- ◆ повышение уровня ПСА в трех измерениях с интервалом >1 нед, с двумя 50 %-ными повышениями выше надира при уровне ПСА >2 нг/мл, или
- ◆ радиологическое прогрессирование (появление двух и более костных очагов);
- ◆ увеличение размера измеряемых очагов (по критериям RECIST [12]).

Все пациенты получали первую линию химиотерапии доцетакселом, после чего во второй линии им назначали кабазитаксел или абиратерона ацетат.

Выбор лекарственного препарата для третьей линии терапии зависел от того, что получал больной в терапии второй линии – кабазитаксел или абиратерона ацетат. Распределение больных мКРРПЖ в зависимости от последовательности применения кабазитаксела и абиратерона и количества линий терапии после предшествующей ХТ доцетакселом представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных мКРРПЖ в зависимости от последовательности терапии

Последовательности лечения	Количество больных
Доцетаксел-Абиратерон (Доц-Аби)	16
Доцетаксел-Кабазитаксел (Доц-Каб)	28
Доцетаксел-Абиратерон-Кабазитаксел (Доц-Аби-Каб)	13
Доцетаксел-Кабазитаксел-Абиратерон (Доц-Каб-Аби)	10
ВСЕГО	67

Лечение указанными препаратами проводилось согласно стандартным схемам, рекомендованным при мКРРПЖ:

1. Доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день+ преднизолон 10 мг/сут внутрь ежедневно, каждый 21 день.
2. Кабазитаксел 25 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в 1 день + преднизолон 10 мг/сут внутрь, каждый 21 день.
3. Абиратерон 1000 мг/сут внутрь + преднизолон 10 мг/сут внутрь ежедневно курсом 30 дней.

Основные исходные характеристики больных мКРРПЖ, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Группы пациентов, получавших различные последовательности лечения, достоверно не различались по исходным характеристикам (средний возраст – 66,3±0,7 (44,0-80,0) лет; РПЖ высокой степени злокачественности (сумма Глисона ≥ 8 баллов) –21 (31,3%) пациент; костные метастазы – 58 (86,6%) больных; на момент установления диагноза у 29 (43,3%) пациентов наличествовали клинические проявления заболевания, основные симптомы – общая слабость и боли в костях).

ОВ больных мКРРПЖ рассчитывали от даты начала лечения доцетакселом до смерти от любой причины или до даты последней явки. Анализ кривых выживаемости проведен по методу Kaplan-Meier, сравнение кривых выживаемости проводили методом log-rank. Достоверными считались различия с вероятностью не менее 95 % (p≤0,05).

## Результаты

Медиана прослеженности больных мКРРПЖ, получивших две линии лекарственной терапии, составила 23,6 мес, три линии терапии – 32,0 мес. Достоверность прослеженности больных также подтверждается достаточно большой долей умерших на момент оценки отдаленных результатов.

На 01.01.2015 (dead line) умерло 37 (55,2%) из 67 пациентов: от прогрессирования основного заболевания – 35 из 37 (94,6%), от других причин, не связанных с РПЖ, – 2 из 37 (5,4%).

В течение 2 лет наблюдения статистически достоверных различий в ОВ больных мКРРПЖ, получивших две линии или три линии лекарственной терапии, не выявлено. При сравнении показателей 3-летней ОВ последовательное проведение трех линий лекарственного лечения ассоциировано с достоверным преимуществом в ОВ по сравнению с двумя линиями лечения ( $p=0,05$ ). Последовательное проведение трех линий терапии позволяет достичь медианы ОВ более 3 лет (см. табл. 3). Показатели ОВ при последовательном применении трех препаратов были сопоставимы, с незначительным преимуществом последовательности Доц-Каб-Аби по сравнению с последовательностью Доц-Аби-Каб.

Сравнение показателей ОВ в группе пациентов, получивших последовательность Доц-Аби-Каб, от даты начала 2 линии терапии абиратероном и в группе Доц-Каб-Аби от даты начала терапии кабазитакселом, исключая возможное влияние доцетаксела на результаты ОВ, не показало достоверных различий в зависимости от использования кабазитаксела или абиратерона во 2 линии терапии ( $p>0,05$ ).

Сравнение показателей ОВ при последовательном применении двух препаратов не показало статистически значимых различий в зависимости от использования абиратерона или кабазитаксела во 2 линии терапии мКРРПЖ после химиотерапии до-

цетакселом. Полученные различия в ОВ между последовательностями Доц-Аби и Доц-Каб нивелируются после двух лет наблюдения – показатели 3-летней выживаемости составляют около 30%.

### Обсуждение

Показатели ОВ больных мКРРПЖ не зависят от использования абиратерона ацетата или кабазитаксела во 2 линии терапии после ХТ доцетакселом: медиана ОВ составила 26,0 мес против 21,8 ( $p>0,05$ ). Более низкие показатели 2-летней ОВ в группе Доц-Каб по сравнению с группой Доц-Аби обусловлены высоким уровнем смертности пациентов в течение первых 17 мес (6 больных). В группе Доц-Аби – только два летальных исхода в те же сроки. К 3-летнему периоду показатели ОВ пациентов обеих групп выравниваются и составляют около 30 %. В ходе детального анализа клинического материала выявлено, что у каждого из 6 больных, умерших в течение 17 месяцев после начала лечения, имелось более двух факторов неблагоприятного прогноза ОВ (ECOG  $\geq 1$ , наличие симптомов заболевания, висцеральных метастазов или метастазов в лимфатические узлы средостения, уровень гемоглобина  $< 11,5$  г/дл, уровень ЛДГ и ЩФ  $>$  верхней границы нормы. Сумма баллов по Глисон  $\geq 7$  у всех больных [1; 6; 9]).

Таблица 2

Исходные характеристики больных мКРРПЖ

Характеристики	n=67
Средний возраст (годы)	66,3 $\pm$ 0,7 (44,0-80,0)
Глисон $< 8$	46 (68,7%)
Глисон $\geq 8$	21 (31,3%)
Локализация отдаленных метастазов:	
-кости скелета	58 (86,6%)
-забрюшинные лимфатические узлы	18 (26,9%)
-внутренние органы	4 (6,0%)
-лимфатические узлы средостения	2 (3,0%)
Статус по ECOG:	
ECOG=0	23
ECOG=1	41
ECOG=2	3
Средний уровень ПСА, нг/мл	358,0 $\pm$ 50,1 (10-3197)
Средний уровень гемоглобина, г/дл	12,4 $\pm$ 0,15 (9,9-14,9)
Средний уровень ЛДГ, Ед/л	412,4 $\pm$ 48,7 (170-531)
Средний уровень ЩФ, Ед/л	506,4 $\pm$ 90,9 (86-4385)
Средний уровень кальция общего, ммоль/л	2,28 $\pm$ 0,02 (2,1-2,5)
Наличие симптомов заболевания:	
-Да	29 (43,3%)
-Нет	38 (56,7%)

Таблица 3

ОВ в зависимости от характера последовательностей схем лечения

Последовательность	2-летняя ОВ, %	3-летняя ОВ, %	Медиана ОВ
Доц-Аби (n=16)	79,3 $\pm$ 10,9	29,7 $\pm$ 14,2	26 мес /2,2 года
Доц – Каб (n=28)	40,9 $\pm$ 10,9	31,8 $\pm$ 10,7	21,8 мес/1,8 года
Доц-Аби-Каб (n=13)	81,8 $\pm$ 11,6	59,7 $\pm$ 15,9	40 мес/3,3 года
Доц-Каб-Аби (n=10)	81,3 $\pm$ 13,5	75,0 $\pm$ 15,3	47,5 мес/4 года

ОВ больных мКРРПЖ в зависимости от количества проведенных линий терапии получено преимущество последовательного проведения трех линий лекарственного лечения по сравнению с двумя ( $p=0,05$ ).

При сравнении ОВ больных, получавших последовательно Доц-Каб-Аби или Доц-Аби-Каб, достоверных различий не получено ( $p>0,05$ ). Однако медиана ОВ в группе Доц-Каб-Аби была выше, чем при применении последовательности Доц-Аби-Каб, и составила 4,0 года против 3,3 лет соответственно.

Подтверждением полученной тенденции являются данные ретроспективного исследования Sonpavde G. et al. (2013), в котором приняли участие 113 больных мКРРПЖ.

Показано преимущество выживаемости при использовании последовательности Доц-Каб-Аби по сравнению с последовательностью Доц-Аби-Каб, медианы ОВ составили 18,2 и 11,8 мес соответственно ( $p<0,05$ ) [10].

Еще в одном ретроспективном исследовании (CAST) последовательного применения кабазитаксела и абиратерона ацетата у больных мКРРПЖ, получавших химиотерапию доцетакселом, показано отсутствие различий в показателях ОВ в зависимости от последовательности применения кабазитаксела и абиратерона ацетата.

#### Литература

1. *Armstrong A.J., Garrett-Mayer E., de Wit R.* Prediction of survival following first-line chemotherapy in men with castration-resistant metastatic prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16, N 1. – P. 203–11.
2. *Berthold D.R., Pond G.R., Soban F. et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, N 2. – P. 242–5.
3. *de Bono J.S., Logothetis C.J., Molina A. et al.* Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer – N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364, N 21. – P. 1995–2005.
4. *de Bono J.S., Oudard S., Ozguroglu M. et al.* Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 376. – P. 1147–1154.
5. Guidelines on Prostate Cancer. (EAU) – 2015. – 137 p.
6. *Halabi S., Lin Ch-Y., Armstrong A. J. et al.* Prognostic Model Predicting Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Survival in Men Treated With Second-Line Chemotherapy – *J. Natl. Cancer Inst.* – 2013. – Vol. 105. – P. 1729–37.
7. National Institutes of Health. NIH-funded study shows increased survival in men with metastatic prostate cancer who receive chemotherapy when starting hormone therapy [Электронный ресурс]// 2015. – Режим доступа: <http://www.cancer.gov/newscenter/newsfromnci/2013/E3805> (дата обращения: 17.01.2015).
8. *Petrylak D.P., Tangen C.M., Hussain M.H. et al.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 15. – P. 1513–1520.
9. *Smaletz O.A., Scher H.I., Small E.J. et al.* A nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer following castration – *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20, N 19. – P. 3972–82.
10. *Sonpavde G., Bhor M., Hennessy D. et al.* Outcomes with different sequence of cabazitaxel and abiraterone acetate following docetaxel in metastatic castration resistant prostate cancer // *Proceedings of the European Society For Medical Oncology (ESMO '13)*, 2013. – Abstr. 2905.
11. *Tannock I.F., de Wit R., Berry W.R. et al.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer – *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 351, N 15. – P. 1502–12.
12. *Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al.* New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2000. – Vol. 92, N 3. – P. 205–16.
13. *Wissing M.D., Coenen J. L., van den Berg P. et al.* CAST: A retrospective analysis of cabazitaxel and abiraterone acetate sequential treatment in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel – *Int. J. Cancer.* – 2015. – Vol. 136, N 6. – P. 760–72.

Медиана ОВ в группе Каб-Аби была выше, чем в группе Аби-Каб, и составила 19,1 мес против 17,0 ( $p=0,369$ ) [13].

#### Заключение

Таким образом, наиболее эффективным на основании результатов выполненной нами работы и данных других исследователей представляется последовательное проведение трех линий лекарственного лечения современными препаратами, что позволяет увеличить продолжительность жизни больных мКРРПЖ в среднем до 3 и более лет. При сравнении эффективности последовательного применения кабазитаксела и абиратерона ацетата после ХТ доцетакселом возможным преимуществом может обладать последовательность Доц-Каб-Аби, позволяющая провести большее количество курсов химиотерапии кабазитакселом до ухудшения соматического статуса пациента. Для определения оптимальной последовательности применения новых лекарственных препаратов необходимы более крупные исследования, а также поиск факторов прогноза эффективности лекарственной терапии. В настоящее время выбор схемы лечения у больных мКРРПЖ может основываться на профиле токсичности препарата, характере и выраженности имеющейся сопутствующей патологии и общем состоянии больного.

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616-006.6:612.826.3:612.181

Карселадзе А.И.

### ОСОБЕННОСТИ ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ ПОКРОВНОГО ЭПИТЕЛИЯ В НОРМЕ И У БОЛЬНЫХ РАКОМ

ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

#### Контактная информация:

Карселадзе Аполлон Иродионович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом патологической анатомии опухолей человека

адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

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

#### Резюме

Особенности васкуляризации покровного эпителия в норме и у больных раком.

Исследование эпителиального покрова, окружающего очаг рака у 400 больных с опухолями разной локализации показало существование специфических структурных механизмов, обеспечивающих оптимальный уровень кровообращения в каждом виде эпителия.

Клетки респираторного эпителия, будучи элементами ложно многослойного пласта, непосредственно прикреплены к базальной мембране и имеют одинаково полный доступ к стромальному кровообращению. В отличие от респираторного, в плоскоклеточном покрове только базальные клетки контактируют со стромой. Для доставки питательных веществ к клеточным элементам поверхностных слоев эпителиального пласта природа выработала механизм, заключающийся в проникновении стромальных выростов вместе с сосудами в толщу покровного эпителия – формирование «внутриэпителиальных» сосудов.

При канцерогенезе, уже на ранних этапах – этапах нарастающей дисплазии – этот механизм прекращает функционирование, эпителиально стромальная граница становится гладкой, строма с сосудами в покровный эпителий не пенетрируют и наступает фаза ишемии. А ишемия способствует продукции ряда проканцерогенных факторов.

Аналогичная ситуация возникает в очагах метаплазии респираторного эпителия. Метапластический плоский эпителий васкуляризован слабо или вообще не васкуляризован.

В процессе адекватного кровообращения определенную роль играет химический состав базальной мембраны, тинкториальные свойства которой четко отличаются у плоского и респираторного эпителиев.

Удельный вес кровеносных сосудов определяет и направление морфогенеза опухоли. Например рак *in situ* мочевого пузыря – быстро прогрессирующий процесс, ассоциированный с отсутствием в выстилке пузыря сосудов. Появление же последних способствует формированию сосочков и морфогенезу гораздо более торпидной нозологии – экзофитного, папиллярного рака мочевого пузыря с гораздо лучшим прогнозом.

Результаты проведенного исследования дают основание по-новому взглянуть на природу клеток рака. Возможно, инвазия в подлежащие слои, в строма, предопределены первичной ишемией в очаге предраковых изменений и процесс инвазии преследует цель восполнить недостаток питания клеток.

**Ключевые слова:** канцерогенез, ишемия, ангиоматоз в опухолях, васкуляризация покровного эпителия.

#### Summary

Peculiarities of vascularization of the covering epithelium in normal and cancer patients.

Study of epithelial coverings surrounding cancer focus in 400 patients with the tumors of different location revealed the existence of specific structural mechanisms, which provide the optimal level of blood supply for the various types of epithelium.

The cells of respiratory epithelium being the elements of pseudostratified coverings are directly attached to the basal membrane and have equal and ample access to the stromal blood circulation. Unlike respiratory epithelium in the squamous coverings only basal cells contact the stroma. To supply the cells of the superficial layers with nutrients the nature developed the mechanism, of penetrating of the stromal ingrowths together with blood vessels into epithelial coverings. –emergence of “intraepithelial” blood vessels.

At the early stages of carcinogenesis- at the stages of increasing dysplasia this mechanism stops to function, epithelial-stromal frontier becomes smooth, stroma with blood vessels does not penetrate the covering epithelium and ischemia starts. Ischemia favors production of various procarcinogenetic factors.

The same sequence of events develops in the foci of metaplasia of the respiratory epithelium. Metaplastic squamous epithelium shows very low vascularization rate or is not vascularized at all.

In the process of providing the adequate blood supply the chemical properties of basal membrane plays definite role. Tinctorial peculiarities of the former differ clearly in squamous and respiratory epithelium.

The density of blood vessels determines the morphogenetic patterns of the tumors. For instance carcinoma in situ of bladder, rapidly progressing process is associated with the absence of blood vessels in the epithelial linings. Emergence of the latter favors building of papillary structures and directs the morphogenesis of more torpid nosology- exophytic, papillary carcinomas of the bladder which have more favorable prognosis.

The results of our investigations enable us to reconsider our appreciation of cancer cells. Quite possible that invasion of stroma is caused by primarily ischemia in the focus of precancerous lesion and the process of invasion compensates the lack of nutrients which follow the reduced vascularization.

**Key words:** carcinogenesis, ischemia and carcinogenesis, tumor angiomas, vascularization of the covering epithelium.

## Введение

Сегодня не вызывает сомнения то обстоятельство, что возникновение и развитие злокачественных новообразований протекает в тесном взаимодействии генетических, экзогенных (вирусных, химических, радиационных) и эпигенетических факторов. Среди последних большое внимание привлекают особенности кровообращения в строме опухолей, формирование новых сосудов – процесс ангиогенеза. Ангиогенезу в опухолях посвящено огромное количество исследований, оказавшихся весьма результативными и приведших к разработке и внедрению в клинику целой эффективной группы лекарств – антиагиогенных средств, которые успешно прошли период клинических испытаний [1–4]. Но все указанные исследования относятся к характеристике сосудистого русла в строме опухолей. Влияют ли каким-нибудь образом на процесс возникновения опухолей, особенности распределения кровеносных сосудов в покровных эпителиальных тканях – этот вопрос никогда не изучался, хотя бы по той простой причине, что по классическим анатомическим воззрениям сосудов в эпителиальном покрове вообще нет.

Академическая догма, которая изложена во всех учебниках гистологии гласит, что кровеносные сосуды достигают покровного эпителия, там останавливаются под мембраной, а клетки, лежащие выше, получают питательные вещества через диффузию.

Между тем, все чаще появляются работы, авторы которых сообщают о наличии кровеносных сосудов в эпителиальном покрове – как у животных, так у человека при разной патологии.

У многих представителей животного мира наличие кровеносных капилляров в эпителии является обычным феноменом и описан в целом ряде органов и систем у представителей разных классов животного мира [5–10].

Имеются данные, что появление кровеносных сосудов в покровном эпителии того или иного органа с определенным постоянством происходит на специфических стадиях эмбриогенеза. Например, Sangari et al. [11] наблюдали внутриэпителиальные капилляры в нейроэпителии человеческого эмбриона на 12-24 нед беременности с последую-

щим постепенным уменьшением вплоть до исчезновения их на более поздних стадиях.

В условиях патологии человека феномен проникновения кровеносных сосудов в покровный эпителий продемонстрировано в стенке пищевода у больных с портальной гипертензией [12], в дерматозе вульвы [13], в глоточных миндалинах [14]. В эпителии птеригия P.Seifert и W. Sekundo [15] обнаружили капилляры с периваскулярной соединительной тканью у 11 из 26 пациентов и расценили эту находку как реакцию на дефицит поставляемых кровью питательных веществ.

Grosshans et al. [16], которые обнаружили капилляры без окружающих перицитов в эпителиальном покрове крайней плоти полового члена, расценили эту находку как внутриэпителиальную капиллярную гемангиому.

Интересно отметить, что лимфатические сосуды, роль которых в диссеминации злокачественных опухолей общеизвестна, оказалось, уже на ранних, преинвазивных стадиях сопровождают процесс малигнизации [17–19]. Например, некоторые авторы документировали вращание лимфатических сосудов в конъюнктиву в преинвазивной стадии меланомы. [20].

**Целью настоящего исследования** явилось изучение микроскопических изменений наступающих на преинвазивной стадии роста новообразований в покровных эпителиальных тканях, окружающих опухоль, и интеграция полученных данных в патогенетические события, происходящие на ранних этапах канцерогенеза.

## Материал и методы

Мы проанализировали микроскопическую структуру покровных тканей 450 пациентов, преимущественно с плоскоклеточным раком. Работа включала исследование гистологических препаратов от пациентов плоскоклеточным раком языка, шейки матки, гортани, пищевода, легкого, полового члена, вульвы и влагалища, а также переходноклеточный рак мочевого пузыря.

В дополнении к вышеуказанному материалу мы также изучали ткани 50 эмбрионов и плодов 8-40 недель беременности. В качестве контроля были исследованы ткани 200 соответствующих здоровых

органов (25 случаев каждой локализации), удаленные во время хирургических вмешательств по поводу неопухолевой патологии и травм.

Из образцов тканей, фиксированных в формалине и залитых в парафин, готовились срезы толщиной 5 мк. Учитывая вероятность получения тангенциальных срезов, очень часто мы готовили серийные срезы, а в отдельных случаях даже перезаливали куски, заново ориентируя их перпендикулярно к изначальной оси, и готовили новый набор срезов.

В дополнении к традиционным методам окраски (гематоксилин и эозин, окраска по Ван-Гизону), для идентификации кровеносных и лимфатических сосудов проводили иммуногистохимические окраски с использованием следующих антител: CD31 (клон BC2, Bioscare, разведение 1 : 700), CD34 (клон QBND/10, Dako, разведение 1 : 700) Factor VIII (клон Rb, BioCare разведение 1 : 700), Podoplanin (D2-40, Dako, разведение 1 : 350).

### Результаты

Изучение микрососудистого русла пациентов плоскоклеточным раком, а также здоровых субъектов, показало, что нормальный плоскоклеточный покров, окружающий очаги рака, всегда васкуляризован. Кровеносные капилляры выявляются в покрове независимо от его толщины и встречаются даже в очень тонком эпителиальном пласте (рис 1А).

Внутри самого покрова сосуды распределены без видимой закономерности. Участки с хорошо развитой сосудистой сетью могут чередоваться с аваскулярными очагами в различных соотношениях. Иногда сосуды могут отсутствовать в поверхностных слоях эпителиального покрова, но всегда сохраняются в средней и нижней его третях.

Мы попытались воспроизвести последовательные фазы пенетрации сосудов в эпителиальный покров (рис 1 Б-В) и увидели, что вначале подлежащая строма инвагинирует в эпителий унося с собой сосуды. Иногда же, наоборот, клетки базального слоя покрова проникают вглубь подлежащей стромы, формируя своего рода нишу для стромы с сосудами. В обоих случаях постепенно края эпителиальных столбцов вокруг стромы постепенно сближаются, потом смыкаются и на поперечных гистологических срезах создается впечатление, что определенный стромальный участок с сосудами секвестрируется и перемещается в эпителиальный покровный пласт.

Таким образом, то, что на поперечных срезах является внутриэпителиальным сосудом, представляет собой пласт стромы с сосудами, перемещенный наверх, в толщу эпителия. По существу, мы имеем дело с установлением нового, более тесного контакта эпителия со стромой по всему интерфейсу, что для краткости изложения условно будем называть **внутриэпителиальным сосудом**.

При этом интересно отметить, что число кровеносных сосудов внутри эпителиального пла-

ста никак не коррелирует со степенью протяженности сосудистой сети в строме. Можно увидеть лишь единичные капилляры в эпителии над богато васкуляризированной стромой или, наоборот, большое число сосудов в эпителиальном покрове при скудной ангиоархитектонике подлежащей основы.

Все сказанное касается случаев без предраковых изменений в эпителиальном покрове. При начале же диспластических изменений сосудистая сеть претерпевает значительные изменения. Постепенно число сосудов внутри эпителиального пласта уменьшается и к моменту формирования дисплазии высокой степени выраженности обнаружить в этих участках сосуды не удается (рис 1 Г). В результате, из-за отсутствия сосудов очаги дисплазии четко контрастируют с о смежными очагами нормального васкуляризованного эпителия.

Исчезновение капилляров в диспластическом пласте – процесс постепенный, поэтому в базальных слоях, например, долго можно обнаруживать единичные капилляры. Более того, кровеносные сосуды выявляются порой в сформированном диспластическом пласте в самых верхних слоях, однако на серийных срезах выявляется, что они возрастают в очаги дисплазии с латеральных краев, от участков неизменного эпителиального покрова и не связаны непосредственно с сосудами подлежащей под участками дисплазии стромы.

Кровеносные сосуды отсутствуют также в участках рака *in situ*. В тех редких случаях, когда пласт рака *in situ* был васкуляризован, картина была крайне подозрительной на начало инвазивного роста.

Все вышесказанное касается особенностей васкуляризации плоского эпителия. Совсем другие результаты были получены при изучении железистого (респираторного) и переходноклеточного эпителиев.

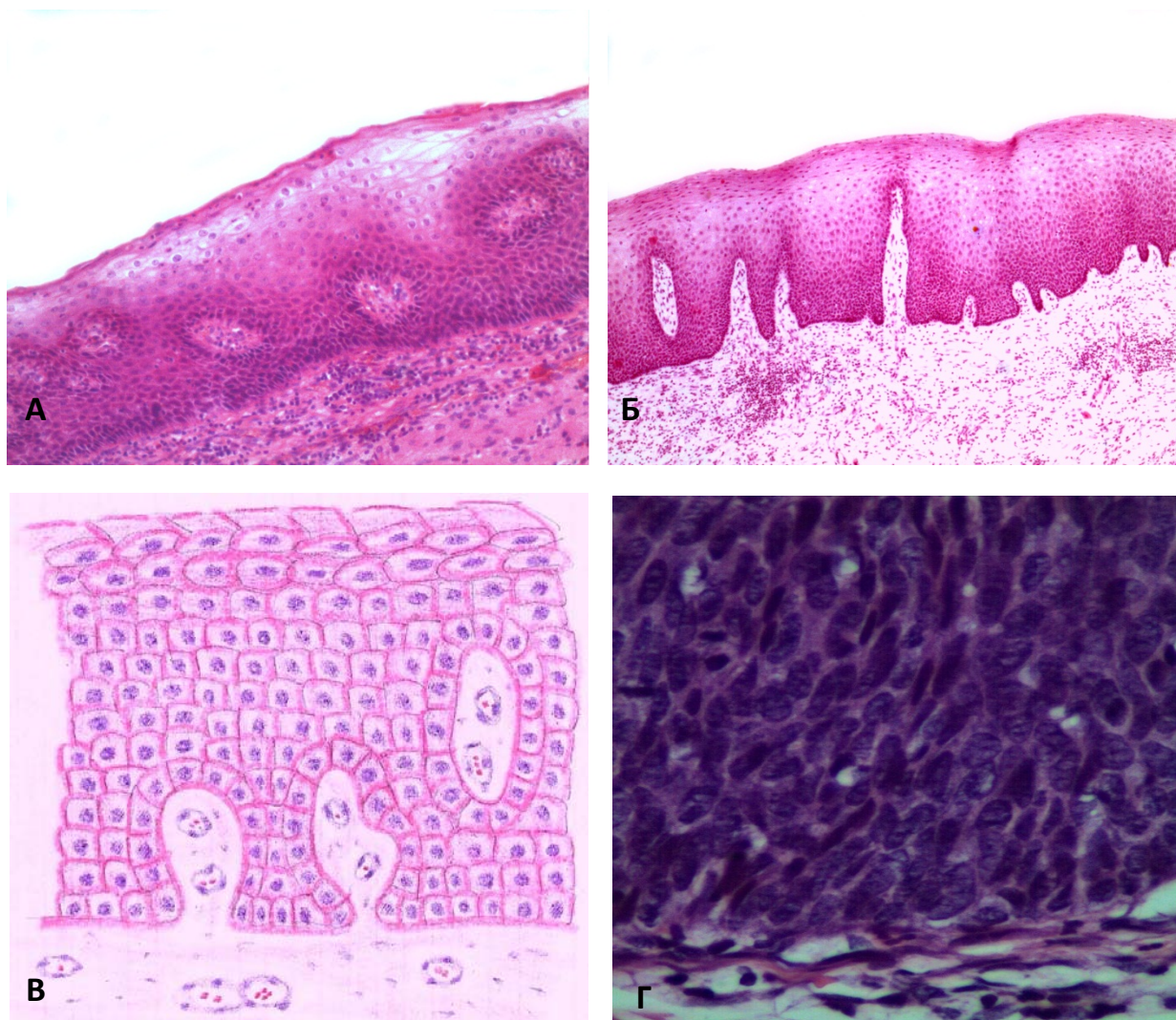
В выстилке из респираторного эпителия, окружающей очаг плоскоклеточного рака в легком, кровеносные капилляры не обнаруживаются, независимо от толщины эпителиального покрова. (рис. 2А).

Картина усложняется в тех случаях, когда в железистой выстилке возникают очаги плоскоклеточной метаплазии (рис. 2 Б). В метапластическом плоском эпителии явления васкуляризации имеют разную интенсивность от случая к случаю и в разных органах. Обычно в любом случае число сосудов во вторичном пласте меньше, чем в первично плоскоэпителиальной выстилке, особенно – в легком и в гортани. Изменения, обнаруженные в переходноклеточном эпителии мочевого пузыря и в переходноклеточных раках, отличаются от находок в плоском и респираторном эпителиях.

Нормальный переходноклеточный эпителий также не содержит кровеносных сосудов (рис. 2В). Очень редко слабо выраженная капиллярная сеть может определяться в базальных слоях, и то у пациентов с некоторыми микроциркуляторными расстройствами или воспалением.

Плоские поражения мочевого пузыря -очаги дисплазии и рака *in situ* также не содержат кровеносных капилляров (рис. 2Г).





**Рис. 1.**

- А. Сосуды в нормальном эпителиальном покрове, окружающем очаг рака вульвы. Увеличение  $\times 120$ .  
 Б. Динамика постепенной инвагинации стромы с сосудами в эпителиальный пласт языка. Увеличение  $\times 100$ .  
 В. Схема, иллюстрирующая морфогенез структур предыдущего фото. Стрелки указывают на сосуды, окруженные стромой.  
 Г. Очаг тяжелой дисплазии в шейке матки без сосудов. Увеличение  $\times 200$

Но если наступает васкуляризация пролиферирующей эпителиальной выстилки мочевого пузыря, то морфогенез опухоли протекает по другому пути - по пути формирования экзофитной опухоли. Кровеносные сосуды начинают формировать соединительнотканную основу сосочковых разрастаний с периваскулярными стромальными элементами (рис. 3А).

Эпителиальный покров у здоровых людей в контрольной группе имеет те же особенности сосудистого русла, что и вышеописанные очаги вокруг рака.

Плоскоклеточный покров васкуляризирован, железистый – лишен сосудов.

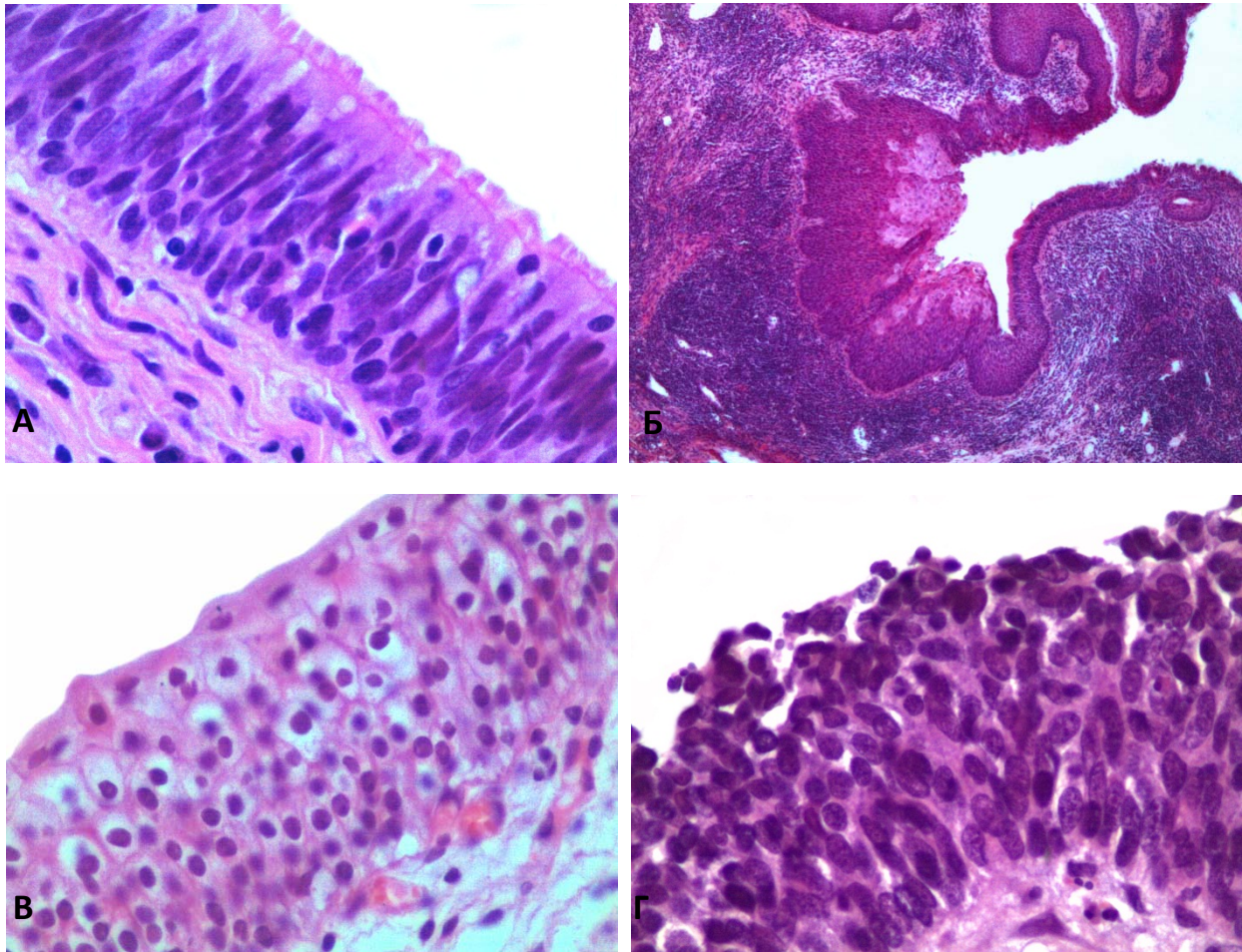
Метаплазированные плоскоэпителиальные участки также плохо снабжены сосудами.

В поисках особенностей и различий между микроархитектоникой эпителиальных покровов разного типа мы заметили, что на светооптическом уровне область базальной мембраны в респираторном (железистом) эпителии отличается от таковой в

плоскоэпителиальном покрове. Респираторный эпителий отделен от подлежащих тканей широкой полосой аморфного эозинофильного материала (рис 2А). Этот материал исчезает в очагах эпидермизации.

Вышеуказанная закономерность повторяется и во время эмбрионального внутриутробного развития. Плоскоэпителиальный покров у эмбрионов и плодов почти всегда содержит сосуды, по крайней мере в нижней трети пласта, причем, наличие сосудов можно документировать на очень ранней стадии внутриутробного развития, на 12 неделе беременности (в стенке влагалища, коже и т.д.; рис 3 Б.). Железистый эпителиальный пласт также не содержит сосудов и во внутриутробном периоде.

Как и в постнатальном периоде, так и в периоде эмбрионального развития, между железистым эпителиальным пластом и подлежащей стромой имеется полоса эозинофильного материала (рис 3 В, Г).



**Рис. 2.**

- А. Респираторный эпителий бронха, окружающий очаг рака легкого, не содержащий кровеносных сосудов. Между эпителиальным покровом и стромой полоска эозинофильного мембранозного материала. Увеличение  $\times 160$ .  
 Б. Появление плоского эпителия в респираторном пласте при его метаплазии. Выстилка бронха. Увеличение  $\times 120$ .  
 В. Нормальная переходноклеточная выстилка слизистой мочевого пузыря. Сосуды в ней отсутствуют. Увеличение  $\times 160$ .  
 Г. Отсутствие сосудов в выстилке мочевого пузыря с тяжелой дисплазией. увеличение  $\times 160$ .

Разница в строении базальных отделов эпителиев разного типа хорошо видна при изучении выстилки женского полового тракта, где четко выделяется маточно-шеечный неvascularизованный эпителий с подлежащим эозинофильным мембранным материалом и граничащий с ним будущий влагалитный плоский эпителий, богатый капиллярами без эозинофильной основы.

#### **Обсуждение полученных данных**

Часть полученных нами результатов кажется на первый взгляд очевидными и пренебрежение этими особенностями ангиоархитектоники целыми поколениями патологов и гистологов, вероятно, обусловлено и тем обстоятельством, что они могли казаться артефактами. Но как всегда никто не задумался над вопросом, почему эти артефакты встречаются только в плоском эпителии и отсутствуют в других разновидностях покровных тканей. Чем обусловлены определенная периодичность и повторяемость этих структур? Тангенциальный характер срезов не может привести к наличию сосудов в нормальном плоском эпителии и их исчезновению в рядом лежащих пограничных участках

тяжелой дисплазии, ибо эти участки часто находятся в пределах одного поля зрения. Тем более, во многих случаях дополнительная дорезка материала исключала методическую ошибку при изготовлении среза.

Таким же точно образом появление кровеносных сосудов в эпителиальном покрове органов во время эмбрионального развития нельзя также приписать к методическим погрешностям. Наши данные об антенетальном развитии человеческого эмбриона и плодов показывают, что проникновение кровеносных сосудов в эпителиальный покров часто происходит во многих органах, но к концу беременности наступает некоторая рестрикция этого процесса, хотя потом он возобновляется в постнатальном периоде. Уменьшение площади кровотока в железистом эпителии и полное исчезновение сосудов в финальном триместре беременности совпадает с формированием толстого аморфного эозинофильного материала под железистой выстилкой.

Очень важно для дальнейшего обсуждения полученных данных уточнить один терминологический вопрос, правильное понимание которого облегчит трактовку результатов работы.

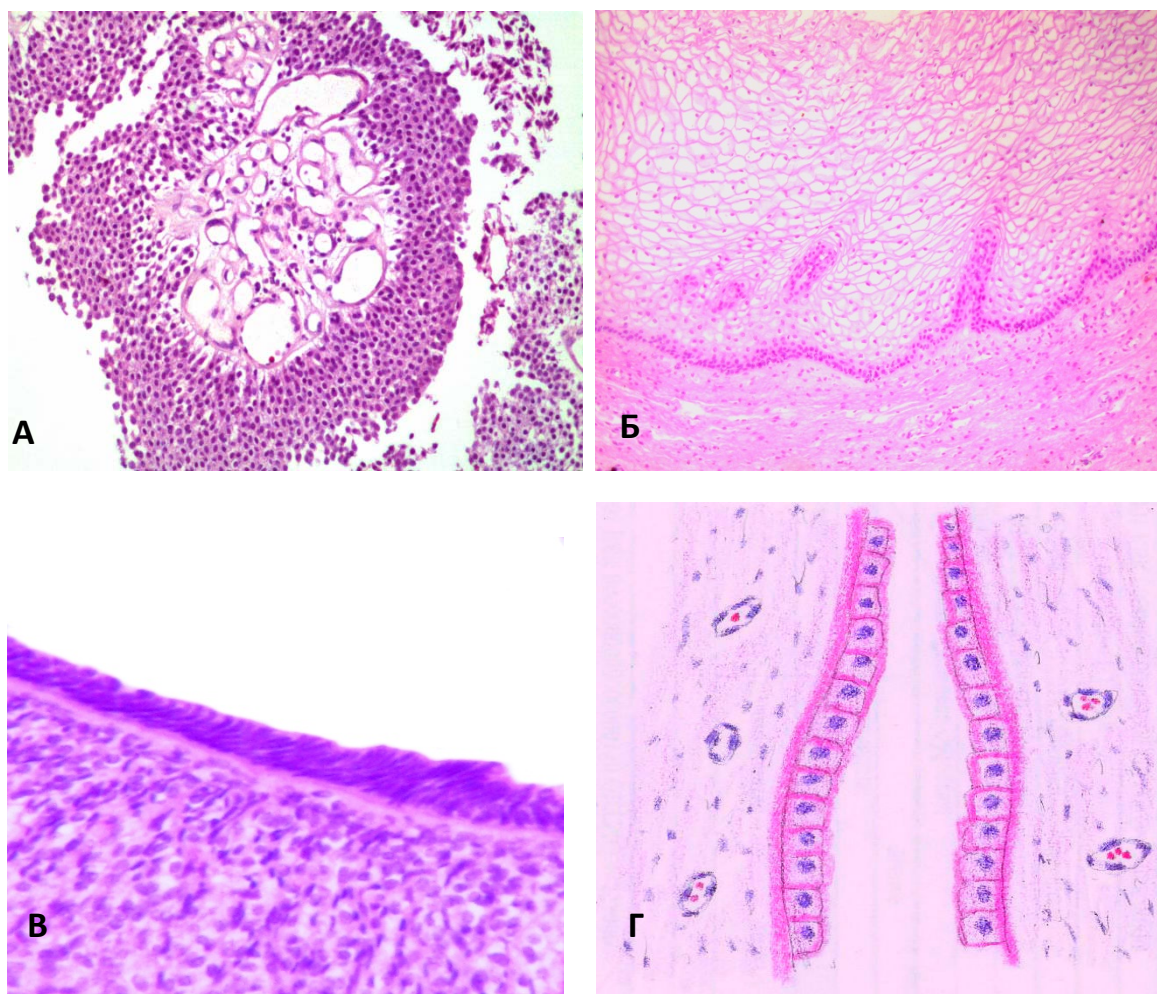


Рис. 3.

- А. Папиллома мочевого пузыря. В стромальном остове большое число кровеносных сосудов. Увеличение  $\times 40$ .  
 Б. Кровеносные сосуды и плоскоэпителиальной выстилке влагалища плода 24 недель беременности. Увеличение  $\times 100$ .  
 В. Отсутствие сосудов в выстилке цервикального канала у плода 23 недель беременности. Выстилка отделена от подлежащей стромы эозинофильным мембранозным материалом. Увеличение  $\times 100$ .  
 Г. Схематическое изображение предыдущего фото. Эозинофильный мембранозный материал указан стрелками.

Когда мы говорим о наличии сосудов в эпителиальном пласте, о проникновении сосудов в эпителии, мы в самом деле говорим о пенетрации участков стромы (одновременно с сосудами, конечно) в покровный эпителий т.е. об изменении рельефа границы между эпителием и подлежащей стромой. Граница между плоскоэпителиальным покровом и стромой неровная, извилистая, поэтому на гистологических срезах видны эти островки перерезанной стромы в эпителии. Граница между остальными типами эпителия (железистого) и стромой – ровная, и признаки пенетрации в покровный эпителий отсутствуют: сосудов в эпителии нет.

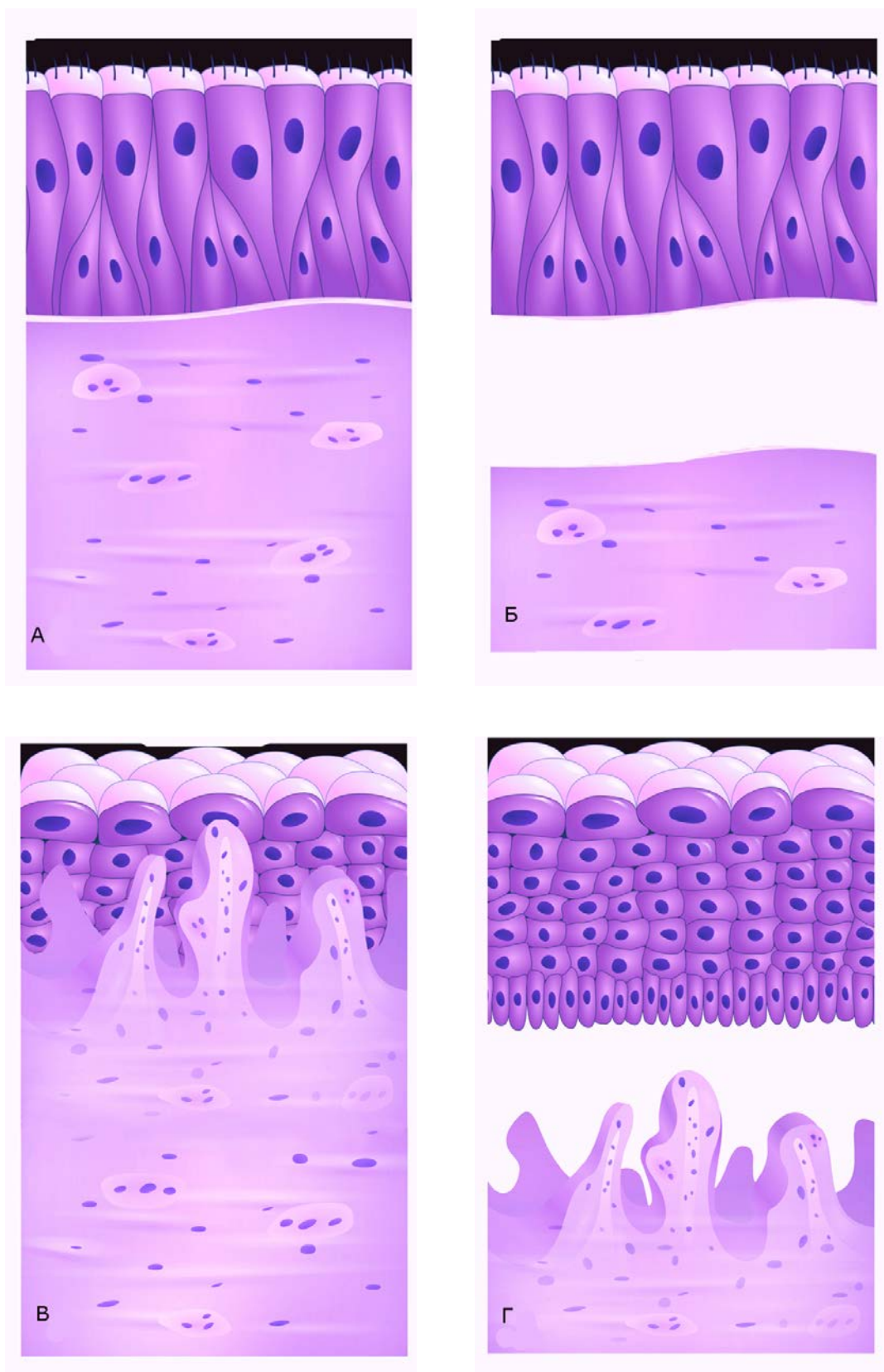
Одна из наиболее интересных находок нашей работы касается отсутствия сосудов в диспластическом эпителии и нарастания этого процесса по мере нарастания степени дисплазии.

Возможно два объяснения этого феномена.

1. Диспластический эпителий (в совокупности с этиологическим фактором рака) подавляет ангиогенез (правильное стромально-эпителиальное взаимодействие).

2. Изначальное уменьшение кровоснабжения (потеря стромой способности проникать в эпителиальный покров) приводит к снижению снабжения эпителиальных клеток питательными веществами и тем самым способствует и облегчает дисплазию эпителиальных клеток.

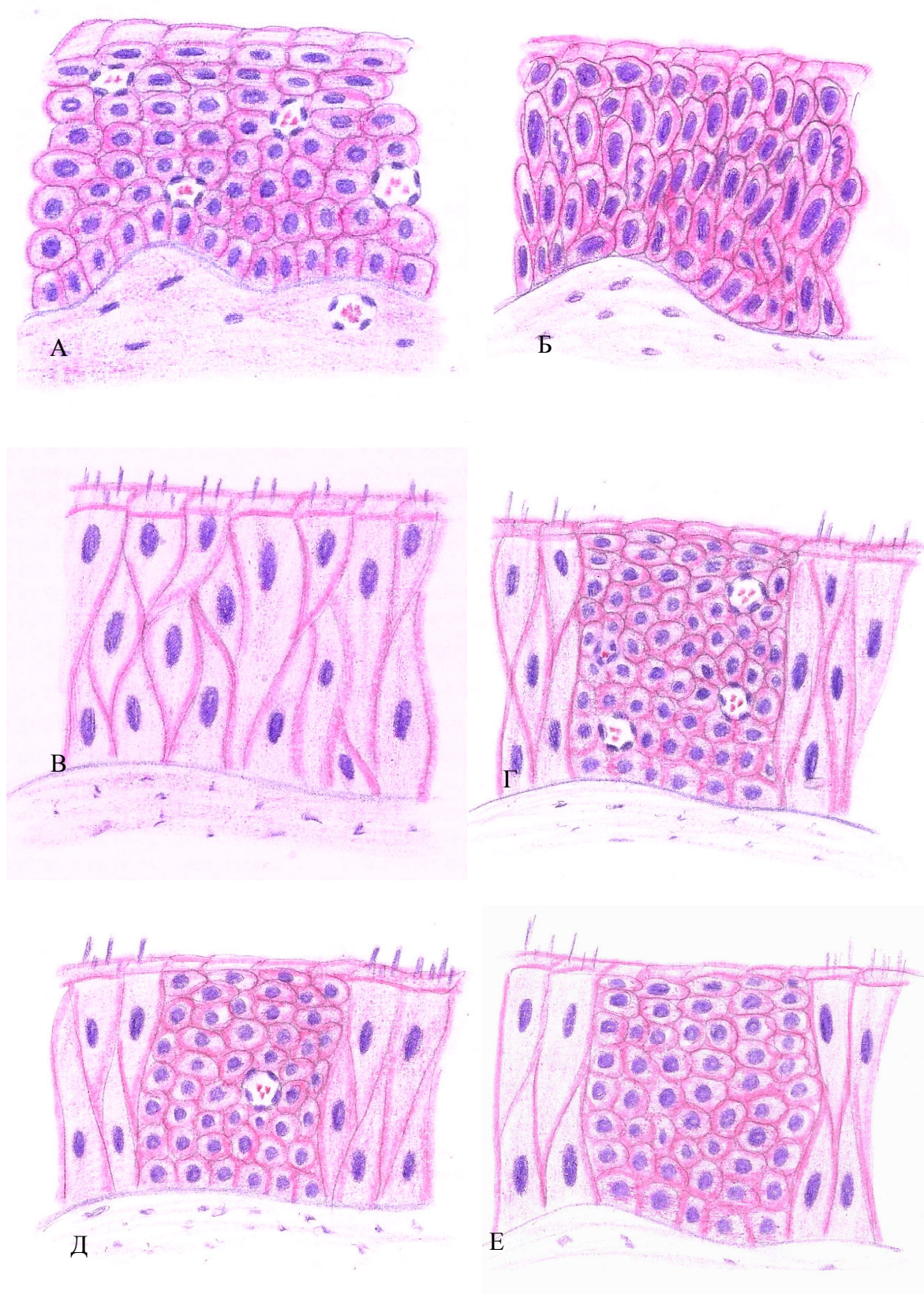
Последнее предположение кажется более обоснованным, поскольку оно объясняется определенным параллелизмом процессов постепенного нарастания дисплазии и снижением степени васкуляризации эпителиального покрова. Отсутствие сосудов в диспластическом пласте заставляет задуматься о причинах побуждающих опухолевых клеток к инвазии. Может быть, опухолевые клетки проникают в глубоко лежащие структуры не потому, что они «злокачественны» по природе и готовы разрушать окружающие ткани, а потому, что нуждаются в питательных веществах и движутся туда, где нормальное кровообращение и тканевой метаболизм? Кроме того, известно, что ишемия вообще способствует малигнизации, вызывая активацию целого ряда прокарциногенных субстанций [21-24].



**Рис. 4.** Схематическое изображение особенностей кровоснабжения разных типов эпителия.

А, Б. В ложно многослойном реснитчатом эпителии все клетки прикреплены к базальной мембране и имеют одинаковый доступ к питательным веществам, доставляемым кровью. Такой тип конструкции эпителия не нуждается в дополнительных структурах для обеспечения нужной интенсивности кровообращения.

В, Г. Плоскоклеточный покров является истинно многослойной структурой, в которой только базальные клетки имеют доступ к питательным веществам доставляемым кровью. Клетки вышележащих слоев нуждаются в дополнительном структурном механизме, обеспечивающем доставку крови к клеткам вышележащих слоев. Эту функцию выполняют кровеносные сосуды, которые находятся в стромальных выростах, проникающих в покровный эпителиальный пласт.



**Рис. 5.** Особенности кровообращения при дисплазии и метаплазии разных типов эпителия

А. Нормальный плоский эпителий васкуляризован.

Б. Очаг сформированной тяжелой дисплазии не содержит кровеносных сосудов.

В. Респираторный эпителий также бессосудистая структура, но получает кровь за счет прямого контакта со стромой

Г-Е. В очагах плоскоклеточной метаплазии количество кровеносных капилляров может варьировать в широких пределах, обычно не достигая уровня кровоснабжения нормального плоского эпителия. Стрелки указывают на кровеносные капилляры.

Логичным является предположение, что следующий за преинвазивным этапом рака *in situ* этап малигнизации – ранний инвазивный рак – сопровождается появлением способности у трансформированного эпителия рекрутировать кровеносные сосуды перед инвазией стромы.

Поиски причины такого кардинального отличия эпителиально-стромального отношения в разных типах покровных тканей привели нас к фактам, являющимися хрестоматийными, давно известными.

Ведь известно, например, что железистый (респираторный), эпителий является псевднормальной многослойной пластинкой, т.е. каждая клетка, независимо от высоты и положения в этом пласте, прикреплена к базальной мембране и имеет непосредственный доступ к питательным веществам. Многослойный плоский эпителий же является истинной многослойной структурой. К базальной мембране прикреплены только клетки базального слоя. Остальные клетки находятся далеко от источника кровоснабжения, и нужен дополнительный механизм, который обеспечит более близкий контакт с источником кровоснабжения. (Рис. 4. А–Г). Этим механизмом и является глубокое проникновение подлежащей стромы в покровный эпителий, сопряженное с элонгацией сосудов (возникновение внутриэпителиальных сосудов).

Таким образом, клетки покровного респираторного эпителия находятся в гораздо благоприятном по сравнению с клетками плоского эпителия положении, в смысле доступа к питательным веществам, обладают большими возможностями к компенсации повреждений разного вида карциногенами. Эта особенность может объяснить то обстоятельство, что неизменный респираторный эпителий не трансформируется в рак. Рак возникает в респираторной выстилке в очагах плоскоклеточной метаплазии.

А в участках метаплазии, как это было показано выше, перестройка микроциркуляции необходимая для нормального функционирования плоского, истинно многослойного эпителия с проникновением капилляров во всю его толщину, не происходит и метаплазированный эпителий уязвим к канцерогенным агентам, легко подвергается малигнизации (Рис. 5 А–Е)

Традиционно считается, что переходноклеточный эпителий мочевого пузыря является истинно многослойным пластом, однако существуют данные о том, что для реализации специфически барьерной функции эпителия мочевыводящих путей выработалась целая система сложных межклеточных связей, обуславливающих, в конечном итоге,

контакты большинства клеток этого вида эпителия с базальной мембраной, отсюда и с подлежащей стромой [25].

Результаты изучения особенностей капиллярного ложа переходноклеточного эпителия поставило на повестку дня роль сосудов в модификации степени злокачественности опухолей через изменения морфогенетических путей. Низкий пласт рака *in situ* в мочевом пузыре не содержит сосудов. Подобной структуры эпителиальные клетки обладают высокой злокачественностью.

Но если в трансформированную выстилку мочевого пузыря врастают сосуды, они становятся основой для формирующихся сосочков и опухоли подобного строения текут сравнительно торпидно в большинстве своем.

По-видимому густая сосудистая сеть в сосочках гарантирует достаточный подвоз питательных веществ через ток крови и тем самым поддерживает нормальный метаболизм в клетках сосочковых опухолей, в противовес злокачественному раку *in situ*, полностью лишенного сосудов.

Создается впечатление, что характер и химический состав вещества базальной мембраны играют важную роль в регуляции сосудистого русла. Это предположение подтверждается недавно опубликованными работами, авторы которых показали, что химический состав базальной мембраны, ее разных компонентов, особенно белков, могут способствовать дифференцировке эндотелия, превращать совокупность индивидуальных эндотелиальных клеток в трубчатые структуры [26].

Логично предположить, что различный химический состав базальной мембраны (в плоском респираторном эпителии) индуцирует различные морфогенетические процессы в сосудистом русле на границе с подлежащей стромой.

В заключении следует наметить два направления в исследовании феномена интраэпителиальной васкуляризации.

Первое направление – дальнейшее изучение индукторных механизмов, которые обуславливают передвижение стромы с сосудами в эпителиальный пласт и выяснение механизмов срабатывающих при подавлении этих механизмов в процессе развитии дисплазии. Фактор ишемизации на раннем преинвазивном этапе канцерогенеза, безусловно, связан с особенностью сосудистой микроархитектоники разных типов эпителиев. Второе же направление прикладное. Учет характера сосудистого ложа в эпителиальном пласте может помочь в объективизации установления степени дисплазии и в дифференциальном диагнозе реактивных и генуинных диспластических изменений.

## Литература

1. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. – N. Engl. J. Med. – 1971. – Vol. 285 – P. 1182–6.
2. S. Goel, D.G. Duda, L. Xu, L.L. et al. Normalization of the vasculature for treatment of cancer and other diseases //Physiol Rev, – 2011. – Vol. 91 – P. 1071–121.

3. Pircher A, Hilbe W, Heidegger I et al. Biomarkers in tumor angiogenesis and anti-angiogenic therapy. // Int. J. Mol. Sci. – 2011. – Vol.1 – N10 – P. 7077–99.
4. Marin-Ramos N.I., Alonso D., Ortega-Gutierrez S. et al. New inhibitors of angiogenesis with antitumor activity in vivo. // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 23. [Epub ahead of print]
5. de Brito-Gitirana L, Azevedo RA. – Morphology of Bufo ictericus Integument. (Amphibia Bufonidae). – Micron. – 2005. – Vol. 36 – N 6. – P. 532–8.
6. Loo S.K., Yeo B.C., Kovac H. – Endothelial cells in the oral mucosa of Bufo marinus. – J. Anat. – 1980 – Vol. 130 – N. 3 – P. 559–69.
7. Breipohl W, Bhatnagar K.P., Blank M., Mendoza A.S. – Intraepithelial blood vessels in the vomeronasal neuroepithelium of the rat. A light and electron microscopic study – Cell Tissue Res. – 1981 – Vol. 215 – N 3 – 465–73.
8. Adams D.R., Ireland W.P. Structure and organization of the subepithelial microvasculature in the canine nasal mucosa. – Microvasc Res. – 1990 – Vol.39 –N. 3 – P. 307–14.
9. Korte G.E., Bellhorn R.W., Burns M.S. – Ultrastructure of blood-retinal barrier permeability in rat phototoxic retinopathy. – Invest Ophthalmol Vis. Sci. – 1983. – Vol. 24 – N. 7 – P. 962–71.
10. Korte G.E., Bellhorn R.W., Burns M.S. Remodelling of the retinal epithelium in response to intraepithelial capillaries: evidence that capillaries influence the polarity of epithelium. – Cell Tissue Res. – 1986 – Vol. 245 – N.1 – P. 135–42.
11. Sangari S.K., Sengupta P., Pradhan S., Khatri K. Vascularization of developing human olfactory neuroepithelium- a morphometric study. – Cells Tissues Organs. – 2000. – Vol.166 – N.4 – P.349–53.
12. Hashizume M, Kitano S, Sugimachi K, Sueishi K. Three-dimensional view of the vascular structure of the lower esophagus in clinical portal hypertension. – Hepatology. – 1988 – Vol. 8 – N.6 – P. 1482–7.
13. Li Q., Leopold K., Carlson J.A. – Chronic vulvar purpura: persistent pigmented purpuric dermatitis (lichen aureus) of the vulva or plasma cell (Zoon's) vulvitis? // J. Cutan. Pathol. – 2003 – Vol. 30 – N.9 – P. 572–6.
14. Perry M.E., Kirkpatrick W.N., Happerfield L.C., Gleeson M.J. Expression of adhesion molecules on the microvasculature of the pharyngeal tonsil (adenoid). – Acta Otorinolaryngol Suppl. – 1996 – Vol. 523 – P. 47–51.
15. Seifert P, Sekundo W. – Capillaries in the epithelium of pterygium. – Br. J. Ophthalmol. – 1998 – Vol. 82 – N.1 – P. 77–81.
16. Grosshans E., Kleinklaus I., Guillaume J.C. – Intraepithelial capillary hemangioma? – Ann. Dermatol. Venereol. – 2002 – Vol. 129 – N. 1 – P. 46–9.
17. Jach R., Dyduch G., Radon-Pokracka R., Przybylska P., Mika M., Dulinska-Litewka J. et al. Expression of vascular endothelial growth factors VEGF-C and D, VEGFR-3 and comparison of lymphatic vessels density labeled with D2-40 antibodies as a prognostic factors in vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and invasive vulvar cancer. – Neuro Endocrinol Lett. – 2011 – Vol. 32 – N.4 – P. 530–9.
18. Cimpean AM, Mazuru V, Cernii A, Ceausu R, Saptefrati L, Cebanu A, et al. Detection of early lymphangiogenesis by lymphatic microvascular density and endothelial proliferation status in preneoplastic and neoplastic lesions of the uterine cervix. – Pathol Int. – 2011 – Vol. 61 N.7 – P.395–400.
19. Heindl LM, Hofmann-Rummelt C, Adler W, Holbach LM, Naumann GO, Kruse FE, et al. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival squamous cell carcinoma. – Ophthalmology. – 2010 – Vol. 117 – N. 4 – P.649–58.
20. Heindl L.M., Hofmann-Rummelt C., Adler W., Bosch J.J., Holbach LM., Naumann G.O. et al. Tumor-associated lymphangiogenesis in the development of conjunctival melanoma. // Invest Ophthalmol Vis Sci. – 2011 – Vol.52 – N10 – P.7074–83.
21. Laconi E. The evolving concept of tumor microenvironments – BioEssays. – 2007 – Vol. 29. – N.8 – P.38–44.
22. Knies-Bamforth UE, Fox SB, Poulosom R, Evan GI, Harris AL. c-Myc interacts with hypoxia to induce angiogenesis in vivo by a vascular endothelial growth factor-dependent mechanism. – Cancer Res. – 2004 – Vol.64 – N.18 – P. 6563–70.
23. Simiantonaki N., Taxeidis M., Jayasinghe C., Kurzik-Dumke U., Kirkpatrick C.J. Hypoxia-inducible factor 1 alpha expression increases during colorectal carcinogenesis and tumor progression. – BMC Cancer. – 2008 – Vol. 4 – N.8 – P. 320.
24. Zhang X., Han S., Han H.Y., Ryu M.H., Kim K.Y., Choi E.J., et al. Risk prediction for malignant conversion of oral epithelial dysplasia by hypoxia related protein expression. – Pathology. – 2013 – Vol. 45 – N. 5 – P. 478–83.
25. Hicks R.M. The fine structure of the transitional epithelium of rat ureter. – J. Cell Biol. – 1965 – Vol. 26 – N.1 – P.2548.
26. Kubota Y., Kleinman H.K., Martin G.R., Lawley Th.J. Role of Laminin and basement membrane in the morphological differentiation of human endothelial cells into capillary-like structures. – J. Cell Biol. – 1988 – Vol. 1097 – P. 1589–98.

УДК 615.277.3:611.13/.16-02

Д.А. Хоченков<sup>1</sup>, Н.С. Сапрыкина<sup>2</sup>, М.А. Барышникова<sup>3</sup>, С.А. Полозкова<sup>4</sup>, В.А. Горбунова<sup>5</sup>, А.Ю. Барышников<sup>6</sup>  
**НОВЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АРАНОЗЫ – БЛОКАДА НЕОАНГИОГЕНЕЗА**

<sup>1</sup>к.б.н., научный сотрудник лаборатории биомаркеров и механизмов ангиогенеза опухолей НИИ ЭДнТО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>2</sup>научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>3</sup>к.фарм.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей НИИ ЭДнТО «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>4</sup>аспирант отделения химиотерапии НИИ клинической онкологии «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>5</sup>д.м.н., профессор, заведующая отделением химиотерапии НИИ клинической онкологии «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

<sup>6</sup>д.м.н., профессор, директор НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина», заведующий лабораторией экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей

**Адрес для переписки:** 115478 Москва, Каширское ш., 24, лаборатория экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей, Барышникова Мария Анатольевна

**e-mail:** [biotherapy\\_rbj@mail.ru](mailto:biotherapy_rbj@mail.ru)

### Резюме

Изучено влияние на неопангиогенез аранозы (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) – оригинального отечественного противоопухолевого препарата. Ранее в экспериментах на животных было показано, что араноза обладает значительным противоопухолевым действием на эпителиальные солидные опухоли. Мышам BDF1(C57Bl/6×DBA/2) вводили подкожно эпидермоидную карциному легких Льюис. На 10 сутки опухолевый узел достигал объема 500–800 мм<sup>3</sup> и животным вводили однократно в/в аранозу в дозах 180 мг/мл, 240 мг/мл и 360 мг/кг. На 3; 5 и 8 сутки после введения препаратов мышам забивали, опухоль извлекали и помещали в 10 %-ный р-р формалина. Гистологическое исследование проводили на срезах опухолей, окрашенных гематоксилином и эозином. Исследование количества микрососудов в опухоли проводили на срезах опухолей стандартным иммуногистохимическим методом с использованием антител против CD31. Однократное введение аранозы мышам с перевитой карциномой Льюис вызывало снижение числа кровеносных сосудов в тканях опухоли. Установлена зависимость между концентрацией вводимого препарата и снижением количества сосудов. Наибольшее снижение числа сосудов было получено при введении аранозы в концентрации 360 мг/кг. Эффект снижения числа сосудов в опухоли сохранялся на протяжении 8 суток после введения препарата.

**Ключевые слова:** араноза, неопангиогенез, иммуногистохимия, CD31.

### A NEW MECHANISM OF THE ARANOSE ACTION – NEOANGIOGENESIS BLOKADE

#### Summary

The influence of the Aranose (Arabinopyranosyl-N-methyl-N-nitrosourea), the original domestic antitumor drug, on *neoangiogenesis* was studied. Previous experiments performed on animals showed that the aranose had significant antitumor action on solid epithelial tumors. BDF1(C57Bl/6×DBA/2) mice had been injected with epidermoid Lewis lung carcinoma. The tumor nodule had reached 500–800 mm<sup>3</sup> by the 10<sup>th</sup> day and mice received a single intravenous injection of the aranose of 180 mg/ml, 240 mg/ml and 360 mg/kg. Mice were devitalized on the 3<sup>rd</sup>, 5<sup>th</sup> and 8<sup>th</sup> day after preparation administration; tumors were retrieved and placed in 10% formalin. Histological assessments were performed on tumor slices stained with hematoxylin and eosin. The standard immunohistochemical method with antibodies against CD31 was used for analysis of tumor microvessels on tumor slices. A single injection of the aranose to mice with intorted Lewis carcinoma led to decrease of blood vessels quantity in the tumor tissue. The maximum decrease was seen at injection of the aranose in concentration of 360 mg/kg. The effect of blood vessels decrease was seen during 8 days after aranose administration.

**Key words:** aranose, *neoangiogenesis* immunohistochemistry, CD31.

#### Введение

Одним из новых направлений химиотерапии опухолей является антиангиогенная терапия. Неопангиогенез в опухоли отличается от нормального ангиогенеза рядом особенностей [1]. В эндотелии сосудов имеются рецепторы VEGF, которые являются мишенями для таргетной терапии [2]. Кроме

того, в эндотелии сосудов в опухоли имеется большое количество других мишеней, воздействие на которые блокирует опухолевый рост [3]. При недостатке кровеносных сосудов опухолевые клетки сами формируют подобие сосудов, по которым поступает кровь, это так называемый феномен сосудистой мимикрии [4–12]. В этих структурах имеются свои молекулы, которые могут быть мишенью



для терапии опухолей.

Противоопухолевые химиопрепараты также могут обладать антиангиогенным свойством [13–15]. Ранее при скрининге и изучении механизма действия противоопухолевых препаратов не изучалось их антиангиогенное действие. Это обусловлено отсутствием в то время необходимых моделей [1]. С появлением большого числа новых антиангиогенных препаратов возрос интерес к выяснению антиангиогенного действия старых, хорошо зарекомендовавших себя в клинической практике противоопухолевых препаратов.

Араноза (арабинопиранозилметил нитрозомочевина) – оригинальный отечественный препарат, обладающий значительным противоопухолевым действием на эпителиальные солидные опухоли, на которые другие аналогичные препараты действуют значительно слабее [16; 17]. Препарат используется в клинической практике с 1996 г. для лечения меланомы [18–20]. Цитотоксический механизм действия аранозы связан с индукцией метилирования ДНК в O<sup>6</sup>-позиции гуанина, что, в конечном счете, приводит к гибели клетки [21–23]. Смерть клетки под действием аранозы проходит по механизму апоптоза [24]. В механизме апоптоза под действием аранозы вовлекается, как внешние пути (в том числе CD95/Fas сигнальный путь [25]), так и внутренние. **Целью настоящей работы** было изучение влияния аранозы на неоангиогенез.

## Материалы и методы

### *Животные и опухоли*

В работе были использованы мыши гибриды BDF1 (C57Bl/6×DBA/2), самцы. Животные были получены из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России и содержались в условиях вивария ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина»

Штамм опухоли эпидермоидной карциномы легких Льюис (LLC) был получен из Банка опухолевых штаммов ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина». Животным прививали LLC п/к(в середину бока мыши) по 0,3 мл приготовленной по стандартной методике взвеси опухолевых клеток в среде 199. При достижении подкожным опухолевым узлом объема 500–800 мм<sup>3</sup> отбирали мышей с примерно равным объемом опухоли и методом случайной выборки формировали контрольную и терапевтические группы.

### *Лекарственные средства*

«Араноза лиофилизат для приготовления раствора для инъекций» 500 мг производства филиала «Наукопрофи» ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина». Препарат растворяли в 5 %-ном растворе глюкозы (ООО «Мосфарм») и на 10 сутки после трансплантации опухоли вводили мышам из терапевтических групп однократно в/в (в хвостовую вену) в дозах 360; 240 и 180 мг/кг. По литературным данным ЛД<sub>10</sub> лекарственной формы аранозы для мышей составляет 370 мг/кг[26].

### *Взятие гистологических образцов*

На 3; 5 и 8 сутки после введения препаратов животных из контрольной и терапевтических групп (по 2 животных, выбранных слепым методом, из каждой группы на каждый срок) усыпляли. Выделяли подкожный опухолевый узел, который помещали в 10 %-ный р-р формалина. Через сутки опухоль извлекали из формалина, помещали в 70 %-ный р-р этилового спирта и в таком виде хранили до проведения гистологических работ.

### *Определение числа кровеносных сосудов в образцах опухоли*

Гистологическое исследование проводили на срезах опухолей, окрашенных гематоксилином и эозином. Для этого в патологоанатомическом отделении ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» депарафинизированные срезы толщиной 4 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Исследование количества микрососудов в опухоли проводили на срезах опухолей стандартным иммуногистохимическим методом с использованием антител против антигена CD31 (поликлональная кроличья антисыворотка, разведенная 1 : 50, ab28364, Abcam). Инкубацию проводили в течение 18 ч при +4 °С.

Проявку результатов проводили при помощи LSAB-системы Envision+ kit (Dako), с последующим внесением красителя – DAB+ (Novex). Стекла докрашивали гематоксилином (BioVitrum) и заключали в покровное стекло. Результаты иммуногистохимического окрашивания исследовали при помощи микроскопа Nikon 80i с фотокамерой DS-Fi-1 при увеличении 200×.

Подсчет количества CD31<sup>+</sup> микрососудов проводили в 5 областях среза с 2 образцов опухоли, содержащих их максимальное количество (т.н. «hot-spots» области) и вычисляли среднее значение. Подсчитывали количество окрашенных структур вне зависимости от наличия просвета в сосуде.

Статистическую обработку проводили по непараметрическому критерию Колмогорова–Смирнова [27].

## Результаты

К 3 дню после введения препарата в не леченной опухоли обнаружили 32 микрососуда, к 5 дню количество микрососудов возросло до 46 и снижалось до 39 к 8 дню (табл. 1). При однократном в/в введении мышам аранозы в дозе 180 мг/кг количество микрососудов в опухоли не изменялось и колебалось на уровне 28–29. При введении аранозы в дозе 240 мг/кг количество микрососудов колебалось на уровне 22 – 26. Араноза в дозе 360 мг/кг оказывала еще более сильное снижение количества микрососудов (14–20). На рис. 1 представлено графическое изменение количества микрососудов, окрашенных моноклональными антителами против антигена CD31. Араноза оказывала дозо-зависимый эффект. На рис. 2–4 продемонстрированы результаты иммуногистохимического окрашивания ткани опухоли МКА анти-CD31.

**Выводы**

1. Однократное введение аранозы мышам с перивитой карциномой Льюис снижает число кровеносных сосудов в тканях опухоли.
2. Установлена зависимость между концентрацией вводимого препарата и снижением количества микрососудов – наибольшее снижение числа сосудов было получено при введении аранозы в концентрации 360 мг/кг.
3. Эффект снижения числа сосудов в опухоли сохранялся на протяжении 8 суток после введения препарата.

жением количества микрососудов – наибольшее снижение числа сосудов было получено при введении аранозы в концентрации 360 мг/кг.

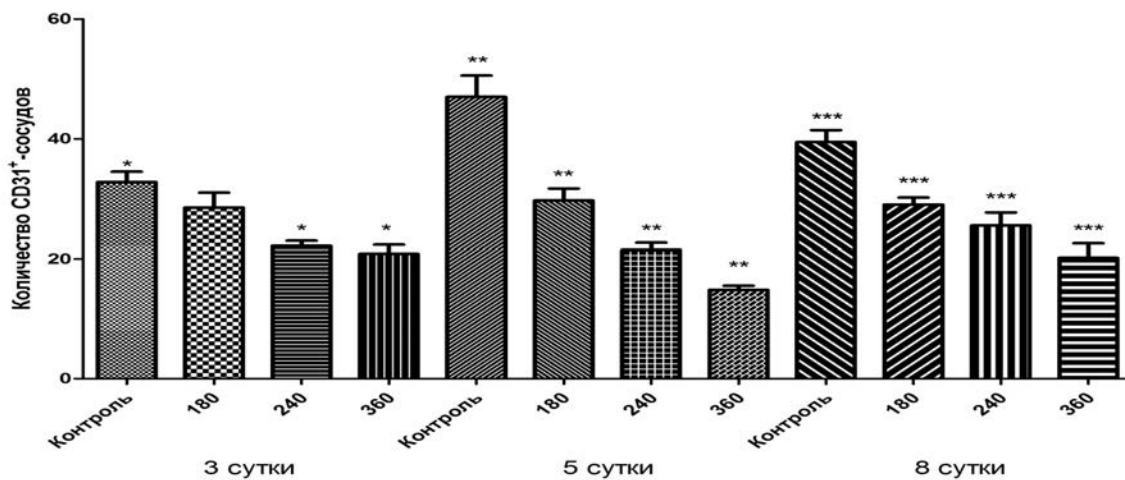
3. Эффект снижения числа сосудов в опухоли сохранялся на протяжении 8 суток после введения препарата.

Таблица

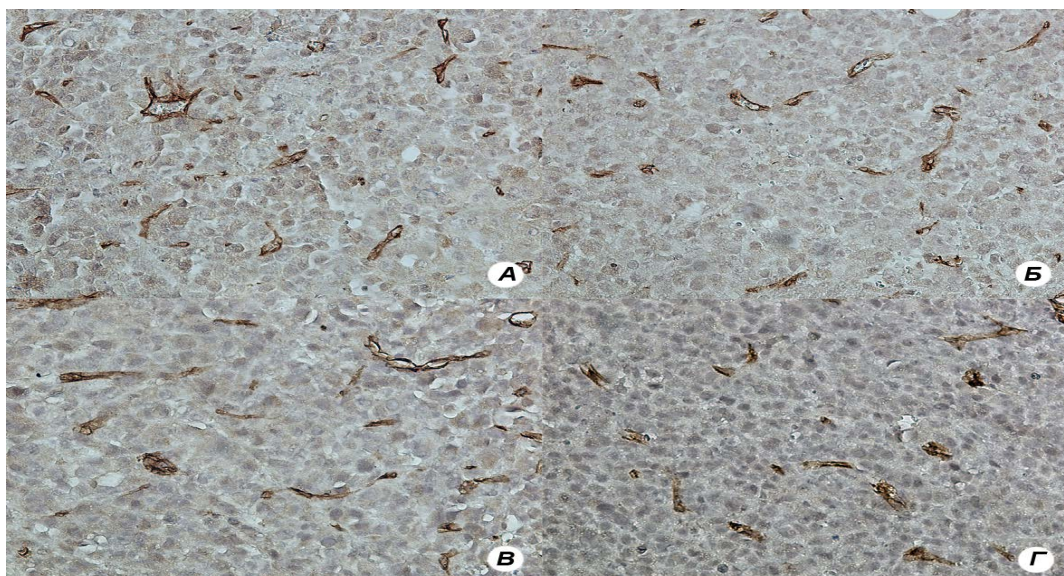
Изменение количества микрососудов под действием аранозы

Сутки после введения аранозы	Контроль	Концентрация аранозы, мг/кг		
		180	240	360
3	32,5±4,8	28,5±8,6*	22,2±2,7*	20,4±3,8*
5	46,5±7,15	29,7±6,0*	21,5±3,9*	14,8±2,2*
8	39,1±5,2	29,0±3,7*	25,5±6,3*	20,0±5,7*

\*p≤0,05 по отношению к контрольной группе

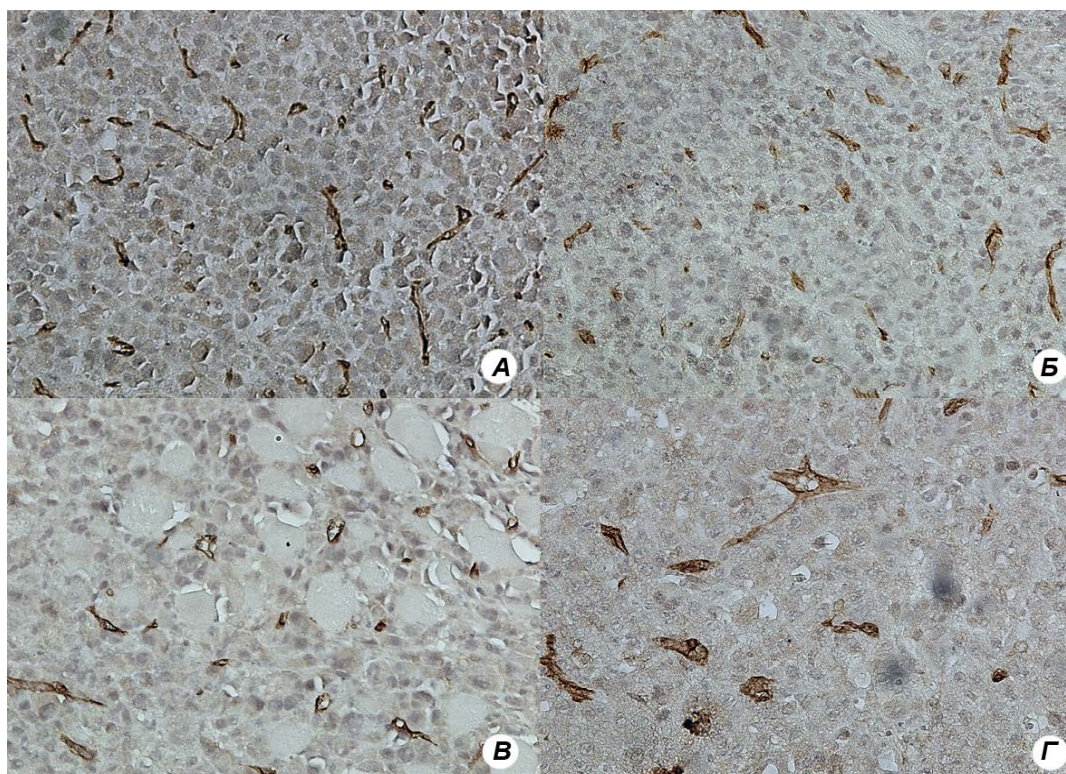


**Рис. 1.** Изменение количества CD31-положительных сосудов под действием аранозы: \*, \*\*, \*\*\*p < 0,05 по отношению к контрольной группе.



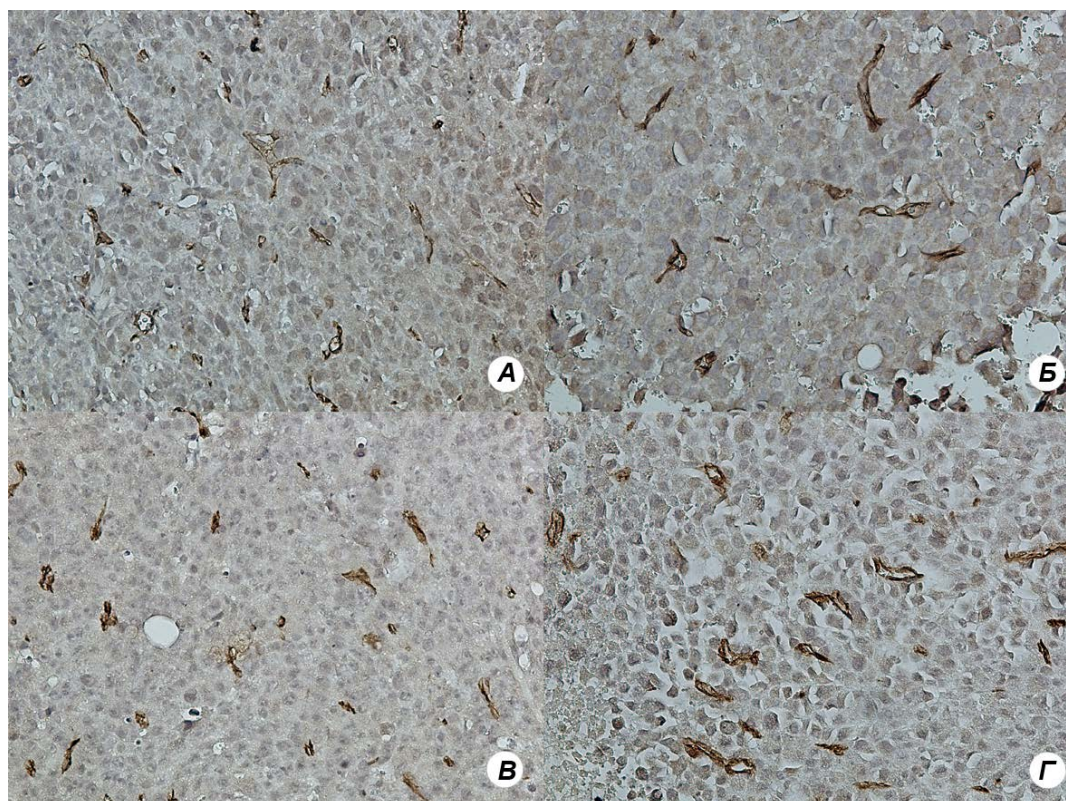
**Рис. 2.** Количество микрососудов в образцах карциномы Льюис на 3 сутки

- А: контрольная группа;
- Б: араноза 180 мг/кг;
- В: араноза 240 мг/кг;
- Г: араноза 360 мг/кг.



**Рис. 3.** Количество микрососудов в образцах карциномы Льюис на 5 сутки.

А: контрольная группа;  
Б: араноза 180 мг/кг;  
В: араноза 240 мг/кг;  
Г: араноза 360 мг/кг.



**Рис. 4.** Количество микрососудов в образцах карциномы Льюис на 8 сутки.

А: контрольная группа;  
Б: араноза 180 мг/кг;  
В: араноза 240 мг/кг;  
Г: араноза 360 мг/кг.

## Литература

1. Степанова Е.В., Барышников А.Ю., Личиницер М.Р. Оценка ангиогенеза опухолей человека // Успехи современной биологии. – 2007. – Т. 120, № 6. – С. 599–604.
2. Vartanian A.A., Stepanova E.V., Grigorjeva I. et al. VEGFR1 and PKCa signaling control melanoma vasculogenic mimicry in a VEGFR2 kinase-independent manner – Melanoma Research. – 2011. – 21(2). – P. 91–8.
3. Гольшико П.В. Молекулярные мишени антиангиогенной терапии – Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 83–92.
4. Григорьева И.Н., Бурова О.С., Степанова Е.В. и др. Способность клеточных линий метастатической меланомы кожи к васкулогенной мимикрии – Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 97–102.
5. Григорьева И.Н., Степанова Е.В., Барышников А.Ю. Клиническое значение васкулогенной мимикрии для больных меланомой кожи // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 25–30.
6. Григорьева И.Н., Харатешвили Т.К., Барышников А.Ю. Васкулогенная мимикрия: альтернативный механизм кровоснабжения опухоли? // Российский биотерапевтический журнал. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 20.
7. Vartanian A.A., Stepanova E.V., Gutorov S.V. et al. Prognostic significance of periodic acid-schiff-positive patterns in clear cell renal carcinoma // The Canadian Journal of Urology. – 2009. – Vol. 16, № 4. – P. 4726–32.
8. Vartanian A.A., Stepanova E.V., Grigorjeva I. et al. VEGFR1 and PKCa signaling control melanoma vasculogenic mimicry in a VEGFR2 kinase-independent manner // Melanoma Research. – 2011. – Vol. 21, № 2. – P. 91–8.
9. Vartanian A.A., Burova O.S., Stepanova E.V. et al. The involvement of apoptosis in melanoma vasculogenic mimicry // Melanoma Research. – 2007. – Vol. 11, № 1. – P. 1–8.
10. Vartanian A.A., Burova O.S., Stepanova E.V. et al. Melanoma vasculogenic mimicry is strongly related to reactive oxygen species level // Melanoma Research. – 2007. – Vol. 17, № 6. – P. 370–9.
11. Vartanian A.A., Baryshnikov A.Yu. Crosstalk between apoptosis and antioxidants in melanoma vasculogenic mimicry // Advances in Experimental Medicine and Biology. – 2007. – Vol. 601. – P. 145–53.
12. Vartanian A.A., Stepanova E.V., Grigorieva I. et al. Melanoma vasculogenic mimicry capillary-like structure formation depends on integrin and calcium signaling // Microcirculation. – 2011. – Vol. 18, № 5. – P. 390–9.
13. Соломко Э.Ш., Степанова Е.В., Личиницер М.Р., Барышников А.Ю. Оценка антиангиогенной активности *in vitro*: опыт Российского онкологического научного центра им. Н.Н.Блохина РАМН // Российский биотерапевтический журнал. – 2007. – Т. 6, № 3. – С. 3–7.
14. Соломко Э.Ш., Степанова Е.В., Абрамов М.Е. и др. Ингибиторы ангиогенеза растительного происхождения: перспективы использования клинической онкологии – Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 3–10.
15. Лацерус Л.А., Пинигина Н.М., Барышников А.Ю., Степанова Е.В. Антиангиогенные свойства препарата Абисилин *in vivo* и *in vitro* // Российский биотерапевтический журнал. – 2010. – Т. 9, № 1. – С. 13–6.
16. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Семин О.В. и др. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат // Вопросы онкологии. – 2001. – № 6. – С. 672–5.
17. Муханов В.И. Новый противоопухолевый препарат – араноза // Химиотерапия опухолей в СССР. – 32. – С. 133–9.
18. Полозкова С.А., Степанова Е.В., Барышников А.Ю. и др. Экспрессия MGMT в опухолевой ткани при лечении пациентов с нейроэндокринными опухолями режимами на основе аранозы // Российский биотерапевтический журнал. – 2013. – Т. 12, № 4. – С. 21–6.
19. Лихванцева В.Г., Оборотова Н.А., Когония Л.М. и др. Первый опыт применения аранозы в лечении увеальных меланом // Российский биотерапевтический журнал. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 34–9.
20. Барышников А.Ю., Шпрах З.С. Отечественные противоопухолевые препараты. В кн: Рациональная фармакотерапия в онкологии. Под ред. М.И.Давыдова и В.А.Горбуновой. – М., 2015. – С. 209–19.
21. Liu L, Gerson S. Targeted modulation of MGMT: clinical application – Clin. Cancer Res. – 2006. – 12. – P. 328–31.
22. Горбачева Л.Б., Кукушкина Г.В. Роль O-6-алкилтрансфераз в реализации цитотоксической активности N-нитрозомочевин // Актуальные проблемы фармакологии и поиск новых лекарственных препаратов. Труды конф. – Томск, 1990. – Т. 4. – С. 98–100.
23. Горбачева Л.Б., Кукушкина Г.В. Возможные механизмы лекарственной устойчивости к N-нитрозомочевинам (обзор) // Хим.-фарм. журнал. – 1987. – № 4. – С. 390–8.
24. Грищенко Н.В., Альбассит Б., Барышникова М.А. и др. Сравнение цитотоксического действия двух лекарственных форм противоопухолевых препаратов из класса нитрозомочевины // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 49–54.
25. Барышникова М.А., Грищенко Н.В., Бурова О.С. и др. Роль CD95/Fas рецептора в индукции апоптоза противоопухолевыми препаратами // Российский биотерапевтический журнал. – 2014. – Т. 13, №3. – С. 3–8.
26. Перетолчина Н.М., Семин О.В. Араноза – новый отечественный противоопухолевый препарат из группы нитрозомочевины. – Экспериментальная онкология на рубеже веков / Под ред. Давыдова М.И. и Барышникова А.Ю. – М.: Издательская группа РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, 2003. – С. 201.
27. Ликеш И., Ляга Й. Основные таблицы математической статистики / Пер. с чешск. – М.: Финансы и статистика, 1985. – 356 с.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Кэйн Д. Этические и правовые основы медицинской помощи // Гинекология по Эмилию 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:

УДК 616-006.34.04-053.2:615.277.3

Стрижевская А.М., Головня Е.Г., Лебедева А.В., Кулешова И.С., Дзампаев А.З., Байкова В.Н.

## ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ МОНИТОРИНГ И БИОКИНЕТИКА МЕТОТРЕКСАТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЕГО В ВЫСОКИХ ДОЗАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОСАРКОМЫ У ДЕТЕЙ

<sup>1</sup>Экспресс-лаборатория ЦКЛО НИИ КО

<sup>2</sup>НИИ ДОГ ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н.Блохина», Москва

### Контактная информация:

Стрижевская Александра Михайловна, научный сотрудник экспресс-лаборатории ЦКЛО НИИ КО

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

### Резюме

В детской онкологии высокие дозы метотрексата (ВД Мtx) используют для лечения ОС, острого лимфобластного лейкоза и ряда других опухолей. В связи с высокой интра- и экстраиндивидуальной изменчивостью фармакокинетики Мtx необходимо проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. Самым опасным явлением при терапии ВД Мtx являются т.н. «отсроченная экскреция Мtx», «замедленное выведение Мtx». Их развитие многофакторное и непредсказуемое. В исследование вошли данные о 246 детях с остеосаркомой, получавших ВД Мtx. **Целью работы** стал анализ фармакокинетики ВД Мtx при остеосаркоме у детей, выявление ее особенностей, их количественный анализ, а также выявление биохимических особенностей, характеризующих различные варианты выведения Мtx организма методом биокинетики. Выявлено два типа фармакокинетики Мtx – нормального и замедленного выведения (три подгруппы замедленного выведения).

**Ключевые слова:** дети, онкология, терапевтический лекарственный мониторинг, биокинетика.

Strizhevskaya A.M., Golovnya E.G., Lebedeva A.V., Kuleshova I.S., Dzampaev A.Z., Baykova V.N.

## THERAPEUTIC MEDICINAL MONITORING AND BIOKINETICS OF METHOREXATE ADMINISTRATION IN HIGH DOSES FOR OSTEOSARCOMA TREATMENT IN CHILDREN PATIENTS

### Summary

High doses of methotrexate (HD Mtx) are used for treatment of the osteosarcoma (OS), acute lymphoblastic leukemia and other tumors in children oncology. Monitoring of Mtx concentration in the blood serum is needed due to high intra- and extraindividual variability of Mtx pharmacokinetics. The most dangerous phenomena of the HD Mtx therapy are “delayed excretion of Mtx” and “retarded excretion of Mtx”. Phenomena development is multifactorial and unpredictable. The study included data on 246 children patients with osteosarcoma who received HD Mtx. The aim of the study was to analyse the pharmacokinetics of HD Mtx in children with osteosarcoma, detection of its peculiarities, quantitative analysis of peculiarities, detection of biochemical peculiarities that characterize different options of Mtx excretion by the biokinetics method. 2 types of Mtx pharmacokinetics were revealed – normal and delayed, and 3 subtypes within the delayed group were additionally defined.

**Key words:** children, high doses of methotrexate, oncology, therapeutic medicinal monitoring, biokinetics.

### Введение

В современной онкологии индивидуализация терапии стала необходимым условием качественного лечения больного и гарантией реализации принципа “*no nocere* – не навреди”. У пациентов с онкологическими заболеваниями развитие патологического процесса может приводить к развитию непредсказуемых побочных эффектов лекарственных взаимодействий. Более того, многие противоопухолевые препараты обладают нелинейной фармакокинетикой. Без поддержания необходимой для получения эффекта дозы и контроля за возможностью развития передозировки невозможно проведение множества протоколов. Действенным инструментом реализации такой персонализированной лекарственной терапии является терапевтический лекарственный мониторинг [16].

Терапевтический лекарственный мониторинг – определение концентрации препарата согласно заранее описанному протоколу, основанному на токсикокинетических параметрах ЛП [1; 2].

ТЛМ позволяет проводить определение правильного режима применения и дозировки лекарства; выявление наиболее эффективной концентрации ЛП для достижения успешного лечения; предупреждение развития токсических эффектов; контроль происходящих изменений в каждый период лечения с возможностью менять дозировку препаратов в зависимости от состояния пациентов; изучение взаимозависимости различных факторов при назначенной терапии [1].

ТЛМ основан на определении концентрации ЛП, его метаболитов или других биологически активных веществ в плазме крови или других тканях

организма в различные промежутки времени после введения в организм в целях установления соответствия ее терапевтическому диапазону и выработки рекомендаций по коррекции режима дозирования [2]. Дети, страдающие злокачественными опухолями, особенно нуждаются в ТЛМ. Существует множество факторов, определяющих возрастные особенности фармакокинетики, что требует корректировки режима дозирования с учетом возрастных особенностей организма. Применение ВД Мtx (более 1г/м<sup>2</sup>) стало возможным после того, как был создан режим применения препарата, получивший название «Высокодозная терапия Мtx под защитой (rescue) лейковорина». Однозначного перевода слова rescue в качестве медицинского термина в русском языке нет. Дословно этот термин означает спасение, т.е. преодоление токсичности посредством введения антидота Мtx – лейковорина [12]. При таком режиме лечения обязательно применение ТЛМ. В связи с высокой интра- и экстраиндивидуальной изменчивостью фармакокинетики Мtx необходимо проводить мониторинг его концентрации в сыворотке крови. ТЛМ Мtx необходим в первую очередь для расчета точной дозы лейковорина, назначаемого внутривенно струйно каждые 6 часов. В детской онкологии ВД Мtx используются для лечения ОС, ОЛЛ и ряда других опухолей. Функция ВД Мtx обеспечивается за счет изменения механизма проникновения в клетку Мtx путем многократного увеличения концентрации – в 100 раз выше максимальной разовой дозы препарата. При этом усиливается не только его терапевтический, но и токсический эффект [5; 9]. Самым опасным явлением при терапии ВД Мtx является т.н. «отсроченная экскреция Мtx», «замедленное выведение Мtx». Развитие этой патологии многофакторное и непредсказуемое [4]. Точно установлено, что причинами развития тяжелых форм нарушений элиминации Мtx являются: отеки – экстра- и интрастициальные [12], применение несовместимых лекарственных препаратов [6-7; 25], генетические особенности пациента [15; 19; 21], сопутствующие заболевания [8], неадекватный режим введения [24]. Они развиваются скоротечно, иногда в первые 24 часа протекают бессимптомно, и характеризуются развитием острой почечной недостаточности. Как у взрослых, так и у детей для спасения пациента требовалось использование экстренных мер – гемодиализ, гемофильтрация, применения антидота самого Мtx – карбоксипептидазы G2 (фермента, непосредственно разрушающего Мtx) [4]. При замедленном выведении Мtx и проявлениях его токсичности (тошнота, рвота, задержка мочи, гиперемия кожи и слизистых, головные боли, расстройства со стороны ЦНС, нарушение выведения Мtx, повышение уровня трансаминаз, билирубина, мочевины, креатинина на 50% и более по сравнению с исходными значениями) дозу лейковорина повышают и проводят форсированный алкалический диурез до 4,5л/м<sup>2</sup> [1]. В данной работе мы, имея большой фактический материал, поставили перед собой задачу проанализировать фармакокинетику ВД Мtx при остео-

саркоме у детей, выявить ее особенности, установить, однотипно ли протекают нарушения выведения Мtx, провести их количественный анализ, а также провести оценку изменений биохимических показателей с использованием методов биокинетики.

### Материалы и методы

В настоящую исследовательскую работу были включены данные о 246 детях в возрасте от 5 до 16 лет с ОС (средний возраст 12,2 лет), которые находились на лечении в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» с 2006 по 2013 гг. Они получали лечение согласно протоколу комплексной химиотерапии ОС «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ. Соотношение пациентов по полу 1,03 : 1 (М 125, Д 121). Всего проведено 1137 курсов ВД Мtx, проведено 1–8 курсов ВД Мtx, в дозах 8 или 12 г/м<sup>2</sup>, вводимых за 4 часа инфузии на фоне щелочной прегидратации. Лейковорин назначали в/в, через каждые 6 часов, начиная с 24 часа от начала инфузии Мtx. При замедленном выведении Мtx лейковорин рассчитывали по формуле:

лейковорин (мг) = [Мtx] × Вес пациента (кг).

Кровь из вены забирали на 0; 4; 24; 42; 48; 72 и далее до полного выведения Мtx, в вакуумные пробирки марки Sarstedt, тип «monovette®» объемом 7,5 мл. Кровь центрифугировали в течение 10 мин при угловой скорости 3000 оборотов/мин на центрифуге Elmi CM 6M. ТЛМ Мtx проводили методом ФПИА на анализаторе TdxFlx («Abbott», США). В случаях осложненного выведения Мtx кровь забиралась чаще. Рассчитаны фармакокинетические показатели Мtx: площадь под фармакокинетической кривой (<sup>Mtx</sup>AUC), клиренс метотрексата (Cl<sub>Mtx</sub>), период полувыведения (t<sub>1/2</sub>) и общее время выведения (T<sub>total</sub>). Определение биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ЛДГ, общий билирубин, ЩФ, ГГТ) проводили на автоматическом анализаторе Pentra 400 («Horiba ABX», Франция) с помощью реагентов Pentra. Для статистической обработки результатов исследования использовались процедуры математической статистики, реализованные в программе SPSS 11.0 for Windows, Origin 6.1, MSExcel 2007. Расчет фармакокинетических параметров (площадь под кривой, клиренс Мtx) проводили с помощью программы MedCalc 11.6.10. Определение биокинетических параметров восстановления показателей гепатотоксичности осуществляли в программе «Origin 40».

### Результаты и обсуждение

Метотрексат относится к группе антиметаболитов – антагонистов фолиевой кислоты [13]. В дозах менее 20 мг/м<sup>2</sup> быстро всасывается с помощью транспортной системы, с максимальной концентрацией 0,3-2,2 ммоль/л, и периодом полувыведения 4-6 часов, основная часть выведения приходится на почечную экскрецию. Высокие дозы Мtx, более 1,0 г/м<sup>2</sup>, применяемые под защитой лейковорина, позволяют обойти возникающую резистент-

ность к лечению. Как для низких, так и для высоких доз Мtx характерна высокая вариабельность фармакокинетики. При терапии больных ОС ВД Мtx (8; 12 г/м<sup>2</sup>) происходит изменение фармакокинетических и фармакодинамических показателей [15]. Полученные результаты представлены в табл. 1. Как следует из таблицы, нами было выявлено два типа фармакокинетики Мtx – нормальное и замедленное выведение, различия между группами статистически достоверны.

В качестве нормального выведения были приняты следующие концентрации на ключевых часах ТЛМ Мtx: на 4 час – менее 1800 мкмоль/л; на

24 час – менее 10 мкмоль/л; на 42 час – менее 1,0 мкмоль/л; на 48 час – менее 0,25 мкмоль/л; на 72 час – менее 0,07 мкмоль/л; на 96 час – менее 0,02 мкмоль/л, что согласуется с данными литературы.

Общее время выведения Мtx составило 96±24 ч. Период полувыведения (t<sub>1/2</sub>) – 7,7±0,7 ч. Площадь под фармакокинетической кривой Мtx (<sup>Mtx</sup>AUC) – 11791±500 мкмоль/л×ч. <sup>Mtx</sup>AUC характеризует общее количество воздействовавшего на организм препарата и время контакта с ним. Клиренс Мtx (CL<sub>mtx</sub>) – скорость очищения организма от препарата, при нормальном выведении составил 3,7±1,3 л×ч<sup>-1</sup>.

Таблица 1

Фармакокинетические характеристики Мtx при применении его в ВД для лечения ОС

Параметр	размерность	Нормальное выведение	Замедленное выведение
Доза	г/м <sup>2</sup>	8; 12	8; 12
Площадь поверхности тела	м <sup>2</sup>	1,58±0,21	1,57±0,22
Общая средняя доза	г	18,96±5,2	19,96±6,2
Концентрация метотексата в крови	4 час	мкмоль/л	1109±283*
	24 час	мкмоль/л	4,67±0,95*
	42 час	мкмоль/л	0,38±0,16*
	48 час	мкмоль/л	0,23±0,04*
	72 час	мкмоль/л	0,07±0,03*
	96 час	мкмоль/л	0,03±0,01*
Общее время выведения T <sub>total</sub>	ч	96±24*	208±120*
Площадь под кривой ( <sup>Mtx</sup> AUC)	мкмоль/л×ч	11791±500	16611±10231
Клиренс Мtx (CL <sub>mtx</sub> )	л×ч <sup>-1</sup>	3,7±1,3	2,5±1,5
Период полувыведения (t <sub>1/2</sub> )	ч	7,7±0,7*	11,5±10,7*

\* – статистическая достоверность между группами (P<0,05)

Таблица 2

Значения площади под кривой на разных курсах ВД Мtx

Площадь под кривой	Номер курса ТЛМ ВД метотексата							
	1	2	3	4	5	6	7	8
12891 ±523	11692 ±610	12781 ±534	11989 ±470	12678 ±497	11639 ±617	11595 ±568	11789 ±612	
P<0,05 с 1-м курсом	-	0,0027	0,0031	0,0430	0,0045	0,0250	0,0067	0,0061

Нормальное выведение Мtx характеризуется тем, что после достижения максимальной концентрации на 4 час подчиняется экспоненциальной зависимости и может быть описано уравнением вида:

$$C=C_{\max}e^{-kt}$$

C<sub>max</sub> – максимальная концентрация вещества,  
k – константа элиминации вещества,  
t – время от начала введения).

Для наглядности (см. рис.1А и 1Б) и удобства воспроизведения от максимальных концентраций до минимальных ось ординат на графиках представлена в виде логарифмической шкалы (рис. 1Б). Нормальная фармакокинетика наблюдалась при 1050 курсах ВД Мtx.

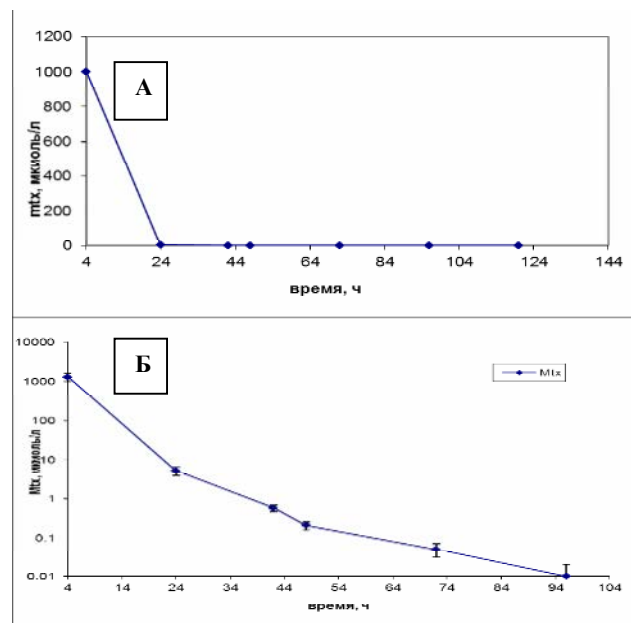


Рис. 1. Кривые нормального выведения Мtx:

А – нормальное выведение Мtx на одном курсе;  
Б – нормальное выведение Мtx (логарифмическая кривая).



Пациентам было проведено 1–8 курсов ВД Мtx. Наблюдалось некоторое понижение концентрации Мtx в группах на ключевых часах от курса к курсу, но статистически достоверная разница была выявлена только между 1 и 8 курсами ВД Мtx. Статистически достоверной разницы не выявлено при применении Мtx в дозах 8 г/м<sup>2</sup> и 12 г/м<sup>2</sup>. В табл. 3 указаны значения площади под фармакокинетической кривой выведения Мtx (<sup>Mtx</sup>AUC) на 8 курсах ВД Мtx. Статистически достоверной разницы между курсами отмечено не было, но наблюдались статистически достоверные различия всех курсов с 1-м курсом (см. табл. 2).

Вторую группу пациентов представляли пациенты с замедленным выведением Мtx (табл. 1), где было отмечено статистически значимое повышение концентрации Мtx в среднем на каждом из определяемых часов, увеличение T<sub>total</sub> (до 360 ч), периода полувыведения и <sup>Mtx</sup>AUC, а также снижение CL<sub>mtx</sub>. Замедленное выведение выявлено при 87 курсах ВД Мtx, что составило 7,6% от всех исследуемых курсов ВД Мtx. По всем измеряемым параметрам: концентрации выведения Мtx по часам выведения, T<sub>total</sub>, <sup>Mtx</sup>AUC, CL<sub>mtx</sub>, t<sub>1/2</sub>, – получены статистически достоверные различия между нормальным и замедленным выведением Мtx. Как следует из табл. 1, при замедленном выведении Мtx получен большой количественный разброс показателей. Учитывая разнонаправленный характер нарушений выведения Мtx, возникла необходимость их систематизации и все пациенты с измененной, замедленной фармакокинетикой препарата были условно разделены на 3 подгруппы, в которых были посчитаны вышеназванные фармакокинетические показатели. Данные представлены в табл. 3. В 1 подгруппу отнесены задержки выведения Мtx у пациентов, описываемые в литературе словом «жесткие», острые. Они характеризуются быстро нарастающей концентрацией Мtx, начиная с 4 часа инфузии.

Общее время выведения составляло в среднем 360 ч, t<sub>1/2</sub> 23,0±7,1 ч, CL<sub>mtx</sub> 1,2±0,4 л\*ч<sup>-1</sup>, <sup>Mtx</sup>AUC 27231±6214 мкмоль/л<sup>-1</sup>\*ч<sup>-1</sup>. За время наблюдения было 4 подобных случая – 0,35% от общего числа курсов: в 2 из них для спасения пациента потребовалось применение гемофильтрации. Данный вид замедленного выведения может быть связан с генетическими особенностями организма. Происходят коренные изменения в фармакокинетике Мtx – она перестает подчиняться уравнению первого порядка; характерны резкие увеличения концентрации Мtx, затем – фактически отсутствие выведения Мtx в течение длительного времени, что графически выражается как возникновение дополнительных пиков и плато. Два примера изменения концентрации Мtx при таком типе выведения представлены на рис. 2.

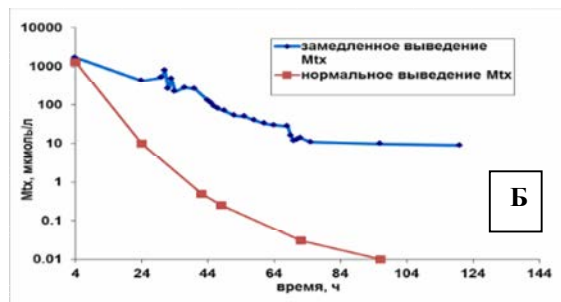
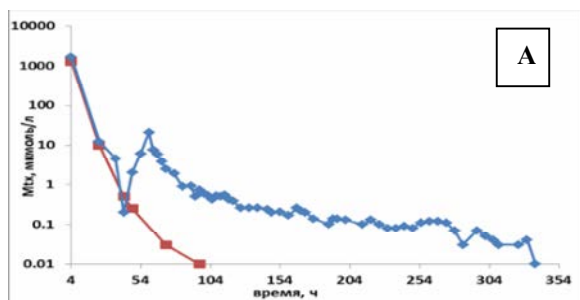


Рис. 2. Кривые выведения Мtx:

А – у пациента М.Е., осложненное отеком инфекционного генеза.

Б – у пациента А.В., нарушение обмена Мtx, лечение с применением гемофильтрации.

Во 2 подгруппу замедленного выведения Мtx отнесены курсы ВД Мtx, где на всех ключевых часах значение концентрации Мtx статистически значимо выше, чем для группы нормы (p=0,035), однако фармакокинетическая кривая выведения Мtx соответствует экспоненте. Общее время выведения Мtx увеличено до 240±24 ч, т.е на 96±24 ч больше нормального выведения (см. рис. 3А), t<sub>1/2</sub> 10,8±2,7 ч, <sup>Mtx</sup>AUC 15695±275 мкмоль/л<sup>-1</sup>\*ч<sup>-1</sup>, CL<sub>mtx</sub> 2,5±0,2 л\*ч<sup>-1</sup>. В их число вошли 23 курса ВД Мtx, всего 2% от общего числа курсов. Для этих пациентов характерно развитие тяжелой гепатотоксичности; но не острой почечной токсичности и не требует гемодиализа. Чаще всего данный тип нарушений развивался у одних и тех же пациентов на 2 и 3 курсах терапии (p=0,08). Развитие данной ситуации не является показанием к отмене дальнейшей терапии, однако она должна проводиться с большой осторожностью. Требуется установление причин развития нарушения выведения Мtx (воспаление, отеки, инфекции и т.п.)

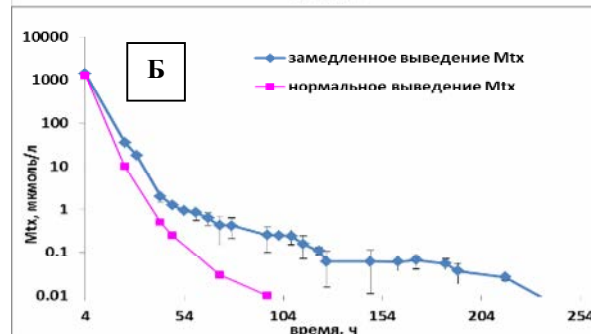
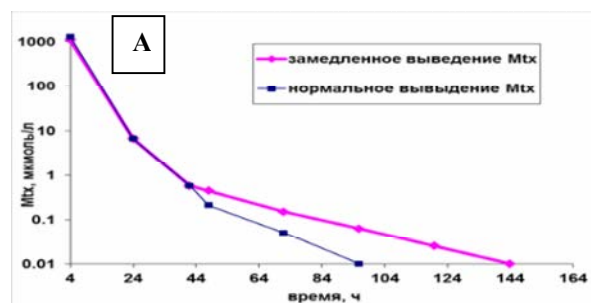


Рис. 3. Кривые замедленного выведения Мtx

А – Кривые выведения Мtx у пациентов с увеличенным временем и концентрацией на ключевых часах (подгруппа 2).

Б – Кривая выведения Мtx для пациента, отнесенного к 3 подгруппе.

К 3 подгруппе замедленного выведения Mtx (табл. 4) отнесены пациенты, у которых наблюдались повышения концентрации Mtx на какой-то из часов ТЛМ относительно стандартных для мониторинга значений. Таких прошло 60 курсов, что составляет 5,2% от всех изученных курсов ВД Mtx. Для них характерна следующая картина – на какой-то из часов ТЛМ концентрация Mtx укладывается в принятые в протоколе значения, в то время, как все остальные выше ( $p=0,22$ ) (см. рис. 4Б).

Время выведения также увеличено –  $144 \pm 24$  ч,  $t_{1/2}$   $9,6 \pm 2,1$  ч,  $MtxAUC$   $13908 \pm 311$  мкмоль/л·ч,  $Cl_{Mtx}$   $3,0 \pm 0,2$  л·ч<sup>-1</sup>.

Причиной данных нарушений выведения Mtx могут быть некоторые отклонения проведения гидратации и защелачивания мочи, что несет значительную опасность для почечной функции. Между всеми подгруппами относительно нормального выведения Mtx, а также относительно друг друга определена статистически достоверная разница.

Рассчитанные значения  $MtxAUC$  характеризуют как степень фармакологического эффекта, так и степень токсичности, возрастающие пропорционально друг другу. У 1 подгруппы замедленного выведения  $MtxAUC$  возрастает в 2-4 раза относительно нормального выведения, в 1,5 раза – во второй подгруппе задержек, и в 1,2 – в третьей, что **говорит: даже самое незначительное нарушение выведения Mtx оказывает токсический эффект.**

Полученные значения  $MtxAUC$  позволили рассчитать клиренс Mtx ( $Cl_{Mtx}$ ). В 3 подгруппе  $Cl_{Mtx}$  снижен в 1,2 раза, во 2 – в 1,5 раз, а в 1 – в 3 раза, однако следует учитывать, что для лечения пациентов 1 подгруппы применялась гемофильтрация, а значит,  $Cl_{Mtx}$  был бы еще ниже. С помощью  $Cl_{Mtx}$  можно вычислить  $t_{1/2}$ , характеризующий время, за которое концентрация вещества в плазме должна снизиться вдвое. Чем ниже  $Cl_{Mtx}$ , тем сильнее увеличивается  $t_{1/2}$  – в 3; 1,5 и 1,2 раза относительно нормы для 1; 2; 3 подгрупп соответственно. 75% случаев замедленного выведения Mtx возникали у девочек. Биокинетическая характеристика показателей гепатотоксичности.

Проведение мониторинга биохимических показателей позволило выявить следующие особенности. На рис. 7А представлена кривая изменения активности АЛТ при нормальном и замедленном выведении Mtx (группа 1) к 24 часу от начала ВД Mtx наблюдалось увеличение активности АЛТ до 500 Ед/л. С этого момента активность АЛТ снижалась, к 96 часу значения достигли в среднем  $210,1 \pm 105,4$  Ед/л, то есть полностью восстанавливались не во всех случаях. Аналогично развивалось изменение активности АСТ и ЛДГ. У пациентов с замедленным выведением Mtx к 24 ч уровень АЛТ достигал в среднем 1581 Ед/л, то есть превышал норму в десятки раз. Даже к моменту полного выведения Mtx уровень ферментов оставался в 2,5–7,5 раз выше нормы и достигал ее в среднем к 12-13 суткам. Аналогичная ситуация складывалась и для АСТ и ЛДГ. Гепатотоксичность в данном случае зависит от концентрации ЛП в плазме и времени его

экспозиции. На рис. 7Б представлены данные анализа значений средних показателей уровня АЛТ, АСТ, ЛДГ в зависимости от порядкового номера курса терапии и суток относительно введения препарата. Полученные результаты свидетельствуют, что степень изменения активности фермента после введения Mtx при увеличении номера курса уменьшается.

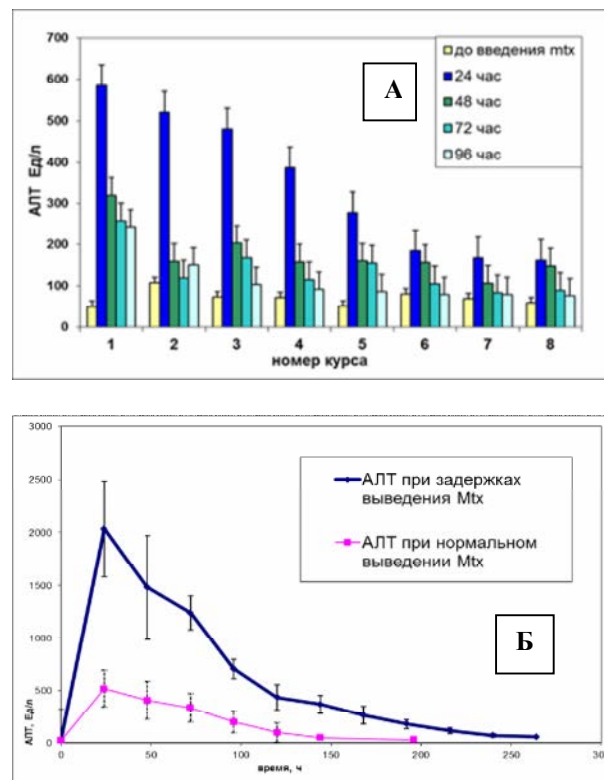


Рис. 7.

А – Изменение активности АЛТ при нормальном и при замедленном выведении метотрексата.  
Б – Изменение активности АЛТ по средним значениям концентрации в зависимости от курса ВД Mtx.

Для оценки, как степени повреждения, так и скорости восстановления печени может применяться биокинетический подход.

Он позволяет вычислять кинетические характеристики: константы скоростей ( $k$ ), периоды полувосстановления ( $t_{1/2}$ ), максимальные концентрации ( $C_0$ ) биохимических показателей крови. Они дают возможность оценить скорость и время полного восстановления их до нормальной концентрации.

Организм при этом рассматривается как однокammerная модель. Активность АЛТ, АСТ, ЛДГ изменялась, подчиняясь экспоненциальному закону,  $C=C_0e^{-k_{el} \cdot t}$ . Далее, используя метод линеаризации, то есть приведения к натуральному логарифму, было получено уравнение вида:

$$\ln C = \ln C_0 - k_{el} \cdot t, \text{ где}$$

$C_0$  – начальная концентрация вещества (максимальная концентрация),

$C$  – концентрация вещества в данный момент времени,

$k_{el}$  – константа элиминации (скорости).

Полученные результаты представлены в табл. 3. Данные свидетельствуют о том, что при нормальном выведении Мtx величина  $t_{1/2}$  увеличивалась в ряду с АСТ>АЛТ>ЛДГ. Константа скоро-

сти падала в ряду АСТ<АЛТ<ЛДГ – выявлено, что быстрее всего до нормальных значений восстанавливалась активность АСТ.

Таблица 3

Кинетические характеристики показателей состояния печени после введения Мtx

Показа-тель	Кинетические параметры					
	Константа скорости (k, сут <sup>-1</sup> )		Период полувосста-новления ( $t_{1/2}$ , сут)		Максимальная концентрация (C <sub>0</sub> )	
	нормально	замедленно	нормально	замедленно	нормально	замедленно
АЛТ	0,31±0,05*	4,89±0,05*	2,20*	0,147*	240,3±50,6*	1286±100*
АСТ	0,50±0,04*	4,22±0,05*	1,58*	0,164*	285,2±47,6*	926±150*
ЛДГ	0,25±0,05*	9,62±0,04*	3,15*	0,694*	721,6±93,5*	2320±311*

\*- статистически достоверные различия (p<0,05)

Вычисленные максимальные концентрации ферментов (C<sub>0</sub>) позволяют предполагать, каких значений при нормальном выведении Мtx они могут достигать на 24 час терапии.

Значения активности АЛТ, АСТ, ЛДГ выше указанных в табл. 8 могут являться предметом врачебной настороженности.

При вычислении биокинетических параметров с 1 по 8 курсы ВД Мtx было выявлено, что константа скорости (k) для АЛТ растет с ростом номера курса ВД Мtx - на 0,1 сут<sup>-1</sup> в среднем, достигая значения до 0,40±0,1 сут<sup>-1</sup>. Для ЛДГ значения k колеблются в интервале 0,25±0,05 сут<sup>-1</sup>, снижаясь с ростом номера курса. Для АСТ не было обнаружено зависимости k от курса терапии.

В случаях замедленного выведения Мtx (группа 2) были выявлены следующие особенности, данные представлены в табл. 3. Значение k было больше нормального в 12,5 раз для АЛТ, в 10 раз для АСТ и в 60 раз для ЛДГ, падало в ряду ЛДГ<АСТ<АЛТ, т.е. при замедленном выведении Мtx быстрее восстанавливалась ЛДГ. При этом значения  $t_{1/2}$  биохимических показателей значительно сокращались – в 12 раз для АЛТ, 11 для АСТ и 6,8 раз для ЛДГ.

C<sub>0</sub> была для АЛТ в 5,3 раза больше нормы, в 3,3 и 3,2 для АСТ и ЛДГ соответственно. Сокращение  $t_{1/2}$  в данном случае обусловлено увеличением k – величины взаимосвязаны формулой  $t_{1/2} = 0,693/k$ . Огромное значение C<sub>0</sub> указывает на тот факт, что даже без возникновения острой задержки с нарушением фармакокинетической кривой Мtx, процесс восстановления гепатоцитов нарушается и риск повреждения печени и невозможности перейти к следующему курсу лечения значительно увеличивается.

### Заключение

Фармакокинетические и фармакодинамические эффекты находятся в тесной взаимосвязи, и оценка этой взаимозависимости требуют серьезного теоретического анализа и экспериментального исследования. Терапия ВД Мtx является с биохимической и фармакокинетической точки зрения токсическим процессом. Рассмотрение ее с этой позиции может пролить свет на многие еще не решенные проблемы, несмотря на активное внедрение этого вида терапии в практику, и обеспечить лучшее проведение лечения, и, в итоге, лучшую выживаемость пациентов.

### Литература

1. *Копосов П.В., Ковалев В.И., Ковалев Д.В.* Профилактика и лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей у детей: современные подходы. Руководство для врачей. – М.: ООО «Клевер Принт», 2002. – С. 73–8.
2. *Bacci G., Ferrari S., Longhi A. et al.* Delayed methotrexate clearance in osteosarcoma patients treated with multiagent regimens of neoadjuvant chemotherapy – *Oncol. Rep.* – 2003. – Vol. 10, N 4. – P. 851–7.
3. *Buchen S., Ngampolo D., Melton R.G. et al.* Carboxypeptidase G2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure// *Br. J. Cancer* – 2005. – Vol. 92 – p. 480–7.
4. *Crews K.R., Liu T., Rodriguez-Galindo C. et al.* High-dose methotrexate pharmacokinetics and outcome of children and young adults with osteosarcoma // *Cancer.* – 2004. – Vol. 100, №8. – P. 1724–33.
5. *Dalle J.H., Auvrignon A., Vassal G. et al.* Interaction between methotrexate and ciprofloxacin// *J Pediatr Hematol Oncol.* – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 321-2.
6. *Dalle J.H., Auvrignon A., Vassal G. et al.* Methotrexate-ciprofloxacin interaction: report of two cases of severe intoxication// *Arch Pediatr.* – 2001 – Vol. 8, №10. – P. 1078-81.
7. *Distel L., Neubauer S., Varon R. et al.* Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome – *Med. Pediatr. Oncol.* – 2003. – Vol. 41, №1. – P. 44-8.
8. *Holmboe L. et al.* High dose methotrexate chemotherapy: pharmacokinetics, folate and toxicity in osteosarcoma patients // *British Journal of Clinical.* – Vol.73, N.1 –p. 106–14.

9. *Jaffe N., Gorlick R.* High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease—Time for Final Acceptance – *J. of Clin. Onc.* – 2008. – Vol. 28. – N. 27. – p. 4365–6.
10. *Kang Min Lee et al.* Two Pediatric Osteosarcoma Cases with Delayed Methotrexate Excretion: Its Clinical Course and Management – *Cancer Res. Treat.* – 2011 – Vol.43, N1 – p. 67–70.
11. *Koomdee N., Hongeng S., Apibal S. et al.* Association between polymorphisms of dihydrofolate reductase and gamma glutamyl hydrolase genes and toxicity of high dose methotrexate in children with acute lymphoblastic leukemia – *Asian Pac. J. Cancer Prev.*-2012. – Vol.13 – N.7 – 3461–4.
12. *Lennard L.* Therapeutic drug monitoring of antimetabolic cytotoxic drugs // *Brit. J. Clin. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 47, №2. – P. 131–43.
13. *Levêque D. et al.* Pharmacokinetic drug–drug interactions with methotrexate in oncology// *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2011. – Vol.4, №6. – p. 743–50.
14. *Lingg R.M., Hempel G., Rots M.G. et al.* Effects and interaction of 7-hydroxy methotrexate and methotrexate in leukaemic cells ex vivo measured by the thymidylate synthase inhibition assay. - 2003. – Vol. 65 - P. 345–378.
15. *Mittal R., Mottl H, Nemeč J.* Acute transient cerebral toxicity associated with administration of high-dose methotrexate – *Med. Princ. Pract.* – 2005. – Vol. 14, № 3. – P. 202–4.
16. *Müller J., Kralovánszky J., Adleff V. et al.* Toxic encephalopathy and delayed MTX clearance after high-dose methotrexate therapy in a child homozygous for the MTHFR C677T polymorphism// *Anticancer Res.* – 2008. – Vol.28 – N.5B –P. 3051–4.
17. *Saland J.M, Leavey P.J, Bash R.O. et al.* Effective removal of methotrexate by high-flux hemodialysis – *Pediatr. Nephrol.* – 2002 – Vol.17, №10. – P. 825–9.
18. *Santucci R., Levêque D., Lescoute A., Kemmel V., Herbrecht R.* Delayed elimination of methotrexate associated with co-administration of proton pump inhibitors – *Anticancer Res.* –2010 – vol. 30 – p. 3807–10.
19. *Zarychanski R., Włodarczyk K., Ariano R., Bow E.* Pharmacokinetic interaction between methotrexate and piperacillin/tazobactam resulting in prolonged toxic concentrations of methotrexate – *J. Antimicrob. Chemother.* – 2006. – Vol. 58 – p. 228–30.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Адрес редакции:**

**115478, РФ, Москва, Каширское шоссе, д. 24,**

**редакция журнала «Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина».**

**Телефон редакции: +7-499-324-5537. E-mail: [vestnikronc@mail.ru](mailto:vestnikronc@mail.ru)**

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 616-006.031.14-053.37

Казанцев А.П.<sup>1</sup>, Хиожников А.В.<sup>1</sup>, Керимов П.А.<sup>1</sup>, Рубанский М.А.<sup>1</sup>, Рубанская М.В.<sup>1</sup>, Капкова О.А.<sup>1</sup>, Рыбакова Д.В.<sup>1</sup>, Нечушкина И.В.<sup>1</sup>, Бойченко Е.И.<sup>1</sup>, Романцова О.М.<sup>1</sup>

### I. СИНХРОННЫЕ ПЕРВИЧНО МНОЖЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ У РЕБЕНКА 3 ЛЕТ

ФГБНУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина», Москва

#### Контактная информация:

Казанцев А.П., хирургическое отделение №2 (опухолей торако-абдоминальной локализации) НИИ ДОГ

Адрес: 115478 Москва, Каширское шоссе, д. 24

e-mail:

#### Резюме

В НИИ ДОГ поступил мальчик 3 лет с опухолевыми узлами в мягких тканях передней грудной стенки и малом тазу неоргано. В ходе комплексного обследования, включающего современные методы лучевой диагностики и морфологические методы исследования, был установлен диагноз: Синхронные первично множественные опухоли.

- 1) Миксофибросаркома мягких тканей передней грудной стенки. I стадия. T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.
- 2) Внеорганный нейробластома малого таза. Стадия I по INSS.

Пациенту было проведено хирургическое лечение в радикальном объеме. Согласно протоколам лечения были выполнены необходимые дополнительные исследования и установлены группы риска по каждой из выявленных опухолей. По каждой из опухолей пациент был определен в группу низкого риска, дальнейшее специальное лечение пациенту было не показано.

Результаты: по окончании послеоперационного периода ребенок был выписан на динамический контроль. На настоящий момент ребенок жив без признаков рецидива и прогрессирования заболевания.

Выводы: крайне важна первичная морфологическая верификация диагноза для определения тактики лечения. Современные подходы к стратификации групп риска при онкологических заболеваниях позволяют добиться высоких результатов лечения без неоправданной интенсификации лечения.

**Ключевые слова:** Первично множественные опухоли, нейробластома, миксофибросаркома.

A. Kazantsev<sup>1</sup>, A. Hizhnikov<sup>1</sup>, P. Kerimov<sup>1</sup>, M. Rubansky<sup>1</sup>, M. Rubanskay<sup>1</sup>, O. Kapkova<sup>1</sup>, D. Rybakova<sup>1</sup>, I. Nechushkina<sup>1</sup>, E. Boitchenko<sup>1</sup>, O. Romantsova<sup>1</sup>.

### I. MULTIPLE SYNCHRONOUS PRIMARY TUMORS IN CHILD 3 YEARS OLD

N.N. Blokhin CRC, Moscow

#### Summary

Clinical case: boy 3 years old enrolled in the Institute of Pediatric Oncology and Hematology. He had carried out a comprehensive examination, including modern methods of radiological diagnostics and morphological studies. A diagnosis: multiple synchronous primary tumor

- 1) Miksofibrosarkoma soft tissue anterior chest wall. I stage. T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>.
- 2) Neuroblastoma pelvis. INSS 1 stage.

We performed a radical surgical treatment. According to the protocols of treatment, we have carried out the necessary additional studies. Identified risk group for each of the tumors. Each of the tumors was identified as low risk. Patient did not need special treatment.

Results: After the end of the postoperative period, the child is under dynamic control. At present, the patient is alive without evidence of recurrence or disease progression.

Conclusions: The morphological verification of diagnosis at the initial stage of treatment is important in determining treatment strategy for patients. Current approaches to the definition of risk for cancer can achieve good results without undue intensification of treatment.

**Key words:** multiple primary tumors, neuroblastoma, mixofibrosarkoma.

#### Введение

Первыми сведениями о первично множественных опухолей принято считать, случай, описан-

ный Авиценной – двустороннее поражение молочных желез. ПМЗО – независимо возникшие и развившиеся у одного больного два или более новообразования. При этом пораженными могут быть как

отдельные органы различных систем, так и парные (молочные железы, почки и т.д.), либо мультицентрически один из органов [1; 2]. Наиболее часто встречается сочетание 2 ПМО. Случаи 3 ПМО встречаются в 5-8% наблюдений. Наличие у одного больного четырех, пяти, шести и более опухолей встречается крайне редко [3–5]. Рассматривая особенности проявления ПМО, Бильрот [6] в 1869 году, впервые сформулировал критерии, характеризующие первично-множественные опухоли:

1. Опухоли должны располагаться в различных органах;
2. Опухоли должны иметь различную морфологическую структуру;
3. Каждая из опухолей может давать собственные метастазы.

Эта статья посвящена случаю из практики: у ребенка в 3-летнем возрасте выявлены миксофибросаркома мягких тканей передней грудной стенки и внеорганный нейробластома малого таза. В литературе ранее не встречалось такого сочетания ПМО.

Нейробластома является эмбриональной опухолью симпатической нервной системы, возникающей в процессе внутриутробного или раннего постнатального периода жизни из нервного гребня. Это наиболее распространенная солидная опухоль экстракраниальной локализации у детей. Общая заболеваемость нейробластомой по данным НИИ ДОГ составляет 1 случай на 1 000 000. Нейробластома составляет примерно 7% от всех злокачественных опухолей у детей. Однако клинически нейробластома — чрезвычайно гетерогенная опухоль: она может спонтанно регрессировать или «созреть» без терапии, или проявить агрессивный фенотип, устойчивый к современной интенсивной мультимодальной терапии.

Выявлено множество факторов, ответственных за эту разнородность. Биологические и молекулярные особенности нейробластомы играют большую роль в прогнозе и выборе тактики лечения.

Миксофибросаркома является одной из наиболее распространенных форм сарком мягких тканей у пожилых людей. Первично была известна как злокачественная фиброзная гистиоцитома [7]. По принятым в настоящее время классификациям миксофибросаркомы относят к фибробластическим и миофибробластическим опухолям среди сарком мягких тканей. Тактика лечения пациента зависит от степени злокачественности опухоли [8]. Наиболее актуальной системой определения степени злокачественности в настоящее время считается система FNCLCC, которая основана на расчете трех основных параметров: дифференцировка опухоли, количество митозов, количество некротизированных опухолевых клеток [ibidem]. Выживаемость у детей с миксофибросаркомой по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина составляет 65-70%.

#### Описание наблюдения

В хирургическое отделение №2 НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» для уточнения диагноза был направлен пациент Е. 3 лет.

Из анамнеза: ребенок получал лечение в стационаре по месту жительства по поводу ОРВИ,

где в ходе обследования было выполнено УЗИ брюшной полости и забрюшинного пространства и заподозрено новообразование в полости малого таза.

Для уточнения диагноза и определения тактики лечения направлен в НИИ ДОГ.

При обследовании выполнено КТ органов грудной клетки и брюшной полости: в полости малого таза на уровне L<sub>V</sub>-S<sub>IV</sub> определялось образование, тесно прилежащее к позвонкам, размером 6,5×4,0×5,0 см (рис. 1). Ткань опухоли накапливала контрастный препарат. На уровне S<sub>I-II</sub> крестцовые отверстия расширены и выполнены опухолевым субстратом. Структура опухоли неоднородная, с кальцинатными включениями, оттесняла мочевой пузырь кпереди, левую пояснично-подвздошную мышцу кнаружи, деформировала стенку прямой кишки и оттесняла ее вправо. Наружные и внутренние левые подвздошные сосуды прилежали к передней и наружной поверхности опухоли. В мягких тканях передней грудной стенки центрально располагался узел мягкой тканой плотности 3,5×2,0×2,7 см. (Рис. 2)



Рис. 1. Больной Е., 3 лет, исходная КТ брюшной полости с в/в контрастным усилением.



Рис. 2. Тот же больной. КТ грудной полости с в/в контрастным усилением.

В ходе комплексного обследования пациенту также была выполнена сцинтиграфия с  $^{123}\text{I}$ -MIBG, при которой накопление РФП зафиксировано только в отдельном участке опухоли малого таза. По данным цитологического исследования костного мозга и РИД скелета отдаленных метастазов в кости или костный мозг не было.

На основании данных комплексного обследования установлен предварительный диагноз: внеорганный нейrogenная опухоль малого таза с метастазами в мягкие ткани передней грудной стенки.

Пациент обсужден на общей клинической конференции – с целью определения морфологического диагноза рекомендовано хирургическое лечение: биопсия опухолевого узла в мягких тканях передней грудной стенки.

При осмотре в нижних отделах живота пальпировался опухолевый узел размером до 7 см. На передней грудной стенке, в мягких тканях, справа от дистальной части мечевидного отростка грудины определялся узел мягко-эластической консистенции до 2 см в  $\varnothing$ .

Операция: удаление опухолевого узла из мягких тканей передней грудной стенки.

Гистологическое исследование.

Макроскопическое описание: Опухолевый узел овальной формы 3,2×2,8×2,5 см. Ткань опухоли однородная, серая, мягкая. Сформирована тонкая серая капсула узла.

Микроскопическое описание: Ткань опухоли построена из веретенообразных клеток с овальными ядрами, формирующими пучки среди миксоидной стромы. Псевдолипобласты и единичные гигантские многоядерные клетки вида Тутона. Очаг некроза опухоли. Сформирована фиброзная капсула опухоли.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ:** Миксофибросаркома I степени злокачественности.

Иммуно-гистохимическое исследование: в клетках опухоли обнаружена экспрессия виментина (+++), в единичных клетках – общего актина, S100 и Vcl-2. Не обнаружена экспрессия цитокератинов, EMA, CD57, GFAP, CD34, десмина, миогенина, CD99. Экспрессия Ki-67 в 7-10% клеток опухоли. Заключение: Миксофибросаркома I степени злокачественности.

Пациент повторно обсужден на общей клинической конференции врачей НИИ ДОГ: учитывая данные морфологического исследования и сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -MIBG, у ребенка – две синхронные первично множественные опухоли. Принято решение о выполнении второго этапа хирургического лечения – биопсии опухоли малого таза.

Оперативное вмешательство: лапаротомия, удаление внеорганный опухоли малого таза.

Гистологическое исследование:

Макроскопическое описание:

1. Опухолевый узел овальной формы 6,5×4×4 см. Ткань крупнодольчатая, серо-красная, мягкая. Сформирована тонкая серая капсула узла.

2. Лимфатический узел до 1 см по длине.

Микроскопическое описание: 1. По Shimada: нейробластома, недифференцированный вариант строения, бедная стромой, индекс MKI=120. По Joshi: недифференцированная нейробластома, гистологическая степень злокачественности 3.

Признака ангиолимфатической инвазии нейробластомы не обнаружены. Сформирована фиброзная капсула узла опухоли.

2. В лимфоузле опухолевые клетки не обнаружены.

Молекулярно-генетическое исследование: амплификация гена N-тус не обнаружена. В исследованном материале делеция локуса 1p 36 не обнаружена, обнаружена делеция локуса 11q23.

Учитывая данные гистологических исследований, ИГХ и молекулярно-генетического исследования, у пациента диагностированы синхронные первично-множественные опухоли

1.) Миксофибросаркома мягких тканей передней грудной стенки. T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> Состояние после хирургического лечения 21.01.14г. МКБ С 49.3

2.) Внеорганный нейробластома малого таза. Стадия I по INSS. МКБ С 49. 5. Группа низкого риска. Состояние после хирургического лечения.

Согласно данным морфологических исследований, миксофибросаркома мягких тканей передней грудной стенки отнесена к опухолям I степени злокачественности; неорганный нейробластома малого таза – к группе низкого риска.

И в том и в другом случаях, при радикально выполненном хирургическом лечении, тактика дальнейшего ведения пациента заключается в динамическом наблюдении.

Пациент выписан на динамический контроль. В настоящее время данных за рецидив или прогрессирование ни одной из опухолей не получено, также не отмечается возникновения других метастатических первично множественных опухолей.

## Заключение

Крайне важна первичная морфологическая верификация диагноза для определения тактики лечения пациента.

Современные подходы к стратификации групп риска при онкологических заболеваниях позволяют добиться высоких результатов лечения без неоправданной интенсификации лечения.

## Литература

1. Руководство к практическим занятиям по онкологии. Москва: ООО «МИА»; 2007. Ш.Х.Ганцев, 416 с.
2. Онкология: Учебник для студентов медицинских вузов. Москва: ООО «ГЭОТАР-Медиа», 2010. М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев, 920 с.
3. В.В. Старинский и др.; Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000; Российский онкологический журнал; 2002; (3): 41-42.
4. Н.А. Огнерубов, А.Я. Бялик; Случай множественных базалиом; Клиническая медицина; 1996; (1): 62-63.



5. C.C. Boring, T.S. Squires, A.Tong. Cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians 1991; 41, (1): 19-36.
6. Общая хирургическая патология и терапия: руководство для врачей и студентов. 1980г. Т. Бильрот, А. Винивратер, ред. А.М. Новацко: пер. с нем. 221 с.
7. Zhu Qiubei, Lin Cheng, Xu Yaping, Lin Shunzhang, and Fan Jingping Мyxоfibrosarcoma of the sinus piriformis: case report and literature review. World J. Surg Oncol. 2012; (10): 245.
8. М.Д. Алиев. Введение в онкоортопедию. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи 2009; (1): 14.

УДК 616-006.487-053.37

Казанцев А.П., Хижников А.В., Матинян Н.В., Давыдов М.И.

## II. ГАНГЛИОНЕЙРОБЛАСТОМА ПРАВОГО ГЕМИТОРАКСА У РЕБЕНКА 2 ЛЕТ

### Резюме

У мальчика в возрасте 22 мес по месту жительства (р. Узбекистан) при комплексном обследовании диагностирована рабдомиосаркома правого гемиторакса и проведено 2 курса ПХТ (винкристин, цисплатин, циклофосфан, доксорубин, дозы неизвестны). От дальнейшего лечения родители отказались. Отметим: более конкретных данных an. morbi нет. В возрасте 32 мес вновь появились клинические признаки дыхательной недостаточности I-II ст., в связи с чем, родители самостоятельно обратились в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина. При комплексном обследовании у ребенка диагностирована ганглионейробластома правого гемиторакса гигантских размеров с распространением в левый гемиторакс. В условиях НИИ ДОГ ребенок получил 2 курса этиотропной ПХТ (карбоплатин, доксорубин, циклофосфан, этопозид в конвенциональных дозах), стабилизация, принято решение о попытке хирургического лечения. В день +64 выполнена операция: торакотомия справа, удаление опухоли заднего средостения. В день +74 при контрольном МРТ с контрастированием выявлена остаточная опухоль с интраканальным компонентом. В день +94 при контрольном обследовании: прогрессирования заболевания и осложнений хирургического лечения нет.

**Ключевые слова:** детская онкология, детская онкохирургия, нейрогенные опухоли, ганглионейробластома.

Kazantsev A.P., Hizhnikov A.V., Matinyan N.V., Davydov M.I.

## II. GANGLIONEUROBLASTOMA OF THE RIGHT GEMITHORAX IN A 2 YEARS OLD CHILD

### Summary

22 months boy had been diagnosed with rhabdomyosarcoma of the right hemithorax at the complex examination and received 2 courses of PCT (vincristine, cisplatin, cyclophosphan, doxorubicin, doses are unknown) domiciliary (Uzbekistan). Parents refused from subsequent treatment. To be noted: any other data on an. morbi is unknown. At the age of 32 months the child developed clinical signs of I-II grade respiratory failure that made parents to refer to the DOG SRI N.N. Blokhin RCRC. The child was diagnosed with a giant size ganglioneuroblastoma of the right hemithorax with spread to the left hemithorax. The patient received 2 courses of etiotropic PCT (carboplatine, doxorubicin, cyclophosphan, etoposide in conventional doses), stabilization, it was decided to perform a surgery. At the day +64 operation was performed: thoracotomy at the right, removal of the tumor of the posterior mediastinum. At the day +74 a residual tumor with an intracanal component was revealed at the control MRI. At the day +94 no disease progression and complications of surgical treatment were revealed.

**Key words:** children's oncology, children's oncosurgery, neurogenous tumors, ganglioneuroblastoma.

### Введение

Нейрогенные опухоли являются одними из наиболее частых в детском возрасте. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 22 месяца. Мальчики заболевают чаще девочек, соотношение 1,2 : 1. Обычно нейрогенные опухоли поражают надпочечники (35%), симпатические ганглии забрюшинного пространства (30-35%), заднего средостения (20%), шеи (1-5%), малого таза (2-3%), реже опухоль может развиваться в вилочковой железе, легких, почке и др. [ibidem]. Метастазирование обычно протекает как лимфогенным, так и гематогенным путем.

Возраст пациента и стадия онкологического процесса являются основными факторами, влияющими на прогноз заболевания. Клинические проявления весьма разнообразны и неспецифичны: асте-

ния, потливость, лихорадка, боли в области первичной опухоли или метастазов. Дети до 2 лет, как правило, поступают в клиники уже с увеличением окружности живота, лихорадкой и потерей веса. У детей старшего возраста опухоль может оставаться незамеченной до появления осалгии, вызванной метастатическим поражением костей, присоединения респираторных нарушений, увеличения окружности живота, абдоминальных болей, обстипации [ibidem].

Гистологически группа нейрогенных опухолей представлена широким спектром новообразований: ганглионевромой, недифференцированной нейробластомой; промежуточный вариант - ганглионейробластома<sup>1</sup> [2].

<sup>1</sup>Ганглионевромы – это доброкачественные, медленно растущие опухоли, которые как правило, локализуются в симпатических

Первое место в диагностике и последующей оценке эффектов лечения при нейрогенных опухолях отводится визуализирующим методам исследования.<sup>2</sup> Эти исследования играют основополагающее значение для планирования хирургического этапа лечения [1; 6].

Хирургические вмешательства у пациентов с нейрогенными опухолями делят на диагностические и лечебные. Принципы хирургии нейрогенных опухолей [7] (вне зависимости от возраста ребенка, стадии заболевания, этапа лечения, адьювантного или неадьювантного режима лечения):

- ◆ во-первых, хирургия должна носить максимально органосохраняющий характер;
- ◆ во-вторых, нет необходимости удаления опухоли моноблочно, возможно удаление ее частями;
- ◆ в-третьих, при соблюдении первого принципа, необходимо стремиться к выполнению максимальной циторедукции. [ibidem].

Но нерадикальное хирургическое лечение не влияет на прогноз.

В НИИ ДОГ обратились родители мальчика 32 мес. Ребенок от 2 беременности, протекавшей без осложнений, 2 срочных родов, грудного вскармливания. Онкологический и аллергологический анамнез не отягощен, до начала заболевания – прививки по возрасту.

Из *an. morbi*: заболел в возрасте 22 мес, когда с жалобами на быструю утомляемость, непродуктивный кашель и потерю веса родители обратились в клинику по месту жительства (р. Узбекистан). При комплексном обследовании установлен диагноз «рабдомиосаркома правого гемиторакса». Проводилось химиотерапевтическое лечение: 2 курса ПХТ (винкристин, цисплатин, циклофосфан, доксорубин, дозы неизвестны). На фоне проводимого лечения отмечалась незначительная положительная динамика в виде сокращения опухолевого узла. Клинически состояние ребенка улучшилось; уменьшилась одышка, исчезли проводные хрипы, кашель, фебрильная лихорадка. Родители от продолжения лечения отказались. Через 8 мес состояние ребенка стало резко ухудшаться, вновь появились симптомы опухолевой интоксикации, дыхательной недостаточности.

Родители самостоятельно обратились в НИИ ДОГ РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

ганглиях средостения, реже – в забрюшинного пространства или малого таза [3]. Ганглионейробластомы – опухоли с низкой дифференцировкой, состоящие из ганглиозной стромы и нейробластов различной степени дифференцировки, вплоть до зрелых ганглиозных клеток [4; 5].

<sup>2</sup>УЗИ - метод первой линии обследования, в связи с простотой выполнения и отсутствием лучевой нагрузки. КТ и МРТ позволяют оценить соотношение опухоли с сосудами, инфильтрацию опухолью прилежащих тканей, структуру опухолевого узла, метастатическое поражение лимфатических узлов. МРТ является методом выбора при распространении опухоли в спинномозговой канал.

При обследовании по данным КТ грудной полости с в/в контрастированием (рис. 1; 2) в правом гемитораксе в реберно-позвоночном углу, от уровня Th<sub>II</sub> до Th<sub>VIII</sub> определялось многоузловое образование 10,5×7,6 см, на уровне Th<sub>V-VII</sub> переходящее в левый гемиторакс. Протяженность новообразования – 8,0 см. В структуре его определялось множество кальцинатов, опухоль неравномерно накапливала контрастное вещество, прилежала к пищеводу, грудной аорте, перикарду, и легочной ткани (не исключалось врастание). Новообразование смещало кпереди и влево сердце, сдавливало просветы обоих главных бронхов, правых промежуточного и нижнедолевого бронхов. В области Th<sub>V-VII</sub> определялся интраканальный «стелющийся» компонент (толщиной до 0,6см), на этом уровне были отмечены вторичные костные изменения в головках V-VII ребер и телах позвонков (рис 1; 2).



Рис. 1. Компьютерная томография грудной полости.



Рис. 2. Компьютерная томография грудной полости.

По данным сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-MIBG отмечалось наличие слабоактивной специфической ткани нейрогенной природы в отдельных фрагментах опухоли правого гемиторакса. При морфологическом исследовании фрагментов опухоли, полученных при гильотинной биопсии, дифференцированные нейробласты составляли 10% ткани опухолевого узла, остальное – нейропилль, шванновские клетки и строма. Очаги обызвествления. Гистологическое заключение – ганглионейробластома, (установить подтип опухоли невозможно из-за малого количества материала).

Учитывая размер и топографию опухолевого узла (связь с магистральными сосудами и интраканальный компонент новообразования), данные гистологического исследования и сцинтиграфии с <sup>123</sup>I-MIBG, принято решение на первом этапе провести попытку химиотерапии по протоколу лечения нейрогенных опухолей, принятому в НИИ ДОГ и соответствующему протоколам SIOP И COG. Проведено 2 курса ПХТ (в дни +0 и +21 соответственно) согласно рекомендованной схеме лечения, препаратами карбоплатин, доксорубин, циклофосфан, этопозид. Специальное лечение ребенок перенес относительно удовлетворительно, осложнений не было.

При плановом обследовании: стабилизация процесса на фоне проводимого лечения, размеры опухоли без существенной динамики, анатомическое соотношение опухоли с магистральными сосудами и органами осталось прежним. План дальнейшего лечения обсужден на общей клинической конференции врачей НИИ ДОГ. Учитывая стабилизацию болезни, принято решение о проведении попытки хирургического лечения в объеме удаления опухоли заднего средостения справа. Для точного планирования хода операции в день +40 ребенку выполнена МРТ органов грудной полости, по данным которой на уровне Th<sub>I-IX</sub> определялся опухолевый узел, размерами 9,1×8,0×8,5 см. На уровне Th<sub>IV-V</sub> опухоль через межпозвоночные отверстия распространялась в позвоночный канал. Размер интравертебрального компонента составил 1,4×1,3×1,5 см. Опухолевые ткани окружали грудной отдел нисходящей аорты по переднему контуру на 2/3 и смещали его влево. К передней поверхности опухоли прилежали верхняя полая вена, легочные вены, перикард на уровне предсердий, по верхнему краю - плечеголовной ствол.

Физический статус пациента по классификации ASA определен как класс IV<sup>3</sup>, В день + 64 выполнена операция: торакотомия справа, удаление опухоли заднего средостения.

Протокол операции:

Положение больного — лежа на левом боку. Выполнена торакотомия справа 4-м межреберья.

При ревизии: опухоль огромных размеров, занимает большую часть правой половины грудной клетки (рис. 3). К опухоли подпаяны частично нижняя и верхняя доли правого легкого. Остро на первом этапе выполнена резекция S3 и S6 правого легкого (рис. 4). Опухоль мобилизована от грудной стенки. Острым путем удален основной массив опухоли. После чего оставшаяся часть опухоли прошита и выделена из тканей заднего средостения. При мобилизации опухоли выделены и перевязаны *v. azygos u ductus thoracicum*. Опухоль удалена. Грудная полость промыта теплым раствором NaCl 0,9%. Тщательный гемостаз. Ложе опухоли в реберно-позвоночном углу скоагулировано биполярным коагулятором и дополнительно укрыто гемостатической ватой (рис. 5). Резецированные участки легкого дополнительно прошиты (vicryl 4-0). Плевральная полость дренирована в 2 точках: медиальный дренаж в апикальный отдел, латеральный в синус. Внутрικοжный шов.

Проводилась многокомпонентная комбинированная сбалансированная анестезия с эпидуральной анальгезией. ИВЛ – в режиме однологочной вентиляции с эндоскопическим контролем. Инвазивный мониторинг гемодинамики (с канюляцией левой лучевой артерии).

Время операции 2,5 часа, кровопотеря ~ 1000 мл при расчетном ОЦК 850 мл. Трансфузия компонентов крови.

Ближайший послеоперационный период, после смены положения пациента на операционном столе, с боковой позиции на спину, осложнился редислокационным синдромом (синдром смещения органов средостения, после длительной дислокации) в виде резкого нарушения гемодинамики. После длительной (в течение часа) кардиотонической поддержки – стабилизация гемодинамики.

Послеоперационный период на фоне заместительной, антибактериальной, симптоматической терапии протекал гладко, осложнений не было.

Дренаж из апикального отдела правой грудной полости удален на четвертые сутки, дренаж, установленный в реберно-диафрагмальный синус – на пятые сутки.

Морфологическое исследование послеоперационного материала.

*Макроскопическое описание:*

1. Опухолевый узел овальной формы 9×8×6 см. Ткань волокнистая, серая, мягкая.
2. Опухолевый узел гантелеобразной формы 9×3×2 см. Ткань волокнистая, серая, мягкая.

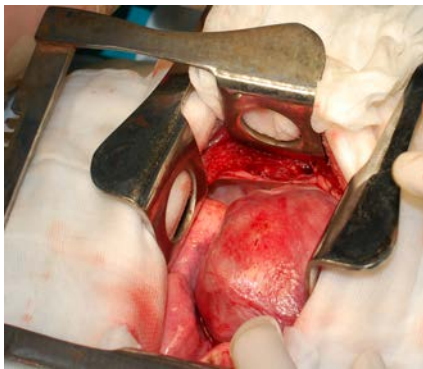
*Микроскопическое описание:*

1. Ганглионейробластома, смешанный тип, с признаками лечебного патоморфоза II степени. Дифференцированные нейробласты составляют 25% ткани опухоли, остальное - нейропилль, шванновская строма и очаги обызвествления. Признаки ангиолимфатической инвазии опухоли не обнаружены.

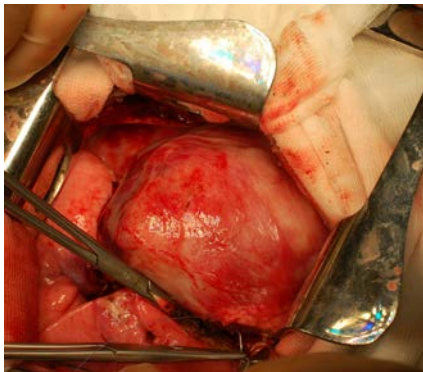
<sup>3</sup>Угрожающее для жизни состояние по дыхательной недостаточности, асфиксии. Степень риска операционно-анестезиологического пособия крайне высока ввиду сдавления и дислокации органов средостения.

2. Ганглионейробластома, смешанный тип, с признаками лечебного патоморфоза II степени. Дифференцированные нейробласты составляют 10% ткани опухоли, остальное - нейропил, шванновская строма и очаги обызвествления. Признаки ангиолимфатической инвазии опухоли не обнаружены.

В день +74 ребенку выполнена МРТ, при которой в реберно-позвоночном углу справа на уровне Th IV-V с распространением в позвоночный канал определялась остаточная опухоль до 1,9×1,6×2,0 см. Также в правой плевральной полости определялось незначительное количество жидкости. Несмотря на наличие остаточной опухоли, у ребенка с ганглионейробластомой средостения ожидается хороший прогноз заболевания, дальнейшее специальное лечение не показано.



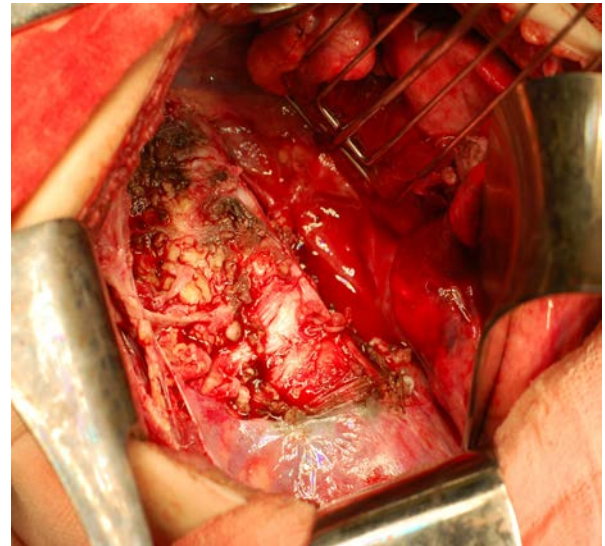
**Рис. 3.** Торакотомия справа - всю верхнюю половину правого гемиторакса занимает опухолевый узел.



**Рис. 4.** Опухоль подрастает к верхним сегментам правого легкого; отделена острым путем, ушивание дефекта легкого.

### Литература

1. J Ultrasound. 2011 Jun; 14(2): 84-88. Published online 2011 Apr 22. doi: 10.1016/j.jus.2011.04.006 Ganglioneuroblastoma: Case report and review of the literature S. Alessi, M. Grignani, and L. Carone
2. J Korean Neurosurg Soc. 2015 Mar;57(3):211-214. English. Published online March 20, 2015. <http://dx.doi.org/10.3340/jkns.2015.57.3.211> A Malignant Transformation of a Spinal Epidural Mass from Ganglioneuroblastoma to Neuroblastoma Mehmet Osman Akcakaya, M.D., Bilge Bilgic, M.D., Yavuz Aras, M.D., and Nail Izgi, M.D.
3. Asian Spine J. 2014 Feb;8(1):74-78. English. Published online February 06, 2014. <http://dx.doi.org/10.4184/asj.2014.8.1.74> Cervical Symmetric Dumbbell Ganglioneuromas Causing Severe Paresis Akira Hioki, Kei Miyamoto, Yoshinobu Hirose, Yusuke Kito, Kazunari Fushimi, and Katsuji Shimizu
4. Weiss SW, Goldblum JR. Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. ed 5. Weiss SW, Goldblum JR Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. pp. 945-987.
5. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Ред. Н.А. Краевского и др. Москва 1993г (1) С. 340-345
6. Детская хирургия №5 2001 С26-29 Роль эхографии в оценке операбельности забрюшинной внеорганный нейробластомы у детей. Т.Р. Панферова, Н.А. Кошечкина, В.И. Лебедев, Б.И. Долгушин, С.В. Ширяев. С.И. Резун, О.А. Алексеева.



**Рис. 5.** Ложе опухоли.

Выписан. Динамический контроль: в день +94 признаков прогрессирования заболевания или осложнений хирургического лечения нет.

### Заключение

Все больные с нейрогенными опухолями, в частности с ганглионейробластомой, подлежат специальному лечению в условиях специализированного детского онкологического стационара.

Хирургический метод занимает важное место в лечении нейрогенных опухолей.

Нет необходимости стремиться к радикальности хирургического вмешательства в ущерб органосохранности.

Операции при больших опухолях, имеющих связь с жизненно важными органам и магистральными сосудами, надо выполнять по строгим показаниям с соблюдением принципов онкохирургии, хирургами имеющими опыт выполнения подобных операций, способными предупредить и, при необходимости, справиться с возможными осложнениями.

### СПИСОК ПРИНЯТЫХ СОКРАЩЕНИЙ

БТ	– брахитерапия
ВАТЛЭ	– видеоассистированная торакоскопическая лобэктомия
ГЭР	– гастроэзофагеальный рак
ЗЛАЭ	– забрюшинные лимфаденэктомии
КЭР	– кардиоэзофагеальный рак
ИАХТ	– интраартериальная химиотерапия
КД	– криодеструкция
МКРР	– (метастатический) колоректальный рак
ЛК	– лазеркоагуляция
ЛДГ	– лактат дегидрогеназа
ЛИПП	– лекарственно-индуцированное повреждение печени
ЛХТ	– локальная химиотерапия
МС-ПЦР	– метилспецифичная ПЦР
НАХТ	– неoadъювантная химиотерапия
НГО	– несеминомные герминогенные опухоли
НМКРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
НЯ	– нежелательные явления
СНЯ	– серьезные нежелательные явления
МКРЛ	– мелкоклеточный рак легкого
РРО	– рак репродуктивных органов
РБ	– ретинобластомы
РТ	– радиотерапия
РТМ	– рак тела матки
РМЖ	– рак молочной железы
ипРМЖ	– инвазивно-протоковый рак молочной железы
идРМЖ	– инвазивно-дольковый рак молочной железы
РШМ	– рак шейки матки
РЯ	– рак яичников
серРЯ	– серозный рак яичников
СЕКО	– секоизоларицирезинол
СМЭР	– селективный модулятор эстрогенных рецепторов
СО	– симптоматические операции
СОК	– стромальные опухолевые клетки
СХТ	– системная химиотерапия
ТМЭ	– тотальная мезоректумэктомия
ТЛЭ	– торакоскопическая лобэктомия
ТТТ	– транспупиллярная диод-лазерная термотерапия
ТТТП	– трансторакальная тонкоигольная пункция
ТХТ	– термохимиотерапия
ЛФ	– лекарственная форма
ЭМТ	– эпителиально-мезенхимальная трансформация
ФР	– фактора роста
ХТ	– химиотерапия
ЦВС	– центральная вена сетчатки
ЦКР	– циркулярный край резекции
ЦЦЛ	– централизованные цитологические лаборатории
ЦРО	– циторедуктивные операции
ЧЛР	– частота локорегионарного рецидивирования

ABC	– <b>activated B-cells</b> –тип
ASA	– <b>American Society of Anesthesiologists</b>
BC	– <b>breast cancer</b>
BT	– <b>brachytherapy</b>
CT	– <b>cryotherapy</b>
DF	– <b>drug formulation</b>
ECOG	– <b>Eastern Cooperative Oncology Group</b>
<i>FcεRII</i>	– Экспрессия низкоаффинного <i>Fc</i> рецептора <i>II</i> для <i>IgE</i>
GEP	– <b>Gene Expression Profiles</b>
GCB-тип	– <b>Germinal Center of B-lymfocyte</b>
GCDSG	– <b>Gastrointestinal Cancer Disease Site Group</b>
IPI	– прогностический индекс ( <b>I</b> nternational <b>P</b> rognostik <b>I</b> ndex)
IMRT	– визуальный контроль с модуляцией интенсивности
LC	– <b>laser coagulation</b>
MMC	– <b>митомицин C</b>
NCCN	– <b>Clinical Practice Guidelines in Oncology</b>
RB	– <b>retinoblastoma</b>
SEKO	– <b>secoisolaricirezinol</b>
SMER	– <b>modulator of estrogen receptors</b>
TGF-β	– <b>transformer genesis factor β</b> (трансформирующий фактор роста-β)
TSG	– <b>tumor suppressor genes</b> (ген-супрессор опухолевого роста)
TTT	– <b>transpupillary thermotherapy</b>
UICC	– <b>Union for International Cancer Control</b>



## **Клименков Анатолий Анатольевич**

**15.10.1934 – 30.07.2015**

На 81 году жизни после тяжелой болезни скончался старейший сотрудник Онкологического Центра, выдающийся хирург, яркий представитель отечественной школы онкологии, клиницист широкого профиля, заслуженный деятель науки Российской Федерации, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Анатольевич Клименков.

Анатолий Анатольевич родился в Москве в семье служащих. В 1958 году окончил I Московский ордена Ленина медицинский институт им. И.М. Сеченова по специальности «Лечебное дело», с 1958 года по 1960 год проходил обучение в клинической ординатуре по специальности «Клиническая онкология». Начал свою трудовую деятельность в Институте экспериментальной и клинической онкологии АМН СССР ныне РОНЦ им. Н.Н.Блохина Минздрава России в должности младшего научного сотрудника отделения общей онкологии, с 1965 года переведен на должность старшего научного сотрудника, с 1975 года – руководитель отдела по международным научным связям, с 1976 года заведующий отделением абдоминальной онкологии.

Анатолий Анатольевич в течение многих лет занимался изучением злокачественных опухолей мягких тканей, костей, опухолевой патологии желудочно-кишечного тракта и злокачественных новообразований других локализаций. Глубина научных знаний, широкий кругозор, врачебная интуиция и великолепные организаторские способности позволили Анатолию Анатольевичу занять достойное место в плеяде ведущих ученых-онкологов, воспитанников Н.Н. Блохина и Онкологического центра. Он создал научную школу, занимающуюся фундаментальными и прикладными исследованиями в области диагностики и лечения опухолей желудка, гепато-панкреато-дуоденальной зоны, забрюшинных неорганных новообразований. Он внес огромный вклад в организацию и планирование международного сотрудничества в области онкологии, многие годы был сопредседателем Международного центра ВОЗ по раку желудка, заместителем председателя диссертационного совета Онкологического центра; стал автором 8 монографий, более 220 научных статей в отечественных и зарубежных изданиях, вел большую педагогическую работу: под его руководством защищены 12 докторских и 45 кандидатских диссертаций. Его ученики и соратники работают во многих онкологических учреждениях РФ и стран СНГ. Научные и практические достижения были отмечены Правительственной наградой – Орденом Почета.

Анатолий Анатольевич пользовался заслуженной огромной любовью и уважением коллег, заслуженным профессиональным авторитетом. Анатолий Анатольевич снискал большое уважение пациентов.

Светлая память о нем навсегда сохранится в наших сердцах.

Друзья, коллеги, ученики