

журнал
**ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ
ОПУХОЛИ**

The Journal MALIGNANT TUMOURS

№ 2-2014 (9) Русскоязычное издание

Содержание

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Влияние сроков выполнения отсроченной орхифуникулэктомии на выживаемость
больных с распространенными герминогенными опухолями яичка
Федянин М.Ю., Трякин А.А., Буланов А.А., Файнштейн И.А., Сергеев Ю.С.,
Матвеев В.Б., Гарин А.М., Тюляндин С.А. 3

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

- Вторичные опухоли поджелудочной железы: описание случаев и обзор литературы
Сетдикова Г.Р., Паклина О.В., Ротин Д.Л. 11

- Метастазы в головной мозг и основание черепа карцином, редко метастазирующих в ЦНС.
Клинико-морфологический анализ 51 наблюдения и обзор литературы
Ротин Д.Л., Степанян М.А., Черкаев В.А., Паклина О.В. 24

- «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка
Бордин Д.С., Бяхов М.Ю., Федуленкова Л.В. 30

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ, СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Длительное применение бевацизумаба с интерфероном-альфа в качестве
первой линии таргетной терапии распространенного рака почки
Клименко А.А., Иванов С.А., Добровольская Н.Ю. 37

журнал

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ

ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

Основан в августе 2010 г. –
ISSN 2224-5057

№ 2-2014 (9)

Официальный печатный орган
Профессионального общества
онкологов-химиотерапевтов (РФ)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

Благотворительный фонд содействия
профилактике, диагностике
и лечению онкологических
заболеваний «Онкопрогресс»
(Фонд «Онкопрогресс»).

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор,
ГБУЗ МКНЦ Департамента
здравоохранения
г. Москвы.

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Руководитель В. Г. Тюриков.

Адрес: 127051, Москва,
Трубная улица, д. 25, стр. 1,
тел. +7 499 686 02 37,
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru
www.malignanttumors.org

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций

Свидетельство

ПИ № ФС77–57379 24.03.2014

Распространяется среди членов
Общества онкологов-химиотерапевтов
бесплатно. Цена в розничной торговле
договорная.

Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах.

Выход – 1 раз в три месяца
Формат 210x297
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.А. Тюляндин, председатель редакционного совета, д.м.н., профессор,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Л.В. Болотина, д.м.н., МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)

В.А. Горбунова, д.м.н., профессор, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Жуков, к.м.н., Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова (Москва)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

М.В. Копп, д.м.н., профессор, Самарский областной клинический онкологический
диспансер (Самара)

В.М. Моисеенко, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина (Санкт-Петербург)

Д.А. Носов, д.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Р.В. Орлова, д.м.н., профессор, Санкт-Петербургский Государственный
Университет (Санкт-Петербург)

И.В. Поддубная, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия
последипломного образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)

А.Г. Румянцев, д.м.н., профессор, Федеральный научно-клинический центр
детской гематологии, онкологии и иммунологии (Москва)

Д.Л. Строяковский, к.м.н., Городская онкологическая больница № 62 (Москва)

И.В. Тимофеев, к.м.н., Общество онкологов-химиотерапевтов,
Бюро по изучению рака почки (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н.С. Бесова, д.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

В.В. Бредер, к.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Деньгина, к.м.н., Ульяновский областной клинический онкологический
диспансер (Ульяновск)

В.Г. Иванов, к.м.н., ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
(Санкт-Петербург)

Л.М. Когония, д.м.н., профессор, ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной
научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»

А.Э. Протасова, к.м.н., Санкт-Петербургская медицинская академия
последипломного образования (Санкт-Петербург)

Г.А. Раскин, к.м.н., Санкт-Петербургский городской клинический
онкологический диспансер (Санкт-Петербург)

Д.Л. Ротин, д.м.н., ГБУ Московский клинический научно-практический центр ДЗМ
(Москва)

И.В. Рыков, к.м.н., Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова
ФМБА России (Санкт-Петербург)

А.В. Снеговой, к.м.н., РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncoweb.ru

Влияние сроков выполнения отсроченной орхифуникулэктомии на выживаемость больных с распространенными герминогенными опухолями яичка

ФЕДЯНИН М. Ю., ТРЯКИН А. А., БУЛАНОВ А. А., ФАЙНШТЕЙН И. А., СЕРГЕЕВ Ю. С., МАТВЕЕВ В. Б., ГАРИН А. М., ТЮЛЯНДИН С. А.

Цель: изучение влияния сроков выполнения отсроченной орхифуникулэктомии (ОФЭ) на общую выживаемость больных с распространенными герминогенными опухолями яичка, у которых ОФЭ не была выполнена перед началом лечения.

Материалы и методы: с 1986 по 2010 года в отделении клинической фармакологии и химиотерапии 71 из 1486 (4,8%) больному выполнена отсроченная ОФЭ. В течение 1 курса ХТ – 39 (55%) больным, во время 2–4 курса – 21 (29,6%), по завершении ХТ – 11 (15,5%). Медиана наблюдения составила 156 месяцев. Основным критерием оценки являлась общая выживаемость больных.

Результаты: при гистологическом исследовании удаленного яичка было выявлено, что жизнеспособная герминогенная опухоль встречалась у 25 (64,1%) больных в случае удаления яичка на 1 курсе иХТ, у 10 (47,7%) больных – в процессе 2–4 курса иХТ, 0 – после иХТ. При этом 3-летняя ОВ больных, которым была выполнена ОФЭ на 1 курсе, составила 67%, в течение ХТ после 1 курса – 38,5%, по окончании ХТ – 88%.

Выводы: выполнение ОФЭ одновременно с удалением других проявлений болезни после окончания иХТ не ухудшает показатели выживаемости.

Ключевые слова: герминогенные опухоли, химиотерапия, отсроченная орхифуникулэктомия

Purpose: Classically orchiectomy (OE) is the first step of the treatment of metastatic germ cell tumor (mGCT). However some pts have severe symptoms of disease, which require immediate beginning of chemotherapy (CT) followed by OE. The retrospective analysis was performed to find any impact of time constraints of delayed OE on survival in pts with mGCT.

Methods: We analyzed data of 1486 CT-naïve pts with advanced mGCT of testis treated in our department from 1986 to 2010. Delayed OE was performed on 71 (4,8%) pts. Seminoma – 8 pts (11,2%), nonseminomatous tumor – 50 pts (70,4%), unknown histology – 13 pts (18,4%). OE was performed on 39 (55%) pts during cycle 1, 11 (15,5%) pts – after completion of induction CT, other pts – during cycles 2–4. Median f. – up time was 156 (range, 3–245) months.

Results: Primary tumor had excellent response to CT: among pts who had delayed OE after completion of CT (n=11) only mature teratoma (n=4) and necrosis (n=7) were found. The 3-year OS in pts with delayed OE performed during the 1-st cycle (group 1) was 67%, during 2-nd – 4-th cycles of CT – 38,5% (group 2), and after completion of CT – 88% (group 3) (groups 1 vs. 3: HR 3,7, 95% CI 0,69 to 10,1, p=0,15; groups 2 vs. 3: p=0,01, HR 8,1, 95% CI 1.32 to 18.72).

Conclusion: In case of severe symptoms of disease, which require an immediate start of CT, performing OE simultaneously with other surgeries after completion of induction CT was associated with better OS, when compared with performing OE during induction CT.

Key words: Germ cell tumors, chemotherapy, delayed orchidectomy

Контактная информация

Федянин Михаил Юрьевич — Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, к.м.н., врач-онколог отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, +7 (499) 324-19-00, fedianinmu@mail.ru

Трякин Алексей Александрович Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, 115478, +7 (499) 324-92-59, atryakin@mail.ru

Буланов Анатолий Анатольевич Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина. Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, 115478, +7 (499) 324-92-19, a_bulanov@mail.ru

Файнштейн Игорь Александрович Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, 115478, +7 (499) 324-19-00, yurisergeevmd@mail.ru

Сергеев Юрий Сергеевич Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, к.м.н., старший научный сотрудник отделения радиохирургии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, 115478, +7 (499) 324-19-43, yurisergeevmd@mail.ru

Матвеев Всеволод Борисович Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, д.м.н., профессор, заведующий отделением урологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, 115478, +7 (499) 324-44-89, vsevolodmatveev@mail.ru

Гарин Август Михайлович Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, 115478, +7 (499) 324-98-44, agarin@mail.ru

Тюляндин Сергей Алексеевич Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, д.м.н., профессор, заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина». Россия, г. Москва, Каширское шоссе 24, +7 (499) 324-98-44, stjulandin@mail.ru

Введение

Герминогенные опухоли являются редкой патологией у человека, однако занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости у мужчин молодого возраста. Зачастую герминогенная опухоль развивается в яичке [1]. Выполнение орхифуникулэктомии (ОФЭ) является основным лечением у больных с 1 стадией болезни. В случае распространенного заболевания — ОФЭ выполняется на первом этапе лечения, в дальнейшем проводится индукционная химиотерапия и удаление резидуальной опухолевой ткани. Такой план лечения позволяет добиться излечения у большинства пациентов. Кроме этого выполнение ОФЭ перед началом индукционной химиотерапии традиционно оправдывается наличием гемато-тестикулярного барьера. Последний приводит к более низкому проникновению химиопрепаратов к первичной опухоли [2–4].

В своей клинической практике сталкиваясь с ситуацией, когда пациент поступает в тяжелом состоянии, обусловленном распро-

странением опухолевого процесса, что требует немедленного начала химиотерапии по витальным показаниям. В таких сложных случаях перед клиницистами всегда встает вопрос: когда выполнять ОФЭ — в процессе первого курса химиотерапии, 2–3 курсах или по окончании химиотерапии одновременно с удалением резидуальной опухоли. Мы изучили влияние сроков выполнения отсроченной ОФЭ на общую выживаемость больных с распространенными герминогенными опухолями яичка.

Материалы и методы

С 1986 по 2010 года в отделении клинической фармакологии и химиотерапии получили лечение 1486 пациентов с распространенными герминогенными опухолями яичка (рисунок 1).

Из них 71 из 1486 (4,8%) больному выполнена отсроченная орхифуникулэктомия (ОФЭ), в сроках от 1 до 250 дней. Медиана выполнения отсроченной ОФЭ составила 18 дней



Рисунок 1. Распределение больных с герминогенными опухолями, получавших лечение в отделении клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 1986 по 2010 гг.

с момента начала 1 курса индукционной химиотерапии (иХТ). В течение 1 курса ХТ операция по удалению яичка была проведена 39 (55%) больным, во время 2–4 курса — 21 (29,6%), по завершении ХТ — 11 (15,5%). В зависимости от прогностической группы по IGCCCG [5] больные распределились следующим образом: 14 (19,7%) — благоприятный, 28 (39,4%) — промежуточный, 29 (40,9%) — неблагоприятный прогноз. В группах хорошего и промежуточного прогноза основной причиной немедленного начала иХТ был выраженный болевой синдром, обусловленный большими забрюшинными лимфоузлами, тогда как у пациентов с плохим прогнозом чаще была другая причина — тотальное метастатическое поражение легких и связанная с этим дыхательная недостаточность. Медиана наблюдения составила 156 месяцев. Характеристика больных отражена в таблице 1.

Основным критерием оценки являлась общая выживаемость больных, которая рассчитывалась от даты начала первого курса ХТ до даты последнего наблюдения/смерти. Выбывшие из под наблюдения пациенты оценивались по дате их последнего визита. Выживаемость анализировалась в соответствии с методом Каплана-Мейера и сравнивалась по лог-ранг

тесту. Для сравнения качественных признаков использовался χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2x2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Во всех случаях применялся 95% доверительный интервал и двусторонний P. Статистическая обработка данных производилась с использованием программы GraphPad Prism v.4.0, пакета программ Statistical Package for the Social Sciences software program (version 15.0; SPSS Inc.Chicago, IL).

Результаты

При гистологическом исследовании удаленного яичка было выявлено, что при выполнении операции после завершения иХТ, ни в одном случае не было выявлено жизнеспособной опухоли — у 4 (36,4%) была выявлена зрелая тератома, у 7 (63,6%) — некроз. Чаще живая несеминомная опухоль встречалась в случае удалении яичка на 1 курсе иХТ — у 25 (64,1%) больных. Практически у половины больных в первичной опухоли сохранялась живая опухоль, если ОФЭ выполнялась в процессе 2–4 курса иХТ — у 10 (47,7%) больных (смотри таблицу 2).

Таблица 1. Характеристика больных.

Признак	ОФЭ во время 1 курса ХТ N = 39 (54,9%)	ОФЭ со 2 курса по окончании ХТ N= 21 (29,6%)	ОФЭ после завершения ХТ N = 11 (15,5%)	Всего N = 71 (100%)
Средний возраст	28 (16–44)	26 (17–56)	28 (23–46)	28 (16–56)
IGCCCG				
Благоприятный прогноз	7 (18%)	4 (19%)	1 (9%)	12 (19,7%)
Промежуточный прогноз	18 (46,1%)	6 (28,6%)	5 (45,5%)	29 (39,4%)
Неблагоприятный прогноз	14 (35,9%)	11 (52,4%)	5 (45,5%)	30 (40,9%)
Химиотерапия:				
ВЕР/ЕР	29 (74,3%)	19 (90,4%)	8 (72,7%)	56 (78,9%)
T-ВЕР	6 (15,4%)	2 (9,6%)	2 (18,2%)	10 (14,1%)
PVB	4 (10,3%)	0	1 (9,1%)	5 (7%)
Число курсов химиотерапии, медиана (разброс)	4 (2–6)	4 (3–6)	5 (4–6)	4 (2–6)
Кол-во областей, пораженных метастазами				
1	14 (35,9%)	7 (33,3%)	4 (36,4%)	25 (35,2%)
2	16 (41%)	5 (23,9%)	2 (18,2%)	23 (32,4%)
3 и более	9 (23,1%)	9 (42,8%)	5 (45,5%)	23 (32,4%)
Метастазы в легкие				
Определяются	24 (61,5%)	11 (52,4%)	7 (63,6%)	42 (59,2%)
Не определяются	15 (38,5%)	10 (47,6%)	4 (36,4%)	29 (40,8%)
Мет. в забрюшинные л/у				
Определяются	39 (100%)	21 (100%)	11 (100%)	71 (100%)
Не определяются	0	0	0	0
Нелегочные висц. мтс.				
Определяются	8 (20,5%)	7 (33,3%)	2 (18,2%)	17 (24%)
Не определяются	31 (79,5%)	14 (66,7%)	9 (81,8%)	54 (76%)
Медиана времени от начала иХТ до ОФЭ, дней	8	27	119	18
АФП, МЕ/мл				
<1000	22 (56,4%)	16 (76,3%)	6 (54,5%)	44 (62%)
1000–10000	10 (25,6%)	4 (19%)	3 (27,3%)	17 (24%)
>10000	7 (18%)	1 (4,7%)	2 (18,2%)	10 (14%)
ХГ, мМЕ/мл				
<5000	30 (76,9%)	12 (51,2%)	8 (72,7%)	50 (70,5%)
5000–50000	3 (7,7%)	2 (9,5%)	2 (18,2%)	7 (9,8%)
>50000	6 (15,4%)	7 (33,3%)	1 (9,1%)	14 (19,7%)
ЛДГ				
<1,5 ВГН	8 (20,5%)	3 (14,3%)	4 (36,4%)	15 (21,1)
1,5–10 ВГН	30 (76,9%)	17 (81%)	5 (45,5%)	52 (73,3%)
>10 ВГН	1 (2,6%)	1 (4,7%)	2 (18,2%)	4 (5,6%)
Прогрессирование болезни на фоне химиотерапии	3 (7,7%)	5 (23,8%)	2 (18%)	10 (14%)
Рецидив				
Да	14 (35,9%)	9 (43%)	2 (18,2%)	25 (35,2%)
Нет	25 (64,1%)	12 (57%)	9 (81,8%)	46 (64,8%)

Таблица 2. Гистологическая характеристика первичной опухоли до и после химиотерапии

Признак	ОФЭ во время 1 курса ХТ N = 39 (54,9%)	ОФЭ со 2 курса по окончании ХТ N= 21 (29,6%)	После завершения ХТ N = 11 (15,5%)	Всего N = 71 (100%)
Гистологическое заключение до ОФЭ				
Семинома	3 (7,7%)	4 (19%)	1 (9,1%)	8 (11,3%)
Несеминозная опухоль	30 (76,9%)	11 (52,4%)	6 (54,5%)	47 (66,2%)
Зрелая тератома	2 (5,1%)	1 (4,7%)	1 (9,1%)	4 (5,6%)
Не известно	4 (10,3%)	5 (23,9%)	3 (27,3%)	12 (16,9%)
Гистологическое заключение после ОФЭ				
Семинома	0	1 (4,7%)	0	1 (1,4%)
Несеминозная опухоль	25 (64,1%)	9 (43%)	0	34 (47,9%)
Зрелая тератома	5 (12,8%)	7 (33,3%)	4 (36,4%)	16 (22,5%)
Некроз	9 (23%)	4 (19%)	7 (63,6%)	20 (28,2%)

Таблица 3. Гистологическая характеристика удаленных метастазов после химиотерапии

Признак	ОФЭ во время 1 курса ХТ N = 17 (48,6%)	ОФЭ со 2 курса по окончании ХТ N= 7 (20%)	После завершения ХТ N = 11 (31,4%)	Всего N = 35 (100%)
Семинома	0	0	0	0
Несеминозная опухоль	2 (11,8%)	0	1 (9%)	3 (8,6%)
Зрелая тератома	5 (29,4%)	3 (42,8%)	3 (27,4%)	11 (31,4%)
Некроз	10 (58,8%)	4 (57,2%)	7 (63,6%)	21 (60%)

Удаление резидуальных метастазов после завершения иХТ было выполнено 35 из 71 больного (49,2%): 17 (43,6%) в 1 группе, 7 (33,3%) — во 2 группе и всем 11 больным в 3 группе. Морфологическое заключение удаленных метастазов после завершения иХТ представлено в таблице 3.

Рассматривая отдельно группу больных с выполнением ОФЭ после завершения иХТ, отметим, что 7 (63,6%) больным удаление яичка выполнялось одновременно с другими операциями по удалению резидуальных опухолевых масс. В 5 (71,4%) случаях — одновременно с забрюшинной лимфаденэктомией, в 1 (14,3%) — с резекцией печени, в 1 (14,3%) — с удалением надключичных лимфоузлов и лимфоузлов средостения. При этом во всех случаях кроме 1 гистологические находки в яичке и в удаленной резидуальной опухоли совпали.

Чаще рецидивы развивались в группе

больных, кому ОФЭ выполнялась в процессе 2–4 курса ХТ — у 9 (43%) больных, реже — в случае выполнения ОФЭ после завершения ХТ — у 2 (18,2%). Данные различия статистически не значимы ($p=0,3$).

Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) больных с отсроченной ОФЭ составила 63%, медиана ОВ — 156 месяцев, что статистически не отличалось от показателей выживаемости больных, которым ОФЭ была выполнена до начала иХТ ($p=0,19$, ОР=1,34, 95%ДИ 0,83–2,36) (рисунок 2). При этом 3-летняя ОВ больных, которым была выполнена ОФЭ на 1 курсе, составила 67%, по окончании ХТ — 88% ($p=0,15$, ОР=3,7, 95%ДИ 0,69–10,1 — при сравнении 1 и 2 групп), в течение ХТ после 1 курса — 38,5% ($p=0,05$, ОР=0,4, 95%ДИ 0,1–0,99 — при сравнении 1 и 3 группы; $p=0,01$, ОР=8,1, 95%ДИ 1,32–18,72 — при сравнении 1 и 3 групп) (рисунок 3).

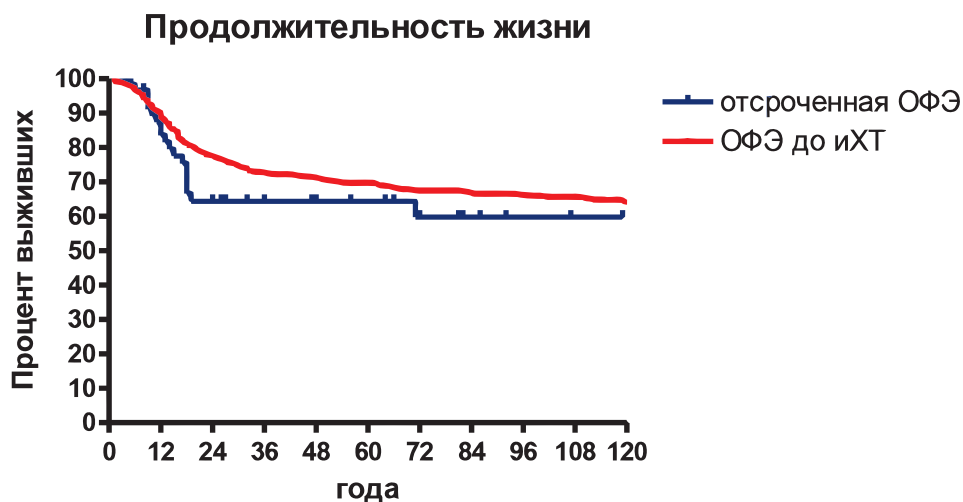


Рисунок 2. Продолжительность жизни больных в зависимости от сроков выполнения операции **ОФЭ** – орхидфуникулэктомия иХТ – индукционная химиотерапия

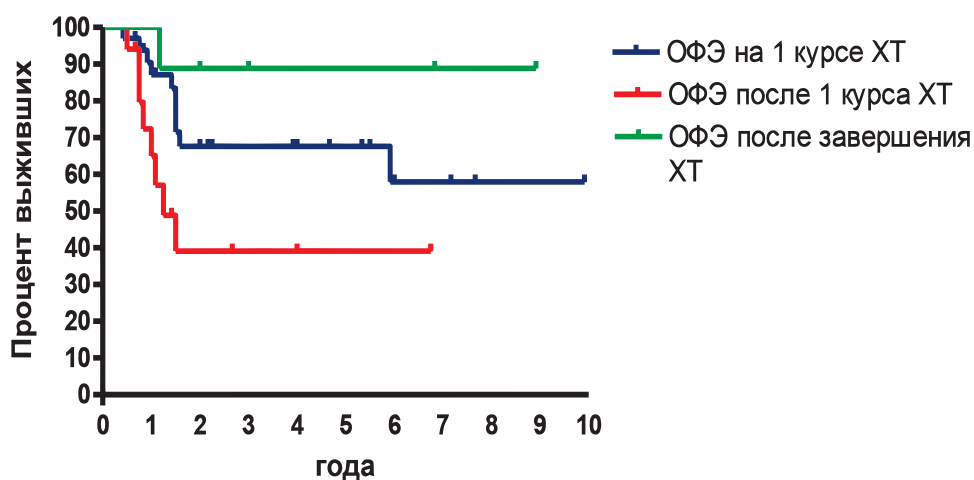


Рисунок 3. Продолжительность жизни больных с отсроченным выполнением **ОФЭ** в зависимости от сроков выполнения операции. **ОФЭ** – орхидфуникулэктомия **ХТ** – химиотерапия

Обсуждение

Нет сомнений в том, что необходимо выполнять орхидфуникулэктомию у больных с распространенными ГО. Еще в 1996 году Pan Leibovich с соавторами показал на 160 больных, что в 25% случаев (40 пациентов) после завершения ХТ в первичной опухоли остаются жизнеспособные опухолевые клетки,

а в 31,2% — зрелая тератома [6]. Не было отмечено корреляции между гистологическими изменениями в яичке и в забрюшинных лимфоузлах. Частота рецидивов и число смертей не коррелировали с изменениями в яичке, но находились в сильной зависимости от наличия жизнеспособных опухолевых клеток в за-

брюшинных лимфоузлах. Большинство ранее проведенных исследований оценивали состояние первичной опухоли после завершения иХТ и соотношение гистологических находок в яичке с морфологическими изменениями в удаленных резидуальных метастатических узлах [7–10].

Схожие результаты были представлены и в других исследованиях на небольших сериях больных: после завершения химиотерапии жизнеспособная опухоль в яичке оставалась у 8–23% больных, а зрелая тератома — в 25%. При этом гистологические находки в первичной опухоли не соотносятся с системным ответом на химиотерапию [11–13].

В нашем исследовании отметим, что среди пациентов, завершивших иХТ, ни в одном случае в яичке не было выявлено жизнеспособной опухоли. И в 91% случаев морфологические находки в яичке и в удаленных метастазах совпали. Это несколько расходится с данными Американских авторов. Однако в других исследованиях, проведенных в 90 и 2000 гг. в Англии и Словении, из 33 и 36 больных, соответственно, которым была выполнена отсроченная ОФЭ: в 8 и 9% случаях была обнаружена жизнеспособная опухоль в яичке и выявлена сильная корреляция между гистологическими находками в яичке и резидуальной опухолью (забрюшинные лимфоузлы и т.д.) [11, 12]. Такие различия в ответе первичной опухоли на ХТ в нашем исследовании и небольших работах других авторов в сравнении с данными I. Leibovich, по-видимому, обусловлено тем, что в последнем случае обобщался материал с 1965 по 1995 года. То есть применялась не современная иХТ.

Одной из задач нашего исследования явилось определение сроков выполнения ОФЭ при невозможности проведения данной операции до начала иХТ. Нами показано, что выполнение отсроченной ОФЭ на 1 курсе иХТ или по завершении иХТ является наиболее предпочтительным, так как ассоциировано с лучшими показателями 3-летней общей выживаемости, по сравнению с больными, которым ОФЭ была выполнена на 2–4 курсах лечения. Такие различия можно объяснить, вероятно, тем, что при выполнении ОФЭ во время иХТ, приходится откладывать начало очередного курса. Это приводит к снижению дозовой интенсивности

иХТ, поддержание которой является одним из кардинальных условий эффективности лечения больных с герминогенными опухолями [14]. С другой стороны пациенты, которые полностью завершили иХТ имеют более благоприятный прогноз по сравнению с теми, у кого развилось прогрессирование болезни на фоне терапии. Однако число больных, у которых прогрессирование болезни развилось на фоне иХТ в нашем исследовании, хотя и было больше в группе больных с отсроченной ОФЭ на 2–4 курсах, статистических отличий от других групп получено не было.

В ряде исследований делался акцент на различный ответ первичной опухоли на иХТ в зависимости от гистологического строения. В работе польских авторов отсроченную ОФЭ выполнили 33 больным. У всех больных с семиномой (13 пациентов) после ХТ в яичке на месте опухоли обнаружен фиброз. Среди больных с несеминными герминогенными опухолями у 9 из 17 (52,9%) была обнаружена жизнеспособная опухоль в яичке, у 3 больных с сочетанием семиномы и несеминной опухоли выявлена инвазивная семинома в яичке после завершения ОФЭ. При этом 27 (81,8%) больных не имели в дальнейшем прогрессирования болезни и живы с медианой наблюдения 49 месяцев. Авторы пришли к выводу об отсутствии необходимости удаления яичка после иХТ у больных с чистой семиномой [15].

В нашем исследовании из 8 больных с семиномой только в 1 случае отмечена жизнеспособная опухоль, при этом пациенту отсроченная ОФЭ была выполнена на 2 курсе иХТ. Среди пациентов с несеминными герминогенными опухолями, при выполнении отсроченной ОФЭ после завершения иХТ, жизнеспособной опухоли не было выявлено; при выполнении отсроченной ОФЭ на 1 курсе — у 64,1% больных выявлена жизнеспособная опухолевая ткань, на 2–4 курсах — у 43% пациентов. Таким образом, также и как в метастатических очагах, семинома в первичной опухоли более чувствительна к химиотерапии по сравнению с несеминными опухолями.

Интересным можно считать динамику снижения числа жизнеспособных опухолей с увеличением количества проведенных курсов иХТ: 64,1% — на первом курсе, 45% — во время иХТ и 0 — после завершения иХТ. Это может

свидетельствовать в пользу оптимального проникновения химиопрепаратов в первичную опухоль, несмотря на наличие гемато-тестикулярного барьера.

Обобщая мировой и собственный опыт по выполнению отсроченной ОФЭ, видим, что выполнение ОФЭ симультанно с удалением других проявлений болезни после окончания иХТ

не ухудшает показатели выживаемости. Удаление яичка в процессе иХТ достоверно ухудшает эффективность лечения больных с герминогенными опухолями. У больных с «чистой» семиномой возможно ставить вопрос об отсутствии необходимости в выполнении ОФЭ после завершения иХТ.

Литература

1. Krege S, Beyer J, Souchon R, Albers P, Albrecht W, Algaba F, et al.: European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of second meeting of the European Germ Cell Cancer Concensus Group (EGCCCG): part II // *European urology*. 2008;53:497–513.
2. Ploen L, Setchell BP. Blood-testis barriers revisited. A homage to Lennart Nicander // *Int J Androl*. 1991;15:1–4.
3. Okumura K, Lee IP and Dixon RL. Permeability of selected drugs and chemicals across the blood-testis barrier of the rat // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1975 Jul;194 (1):89–95.
4. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Casals D, Rittman GL, Biedler JL, Melamed MR, et al.: Multidrugresistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood- -brain barrier sites // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1989; 86: 695–698.
5. International Germ Cell Collaborative Group. International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic Factor-Based Staging System for Metastatic Germ Cell Cancers // *J. of Clinical Oncology*. 1997 Feb; Vol.15 (2):594–603.
6. Leibovich I, Little JS, Forester RS, Rowland RG, Bihrlle R, Donohue JP. Delayed orchiectomy after chemotherapy for metastatic nonseminomatous germ cell tumors // *The journal of urology*. 1996 Mar;155:952–954.
7. Snow BW, Rowland RG, Donohue JP, Einhorn LH, Williams SD. Review of delayed orchiectomy in patients with disseminated testis tumors // *J Urol*. 1983 Mar;129 (3):522–3.
8. Greist A, Einhorn LH, Williams SD, Donohue JP, Rowland RG. Pathologic findings at orchiectomy following chemotherapy for disseminated testicular cancer // *J Clin Oncol*. 1984 Sep;2 (9):1025–7.
9. Chong C, Logothetis CJ, von Eschenbach A, Ayala A, Samuels M. Orchiectomy in advanced germ cell cancer following intensive chemotherapy: a comparison of systemic to testicular response // *J Urol*. 1986 Dec;136 (6):1221–3.
10. Ondrus, D, Horfiak M and Matoska J. Neo-adjuvant chemotherapy with delayed orchiectomy in patients with advanced germ cell testicular cancer // *Neoplasma*. 1993;40 (3):189–92.
11. Simmonds PD, Mead GM, Lee AH, Theaker JM, Dewbury K, Smart CJ. Orchiectomy after chemotherapy in patients with metastatic testicular cancer. Is it indicated? // *Cancer*. 1995 Feb 15;75 (4):1018–24.
12. Ondrus D, Hornák M, Breza J, Mat'oska J, Schnorrer M, Belan V, et al.: Delayed orchiectomy after chemotherapy in patients with advanced testicular cancer // *Int Urol Nephrol*. 2001;32 (4):665–7.
13. Brown J A, Bihrlle R, and Foster RS: Delayed orchiectomy at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection due to laterality of retroperitoneal metastatic pattern consistent with testicular primary: assessment of pathologic findings // *Urology*. 2008;71: 911–914.
14. Fedyanin M, Tryakin A, Titov D, T. Zakharova, I. Fainstein, K. Figurin, et al.: Importance of maintenance of dose intensity (DI) during induction chemotherapy (iCT) for metastatic nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT) // *J Clin Oncol* 27, 2009 (suppl; abstr e16063).
15. Ramani VA, Grey BR, Addla SK, Dunham MP, Sangar VK, Clarke NW. Histological outcome of delayed orchidectomy after primary chemotherapy for metastatic germ cell tumour of the testis // *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2008 Apr;20 (3):247–52.

Вторичные опухоли поджелудочной железы: описание случаев и обзор литературы

СЕТДИКОВА Г. Р., ПАКЛИНА О. В., РОТИН Д. Л.

Введение: метастазы в поджелудочную железу крайне редки и составляют 4,5% всех опухолей поджелудочной железы. Как правило протекают бессимптомно и выявляются случайно. Наиболее частым раком, метастазирующим в поджелудочную железу, является почечно-клеточный рак, после него в убывающем порядке следуют колоректальный рак, меланома, саркома и рак легких. Прогноз жизни больных определяется гистогенезом первичной опухоли и распространенностью онкологического процесса.

Описание случаев: в данной статье представлены случаи метастазов почечно-клеточного рака, рака толстой кишки, рака легкого и местнораспространенных поражений при раке желудка и лимфомы.

Вывод: приведено 10 наблюдений вторичных опухолей поджелудочной железы, что составило 5,4% (10 из 184) от всех исследованных опухолей железы за этот период. По типу распространения: в 6-и случаях отмечено метастатическое поражение железы и 4-х случаях – локальная инвазия. Важным в обследовании подобных больных является проведение дифференциального диагноза с первичной опухолью поджелудочной железы, поскольку лечебная тактика может существенно отличаться. Трудно решить вопрос о выборе правильной тактики лечения больных с данными нозологическими формами, за счет их чрезвычайной редкости.

Ключевые слова: вторичные опухоли, метастазы, поджелудочная железа

Secondary tumors of the pancreas: a description of cases and review of the literature.

Setdikova G. R., Paklina O. V., Rotin D. L.

Abstract:

Introduction: metastasis of the pancreas is very rare. Only 4.5% of all pancreatic tumors are metastatic. They are often asymptomatic and detected incidentally or during follow-up investigations even several years after the removal of the primary tumor. Renal cell cancer represents the most common primary tumor by far, followed by colorectal cancer, melanoma, sarcoma and lung cancer. Pancreatic metastases typically occur a long time after the removal of the primary tumor. The effectiveness of resection for pancreatic metastasis is mainly dependent on the tumor biology of the primary cancer.

Case: we reports metastases from renal cell carcinomas, colon cancer, lung cancer and regional invasion of gastric cancer and lymphomas to the pancreas.

Conclusion: authors describe 10 cases of the secondary tumors of the pancreas, which was 5.4% (10/184) of all cancer tumors studied in this period. According to the type of distribution: in 6 cases were metastasis cancer and 4 cases, local invasion. Important in the examination of these patients is the differential diagnosis with primary tumors of the pancreas, as treatment policy may differ substantially. It is difficult to decide on the choice of the right treatment strategy of patients with these entities that due to their extreme rarity.

Keywords: secondary tumors, metastases, pancreas

Контактная информация

Сетдикова Галия Равиловна — к.м.н., врач патологоанатомического отделения ФГБУ ГНЦ Федеральный медицинский биофизический центр им. А. И. Бурназяна ФМБА России

Паклина Оксана Владимировна — д.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением Московской городской больницы им. С. П. Боткина

Ротин Даниил Леонидович — д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московского Клинического Научного Центра Департамента Здравоохранения г. Москвы

Поджелудочная железа (ПЖ) — необычный орган для развития в нем метастазов других опухолей [1]. В больших сериях на аутопсийном материале выявлено, что распространенность метастатического поражения поджелудочной железы составляет от 1,6% до 11% [2]. В основном это метастазы различных эпителиальных опухолей — карцином: легкие (74%), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) (14%), почки (3%), молочная железа (2%), печень (2%), предстательная железа (1%), яичники (1%) и мочевого пузыря (1%). При анализе биопсийного материала 973 больных метастатическое поражение ПЖ было обнаружено только в 35 случаях (3,6%) (рис.1) [3].

Вторичные опухоли ПЖ одинаково часто встречаются у мужчин и женщин, возраст пациентов варьирует от 20 до 80 лет. Клинически метастазы в поджелудочную железу, как правило, протекают асимптомно и/или проявляются не специфическим комплексом симптомов, включающим в себя абдоминальную боль, желтуху

и потерю веса [4]. Радиологически метастазы в ПЖ могут имитировать первичный протоковый рак ПЖ [5]. Важным отличительным признаком вторичных неоплазм ПЖ является наличие в анамнезе экстрапанкреатической опухоли.

Возникновение вторичных опухолей ПЖ происходит в результате лимфогенного или гематогенного метастазирования и/или локальной инвазии первичных карцином (рис. 2)

Макроскопически метастазы в ПЖ — четко отграниченные округлые образования, иногда с очагами кровоизлияний и/или кистозной трансформацией. Цвет новообразования часто зависит от первичной природы опухоли, например при метастатическом почечно-клеточном раке — образование желтоватого цвета, при пигментной меланоме — черного или темно-коричневого [6]. Лечение вторичных неоплазм ПЖ, как правило, хирургическое. Относительное количество больных, которым произведена резекция ПЖ по поводу ее метастатического поражения, среди всех больных,

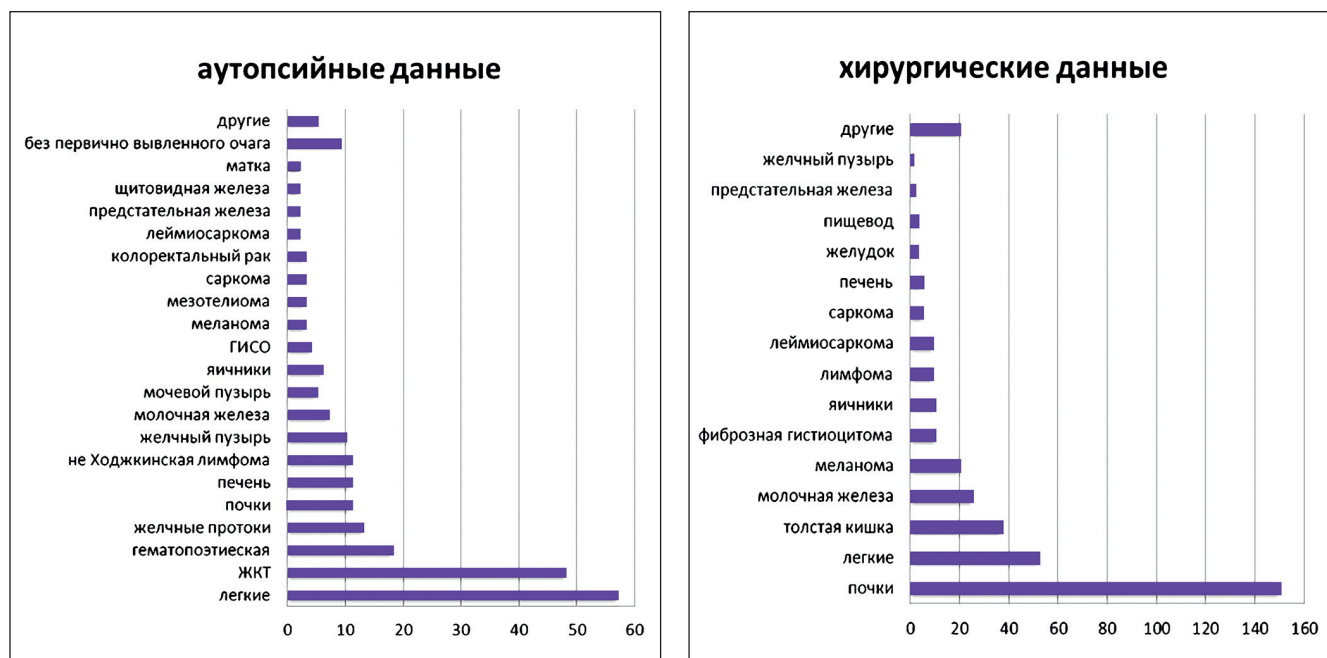


Рис. 1. Распространенность метастазов в поджелудочную железу



Рис. 2. Частота типа распространения вторичных опухолей поджелудочной железы

перенесших операции по поводу опухолей ПЖ, колеблется от 0,3 до 4,5% [7]. Активная хирургическая тактика при изолированном поражении метастазами внутренних органов признается вполне допустимой, особенно если учесть, что эффективной лекарственной терапии по поводу метастазов рака в ПЖ не существует. По литературным данным характер хирургического вмешательства у больных с метастазами в ПЖ варьирует от энуклеации метастатической опухоли до панкреатэктомии [8]. Некоторые авторы пишут о необходимости проведения стандартной радикальной резекции поджелудочной железы, из-за высокого риска развития рецидива [9–11]. Так, например, Bassi с соавт. описал возникновение рецидивов у 29% пациентов при проведении атипичной резекции ПЖ по поводу метастазов почечно-клеточного рака в ПЖ [9]. Также не следует забывать о мультифокальности метастатического поражения [12]. По данным литературы в этом вопросе ключевую роль играет интраоперационная УЗИ-диагностика, которая не только помогает определить количество метастатических очагов, но и отношение к главному панкреатическому протоку [13]. Также спорными остаются вопросы о проведении лимфаденэктомии у данных больных.

Приводим наши наблюдения больных с вторичными опухолями ПЖ, получивших хирургическое лечение в период с 2007–2012 года в различных учреждениях г. Москвы.

Метастатический почечно-клеточный рак

За данный период диагностированы три случая метастатического почечно-клеточного рака в ПЖ. Характеристика пациентов представлена в таблице № 1.

Лабораторное обследование больных, включая онкомаркеры, не выявило отклонений от нормы. Послеоперационный период у всех больных протекал без осложнений. Двум пациентам была проведена диагностическая трепан-биопсия новообразования ПЖ до оперативного вмешательства. Количество, расположение и размеры метастазов во всех трех случаях были установлены и совпадали с данными морфологического исследования. Ни у одного пациента метастазы в поджелудочной железе не распространялись на парапанкреатические ткани. Средняя продолжительность интервала между удалением первичной опухоли и удалением метастазов в ПЖ составила 60 мес. Больные выписаны в удовлетворительном состоянии с рекомендацией наблюдения хирурга-онколога, терапевта, эндокринолога, нефролога.

При метастазах почечно-клеточного рака в поджелудочную железу морфологический дифференциальный диагноз следует проводить с первичной светлоклеточной протоковой аденокарциномой и высокодифференцированной нейроэндокринной опухолью ПЖ (табл. 2). Важным критерием в диагностическом плане, является наличие в анамнезе нефроэктомии, а также нормальные показатели сывороточных онкомаркеров РЭА и СА 19–9, а также отсутствие признаков распространения опухоли на соседние органы и сосуды при КТ-исследовании.

Факторы, связанные с лучшим прогнозом при метастазах почечно-клеточного рака в ПЖ — это длительный временной интервал между нефроэктомией и возникновением первого метастаза, единственный метастатический узел и радикальность удаления опухоли. В литературе описывается, что степень дифференцировки опухолевых клеток в метастазе ПЖ соотносится с таковой в первичном очаге и может являться независимым прогностическим фактором [14]. Так для 2-й степени дифференцировки опухолевых клеток (grade 2) медиана выживаемости — 41 месяц, а для 3-ей (grade 3) — 10 месяцев.

Таблица 1.

Характеристика больных с метастатическим ПКР

	Больная С.	Больная С.	Больной Ш.
Учреждение	ГКБ им. С. П. Боткина	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна
Дата операции	22.04.2010	2011	03.11.2012
Пол и возраст	Ж/76	Ж/62	М/54
Жалобы	Абдоминальная боль, желтуха	Нет	Нет
Анамнез	Левосторонняя нефрэктомия, 2005 г.	Правосторонняя нефрэктомия, 2003 г.	Левосторонняя нефрэктомия, 2010 г.
Онкомаркеры	Са-19–9–4,61 нг/мл, АФП – 4,75 нг/мл, РЭА – 1,85 нг/мл	Са-19–9 и РЭА в пределах нормы	Са-19–9 и РЭА в пределах нормы
Локализация в ПЖ	Головка	Головка	Головка, тело, хвост
Данные КТ (рис.3А)	В паренхиме головки ПЖ определяются округлой формы гиперденсивные в артериальную фазу (гиперваскулярные) очаги диаметром до 16 мм (всего три)	В головке ПЖ лоцируется гипозоженное неоднородное образование округлой формы размером 37*40*35 мм	В головке ПЖ визуализируется солидное гипозоженное, округлое образование размерами 22*17, с четкими контурами, однородное. Несколько латеральнее визуализируется схожее округлое образование размерами 14*17. В хвосте ПЖ визуализируется солидное округлое образование размерами 27*16, с четкими контурами, гипозоженное однородное
Характер хирургического вмешательства	ПГДР	ПСПДР	Дистальная субтотальная резекция ПЖ, резекция крючковидного отростка
Макроскопия (рис.3Б, 3В)	Три округлых образования диаметром до 2 см	Одно образование диаметром 2,5 см	Четыре округлых образования диаметром от 0,7–2,2 см
РЛУ	pN0	pN0	pN0
ИГХ (рис.3Г, 3Д)	CD10 (+++), ЦК общий и 7 (-), синаптофизин (-)	CD10 (+++), ЦК общий и 7 (-), синаптофизин (-)	CD10 (+++), ЦК общий и 7 (-), синаптофизин (-)

Примечание: ПЖ — поджелудочная железа; ПГДР — панкреатогастродуоденальная резекция, ПСПДР — пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция; РЛУ — регионарные лимфатические узлы, ЦК -цитокератин

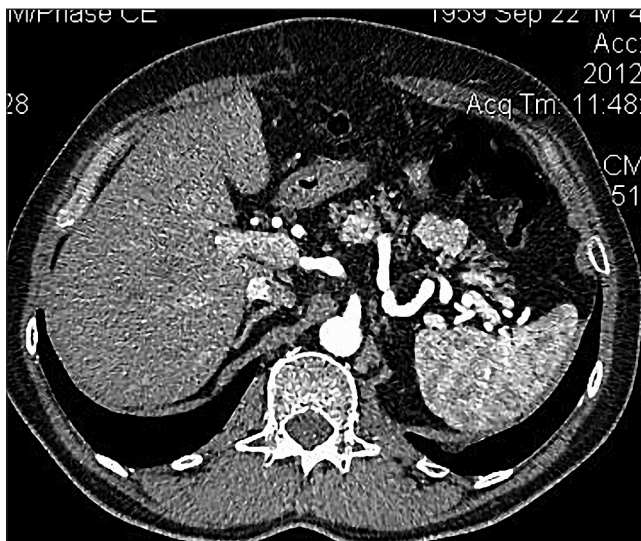


Рис. 3А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальный срез

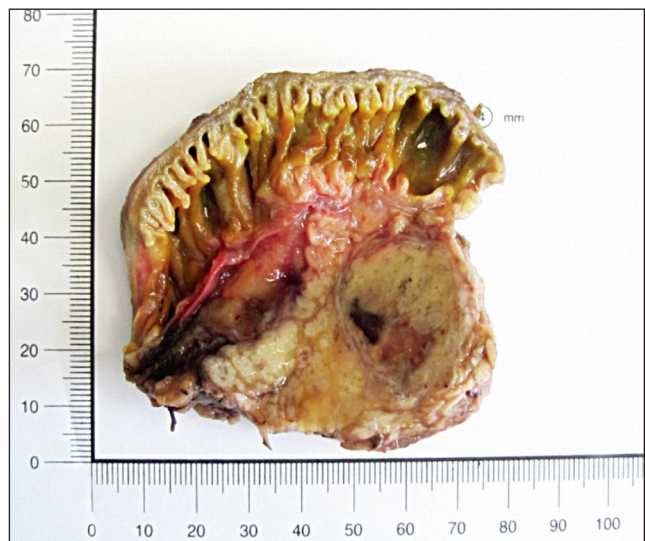


Рис. 3Б. Резецированная головка поджелудочной железы с округлым образованием желтовато-белесоватого цвета, четко отграниченное от ткани железы, диаметром 2,5 см

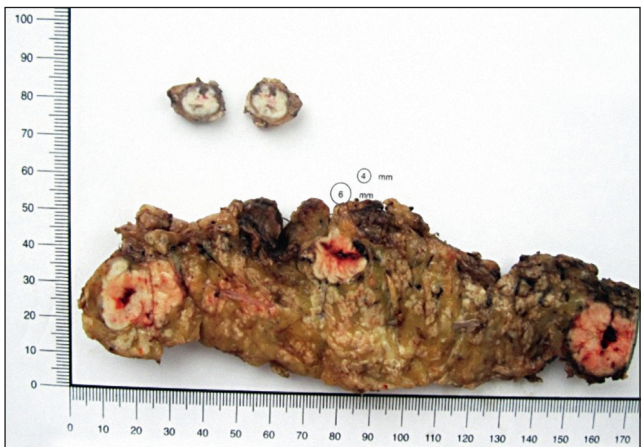


Рис. 3В. Резецированное тело и хвост железы с тремя округлыми образованиями, желтовато-белесоватого цвета, четко отграниченные от ткани железы, диаметром от 1–2,2 см

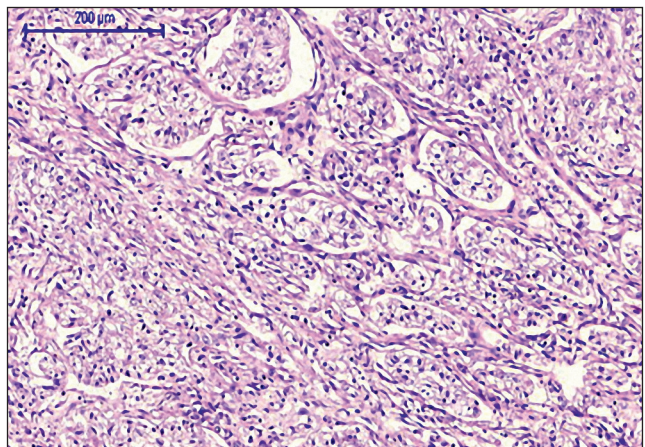


Рис. 3Г. Опухоль состоит из крупных полигональных клеток со светлой цитоплазмой. Окр.: гематоксилин-эозин

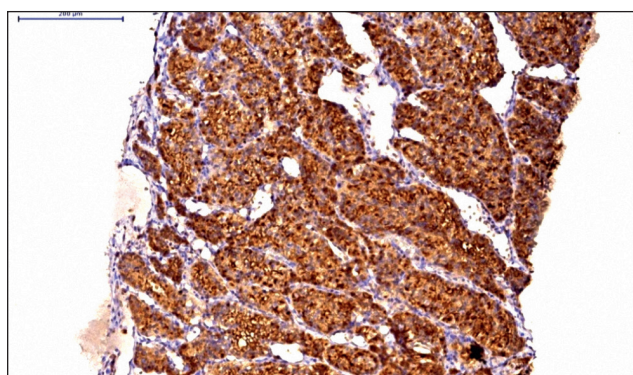


Рис. 3Д. Диффузная строго положительная реакция с CD10 в опухолевых клетках. ИГХ

Таблица 2.

Дифференциально-диагностическая панель

	ПАК	ПНЭО	Мтс ПКК
CD10	-	-	+
Цитокератин 7	+	-	-
Нейроэндокринные маркеры (синаптофизин, хромогранин А)	-	+	-

Примечание: ПАК — протоковая аденокарцинома; ПНЭО — панкреатическая нейроэндокринная опухоль; Мтс ПКК — метастатический почечно-клеточный рак

Метастатический колоректальный рак

За этот период диагностированы два случая метастатического почечно-клеточного рака в ПЖ. Характеристика пациентов представлена в таблице № 3.

Лабораторное обследование больных, включая онкомаркеры, не выявило отклонений от нормы. Послеоперационный период у всех больных протекал без осложнений. Все метастатические опухоли локализовались в пределах паренхимы поджелудочной железы.

Приведены два случая рака толстой кишки с метастазами в поджелудочную железу

(синхронный и метасинхронный вариант). Метастазы КРР в ПЖ чрезвычайно редки. В литературе описано около 30 случаев метастаза КРР в поджелудочную железу. Время от гемиколэктомии до обнаружения метастаза в ПЖ варьирует от 12 до 72 месяцев (среднее 36 месяцев). Прогноз относительно благоприятный по сравнению с первичным панкреатическим раком, 5-летняя выживаемость достигает 20%.

Дифференциальный диагноз следует проводить с протоковой аденокарциномой ПЖ (табл. 4).

Таблица 3.

Характеристика больных с метастатическим КРР

	Больная С.	Больной С.
Учреждение	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна
Дата операции	01.03.2012	20.04.2012
Пол и возраст	Ж/62	М/50
Жалобы	Боли в правом подреберье, ощущение тяжести в эпигастрии	Активно не предъявляет
Анамнез	Резекция прямой кишки, 2010 г. анатомическая резекция SV печени, 2011 г.	При амбулаторном обследовании в марте 2012 г. обнаружен рак восходящего отдела ободочной кишки
Характер метастаза	Метасинхронный	Синхронный
Локализация в ПЖ	Головка	Головка
Данные КТ (рис.4А)	В области головки лоцируется гипоехогенное образование в артериальную фазу размером до 20 мм	В области головки лоцируется гипоехогенное образование в артериальную фазу размером до 16 мм
Характер хирургического вмешательства	Резекция головки ПЖ	Комбинированная правосторонняя гемиколэктомия, резекция 6 сегмента печени, дуодено-сохраняющая резекция головки поджелудочной железы
Макроскопия (рис.4Б)	Одно округлое образования диаметром 1 см	Одно образование диаметром 1,5 см
ИГХ (рис.4В-Д)	ЦК 19, 20 CDX2, виллин (+++), ЦК 7 (-)	ЦК 19, 20 CDX2, виллин (+++), ЦК 7 (-)

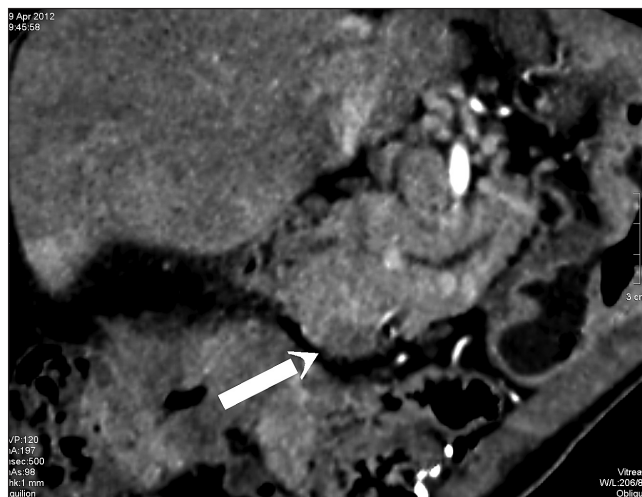


Рис. 4А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальный срез

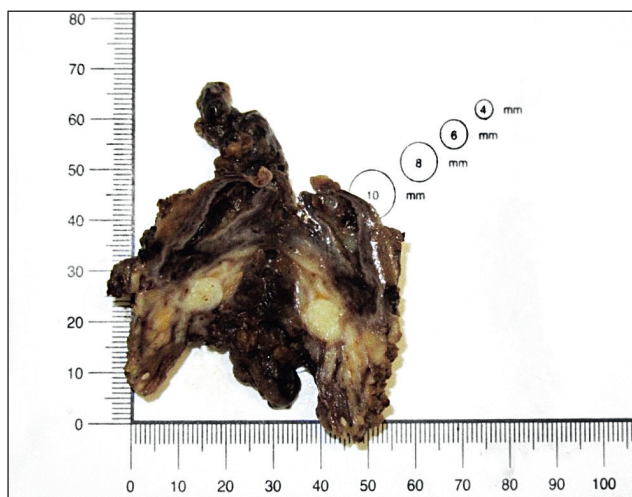


Рис. 4Б. Резецированная головка железы с округлым образованием, белесоватого цвета, четко отграниченное от ткани железы, диаметром 1 см

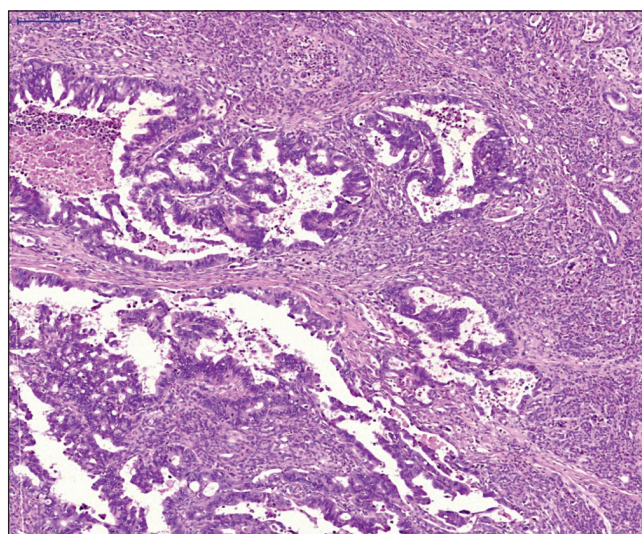


Рис. 4В. Опухоль представлена железистыми структурами, состоящими из клеток с базофильной цитоплазмой и гиперхромными ядрами, очаги некроза. Окр.: гематоксилин-эозин

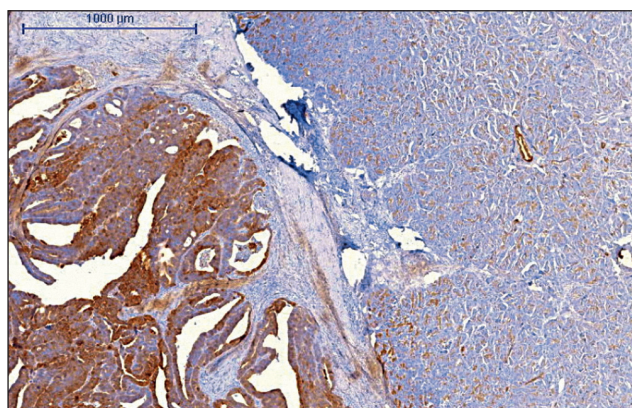


Рис. 4Г. Диффузная строго положительная реакция с цитокератином 19 в опухолевых клетках. ИГХ

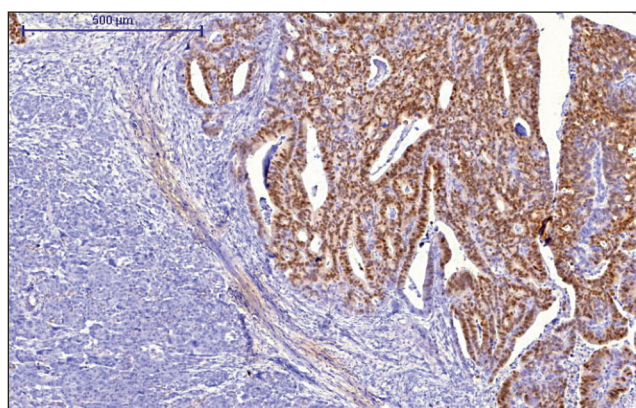


Рис. 4Д. Диффузная строго положительная реакция с CDX2 в опухолевых клетках. ИГХ

Таблица 4.

Дифференциально-диагностическая панель

Антитела	ПАК	Карцинома толстой кишки
ЦК-7	+	–
ЦК-20	–/+	+
CDX2	–/+	+
Муцин 2 типа	–/+	+
Виллин	–	+

Примечание: ПАК — протоковая аденокарцинома поджелудочной железы; ЦК — цитокератин; (+) — всегда положительно; (–) — отрицательная; –/+ — чаще отрицательная

Метастатический мелкоклеточный рак легкого (ММКРЛ)

За этот период диагностирован только один случай ММКРЛ в поджелудочную железу.

Больной К., 71 год, госпитализирован в плановом порядке с диагнозом: опухоль тела-хвоста ПЖ. Жалоб не предъявлял. Опухоль тела-хвоста поджелудочной железы диагностирована за 11 месяцев до этого. При поступлении в стационар при УЗИ органов брюшной полости: в поджелудочной железе, в области в проекции тела-хвоста неоднородное образование пониженной эхогенности со смешанным типом кровоснабжения, 6,0х5,0 см, прорастающее в селезеночные артерию и вену. В этой зоне — множественные метастатического характера увеличенные лимфоузлы. Селезенка нормального размера, очаговые изменения отсутствуют. Почки без патологии. Свободной жидкости в брюшной полости нет. Печень нормального размера, в 3 сегменте округлое образование повышенной эхогенности до 1,3 см. Гепатикохоледох не расширен.

Рентгенография органов грудной клетки: слева тотальное затемнение левого легкого за счет жидкости в плевральной полости. Тень средостения смещена вправо. В видимой части правого легкого патологических изменений не выявлено. 04.12.2012 г. выполнена диагностическая пункционная биопсия объёмного образования поджелудочной железы под контролем УЗИ.

На основании клинической картины заболевания и результатов ультразвукового исследования установлен диагноз: опухоль тела-хвоста ПЖ. Метастатическое поражение

печени. 04.12.2012 г. выполнена диагностическая пункционная биопсия объёмного образования поджелудочной железы под контролем УЗИ. При гистологическом исследовании в трепан-биоптате обнаружены разрастания мелких вытянутых овальных и округлых неопластических клеток со скудной цитоплазмой вокруг неизмененных островков Лангерганса (рис.5А). При иммуногистохимическом исследовании в неопластических клетках отмечается диффузная положительная реакция с ТТГ1 (+++) (рис.5Б), цитокератином 7 (+++). Отрицательная с синаптофизинном, хромогранином А, общим лейкоцитарным антигеном. Индекс мечения с Ki-67–45%. Все антитела и система визуализации фирмы «Dako».

Заключение: в поджелудочной железе разрастания мелкоклеточного рака легкого, вторичного генеза.

Больной выписан полгода спустя с рекомендацией наблюдения у онколога и проведения химиотерапии.

Метастазы ММКРЛ в ПЖ чрезвычайно редки. В литературе описано около 20 случаев. Длительность периода от лоб- или пульмоноэктомии до возникновения метастаза от года до 7 лет. Мужчины преобладают (М:Ж=3:1). Возраст варьирует от 37–81 лет (средний 55 лет). Макроскопически метастазы представлены округлыми хорошо отграниченными опухолевыми узлами, белесоватого цвета, размером от 2 до 12 см (средний 4 см). Прогноз плохой, 12-месячная выживаемость не более 3%.

Дифференциальный диагноз следует проводить с панкреатической нейроэндокринной опухолью и вторичной лимфомой ПЖ (табл. 5).

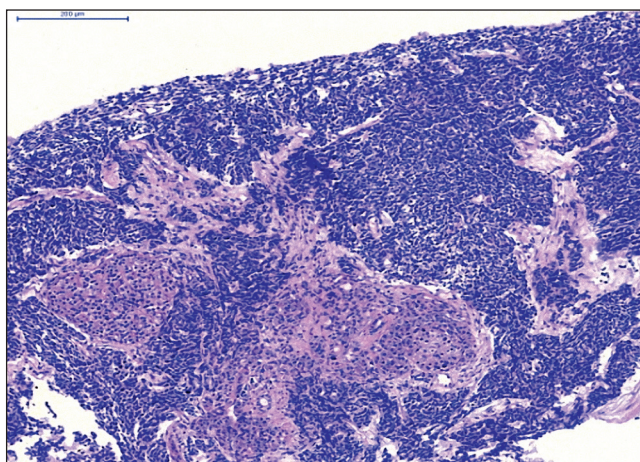


Рис. 5А. Опухоль представлена мелкими вытянутыми овальными и округлыми неопластическими клетками, со скудной цитоплазмой вокруг неизмененных островков Лангерганса. Окр.: гематоксилин-эозин

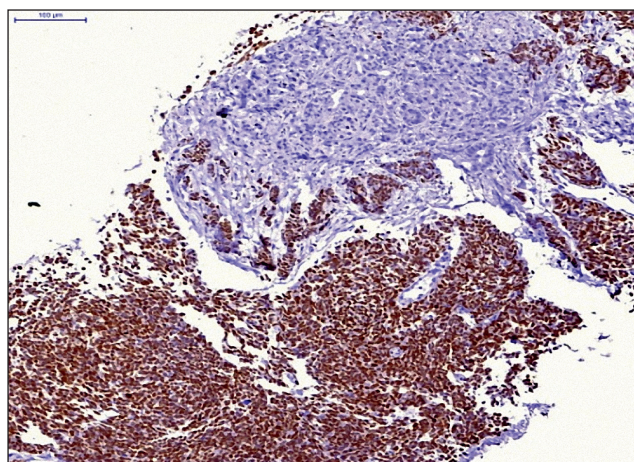


Рис. 5Б. Диффузная строго положительная реакция с TTF-1 в опухолевых клетках. ИГХ

Таблица 5.

Дифференциально-диагностическая панель

	ПНЭО	Мтс лимфома	ММКРЛ
ЦК 7	–	–	+
CD45 общий	–	+	–
Нейроэндокринные маркеры (синаптофизин, хромогранин А)	+	–	–
TTF-1	–	–	+

Примечание: ПНЭО — панкреатическая нейроэндокринная опухоль; ММКРЛ — метастатический мелкоклеточный рак легкого; ЦК — цитокератин

Вторичная лимфома поджелудочной железы

За данный период диагностировано два случая вторичной лимфомы поджелудочной железы. Характеристика пациентов проиллюстрирована в таблице № 6.

Из всех гемопоэтических новообразований лимфома является наиболее распространенной неоплазией вторично, поражающая паренхиму ПЖ. Макроскопически опухолевые узлы мягкие, на разрезе сероватого цвета, часто представляют конгломерат измененных лимфатических узлов с вовлечением паренхимы ПЖ. Прогноз относительно благоприятный 5-летняя выживаемость — 40%.



Рис. 6А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальный срез

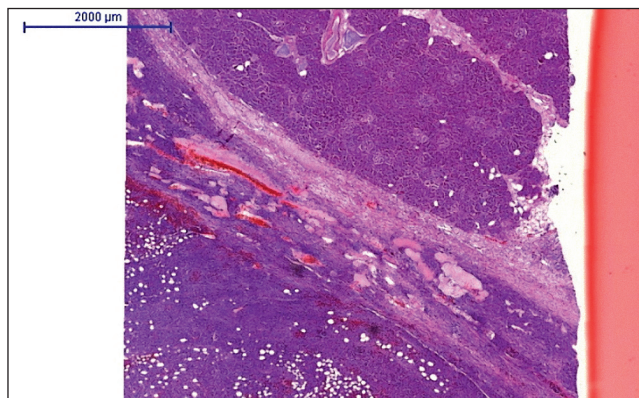


Рис. 6Б. Опухоль представлена крупными плеоморфными клетками с выраженной цитоплазмой и хорошо заметными ядрышками. Четко отграничена от ткани железы. Окр.: гематоксилин-эозин

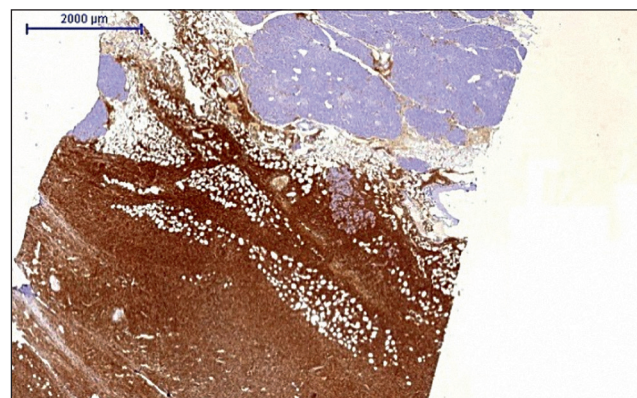


Рис. 6В. Диффузная строго положительная реакция с общим лейкоцитарным антигеном в опухолевых клетках. ИГХ

Таблица 6.

Характеристика больных с вторичной лимфомой ПЖ

	Больная В.	Больной К.
учреждение	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна
Дата операции	2012 г.	2012 г.
Пол и возраст	Ж/65	М/46
Жалобы	Постоянные боли в левой поясничной области	На быструю утомляемость, общую слабость
Локализация в ПЖ	Тело	Хвост
Данные КТ (рис.6А)	В левой половине забрюшинного пространства определяется крупное васкуляризованное образование размерами 105х94х95 мм. Имеет место вовлечение ножки и левого купола диафрагмы, верхнего сегмента левой почки. Массы тесно прилежат к поверхности тела и хвоста поджелудочной железы, оттесняя ее вентрально.	Солидное образование между телом поджелудочной железы, стенкой желудка и висцеральной поверхностью печени выявлено неправильной овоидной формы сниженной эхогенности узловое образование 59х44х36 мм
Характер хирургического вмешательства	Дистальная резекция ПЖ	Экстирпация культи хвоста ПЖ
ИГХ (рис.6Б-В)	Общий ЦК (-), синаптофизин (-), хромогранин А (-), CD-45 (+), CD20 (-), CD79a (-), CD4 (+), CD3 (+), CD8 (+)	Общий ЦК (-), синаптофизин (-), хромогранин А (-), CD-45 (+), CD20 (+), CD79a (+), CD4 (-), CD3 (-), CD8 (-)

Дифференциальный диагноз следует проводить с анапластическим вариантом первичной протоковой аденокарциномы ПЖ, пан-

кратической нейроэндокриной опухолью (табл. 7).

Таблица 7.

Дифференциально-диагностическая панель

	ПАК	ПНЭО	Мтс лимфома
ЦК 7	+	-	-
CD45 общий	-	-	+
Нейроэндокринные маркеры (синаптофизин, хромогранин А)	-	+	-

Примечание: ПАК — протоковая аденокарцинома; ПНЭО — панкреатическая нейроэндокринная опухоль; ЦК — цитокератин

Местно-распространенный рак желудка с поражением поджелудочной железы

За данный период диагностированы два случая местно-распространенного рака желудка с поражением поджелудочной железы. Характеристика пациентов представлена в таблице № 8.

Описаны два случая с местно-распространенным раком желудка с поражением поджелудочной железы. Лабораторное обследование больных, включая онкомаркеры, не выявили отклонений от нормы. По клиническим данным за этот период данный диагноз был поставлен 12 пациентам, однако морфологическое подтверждение нашел лишь в двух случаях.

Рак желудка, как правило, распространяется на печень, лимфатические узлы, попереч-

но-ободочную кишку, двенадцатиперстную кишку и поджелудочную железу. В литературе описано около 50 случаев с местно-распространенным раком желудка с поражением поджелудочной железы. Возраст колеблется от 41–81 года (средний 63 года). Соотношение по полу Ж: М=2:1. Так как рак желудка инфильтрирует ПЖ, как правило, при распространенном процессе, т.е. при IV стадии, дифференциальный диагноз не вызывает затруднений. Прогноз плохой из-за распространенности процесса.

Заключение: приведено 10 наблюдений вторичных опухолей поджелудочной железы, что составило 5,4% (10 из 184) от всех исследованных опухолей железы за этот период. По типу распространения: в 6-и случаях отмечено метастатическое поражение железы и 4-х случаях — локальная инвазия. По частоте первич-

Таблица 8.

Характеристика больных с местно-распространенным раком желудка с поражением поджелудочной железы

	Больной С.	Больной В.
Учреждение	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна	ФМБЦ им. А. И. Бурназяна
Дата операции	2007 г.	2012 г.
Пол и возраст	М/57	М/56
Жалобы	Около 2 мес беспокоят отрыжка воздухом, изжога, чувство тяжести в эпигастрии после приема пищи	Около 10 мес на быструю утомляемость, общую слабость
Локализация в ПЖ	Хвост	Тело-хвост
Характер хирургического вмешательства	Резекция хвоста ПЖ	Резекция перешейка, тела и хвоста ПЖ
Микроскопия	Низкодифференцированный (диффузный) рак желудка с прорастанием в мышечную, серозную оболочку, большой и малый сальник, ткань поджелудочной железы, с изъязвлением	Недифференцированный рак желудка с полями перстневидно-клеточного рака с прорастанием всех слоев желудка и вращанием в ткань поджелудочной железы

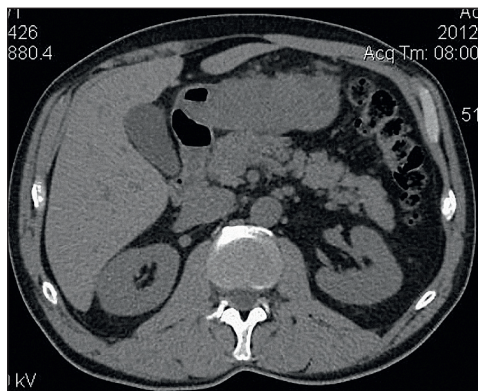


Рис. 7А. КТ брюшной полости, артериальная фаза, аксиальный срез

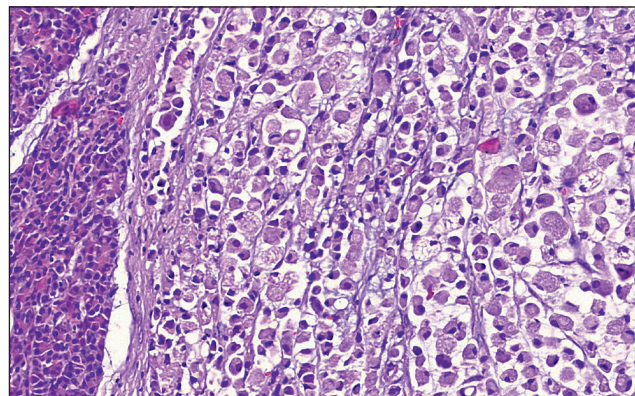


Рис. 7Б. Опухоль представлена недифференцированным раком с полями перстневидных клеток. Окр.: гематоксилин-эозин

ной локализации опухоли, материал распределен следующим образом: почка — 3 случая; толстая кишка, желудок, лимфома по 2 случая, легкое — 1 случай. Важным в обследовании подобных больных является проведение дифференциального диагноза с первичной опухолью поджелудочной железы, поскольку лечебная тактика может существенно отличаться. Трудно решить вопрос о выборе правильной тактики лечения больных с данными нозологи-

ческими формами, за счет их чрезвычайной редкости. Прогноз жизни больных определяется гистогенезом первичной опухоли и распространенностью онкологического процесса. Как клиницистам, так и патоморфологам необходимо знать о таком редком варианте метастазирования опухоли. Это позволяет более точно установить правильный диагноз и улучшить результаты лечения.

Список литературы

1. Nakamura E., Shimizu M., Itoh T., et.al. Secondary tumors of the pancreas: clinicopathological study of 103 autopsy cases of Japanese patients. *Pathol Int.* 2001; 51: 686–90.
2. Roland C. F., van Heerden J. A. Nonpancreatic primary tumors with metastasis to the pancreas. *Surg Gynecol. Obstet* 1989; 168: 345–7.
3. Adsay N. V., Andea A., Basturk O. et.al. Secondary tumors of the pancreas: an analysis of a surgical and autopsy database and review of the literature. *Virchows Arch* 2004; 444: 527–35.
4. Reddy S, Edil BH, Cameron JL et.al. Pancreatic resection of isolated metastases from nonpancreatic primary cancers. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 3199–3206.
5. Bosman F. T. WHO Classification of tumors of the digestive system Lyon, 2010.
6. Dar FS, Mukherjee S, Bhattacharya S. Surgery for secondary tumors of the pancreas. *HPB* 2008; 10: 498–500.
7. Патютко Ю. И., Котельников А. Г., Сагайдак И. В. соавт. Метастазы рака почки в поджелудочную железу: диагностика и лечение. *Вестник хирургической гастроэнтерологии* 2007; 2: 5–12.
8. Reddy S, Wolfgang CL. The role of surgery in the management of isolated metastases to the pancreas. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 287–293.
9. Bassi C, Butturini G, Falconi M, et.al. High recurrence rate after atypical resection for pancreatic metastases from renal cell carcinoma. *Br J Surg.* 2003; 90: 555–559.
10. Sohn TA, Yeo CJ, Cameron JL, et.al. Renal cell carcinoma metastatic to the pancreas: results of surgical management. *J Gastrointest Surg.* 2001; 5:346–351.
11. Strobel O, Hackert T, Hartwig W, et.al. Survival data justifies resection for pancreatic metastases. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3340–3349.
12. Sellner F, Tykalsky N, De Santis M et.al. Solitary and multiple isolated metastases of clear cell renal carcinoma to the pancreas: an indication for pancreatic surgery. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13: 75–85.
13. Varker KA, Muscarella P, Wall K, et.al. Pancreatectomy for non-pancreatic malignancies results in improved survival after R0 resection. *World J Surg Oncol.* 2007;5:145.
14. David AW, Samuel R, Eapen A. Pancreatic metastasis from renal cell carcinoma 16 years after nephrectomy: a case report and review of the literature. *Gastr.* 2006; 27: 175–6.

Метастазы в головной мозг и основание черепа карцином, редко метастазирующих в ЦНС. Клинико-морфологический анализ 51 наблюдения и обзор литературы

РОТИН Д. Л., СТЕПАНЯН М. А., ЧЕРЕКАЕВ В. А., ПАКЛИНА О. В.

Метастазы злокачественных опухолей в головной мозг представляют собой тяжелое проявление далеко зашедшего онкологического процесса. Современные возможности комбинированного лечения диктуют требования к пониманию эпидемиологии, этиологии, патогенеза и морфологии метастазов в головной мозг (МГМ). Издавна замечено, что определенные опухоли: рак молочной железы, легкого, толстой кишки, почки и меланомы — наиболее частые источники МГМ. Однако другие опухоли, хотя и гораздо реже, также способны метастазировать в ЦНС. В работе проведено подробное клинико-морфологическое исследование метастазов в головной мозг из источников, не относящихся к наиболее частым метастазирующим в мозг опухолям. Индекс Карновского до операции и наличие внеозговых метастазов — досовременные критерии прогноза. Приводится обзор литературы по теме.

Ключевые слова: метастазы в головной мозг, нейрохирургия, морфология, нейроонкология

Контактная информация

Ротин Даниил Леонидович — д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГБУЗ МКНЦ ДЗМ

Степанян Мушег Агоевич — д.м.н., НИИ нейрохирургии им. Акад. Н. Н. Бурденко РАМН

Черкаев Василий Алексеевич — д.м.н., профессор, НИИ нейрохирургии им. Акад. Н. Н. Бурденко РАМН

Паклина Оксана Владимировна — д.м.н., зав. патологоанатомическим отделением ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ

Метастазы в головной мозг (МГМ) — проявление далеко зашедшего онкологического процесса и достаточно часто встречающаяся внутримозговая опухоль. Улучшение режимов химиотерапии, повышение качества диагностики и ряд других причин привели к повышению частоты встречаемости МГМ. Множество публикаций исследуют эпидемиологию, ведение, прогностические факторы при МГМ. Однако традиционно со времен основания теории S. Paedget выделяют опухоли, имеющие предрасположенность к метастазированию в ЦНС и наиболее часто являющиеся источниками МГМ. Разные авторы в разное время в разной пропорции, но неизменно, относили к самым частым источникам МГМ пять опухолей: рак легкого, меланому, рак молочной железы, колоректальный и почечноклеточный раки. Стоит добавить, что особняком стоит группа МГМ из первичного не выявленного очага, имеющая довольно подробно разработанные и широко признанные рекомен-

дации по ведению и лечению, отличающиеся от МГМ при известной первичной опухоли.

Метастазам в головной мозг злокачественных опухолей других локализаций посвящены либо описания единичных случаев, либо МГМ рассматриваются в сериях с другими — экстракраниальными — отдаленными метастазами, что не совсем верно не только с клинических, но и с биологических позиций. В последние годы все больше внимания при МГМ уделяется поиску надежных обобщенных прогностических факторов и отбору в этой связи пациентов, с благоприятным прогнозом и перспективных для дальнейшего лечения.

Цель работы

Проанализировать клинико-морфологические факторы МГМ редких для метастазирования в ЦНС злокачественных опухолей.

Материалы и методы

В нашей работе были изучены истории болезни всех пациентов, оперированных по поводу МГМ в НИИ нейрохирургии им. Акад. Н.Н. Бурденко РАМН, за период с 01.01.2004 по 31.12.2010 гг. Из исследуемых общего числа пациентов с МГМ были исключены из исследования пациенты с не выявленным первичным очагом на момент выписки из клиник института, а также пациенты с МГМ из наиболее частых по общеизвестным литературным данным локализаций — рак легкого, рак молочной железы, рак почки, рак толстой и прямой кишки, меланома.

Всего за указанный период времени (с 01.01.2004 по 31.12.2010) пациентов с МГМ было 786 человек. После исключения МГМ из не выявленного первичного источника, а также рака легкого, рака молочной железы, колоректального и почечноклеточного рака и меланомы, исследуемую группу составили 51 пациент (19 — мужчин, 32 — женщины) в возрасте от 26 до 75 лет (медиана — 57), что составило 6,5% от общего числа пациентов, оперированных по поводу МГМ. Более подробное распределение пациентов по полу и возрасту указано в таблице 1.

Были изучены и подробно проанализированы клинично-морфологические характеристики МГМ согласно записям медицинской документации и после пересмотра гистологических препаратов материала, полученного после нейрохирургических операций.

С целью постановки гистологического диагноза все препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, были пересмотрены двумя опытными патологами.

Статистическая обработка полученных результатов производилась при помощи пакета программ STATISTICA 8.0 для Windows.

Результаты

Среди первичных источников существенно преобладали раки органов мочеполовой системы — 23 у женщин (11 — яичники, 7 — шейка матки, 5 — тело матки), 9 — у мужчин (простата — 4, мочевого пузыря — 3, яички — 2). Более подробно распределение метастазов в головной мозг по системам органов, к которым относились первичные карциномы, демонстрирует таблица 2.

По локализации в головном мозге преобладало супратенториальное расположение МГМ — 27 наблюдений (53%). В задней череп-

Таблица 1. Распределение пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, по полу и возрасту

Возраст	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70	>71	ИТОГО
Женщины	0	5	5	11	8	3	32
Мужчины	1	1	3	7	5	2	19
Всего	1	6	8	18	13	5	51

Таблица 2. Распределение пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, по группам первичных опухолей и первичным локализациям

	ЖКТ Верхние отделы		ЖКТ Средние отделы			Мочеполовая система						Эндокр. органы	ИТОГО
	Ротовая полость	Пищевод	Желудок	Печень	Панкреас	Яичко	Простата	Мочевой пузырь	Яичник	Тело матки	Шейка матки	Щито- видная железа	
М	0	5	3	0	1	2	4	3	—	—	—	1	19
Ж	2	0	1	2	1	—	—	0	11	5	7	3	32
	7		8			32						4	51

Таблица 3. Распределение пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, по гистологическим типам опухоли

Гистологический тип	Аденокарцинома	Плоскоклеточный	Прочие	ИТОГО
Женщины	22	6	4	32
Мужчины	12	1	6	19
ВСЕГО	34	7	10	51

ной ямке метастазы локализовались в 13 случаях (25%). Смешанная (супра- и инфратенториальная) локализация МГМ наблюдалась у 7 (14%) пациентов. В 4 случаях (8%) — МГМ располагались базально, на основании черепа.

Одиночные метастазы были у больных 33 (65%). Два МГМ отмечены у 7 пациентов (14%), а три и более — у 11 (21%).

По гистологическим формам преобладали аденокарциномы, составившие две трети МГМ — 34 наблюдения (67%). Следом за ней наблюдался плоскоклеточный рак — 7 (14%) наблюдений.

У 36 пациентов (71%) в анамнезе была проведена хирургическая операция на первичном очаге. Сроки между операцией на первичном очаге и первыми проявлениями МГМ варьировали от 3 месяцев (рак яичка у пациента 26 лет) до 161 месяца (рак мочевого пузыря — Муж., 63 лет), медиана времени возникновения метастаза после операции на первичном очаге составила 29 месяцев. При этом в одном случае (аденокарцинома шейки матки у Жен., 52 лет) — операция на первичном очаге была произведена 5 месяцев спустя от нейрохирургического вмешательства.

Медиана разницы времени между операцией на первичном очаге и нейрохирургической операцией составила 30 месяцев (ранги 6–163 мес).

Коэффициент Карновского перед нейрохирургической операцией колебался от 20 до 90 (медиана — 70).

Наличие экстракраниальных метастазов на момент операции по поводу МГМ достоверно отмечено у 27 пациентов (53%).

Рецидивы со стороны МГМ наблюдались у 15 пациентов (29%). Все они были прооперированы в НИИ НХ.

Химиотерапевтическое лечение по поводу первичной опухоли было проведено 18 пациентам (39%), лучевая терапия — 9 (18%). Сочетание химиотерапии и лучевой терапии отмечено в анамнезе у 10 больных (20%).

Лучевое лечение на область МГМ проводилось 23 пациентам (45%).

Катамнестические данные пациентов прослежены в сроки от 0 до 77 месяцев (медиана — 6 месяцев).

Выраженная корреляция ($p < 0,05$) получена между количеством метастазов и первичной опухолью, и гистологическим строением (соответственно, $r = 0,288252$ и $r = 0,375291$).

Четкая корреляция также прослежена между выживаемостью и наличием экстракраниальных метастазов ($r = 0,354976$). Не было обнаружено четкой взаимосвязи между коэффициентом Карновского или проведенным в анамнезе хирургическим или другим лечением и другими показателями.

При анализе выживаемости не обнаружено влияния пола пациента как прогностического фактора. Более того, кривые выживаемости были во многом схожи (рис. 1).

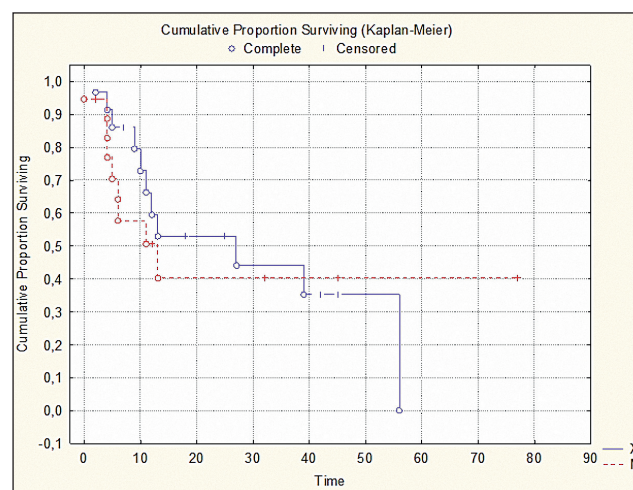


Рисунок 1. Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, в зависимости от пола пациента ($p = 0,25253$)

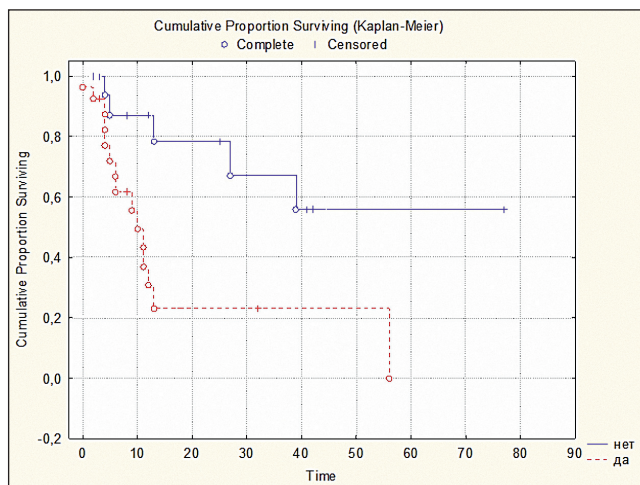


Рисунок 2. Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, при наличии (красная) и отсутствии (синяя) экстракраниальных метастазов ($p=0,0411$)

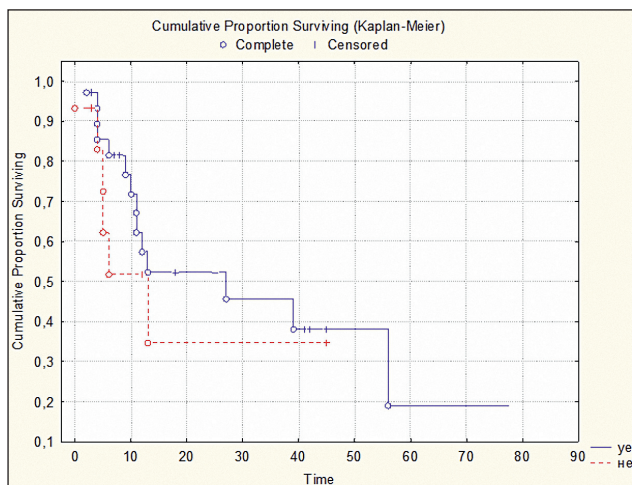


Рисунок 3. Кривая Каплана-Мейера выживаемости пациентов с метастазами в головной мозг карцином, редко метастазирующих в головной мозг, при наличии (синяя) и отсутствии (красная) в анамнезе хирургической операции на первичном очаге ($p=0,25382$)

Анализ выживаемости выявил прогностическое значение лишь такого признака, как наличие или отсутствие значимых экстракраниальных метастазов (рис. 2).

Наличие проведенного хирургического лечения первичной опухоли имело тенденцию к лучшему прогнозу, но разница не была статистически достоверной ($p=0,25382$) (рис. 3). Не выявлено также достоверных различий выживаемости в зависимости от значения коэффициента Карновского, локализации и количества МГМ.

Пациенты, имевшие рецидивы МГМ и оперированные по поводу них, имели тенденцию к лучшей выживаемости, но разница не была статистически достоверной ($p=0,8446$).

Обсуждение

Метастазы в головной мозг (МГМ) — достаточно часто встречающаяся в нейрохирургии опухоль, представляющая собой гетерогенную группу новообразований. При этом еще исторически подмечено, что подавляющее большинство МГМ происходят из определенных первичных источников — опухолей, наиболее

часто метастазирующих в головной мозг: рака легкого, молочной железы, почки и толстой кишки и меланомы [7].

В нашей работе мы столкнулись с 11 случаями метастазов рака яичников. МГМ рака яичников встречаются редко, лишь в одной серии изучались 15 случаев [8]. В той серии рецидивы в среднем через 19 месяцев возникли у 87% пациентов. Частота возникновения МГМ при раке яичников составляет 0.3–1.9% [8, 11]. В другой серии лишь 8 пациентов с раком яичников 3 и 4 стадии в последствие имели МГМ, при этом обнаружено, что агрессивная химиотерапия является фактором риска развития МГМ [11].

В другом крупном исследовании за 22 года среди 1450 пациентов с раком яичников лишь у 17 развились МГМ (1.17%) [14]. Медиана возраста пациенток в той работе была 58 лет, медиана выживаемости только при МГМ 3,9 месяцев, при наличии вместе с МГМ еще и экстракраниального поражения — 3,9 месяцев [14]. В целом, МГМ рака яичников отграничены небольшими сериями и отдельными описаниями случаев, коих в литературе на конец 2011 года насчитывалось не более 600 [15].

Рак шейки матки обычно имеет местное распространение и чаще дает метастазы по лимфатическим путям в забрюшинные лимфатические узлы [9, 13]. МГМ рака шейки матки настолько редки, что в литературе встречаются лишь единичные описания случаев [4, 5, 13]. Лишь в одной серии более 20 лет назад было собрано 8 (!) пациенток с МГМ рака шейки матки [9]. Всего же описано в литературе не более 100 случаев МГМ рака шейки матки. В нашей серии было 7 МГМ шейки матки, причем один случай (Жен., 52) был представлен такой редкой опухолью, как аденокарцинома шейки матки.

Диагноз рак пищевода еще недавно звучал как приговор для пациента. В настоящее время описывают серии, где частота МГМ при раке пищевода варьирует от 0,5 до 4,8% [16]. В одной серии частота МГМ рака пищевода была 13%, однако доминирующим гистологическим вариантом там была аденокарцинома, а не плоскоклеточный рак, как в большинстве более ранних работах [17]. В нашем исследовании встретилось 5 случаев МГМ рака пищевода, все они были у мужчин, и аденокарцинома преобладала над плоскоклеточным раком (4 против 1).

Также редко встречаются метастазы рака эндометрия [12], желудка [18], ротовой полости [6], печени [1], поджелудочной железы [2].

Рак щитовидной железы считается одним из самых благоприятных среди злокачественных новообразований. В структуре заболеваемости среди раков эндокринных органов на его долю приходится свыше 90% случаев, а в структуре смертности от них же — менее 50% [10]. Тем не менее, имеются описания случаев метастазирования в головной мозг даже высоко дифференцированных форм рака щитовидной железы [3]. В нашей серии пациентов все 4 имели МГМ фолликулярного рака щитовидной железы. При этом интересен один случай пациент (Муж., 42), перенесший лечение радиоактивным йодом и повторные операции, проживший 77 мес и живущий на момент написания статьи.

В виду биологической гетерогенности группы больных с МГМ мы попытались проанализировать глобальные клинимоρφологические признаки. Достоверным

прогностическим фактором было наличие экстракраниальных метастазов у пациента на момент МГМ. Проведенная хирургическая операция или другое лечение на первичном очаге не имело влияния на прогноз. При повторных операциях при рецидивах у пациентов с МГМ отмечалась тенденция к увеличению выживаемости, но она не имела статистической значимости.

Выводы

Метастазы в головной мозг являются гетерогенной группой вторичных внутримозговых опухолей. Несмотря на гетерогенность, имеются определенные локализации, чаще остальных метастазирующие в ЦНС — раки легкого, молочной железы, толстой кишки и почки, а также меланома. Метастазы раков всех остальных локализаций составляют менее 7% МГМ. Анализ данной группы показал, что имеется четкая взаимосвязь между гистологическим строением МГМ и локализацией первичного источника, что может использоваться в диагностике МГМП из первичного не выявленного очага.

Подход к ведению МГМ должен быть комплексным и мультидисциплинарным, с участием нейрохирурга, онколога, радиолога, патоморфолога и др., имеющим целью выявление и отбор пациентов, перспективных к современной эффективной терапии.

Главным значимым клинимоρφологическим фактором прогноза является наличие экстракраниальных метастазов у пациента.

Наличие тенденции к большей продолжительности жизни у пациентов, оперированных по поводу рецидива МГМ, свидетельствует о высокой роли нейрохирургического лечения в контроле основного заболевания.

Литература

1. А. Х. Бекашев, Н. В. Севян, Д. М. Белов, А. В. Зотов, Ю. В. Цыбульская, Д. Р. Насхлеташвили. Редкий случай метастазирования гепатоцеллюлярного рака в головной мозг. — Опухоли Головы и Шеи — 2012-№ 3 стр. 73–79.
2. Ротин Д. Л., Долгушин М. Б., Пронин И. Н., Шишкина Л. В., Паклина О. В., Сетдикова Г. Р., Никулина Л. А. Метастаз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы в головном мозге. — Онкохирургия, 2011, Том 3, № 3, стр. 78–81.
3. Степанян М. А., Ротин Д. Л., Черкаев В. А., Бородин В. В. Метастазы дифференцированного рака щитовидной железы в головной мозг и основание черепа: описание 2 случаев. Опухоли Головы и Шеи, 2011, № 3, стр. 51–55.
4. Agrawal A, Kumar A, Sinha AK, Kumar M, Pandey SR, Khaniya S. Intracranial metastases from carcinoma of the cervix. Singapore Med J. 2007 May; Vol. 48 (5): p. 154–156.
5. Amita M, Sudeep G, Rekha W, Yogesh K, Hemant T. Brain metastasis from cervical carcinoma — a case report. MedGenMed. 2005 Jan Vol. 5;7 (1): p. 26–31.
6. Cui R, Cheng X, Li F, Zhuang H. Rare cerebral and pulmonary metastases from low-grade basal cell adenocarcinoma of the parotid gland. Clin Nucl Med. 2011 Dec; Vol. 36 (12): p. 1124–1126.
7. Gavrilovic IT, Posner JB. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. — J Neurooncol. — 2005. — Oct; Vol. 75 (1): p. 5–14.
8. Gottwald L, Dukowicz A, Szych M, Misiewicz B, Piekarski J, Misiewicz P, Moszynska-Zielinska M, Chalubinska-Fendler J. Central nervous system metastases from epithelial ovarian cancer. J Obstet Gynaecol. 2012. — Aug; Vol. 32 (6): p. 585–589.
9. Ikeda S, Yamada T, Katsumata N, Hida K, Tanemura K, Tsunematu R, Ohmi K, Sonoda T, Ikeda H, Nomura K. Cerebral metastasis in patients with uterine cervical cancer. Jpn J Clin Oncol. 1998 Jan; Vol. 28 (1): p. 27–29.
10. Isoda H, Takahashi M, Arai T, Ramsey RG, Yokoyama T, Mochizuki T, Yamamoto I, Kaneko M. Multiple haemorrhagic brain metastases from papillary thyroid cancer. Neuroradiology. 1997 Mar;39 (3): p. 198–202.
11. Kastritis E, Efstathiou E, Gika D, Bozas G, Koutsoukou V, Papadimitriou C, Pissakas G, Dimopoulos MA, Bamias A. Brain metastases as isolated site of relapse in patients with epithelial ovarian cancer previously treated with platinum and paclitaxel-based chemotherapy. Int J Gynecol Cancer. 2006. — May-Jun; Vol.16 (3): p. 994–999.
12. Mahmoud-Ahmed AS, Kupelian PA, Reddy CA, Suh JH. Brain metastases from gynecological cancers: factors that affect overall survival. Technol Cancer Res Treat. 2002 Aug;1 (4): p. 305–310.
13. Park SH, Ro DY, Park BJ, Kim YW, Kim TE, Jung JK, Lee JW, Kim JY, Han CW. Brain metastasis from uterine cervical cancer. J Obstet Gynaecol Res. — 2010 Jun; Vol. 36 (3): p. 701–704.
14. Pectasides D, Aravantinos G, Fountzilias G, Kalofonos C, Efstathiou E, Karina M, Pavlidis N, Farmakis D, Economopoulos T, Dimopoulos MA. Brain metastases from epithelial ovarian cancer. The Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) experience and review of the literature. Anticancer Res. — 2005. — Sep-Oct; Vol. 25 (5): p. 3553–3558.
15. Piura E, Piura B. Brain metastases from ovarian carcinoma. ISRN Oncol. 2011;2011:527453. Epub 2011 Dec 1.
16. Pohl H, Welch HG. The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. J Natl Cancer Inst. 2005. — Vol. 97: p. 142–146.
17. Smith RS, Miller RC. Incidence of brain metastasis in patients with esophageal carcinoma. World J Gastroenterol. 2011. — May 21; Vol. 17 (19): p. 2407–2410.
18. Tamura S, Takeno A, Miki H, Uchiyama C, Kanemura T, Ono H, Hamanaka M, Suzuki R, Nakahira S, Nakata K, Takeda Y. [Clinical outcomes in patients with brain metastasis from gastric cancer]. Gan To Kagaku Ryoho. 2011. — Nov; Vol. 38 (12): p. 2093–2096.

«Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка

БОРДИН Д.С., БЯХОВ М.Ю., ФЕДУЛЕНКОВА Л.В.

Высокая заболеваемость и смертность от рака желудка в России определяют актуальность выработки национальной стратегии скрининга рака и пренеопластических заболеваний желудка, прежде всего атрофического гастрита. Обзор литературы демонстрирует, что наилучшим неинвазивным методом выявления лиц с высоким риском рака желудка признаны серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеров атрофии пепсиногенов. Эрадикация *H. pylori* является наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка.

Ключевые слова: скрининг рака желудка, атрофический гастрит, гастропанель, *H. pylori*, пепсиноген.

Контактная информация

Бордин Дмитрий Станиславович — д.м.н., зав. отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, главный внештатный гастроэнтеролог ДЗ г. Москвы в ВАО г. Москвы, e-mail: d.bordin@mknc.ru

Бяхов Михаил Юрьевич — профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора по онкологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, e-mail: m.byakhov@mknc.ru

Федуленкова Людмила Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-гастроэнтеролог отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы, e-mail: Ludafedulencova@mail.ru

Рак желудка остается одной из лидирующих причин смерти от онкологических заболеваний в мире. Ежегодно фиксируется около одного миллиона новых случаев рака желудка. Так, в 2008 году было зарегистрировано 989 000 случаев рака желудка (640 000 у мужчин и 349 000 у женщин), занявшего четвертое место в структуре онкологической заболеваемости в мире. При этом рак желудка находится на втором месте в структуре онкологической смертности у обоих полов (738 000 смертельных исходов) [1].

В Российской Федерации рак желудка также занимает четвертое место среди всех злокачественных опухолей по заболеваемости и второе по смертности. В 2011 г. выявлено 38 318 новых случаев рака желудка. Заболеваемость составила 26,8 на 100 000 населения, и заняла 4 место (7,3%) в структуре онкозаболеваний. Умерло 33 213 человек. Смертность – 23,2 на 100 000 населения, 2-е место (11,5%) у мужчин (12,3%), и у женщин (10,5%) [2]. Это характерно для всех регионов без исключения. По статистике Департамента здравоохранения города Москвы только в одном Восточном административном округе в 2012 г. зарегистрировано 268 случаев

впервые выявленного рака желудка, в 2013 г. данный показатель вырос до 315.

В 1994 году экспертная группа IARC (Международное Агентство по изучению рака) признала *H. pylori* канцерогеном 1 типа у человека. Консенсус «Маастрихт-4» констатировал, что *H. pylori* является наиболее важным фактором риска рака желудка, а эрадикация *H. pylori* является наиболее перспективной стратегией снижения заболеваемости раком желудка [3].

К настоящему времени раскрыты механизмы индуцированного *H. pylori* канцерогенеза, такие как аномальная активация экспрессии индуцированной цитидиндезаминазы, двойные разрывы цепочек ДНК, нарушения адекватного синтеза ДНК и аномальное метилирование ДНК. Получена доказательная база, что не менее 95% случаев рака этиологически связаны с *H. pylori*. Множество исследований подтвердили и расширили представления о ведущей роли в патогенезе рака желудка атрофического гастрита, сопровождаемого снижением секреции соляной кислоты и изменениями микрофлоры желудка. Разработаны методы стратификации риска развития рака на основе

использования данных эндоскопических и гистологических исследований, а также неинвазивной диагностики (серологического тестирования уровней пепсиногена и выявления *H. pylori*). Доказано, что эрадикация *H. pylori* останавливает прогрессирование повреждения слизистой оболочки на стадии до развития атрофии, следовательно, лечение инфекции наиболее эффективно у пациентов с неатрофическим гастритом. После эрадикации инфекции у больных с развившейся атрофией сохраняется риск развития рака желудка, пропорциональный степени и тяжести атрофического гастрита. Первичная и вторичная профилактика рака начинаются с эрадикации *H. pylori* и стратификации риска рака желудка с целью выявления и последующего динамического наблюдения лиц, подверженных более высокому риску в рамках программы вторичной профилактики. В странах с высокой заболеваемостью раком желудка (более 20 на 100 000) эффективной признана массовая эрадикация *H. pylori*. Такая программа реализуется в Японии в сочетании с последующим наблюдением за лицами с высоким риском. Продолжается разработка совершенствования рекомендаций по проведению на практике программ первичной и вторичной профилактики рака желудка с целью повышения их экономической эффективности [4].

В экономически развитых государствах в последние десятилетия наблюдается заметное снижение частоты рака желудка, обусловленное улучшением условий жизни и снижением распространенности *H. pylori* [5].

Россия относится к странам с высокой распространенностью *H. pylori*. У взрослых в разных регионах страны она находится на уровне 60–90%. В Москве распространенность *H. pylori* составляет 60,7% [6], в Санкт-Петербурге – 63,6% [7], в Восточной Сибири – около 90% [8]. О.В. Решетников и соавт. при многолетних исследованиях *H. pylori* у коренных и пришлых жителей Сибири отмечают высокую ее распространенность и отсутствие динамики за 10-летний период. Так, в Новосибирске в 1995 г. *H. pylori* выявлялся у 86,8% обследованных, а в 2005 г. – у 87,5%. В Тыве, на Чукотке, в Якутске и Ханты-Мансийске распространенность *H. pylori* составляет 82,7%, 76,5%, 69,6% и 77,4%, соответственно [9].

H. pylori – спиралевидная, с несколькими жгутиками, микроаэрофильная, грамотрицательная, оксидазо и каталазоположительная, уреазопродуцирующая бактерия. Уреаза расщепляет мочевины, благодаря чему вокруг микроба образуется слой аммиака и CO₂, предупреждающий его гибель при контакте с соляной кислотой желудка. Кроме того от повреждающего действия кислоты бактерии защищает расположение под слоем слизи, где ионы водорода нейтрализованы пристеночной секрецией бикарбонатов. Вырабатываемые *H. pylori* супероксиддисмутаза и каталаза препятствуют фагоцитозу.

Известно, что *H. pylori* локализуется в антральном отделе желудка, где существуют оптимальные условия для его обитания (рН 4,0–6,0). Хронический антральный гастрит, вызываемый *H. pylori*, был воспроизведен в эксперименте на животных и у человека, он уменьшается или исчезает после антибактериальной терапии. *H. pylori* вызывает повреждение эпителия слизистой оболочки желудка (СОЖ) как непосредственно (ферменты, аммиак), так и опосредованно в результате ответа хозяина с участием иммунных факторов защиты и биологически активных веществ воспаления (гистамин, токсические радикалы кислорода и др.). Показано, что *H. pylori* стимулирует и поддерживает перекисное окисление липидов, которое способствует развитию и течению воспалительного и деструктивного процессов в слизистой оболочке желудка. Среди наиболее важных патогенных свойств бактерии ее адгезивность, наибольшая у CagA+ и VacA+ штаммов. Хронический антральный гастрит протекает с гиперсекрецией соляной кислоты, обусловленной нарушением *H. pylori* регуляции кислотообразования через механизм обратной связи посредством постоянной стимуляции G-клеток. При этом многократно повышается риск развития дуоденальной язвы. При фундальном гастрите с атрофией наблюдается низкая секреция кислоты и повышенный риск возникновения язвы желудка и дистального рака желудка [10].

Атрофический гастрит является следствием естественного течения длительно существующего хронического гастрита, вызванного инфекцией *H. pylori*. Так, в ходе 10-летнего проспективного исследования больных хроническим активным гастритом, ассоциированным

с *H. pylori*, атрофия была выявлена у 6% больных через 2 года, у 22% через 4 года, у 34% через 6 лет и у 43% через 10 лет наблюдения, при этом в группе контроля (*H. pylori* негативные) атрофия не развивалась [11]. Частота атрофического гастрита увеличивается с возрастом.

Атрофический гастрит рассматривается в качестве ступени каскада Корреа – последовательности изменений слизистой оболочки желудка, включающей хронический поверхностный гастрит, атрофический гастрит, кишечную метаплазию, дисплазию, приводящей к раку [12]. Риск развития рака желудка повышается по мере нарастания тяжести атрофического гастрита, причем эта вероятность прямопропорциональна степени атрофических изменений, выявляемых одновременно в антральном отделе и в теле желудка [13], в особенности при наличии метаплазии [14]. В целом, длительное течение гастрита, вызванного *H. pylori*, повышает риск рака желудка в 6 раз [15].

Эрадикация *H. pylori* улучшает показатели клеточного обновления, отношение апоптоза к пролиферации эпителиоцитов, обеспечивает возможность обратного развития атрофии [16]. Мета-анализ 12 исследований (2658 больных) показал, что устранение *H. pylori* способствует выраженному уменьшению атрофии в теле желудка, но не в антральном отделе, и не оказывает влияния на кишечную метаплазию [17]. Вот почему консенсус «Маастрихт-4» отмечает, что наилучшие результаты канцеропревенции достигнуты в группе больных, у которых эрадикация *H. pylori* проводилась до появления первых признаков атрофии СОЖ.

Традиционно основным морфологическим критерием атрофического гастрита является наличие атрофии слизистой оболочки, которая характеризуется уменьшением количества нормальных желез [18]. В ее основе лежит нарушение синхронности фаз клеточного обновления – пролиферации, дифференцировки и апоптоза эпителия желудка. В 2002 г. определение атрофии было уточнено: под атрофией предложено понимать уменьшение количества желез свойственных данной зоне слизистой оболочки желудка [19]. Из этого следует, что наличие в биоптате слизистой оболочки тела желудка кишечной или пилорической метаплазии является критерием атрофии. Степени и стадия гастрита оцениваются с учетом атрофических

изменений в антральном и фундальном отделах желудка [20]. Степень гастрита отражает выраженность воспаления (суммарной воспалительной инфильтрации нейтрофильными лейкоцитами и мононуклеарными клетками), стадия – выраженность атрофии. Система определения стадий гастрита получила название *OLGA – Operative Link for Gastritis Assessment* [21]. В этой системе применяется оценка гистологической выраженности атрофии и воспаления в антральном отделе (3 биоптата) и в теле желудка (2 биоптата) с последующим определением интегральных показателей – стадии и степени хронического гастрита. Стадии III и IV ассоциируются с высоким риском развития рака желудка.

Мировым лидером скрининга рака желудка является Япония, где в качестве инструмента скрининга использовались крупнокадровая флюорография и фиброгастроскопия. Использование инвазивных методов скрининга предраковых изменений и выявления лиц с высоким риском рака желудка (ЭГДС, морфологическое исследование по системе *OLGA*) высокоэффективно, однако ограничивается значительными финансовыми и организационными трудностями [22]. Оптимальным признано формирование групп риска на основе результатов неинвазивной диагностики. Поэтому внимание экспертов привлекло определение в сыворотке крови концентрации биомаркеров атрофии – пепсиногена 1 (ПГ1), пепсиногена 2 (ПГ2) и их соотношения, доказавшее фармакоэкономическую эффективность [23]. Консенсус «Маастрихт-4» рекомендовал использование валидизированных серологических тестов для диагностики *H. pylori* и маркеров атрофии (пепсиногенов) в качестве наилучших из имеющихся неинвазивных методов для выявления лиц с высоким риском рака желудка [3]. Такой подход поддерживается и Европейскими рекомендациями по ведению пациентов с предраковыми изменениями в желудке (MAPS) [24].

Пепсиногены являются проферментами, которые под воздействием соляной кислоты желудочного сока превращаются в протеолитический фермент пепсин. У человека вырабатываются две типа пепсиногена – ПГ1 и ПГ2. Пепсиноген 1 продуцирует главные клетки дна и тела желудка. Его рассматривают в качестве маркера состояния кислотопродуцирующей

зоны желудка, поскольку при атрофическом гастрите тела желудка сывороточный уровень ПГ1 снижается пропорционально тяжести атрофии. В норме уровень ПГ1 составляет 30–120 мкг/л.

Пепсиноген 2 вырабатывается муцинообразующими клетками желез всех отделов желудка, а также бrunnerовыми железами в проксимальной части двенадцатиперстной кишки. В норме сывороточный уровень ПГ2 составляет 3–10 мкг/л. Его повышение является маркером воспаления в желудке любой этиологии. Соотношение ПГ1/ПГ2 в норме 3–20, по мере увеличения тяжести атрофического гастрита с поражением тела желудка это соотношение уменьшается. Концентрация пепсиногенов в сыворотке крови коррелирует с тяжестью поражения слизистой оболочки желудка, которая была подтверждена морфологически [25].

Определение концентрации ПГ1 для ранней диагностики атрофического гастрита получило распространение во многих развитых странах, а в Японии оно включено в обязательную методику для скринингового исследования [26, 27]. Результаты определения ПГ1 при скрининге позволяют выделить лиц с высоким риском развития рака желудка [22]. Нормативные значения уровня ПГ1 в Западной и Восточной популяциях отличаются. В европейских странах критерием атрофии считается концентрация сывороточного ПГ1 ниже 25 мкг/л, в Японии – ниже 70 мкг/л [28].

Ценную информацию о состоянии СОЖ дает определение соотношения концентраций ПГ1/ПГ2. Установлено, что у здоровых жителей стран Западной Европы этот показатель превышает 3. Значение менее 3 служит дополнительным серологическим критерием атрофического гастрита [29].

Чувствительность и специфичность тестовой панели биомаркеров, получивших название Гастропанель для диагностики атрофического гастрита, составила 71–83% и 95–98%, соответственно [30].

Эффективность определения пепсиногенов для диагностики атрофического гастрита продемонстрирована в Японии, Китае, Танзании, Доминиканской республике, Финляндии, Италии, Латвии, США [31, 32, 33, 34, 35]. Показана высокая корреляция данных серологического скрининга, гистологической диагностики и прогноза развития рака желудка. При

проспективном наблюдении 93 больных атрофическим гастритом в течение 12 лет, в ходе которого проводились определение пепсиногенов в сыворотке крови, эндоскопическое и морфологическое исследования с оценкой слизистой оболочки желудка по шкале OLGA было показано, что все случаи рака желудка ассоциированы с III и IV стадиями по шкале OLGA. Отмечалась значительная обратная корреляция соотношения пепсиногенов и стадии гастрита по OLGA ($p < 0,001$) [36].

Современная модель скрининга выглядит следующим образом (рис. 1): в популяции определяются антитела к *H. pylori*, пепсиноген 1, соотношение ПГ1/ПГ2 («серологическая биопсия»). Уровень пепсиногена 1 ниже нормативного уровня для популяции (в Европе < 25 мкг/л) или соотношение ПГ1/ПГ2 < 3 являются серологическими критериями атрофического процесса и основанием для направления на гастроскопию с морфологической верификацией гастрита по системе OLGA. С учетом полученных данных стратифицируется риск развития рака, определяющий периодичность эндоскопического наблюдения (табл. 1). По факту выявления *H. pylori* проводится эрадикация инфекции.

В странах с высокой заболеваемостью раком желудка рассматриваются две стратегии – первичная и вторичная профилактика. Первичная профилактика – это популяционное устранение этиологического фактора (*H. pylori*), вторичная – формирование групп риска рака желудка и воздействие на них.

Программы первичной профилактики реализуются в Японии и ряде стран Юго-Вос-



Рисунок 1. «Серологическая биопсия» для выявления больных с высоким риском рака желудка

Таблица 1. Стратификация риска рака желудка в Японии [37]

Группа	A	B	C	D
<i>H. pylori</i>	–	+	+	–
Снижение ПГ1 или ПГ1/ПГ2	–	–	+	+
Риск рака желудка	Низкий	—————→		Высокий
Отношение шансов	1,00	4,20	11,23	14,81
Периодичность эндоскопического наблюдения	5 лет	3 года	2 года	1 год

точной Азии. Так, в Тайване массовая эрадикация *H. pylori* проводится с 2004 г. у лиц старше 30 лет, у которых по данным 13С-уреазного дыхательного теста подтверждается наличие *H. pylori*. При сопоставлении данных статистики 1995–2003 г. и 2004–2008 г. отмечено снижение распространенности *H. pylori* в популяции на 78,8%, снижение заболеваемости язвенной болезнью на 67,4%, заболеваемости раком желудка на 25% – с 40,3 до 30,4 на 100 000 населения [38].

Наилучшим неинвазивным методом выявления лиц с высоким риском рака желудка (в рамках стратегии вторичной профилактики) признаны серологические тесты для диагностики *H. pylori* и маркеров атрофии (пепсиногенов). Определение уровня ПГ 1 и 2 включено в обязательную методику для скринингового исследования в Японии, позволяя выделить из

когорты обследуемых лиц с высоким риском развития рака желудка, которые направляются на эндоскопическое исследование, лечение и динамическое наблюдение.

Высокая заболеваемость раком желудка в России и высокая летальность, связанная с поздним выявлением этого заболевания, определяют крайнюю актуальность выработки национальной стратегии профилактики и раннего выявления рака желудка. С учетом высокой распространенности *H. pylori* в Российской популяции и основываясь на международном опыте, наиболее эффективной стратегией является формирование групп риска рака желудка на основе серологического скрининга в рамках программы диспансеризации, морфологическое определение стадии гастрита, эрадикации *H. pylori* и динамическое эндоскопическое наблюдение.

Литература

1. Ferlay J., Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010;127 (12):2893–2917.
2. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013.
3. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al. Management of Helicobacter pylori infection – the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646–664.
4. Shiotani A, Cen P, Graham DY. Eradication of gastric cancer is now both possible and practical. *Semin Cancer Biol.* 2013;23 (6 Pt B):492–501.
5. Маев И. В., Самсонов А. А., Андреев Н.Г. и др. Важные практические результаты и современные тенденции в изучении заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;4:17–24.
6. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Щербаков П. Л., Хомерики С. Г., Машарова А. А., Бордин Д. С., Касьяненко В.И, Дубцова Е. А. Helicobacter pylori: распространенность, диагностика, лечение. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология* 2010;2:3–7.
7. Барышникова Н. В., Ткаченко Е. И., Успенский Ю. П. Современные аспекты состояния проблемы Helicobacter pylori – ассоциированных заболеваний / в книге *Гастроэнтерология. Болезни взрослых / под общ. ред. Л. Б. Лазебника, П. Л. Щербакова.* – М.: МК, 2011 – С. 103.
8. Цуканов В. В., Хоменко О. В., Ржавичева О. С., Буторин Н. Н., Штыгашева О. В., Маады А. С., Бичурина Т. Б., Амельчугова О. С. Распространенность Helicobacter pylori и ГЭРБ у монголоидов и европеоидов восточной Сибири. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2009;19 (3):38–41.
9. Решетников О. В., Курилович С. А., Кротов С. А., Кротова В. А. Хеликобактерная инфекция в сибирских популяциях. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2010;2:88–93.
10. Ahmed N., Sechi L. A. /Helicobacter pylori and gastroduodenal pathology: new threats of the old friend. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:1.
11. Sakaki N, Kozawa H, Egawa N., Tu Y., Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between Helicobacter pylori infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16 Suppl 2:198–203.
12. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19 Suppl 1: S37–43.
13. Takahashi S., Igarashi H., Masubuchi N., et al. Helicobacter pylori and the development of atrophic gastritis. *Nippon Rinsho* 1993;51 (12):3231–3235.
14. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis. *IARC Sci Publ* 2004;157:301–310.
15. Helicobacter and Cancer Collaborative Group. Gastric cancer and Helicobacter pylori: a combined analysis of 12 case control studies nested with prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347–53.
16. Комаров Ф. И., Осадчук А. М., Осадчук М. А. и соавт. Особенности апоптозной активности и экспрессии регуляторных молекул (Ki-67, Bcl-2) эпителиоцитов слизистой оболочки желудка в реализации каскада Корреа. *Клин. Мед.* 2007;85 (10):48–51.
17. Wang J, Xu L, Shi R, et al. Gastric atrophy and intestinal metaplasia before and after Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Digestion* 2011;83:253–260.
18. Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М., 1998, с. 77.
19. Rugge M., Correa P., Dixon M. F. et al. Gastric mucosal atrophy: interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16: 1249–1259.
20. Rugge M., Genta R.M. Staging and grading of chronic gastritis. *Human Pathology.* 2005; 36: 228–233.
21. Rugge M., Correa P., Di Mario F. et al. *Dig. Liver Dis.* 2008;40 (8): 650–658.
22. Цуканов В. В., Амельчугова О. С., Третьякова О. В. и др. Взаимосвязь атрофии и апоптоза в слизистой оболочке тела желудка у представителей генетически разнородных популяций населения. *Эксперим. и клинич. гастроэнтерология.* 2012;12: 40–43.
23. Agréus L., Kuipers E. J., Kupcinskas L. et al. Rationale in diagnosis and screening of atrophic gastritis with stomach-specific plasma biomarkers. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012;47 (2):136–147.

24. Dinis-Ribeiro M., Areia M., de Vries A. C. et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012;44 (1):74–94.
25. Kimura K., Sipponen P., Unge P. et al. Comparison of gastric histology among Swedish and Japanese patients with peptic ulcer and *Helicobacter pylori* infection. *Scand. J. Gastroenterol.* 2003; 38 (5):491–497.
26. Mukoubayashi C., Yanaoka K., Ohata H. et al. Serum pepsinogen and gastric cancer screening. *Intern Med.* 2007;46 (6):261–266.
27. Di Mario F., Cavallaro L. G., Moussa A. M. Usefulness of serum pepsinogens in *Helicobacter pylori* chronic gastritis: relationship with inflammation, activity, and density of the bacterium. *Dig. Dis. Sci.* 2006;51 (10):1791–1795.
28. Uemura N., Okamoto S., Yamamoto S. et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N. Engl. J. Med.* 2001;345: 784–789.
29. Leja M., Kupcinskas L., Funka K. et al. The validity of a biomarker method for indirect detection of gastric mucosal atrophy versus standart histopathology. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54 (11) 2377–2384.
30. Storskrubb T., Aro P., Ronkainen J. et al. Serum biomarkers provide an accurate method for diagnosis of atrophic gastritis in a general population: The Kalixanda study. *Scand. J. Gastroenterol.* 2008;43:1448–1455.
31. Aoki K., Kihale P. E., Wenyuan Z. et al. Comparison of prevalence of chronic atrophic gastritis in Japan, China, Tanzania, and the Dominican Republic. *Ann. Epidemiol.* 2005; 15 (8):598–606.
32. Telaranta-Keerie A., Kara R., Paloheimo L. et al. Prevalence of undiagnosed advanced atrophic corpus gastritis in Finland: an observational study among 4,256 volunteers without specific complaints. *Scand. J. Gastroenterol.* 2010;45 (9):1036–1041.
33. Lombardo L., Leto R., Molinaro G. et al. Prevalence of atrophic gastritis in dyspeptic patients in Piedmont. A survey using the GastroPanel test. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2010;48 (9):1327–1332.
34. Leja M., Cine E., Rudzite D. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis in Latvia. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012;24 (12):1410–1417.
35. Weck M. N., Brenner H. Prevalence of chronic atrophic gastritis in different parts of the world. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006; 15 (6):1083–1094.
36. Rugge M., de Boni M., Pennelli G. et al. Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: a twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010; 31 (10):1104–1111.
37. Kato M, Asaka M. Recent development of gastric cancer prevention. *Jpn J Clin Oncol.* 2012; 42 (11):987–994.
38. Lee YC, Chen TH, Chiu HM, Shun CT, Chiang H, Liu TY, Wu MS, Lin JT. The benefit of mass eradication of *Helicobacter pylori* infection: a community-based study of gastric cancer prevention. *Gut.* 2013;62 (5):676–682.

Длительное применение бевацизумаба с интерфероном-альфа в качестве первой линии таргетной терапии распространенного рака почки

КЛИМЕНКО А. А., ИВАНОВ С. А., ДОБРОВОЛЬСКАЯ Н. Ю.

В данной статье приводятся результаты собственных наблюдений лечения больных метастатическим раком почки. В качестве первой линии терапии применяется бевацизумаб в комбинации с интерфероном-альфа (ИНФ-а). Препарат относится к группе препаратов нового поколения, блокирующих ангиогенез.

Цель: определить эффективность и возможные нежелательные явления при проведении лечения почечно-клеточного рака комбинацией бевацизумаба с интерфероном-а.

Материалы и методы: лечение проведено 22 пациентам, имеющим отдаленные метастазы почечно-клеточного рака. Больным проводилась терапия в режиме бевацизумаб 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 14 дней и ИНФ-а-2А по 3 млн ед подкожно 3 раза в неделю. Каждые 2 недели проводился контроль общего анализа, биохимического анализа крови, коагулограмма и общего анализа мочи. Каждые 3 месяца проводилась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза.

Результаты: в ходе лечения выживаемость без прогрессирования составила 12 месяцев, общая выживаемость – 21 месяц (12–24). На фоне проводимого лечения нами были выявлены нежелательные явления, в связи с которыми части пациентов пришлось либо временно отменить проводимое лечение, либо модифицировать дозу (3 степень (G3) выявлена у 18% больных).

Заключение: через 24 месяца у 14 (63%) больных в ходе лечения отмечено прогрессирование заболевания, стабилизация у 5 (22%) и у 3 (15%) частичный ответ, наши результаты лечения соответствуют международным результатам лечения (цифры общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, частоту побочных эффектов). Побочные эффекты проводимого лечения связаны в основном с применением ИНФ-а в низких дозах и практически не вызывает побочных эффектов высоких степеней тяжести, требующих проведения специального лечения или отмены проводимого лечения, что позволяет рекомендовать проведение лечения в качестве первой линии терапии комбинацией бевацизумаба с интерфероном-а в малых дозах, профилактика нежелательных явлений лечения позволяет продолжать проводимую таргетную терапию.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, ангиогенез, таргетная терапия, нежелательные явления

Adverse events and their prevention and treatment with bevacizumab + interferon- alfa as first-line treatment of advanced targeted kidney cancer

A. A. Klimenko, S. A. Ivanov, N. Y. Dobrovolskaya

Abstract: This article presents the results of our own observations in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. Bevacizumab has been applied as a first-line therapy in combination with interferon-alpha. This medicine belongs to a group of new generation drugs that stops angiogenesis. The therapy was held on 22 patients with distant metastases of renal cell cancer. The relapse-free survival during treatment During treatment counted 12 months and overall survival counted 21 months. The therapy we have revealed adverse events in connection with which some patients had to temporarily

suspend or to treatment, or modify dose. The results of the treatment and prevention of adverse events allowed to continue ongoing targeted therapy.

Key words: renal cell cancer, angiogenesis, targeted therapy, adverse events

Контактная информация

Иванов Сергей Анатольевич — д.м.н., зав урологическим отделением ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий России, Москва, onscourolog@gmail.com

Клименко Александр Анатольевич — к.м.н., старший научный сотрудник отделения лаборатории урологии и андрологии хирургического отдела ФГУ Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России, Москва, onscouro@gmail.com

Добровольская Наталья Юрьевна — д.м.н., профессор, руководитель лаборатории химиотерапии ФГБУ «РНЦРР» Минздрава России, Москва, dobrovolskayanat@rambler.ru

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) — наиболее распространенная разновидность рака почки. В структуре онкологических заболеваний на почечно-клеточный рак приходится 4%. По темпам прироста онкологической заболеваемости в России ПКР устойчиво занимает третье место после рака предстательной и щитовидной железы (35,83%). Ежегодно в России от ПКР умирает более 8 тыс человек. Стандартизованный показатель заболеваемости населения России злокачественными опухолями почки — 8,09 на 100 тыс населения [1]. В настоящее время в 25–40% случаев заболевание выявляют случайно при профилактическом обследовании. Частота почечно-клеточного рака постепенно увеличивается. 5-летняя выживаемость при этой патологии достигает 60%. Однако при наличии метастазов 2-летняя выживаемость колеблется от 0 до 20% [9, 11]. О том, насколько актуальна проблема лечения распространенных форм, говорят следующие факты: сосудистая инвазия отмечается у 5–10% больных раком почки, и одна треть из них также имеет отдаленные метастазы. От 25% до 50% больных имеют метастазы на момент установления диагноза. Более того, приблизительно у половины больных после радикальной нефрэктомии впоследствии появляются метастазы [10].

Ангиогенез является ключевым патогенетическим механизмом роста злокачественного новообразования и диссеминации опухолевого процесса, в связи с чем одними из основных целей противоопухолевой таргетной терапии являются внутриклеточные мишени, вовлечен-

ные в процесс стимуляции ангиогенеза и опухолевого роста. Разработано несколько препаратов, влияющих на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL (фон Хиппель-Линдау). Однако мишени таргетных препаратов неспецифичны. Они определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.) [8, 11]. Таким образом, токсический спектр целенаправленной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью его применения, а также временем полувыведения лекарственного средства.

Побочные реакции наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы (изменение артериального давления, тромбозы, нарушения в электрокардиограмме, аритмии, кардиомиопатия, сердечная недостаточность (чаще левожелудочковая)); мочевыделительной системы (протеинурия); желудочно-кишечного тракта (диарея, мукозиты, перфорации); центральной нервной системы (синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии); кожи (ладонно-подошвенный синдром). Особенностью таргетных препаратов, учитывая механизм их действия, является то, что они могут перевести активно растущую злокачественную опухоль в хроническое заболевание. Поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие осложнений терапии представляет огромное значение [2, 14].

Бевацизумаб (Авастин) представляет собой рекомбинантное человеческое монокли-

нальное антитело, связывающееся с VEGF (фактор роста сосудистого эндотелия) и ингибирующее его биологическую активность как *in vitro*, так и *in vivo*. Бевацизумаб (Авастин) вместе с интерфероном-альфа (ИНФ-а) одобрен в Европе с 2007 года в качестве первой линии лечения распространенного рака почки у больных с благоприятным и промежуточным прогнозом по критериям MSKCC (Мемориальный Раковый Центр Слоун-Кеттеринг), а в России — с 2008 года после регистрации [4, 5, 9, 10].

Материалы и методы

В ФГБУ РНЦРР Минздрава России было проведено лечение у 22 больных с распространенным почечно-клеточным раком. Критериями включения являлись морфологически подтвержденный светлоклеточный нерезектабельный или метастатический рак почки, наличие измеряемого опухолевого образования, благоприятный или промежуточный прогноз по Motzer [3, 4]. Из них 5 (23%) женщин и 17 (77%) мужчин. Возраст от 47 до 79 лет, средний возраст — 56 лет (± 3). Первичной целью исследования являлась оценка общей выживаемости, вторичными целями — выживаемость без прогрессирования, частота объективного ответа на лечение, безопасность и переносимость терапии, наступление нежелательных явлений и борьба с ними.

У 20 (90%) больных на первом этапе была проведена нефрэктомия, 2 (9%) больным в связи с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, нарушением внешнего дыхания и распространенностью болезни хирургическое лечение не проводилось. У 8 (36%) больных выявлен распространенный процесс до хирургического этапа лечения, и операция носила циторедуктивный характер. У 12 (54%) больных прогрессия наступила в сроки от 1 года до 5 лет. У 3 больных имелись солидарные очаги, у 19 (86%) носили множественный характер. В 73% метастазы обнаружены в легких, в 39% — в лимфатических узлах, в 18% — в кости скелета и 24% — в другие органы (надпочечники, почку, печень и забрюшинное пространство). Больным проводилась терапия в режиме бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно каж-

дые 14 дней и ИНФ-а по 3 млн.ед подкожно 3 раза в неделю. Каждые 2 недели проводился контроль общего анализа, биохимического анализа крови, коагулограмма и общего анализа мочи. Каждые 3 месяца проводилась компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости и таза.

В случае наступления нежелательных явлений проводилась модификация дозы или временная отмена, до улучшения состояния больных. В случае стойких изменений таргетная терапия прекращалась.

Период наблюдения составил более 5 лет, медиана продолжительности терапии более 2-х лет (от одного года до трех лет).

Результаты

Через 24 месяца у 14 (63%) больных в ходе лечения отмечено прогрессирование заболевания, стабилизация у 5 (22%) и у 3 (15%) частичный ответ. Полного ответа не отмечено ни у одного пациента. Все больные из благоприятной группы прогноза имели единичные очаги в паренхиматозных органах. У 8 (36%) больных отмечена стабилизация в течение 15 месяцев, затем наступило прогрессирование заболевания. У 4 (18%) больных отмечена прогрессирование в ходе лечения в период до 6 месяцев лечения. Метастатические очаги у всех были множественные и у большинства присутствовали в костях. У 2 (9%) больных стабилизация в течение 9 месяцев, а затем отмечена прогрессия заболевания (Рис. 1).

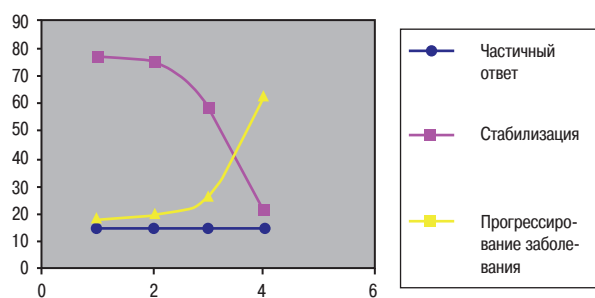


Рисунок 1.

При анализе нежелательных явлений двое (9%) больных отказались от проводимого лечения в период 3 месяцев терапии в связи с плохой переносимостью лечения (слабость, тошнота, рвота на фоне терапии), нежелательные явления у них составили 3 степень (G3).

Слабость на фоне проводимого лечения отмечалась у всех больных, у 19 (86%) не превышала 2 ст. и не требовала дополнительных действий и отмены таргетного препарата. Наличие слабости нами расценивалось как побочный эффект применения ИНФ-а.

Артериальная гипертензия наблюдалась у большинства больных, из которых 4 больных (18%, по данным международного обследования AVOREN — 26%) уже принимали гипотензивные препараты до начала лечения бевацизумабом. Всем больным назначался ежедневный мониторинг артериального давления. При превышении артериального давления выше 130/100 мм рт. ст. пациентам начиналась гипотензивная терапия после консультации кардиолога. Назначались блокаторы кальциевых каналов, при превышении артериального давления выше 160/100 мм рт. ст. назначались нитраты длительного действия. В случае некупируемости повышенного артериального давления проводилась временная отмена таргетной терапии.

Кожные проявления не характерны для приема бевацизумаба, однако нами было выявлено у 6 (27%) пациентов в виде локализованной эритемы (1 степень), которые проходили после назначения антигистаминных препаратов и локального применения витаминных кремов. Мы считаем, что это связано с длительным периодом лечения больных, который превышал период международных исследований.

Со стороны желудочно-кишечного тракта у 11 (50%) больных отмечалась тошнота, которая не превышала 1 степени. Периодическая рвота выявлена у 7 (31%) больных и тоже не превышала 1–2 степени выраженности и не потребовала дополнительного лечения.

Диарея отмечалась у 12 (54%, в исследовании AVOREN — 20%) больных и соответствовала 1 степени выраженности.

При наступлении нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта боль-

ным назначалась щадящая диета, ферментативные препараты, обволакивающие средства. Отмена таргетной терапии по поводу этих нежелательных явлений не проводилась ни одному пациенту.

При проведении лабораторных исследований перемежающаяся протеинурия в ходе лечения выявлена была у 14 пациентов (63%) и не превышала 1–2 ст. выраженности у 10 (45%) пациентов, 3 ст. — у 4 (18%, в исследовании AVOREN — 18%).

Печеночные ферменты и билирубин незначительно повышались у 17 (77%) больных при длительном периоде лечения и наблюдения и также не требовали лекарственной коррекции (1 степень нежелательного явления — G1).

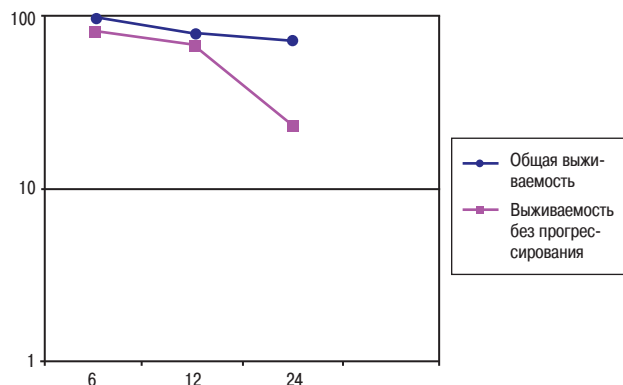
Нежелательные явления у остальных пациентов не превышали 1 степени и купировались симптоматической терапией. Основным побочным действием было повышение артериального давления и повышения температуры. У 14 (63%) пациентов появлялась протеинурия, которая не потребовала дополнительного лечения и снижения дозы бевацизумаба.

Обсуждение результатов

В процессе применения бевацизумаба в комбинации с ИНФ-а в качестве первой линии терапии почечно-клеточного рака нами было выявлено, что медиана выживаемости без прогрессии у больных ПКР составила 12 месяцев, общая выживаемость 21 месяц (8–36 месяцев). Эффективность проводимой терапии составила через 6 месяцев 82%, а через 12 месяцев 71% и через 24 месяца 36%, выживаемость на фоне проводимой терапии в 6 месяцев составила 100%, 12 месяцев — 82%, 24 месяца — 72%.

Количество проанализированных пациентов к концу наблюдения составило 6 больных (27%) со стабилизацией и частичным ответом, у 16 (73%) больных отмечено прогрессирование заболевания, 9 (40%) пациентов были переведены на 2 линию терапии, 7 (33%) пациентов умерли в процессе наблюдения.

Рисунок 1. Кумулятивная выживаемость (%)



Следует отметить, что лечение получали только пациенты из групп благоприятного

и промежуточного прогноза. Худшие результаты лечения отмечены у больных с костными метастазами и имеющие больше двух очагов метастазов, а лучшие — имеющие единичные очаги в паренхиматозных органах. Полученные клинические данные сходны с данными других авторов и международных исследований [5, 8].

Анализ нежелательных явлений также показал, что при проведении таргетной терапии препаратом бевацизумаб с низкими дозами ИНФ-а отмечалась неплохая переносимость лечения, основными побочными эффектами были слабость и повышение артериального давления, что требовало дополнительного лечения и в некоторых случаях временной отмены препарата.

Структура нежелательных явлений представлена в таблице 1.

Таблица 1. Нежелательные явления при проведении терапии бевацизумабом и интерфероном -а

Нежелательные явления	1–2 степень тяжести (%) ФГБУ РНЦРР n=22	3–4 степень тяжести (%)	
		ФГБУ РНЦРР n=22	Е/Badjetta (2008 г.) n=121
Слабость	19 (86)	31 (4)	22 (18)
Артериальная гипертензия	16 (72)	3 (13)	4 (3)
Тошнота, рвота	11 (50)	0	17 (14)
Диарея	12 (54)	2 (0.9)	–
Кожные проявления	6 (27)	0	–
Протеинурия	10 (45)	4 (18)	8 (7)

Выводы

Применение бевацизумаба 10 мг/кг внутривенно капельно каждые 14 дней и ИНФ-а-2А по 3 млн ед подкожно 3 раза в неделю в качестве первой линии терапии у больных почечно-клеточным раком повышает общую и выживаемость без прогрессии и является эффективным лечением. Побочные эффекты проводимого лечения связаны в основном с применением ИНФ-а-2А в низких дозах и практически не вызывает побочных эффектов высоких степеней тяжести, требующих проведения специального лечения или отмены проводимого лечения.

Вовремя проведенные превентивные меры позволяют уменьшить побочные эффекты таргетных препаратов и улучшить качество жизни данной категории больных. Полученные данные соответствуют данным других исследователей и международных многоцентровых исследований [1, 3, 4, 7, 12].

Полученные результаты соответствуют литературным данным мирового опыта проведения данной терапии, а побочные эффекты не превышают международных данных [1, 3, 4, 7, 8, 12].

Литература

1. Б. Я. Алексеев, А. С. Калпинский, К. М. Ньюшко, А. А. Клименко, Ю. В. Анжиганова, С. А. Варламов, С. А. Бичурина, Л. А. Васильев, А. В. Архипов, Л. И. Гурина, О. В. Леонов. Определение факторов прогноза эффективности терапии бевацизумабом у больных метастатическим почечно-клеточным раком, Онкоурология, выпуск N 3, 2013, стр.17.
2. В. И. Чиссов, В. В. Старинский, Г. В. Петрова, Злокачественные новообразования в России в 2010 году, Москва, 2012 год.
3. В. А. Чубенко, Осложнения таргетной терапии RUSSCO, выпуск 9, 2012 г., стр. 3.
4. А. С. Калпинский, Б. Я. Алексеев, А. Д. Каприн. Применение комбинации Авастина с низкими дозами интерферона-а в первой линии лечения метастатического почечно-клеточного рака, Онкоурология, выпуск № 3, 2013, стр. 3.
5. Motzer R. J., Masumdar M., Bacic J. et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 1999;17 (8):2530–40.
6. J Clin Oncol. 999;17 (8):2530–40.
7. Motzer R. J., Bacik J., Murphy B. A. et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2002;20 (1):289–96.
8. Bukowski R. M., Kabbinavar F. F., Figlin R. A. et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab lone in metastatic renal cell cancer. J Clin Oncol 2007;25:4536–41.
9. Bui M. H., Seligson D., Han K. R. et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: implications for prognosis and therapy // Clin. Cancer Res. 2003. N 9. P. 802–811.
10. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer [v.1.2009]. Available at physician_gls/PDF/kidney.pdf.
11. Feldman D. R., Kondagunta G. V., Ronnen E. A. et al. Phase I trial of bevacizumab plus sunitinib in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Proc ASCO J Clin Oncol 2007;25:5099.
12. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with Sunitinib versus interferon-alfa (IFN- α) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol. 2008;26 (Suppl.):256s. Abstr.5024.
13. Farrell M. A., Di Marco D. C. Imaging-guided radiofrequency ablation of solid renal tumors // AJR Amer. J. Roentgenol.— 2003.— Vol.180.— P.1509.
14. Giberti C., Oneto F., Martorana G. et al. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors on a series of 328 cases // Eur. Urol. 1997. Vol. 31. № 1. P. 40–48.
15. Randall, L. M. and Monk, B. J. Bevacizumab toxicities and their management in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 117. 3. p. 497–504. 2010.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ) и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.

Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в список цитирования PubMed.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.

Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала

<http://www.malignanttumours.org>

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять по электронному адресу:

editorial@oncoprogress.ru