

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.) Основан в августе 2010 г.

№ 1 – 2016 (17)

Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Официальный печатный орган  
Российского общества  
клинической онкологии

## УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

## РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Главный редактор  
М.Ю. Бяхов, д.м.н., профессор,  
ГБУЗ МКНЦ Департамента  
здравоохранения, г. Москва

Научный редактор Д.А. Носов, д.м.н.,  
ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,  
г. Москва

Борисова Е.Н.  
Руснак О.К.  
Тюриков В.Г.  
Хисамов А.А.

Адрес для корреспонденции:  
119021, Москва, а/я 1  
тел. +7 499 686 02 37  
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

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

## СВИДЕТЕЛЬСТВО

ПИ № ФС77-57379 от 24.03.2014 г.

Распространяется среди членов  
Российского общества клинической  
онкологии бесплатно

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

**ОНКО**  
**ПРОГРЕСС**

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

**С.А. Тюляндин**, д.м.н.,  
профессор, председатель  
редакционного совета

**Л.В. Болотина**, д.м.н.

**О.А. Гладков**, д.м.н.,  
профессор

**В.А. Горбунова**, д.м.н.,  
профессор

**Н.В. Жуков**, к.м.н.

**Е.Н. Имянитов**, д.м.н.,  
профессор

**М.В. Копп**, д.м.н.,  
профессор

**В.М. Моисеенко**, д.м.н., профессор

**Д.А. Носов**, д.м.н.

**Р.В. Орлова**, д.м.н.,  
профессор

**И.В. Поддубная**, д.м.н., профессор

**В.В. Птушкин**, д.м.н.,  
профессор

**А.Г. Румянцев**, д.м.н.,  
профессор

**Д.Л. Строяковский**, к.м.н.

**И.В. Тимофеев**, к.м.н.

**И.Е. Хатьков**, д.м.н., профессор

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

**Н.С. Бесова**, к.м.н.

**В.В. Бредер**, к.м.н.

**Н.В. Деньгина**, к.м.н.

**М.Г. Ефанов**, д.м.н.

**В.Г. Иванов**, к.м.н.

**Р.Е. Израйлов**, д.м.н.,  
профессор

**Л.М. Когония**, д.м.н., профессор

**А.Э. Протасова**, д.м.н.,  
профессор

**Г.А. Раскин**, к.м.н.

**Д.Л. Ротин**, д.м.н.

**И.В. Рыков**, к.м.н.

**А.В. Снеговой**, к.м.н.

**К.В. Шишин**, д.м.н.

## ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

**А.В. Снеговой**, к.м.н.

**В.Б. Ларионова**, д.м.н.

**И.Б. Кононенко**, к.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

**А.О. Атрощенко**, к.м.н.

**М.А. Данилов**, к.м.н.

**С.В. Поздняков**

Клиническая маммология

**В.Г. Иванов**, к.м.н.

**С.П. Морозов**, д.м.н., профессор

**А.Б. Абдураимов**, д.м.н.

**О.О. Мануйлова**

Как написать научную статью

**Н.В. Жуков**, к.м.н.

**А.А. Хисамов**

International quarterly Scientific and Practical Journal of Oncology. The journal is included in the list of Higher Attestation Commission recommended publications (2015).  
Founded in August, 2010

**N 1 – 2016 (17)**

Russian-language edition

The official organ of the Russian Society clinical Oncology

#### FOUNDER AND PUBLISHER

Charitable Foundation to promote prevention, diagnosis and treatment of cancer «Onco Progress» («Onkoprogres») Foundation)

#### EDITORIAL BOARD

##### CHIEF EDITOR

Editor-in-chief M.Yu.Byakhov, MD, PhD, Professor, Moscow Clinical Scientific Center (MCSC) Of Moscow  
Science editor D.A. Nosov MD, PhD, DSc, Blokhin Russian Oncological Research Center, Moscow

E.N. Borisova  
O.K. Rusnak  
V.G. Tyurikov  
A.A. Khisamov

Address for correspondence:  
119021, Москва, а/я 1  
tel. +7 499 686 02 37  
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

The magazine is registered the Federal Service for Supervision in the field of Communications, Information Technology and Mass Communications

#### CERTIFICATE PI NUMBER

**FS77-57379 FROM 24.03.2014**

Distributed for free among to the members of the Russian Society of Clinical Oncology

Editors are not responsible for the accuracy of the information, contained in promotional materials

Yield - 1 every three months  
Format 210x297  
Circulation 3000 copies

© Foundation «Onkoprogres»  
By copying the journal quoting necessarily

**ОИКО**  
**ПРОГРЕСС**

# JOURNAL MALIGNANT TUMOURS

## EDITORIAL COUNCIL

**S. A. Tjulandin**, MD, PhD, DSc, Professor,  
Chairman of Editorial Board

**I. M. Bolotina**, MD, PhD, DSc

**O. A. Gladkov**, MD, PhD, DSc, Professor

**V. A. Gorbounova**, MD, PhD, DSc, Professor

**N. V. Zhukov**, MD, PhD

**E. N. Imyaninov**, MD, PhD, DSc, Professor

**M. V. Kopp**, MD, PhD, DSc, Professor

**V. M. Moiseyenko**, MD, PhD, DSc, Professor

**D. A. Nosov**, MD, PhD, DSc

**R. V. Orlova**, MD, PhD, DSc, Professor

**I. V. Poddubnaya**, MD, PhD, DSc, Professor

**V. V. Ptushkin**, MD, PhD, DSc, Professor

**A. G. Rumyantsev**, MD, PhD, DSc,  
Professor

**D. L. Stroyakovskiy**, MD, PhD

**I. V. Timofeev**, MD, PhD

**I. E. Khatkov**, MD, PhD, DSc, Professor

## EDITORIAL BOARD

**N. S. Besova**, MD, PhD

**V. V. Breder**, MD, PhD

**N. V. Dengina**, MD, PhD

**M. G. Efanov**, MD, PhD, DSc

**V. G. Ivanov**, MD, PhD

**R. E. Izrailov**, MD, PhD, DSc, Professor

**L. M. Kogoniya**, MD, PhD, DSc, Professor

**A. E. Protasova**, MD, PhD, DSc,  
Professor

**G. A. Raskin**, MD, PhD

**D. L. Rotin**, MD, PhD, DSc

**I. V. Rykov**, MD, PhD

**A. V. Snegovoj**, MD, PhD

**K. V. Shishin**, MD, PhD, DSc

## CONSULTANT EDITORS

Supporting care in oncology

**A. V. Snegovoj**, MD, PhD

**V. B. Larionova**, MD, PhD, DSc

**I. B. Kononenko**, MD, PhD

Innovative minimal-invasive coloproctology

**A. O. Atroshchenko**, MD, PhD

**M. A. Danilov**, MD, PhD

**S. V. Pozdnjakov**

Clinical mammology

**A. B. Abduraimov**, MD, PhD, DSc

**V. G. Manuilova**

**S. P. Morozov**, MD, PhD, DSc, Professor

**O. O. Ivanov**, MD, PhD

How to write a scientific article

**N. V. Zhukov**,

**A. A. Khisamov**

# СОДЕРЖАНИЕ

## ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- 5 РОЛЬ ИНТЕГРИНОВ В ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ  
Титов К. С., Ротин Д. Л., Казаков А. М., Щербакова Е. А.

- 10 БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДТИПЫ ОПУХОЛИ КАК ОСНОВА АДЬЮВАНТНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН  
Николаев К. С., Семиглазов В. Ф., Иванов В. Г., Жильцова Е. К., Иванова О. А. **КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ**

## ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 17 КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АТИПИЧНОЙ ФОРМЫ РАКА ПЕДЖЕТА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
Шкляев К. В., Дунай И. Н.

- 20 РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКИЕ ОПЕРАЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЯМОЙ КИШКИ  
(КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)  
Атрощенко А. О., Поздняков С. В., Данилов М. А. **ИННОВАЦИОННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ**

## СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 28 ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОЗАВИСИМОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ АНТАГОНИСТОМ ЛГРГ ДЕГАРЕЛИКСОМ  
Колесников Г. П.

- 36 ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПОДПОДЪЯЗЫЧНОГО КОЖНО-МЫШЕЧНОГО ЛОСКУТА ДЛЯ ПЛАСТИКИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
ДЕФЕКТОВ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ  
Карпенко А. В., Сибгатуллин Р. Р., Бойко А. А., Чуманихина Н. С., Бойко Н. В., Роман Л. Д., Бяхов А. В.

## КАК НАПИСАТЬ НАУЧНУЮ СТАТЬЮ

- 44 КАК НАПИСАТЬ МЕДИЦИНСКУЮ СТАТЬЮ? СТРУКТУРА МЕДИЦИНСКОЙ СТАТЬИ  
Хисамов А. А.

# CONTENTS

## FUNDAMENTAL ONCOLOGY AND EXPERIMENTAL MEDICINE

- 5 THE ROLE INTEGRINS IN INVASION AND METASTATIC SKIN OF MALIGNANT TUMORS  
Titov K. S., Rotin D. L., Kazakov A. M., Sherbakova E. A.

- 10 BIOLOGICAL TUMOR SUBTYPE AS A BASIS OF ADJUVANT TREATMENT OF MALE BREAST CANCER  
Nikolaev K. S., Semiglazov V. F., Ivanov V. G., Ziltsova E. K., Ivanova O. A. **CLINICAL MAMMOLOGY**

## DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF TUMORS. ORIGINAL ARTICLES

- 17 CLINICAL CASES OF ATYPICAL FORMS OF PAGET'S CANCER  
Shklyayev K. V., Dunay I. N.

- 20 RECONSTRUCTIVE SURGERY AS A REHABILITATION IN COMBINED TREATMENT SCHEME FOR PATIENTS WITH RECTAL CANCER (CASE REPORT)  
Atroshchenko A. O., Pozdnjakov S. V., Danilov M. A. **INNOVATIVE MINIMAL-INVASIVE COLOPROCTOLOGY**

## OWN INVESTIGATIONS

- 28 EXPERIENCE OF HORMONE DEPENDENT PROSTATE CANCER TREATMENT BY LUTEINISING HORMONE-RELEASING HORMONE ANTAGONIST DEGAARELIX  
Kolesnikov G. P., Rusakov I. G., Gritskevich A. A., Mishugin S. V., Shirokorad V. I., Kirdakova N. V., Sokov D. G., Vorontsova A. A.

- 36 THE INFRAHYOID MUSCULOCUTANEOUS FLAP FOR THE ORAL CAVITY RECONSTRUCTION  
Karpenko A. V., Sibgatullin R. R., Boyko A. A., Chumanikchina N. S., Boyko N. V., Roman L. D., Byakhov A. V., Belova E. N., Maleshin I. I.

## HOW TO WRITE A SCIENTIFIC ARTICLE

- 44 HOW TO WRITE MEDICAL ARTICLE? STRUCTURE OF MEDICAL ARTICLE  
Khisamov A. A.

# Эффективное таргетное лечение мРПЖ сразу при прогрессии на АДТ\*



для приема 1 раз в день  
**Зитига®**  
абиратерона ацетат

Каждый день - это мой день!



**2,9  
ГОДА**

Общая выживаемость **ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПОСЛЕ АДТ**

**2,8  
ГОДА**

**БЕЗ НАРКОТИЧЕСКИХ АНАЛЬГЕТИКОВ**

**2,2  
ГОДА**

От начала лечения **ДО НАЗНАЧЕНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ**

**1,4  
ГОДА**

**БЕЗ ПРИЗНАКОВ РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОГРЕССИИ**

\* Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического каstrationно-резистентного рака предстательной железы

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зитига®

Регистрационный номер - ЛП 061832  
Торговое название препарата - Зитига®  
Международное непатентованное название - абиратерон  
Лекарственная форма - таблетки  
Состав. Каждая таблетка содержит активное вещество абиратерона ацетат - 250 мг; вспомогательные вещества  
Фармакотерапевтическая группа - другие антагонисты гормонов и их аналоги  
Показания к применению: Препарат Зитига® в комбинации с преднизолоном предназначен для лечения метастатического castrationно-резистентного рака предстательной железы  
Противопоказания: гиперчувствительность к активному компоненту или любую вспомогательному веществу препарата; детский возраст до 18 лет; острое нарушение функции печени  
С осторожностью: дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Следует с осторожностью назначать препарат Зитига® пациентам, болящим раком предстательной железы с нарушением функции печени тяжелой степени, поскольку клинические данные о применении препарата Зитига® у таких пациентов отсутствуют. Следует проявлять осторожность при лечении больных, состояние которых может ухудшаться при повышении артериального давления или развитии гипоксемии, тахикардии. Больших с осторожностью, с низким риском переносимости инфаркта миокарда или инсульта. Французский выбор левого желудочка менее 50%, сердечная недостаточность III-IV функционального класса по классификации NYHA.  
Способ применения и дозы: рекомендуемая суточная доза препарата Зитига® составляет 1 / 4 таблетки по 250 мг 1 раз в день в течение 1 час до еды или через 2 часа после еды.  
Препарат Зитига® применяется вместе с низким дозами преднизолона. Рекомендуемая доза преднизолона составляет 10 мгсут.

Препарат нельзя принимать с едой. В течение 1 часа после приема препарата не рекомендуется прием пищи. До начала лечения препаратом Зитига®, каждые 2 недели в течение первых трех месяцев лечения, а затем ежемесячно следует измерять активность сывороточных трансаминаз и концентрацию билирубина. Артериальное давление, концентрацию калия в крови и степень задержки жидкости в организме следует оценивать ежемесячно. При приеме очередной суточной дозы препарата Зитига®, преднизолона на следующий день следует принять обычную дозу пропущенного препарата. Коррекция дозы у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. Препарат Зитига® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени, и только в том случае, если польза от лечения явно превышает возможный риск. Препарат Зитига® нельзя назначать пациентам с нарушением функции печени тяжелой степени. Если в ходе лечения препаратом у пациентов развились признаки гепатотоксичности (повышение активности аспартатаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы в 3 раза превышающей верхнюю границу нормы или концентрация билирубина в 3 раза превышающая верхнюю границу нормы), терапия следует немедленно прекратить до полной нормализации показателей функции печени. После শুরু терапии у пациентов с нормальными показателями функции печени лечение должно проводиться в увеличенной дозе 500 мг (две таблетки) один раз в день. В этом случае контроль активности сывороточных трансаминаз и концентрации билирубина должен осуществляться, как минимум, каждые две недели в течение трех месяцев, а затем - ежемесячно. Если признаки гепатотоксичности возникают при приеме дозы 500 мг, лечение препаратом Зитига® следует прекратить. Если у пациента в любой период терапии развивается тяжелая

форма гепатотоксичности (активность аспартатаминотрансферазы или аспартатаминотрансферазы превышает верхнюю границу нормы в 20 раз), препарат Зитига® следует отменить, повторное назначение препарата у таких пациентов невазовозможно. Побочное действие: нежелательными явлениями при лечении препаратом Зитига® являются периферические отеки, гипоксемия, повышение артериального давления, инфекции нижних дыхательных путей, пневмония, сексуэ, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, увеличение активности аспартатаминотрансферазы, диспепсия, переломы (за исключением патологических переломов), сердечная недостаточность, в том числе острая сердечная недостаточность, левожелудочковая недостаточность, уменьшение фракции выброса левого желудочка, стенокардия, аритмия, фибрилляция предсердий, тахикардия, инфаркт миокарда, недостаточность функции надпочечников, гипертрофия сердца, аптерическое альвеолит, рвота, диарея, диспепсия, сонливость. Передозировка: данные о передозировке препаратом Зитига® ограничены. При передозировке прием препарата прекратить, проводить общие поддерживающие мероприятия, включая контроль аритмии и функции печени.

Особые указания: препарат Зитига® может вызвать повышение артериального давления, гипоксимию и задержку жидкости из-за повышения концентрации циркулирующих в организме ингибиторов фермента СYP17. Перед началом применения и повышения артериального давления. При развитии клинических симптомов и признаков, указывающих на недостаточность функции печени, следует немедленно измерить активность сывороточных трансаминаз и уровень билирубина сыворотки. Коррекция дозы препарата Зитига® в случае развития нарушений функции печени, а также алгоритм возобновления терапии с рекомендациями по последующему мониторингу лабораторных проб приведены в разделе «Способ применения и дозы». Препарат Зитига® не следует применять для предотвращения или лечения контрацепции. При отмене преднизолона следует проявлять осторожность и контролировать признаки недостаточности функции коры надпочечников. Если применение препарата Зитига® продолжается после отмены глюкокортикоидов, то следует контролировать появление симптомов избытка минералокортикоидов. У пациентов, получающих преднизолон при развитии стрессовых ситуаций может потребоваться повышенная доза препарата Зитига® и стрессовой ситуации. Безопасность и эффективность одновременного назначения препарата Зитига® и цитостатической химиотерапии не установлены. Зитига® содержит 1 ммоль (27,2 мг) натрия в каждой дозе (четыре таблетки), что необходимо принимать во внимание при лечении пациентов, получающих диету с контролируемым содержанием натрия. Вниманию на вождение автомобиля и работу с механизмами: препарат Зитига® не влияет или оказывает минимальное влияние на способность управлять автомобилем и другими видами транспорта. Условия хранения: при температуре не выше 30°C. Хранить в оригинальной упаковке и недоступно для детей место. Условия отпуска из аптек: По рецепту.



По всем вопросам, связанным с применением препарата, обращайтесь в представительство компании Янссен, фармацевтическое подразделение ООО «Джонсон & Джонсон» по адресу: 121614, Москва, ул. Крылатская, 17, корпус 2, тел.: 8 (495) 755-83-57, факс: 8 (495) 755-83-58; Бесплатный номер для России 8-800-700-85-10; www.janssenclg.ru

**ПРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПАЦИЕНТУ ПРЕПАРАТА ЗИТИГА® (ЗУТИГА®) ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Ryan C.J. и др. / Lancet. Oncol. 2015. T. 16. № 14. С. 152-60.  
2. Rathkopf D.E. и др. / Eur. Urol. 2014. T. 66. № 5. С. 815-25.

PHC/2017/12/05/0001

ТИТОВ К. С., РОТИН Д. Л., КАЗАКОВ А. М., ЩЕРБАКОВА Е. А.  
TITOV K. S., ROTIN D. L., KAZAKOV A. M., SHERBAKOVA E. A.

## Роль интегринов в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей кожи

### The role integrins in invasii and metastatic skin of malignant tumors

**Цитирование:** TITOV K. S., ROTIN D. L., KAZAKOV A. M., SHERBAKOVA E. A. The role integrins in invasii and metastatic skin of malignant tumors. *Malignant Tumours* 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1–XX–XX

#### Резюме

Злокачественные опухоли кожи занимают лидирующее место в онкологической заболеваемости во всем мире. На сегодняшний день, благодаря развитию молекулярной биологии и генетики, становится понятным, что данные опухоли гетерогенны, имеют разные биологические характеристики, что влияет на прогноз заболевания и выбор тактики лечения. К таким изменениям относятся рецепторы интегринов, различная экспрессия которых может влиять на процессы инвазии и метастазирования. Предлагаем обзор современного понимания влияния интегринов на прогрессию опухолей кожи и разработки новых подходов к противоопухолевой терапии.

#### Abstract

Malignant tumors of skin take the leading place in neoplastic incidence worldwide. Currently, concerning the development of molecular biology and genetics, it becomes clear that these tumors are heterogenic and have different biological characteristics that of prognostic and predictive significance. Various degree of integrin receptors expression, which can influence processes of an invasion and metastasis, belongs to such changes. We review the problem of modern understanding of the integrin's influence on skin tumor progression and development of new approaches for antineoplastic therapy application.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

опухоли кожи, интегрины, инвазия, метастазирование

#### KEY WORDS

tumors of skin, integrins, invasion, metastasizing

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Титов Константин Сергеевич** – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Ротин Даниил Леонидович** – д.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: d.rotin@mknc.ru

#### CONTACT INFORMATION

**Titov Konstantin Sergeevich** – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Rotin Daniil Leonidovich** – MD, RhD, DSc, head of the Patomorphologic Department in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: d.rotin@mknc.ru

**Казakov Алексей Михайлович** – студент 4 курса лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова Минздрава РФ, e-mail: hordavii@yandex.ru

**Щербакoва Елена Александровна** – врач-терапевт гериатрического отделения Московского клинического научного центра Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: vitalik.70@inbox.ru

**Kazakov Aleksey Michaylovich** – student of the Russian National Medical University, e-mail: hordavii@yandex.ru

**Sherbakova Elena Aleksandrovna** – doctor of the Geriatric Department in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: vitalik.70@inbox.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи в мире и в России продолжает увеличиваться. В год в мире регистрируется около 14,1 млн новых случаев заболевания раком, а умирает – около 8,2 млн человек [1]. По данным ВОЗ в мире к 2025 году заболеваемость меланомой кожи может увеличиться на 25%. Столь негативный прогноз связан со старением населения, большим количеством в России лиц со светлым фототипом кожи, увеличением числа поездок в страны с повышенной инсоляционной нагрузкой и неблагоприятной экологической обстановкой. Распространенность злокачественных опухолей кожи делает актуальной проблему поиска современных методов их диагностики и лечения, что невозможно без глубокого и точного понимания их патогенеза.

Мы приводим современные литературные данные по некоторым закономерностям прогрессии злокачественных опухолей кожи (базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак и меланома).

Существует множество механизмов, так или иначе влияющих на инвазию и метастазирование, а также – клеточных рецепторов, опосредующих работу данных механизмов. Одними из таких рецепторов являются интегрины.

## ИНТЕГРИНЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Интегрины представляют собой поверхностные гетеродимерные белки, которые обеспечивают адгезию клеток к компонентам внеклеточного матрикса и иногда к другим клеткам. Многие интегрины проявляют сродство к гликопротеидам и базальной мембране, и внеклеточного матрикса. Избыток интегринов при меланоме и раке кожи сопряжены с высокой степенью злокачественности опухоли. Связывание интегринов с лигандами и сближение клеток необходимы для перестройки их базальной

мембраны. Взаимодействие интегринов с белками внеклеточного матрикса в некоторых случаях препятствует апоптозу. Нейтрализация этого интегрин антителами, напротив, способствует апоптозу. Информация, которую интегрин передают от внеклеточного матрикса внутрь клетки, в одних случаях стимулирует адгезию и миграцию опухолевых клеток, в других – приводит к их гибели. Иными словами, интегрин играют роль своеобразного «переключателя», определяющего дальнейшую судьбу опухолевой клетки [2, 3, 4].

Изменение адгезивных свойств – основополагающий фактор, влияющий на клеточную миграцию и процесс метастазирования. В норме клетки прикреплены к базальной мембране при помощи мультибелковых структур – полудесмосом. При миграции и инвазии опухолевых клеток происходит разборка данных структур, в результате чего значительно увеличивается их подвижность и инвазивность. «Разборка» полудесмосом инициирует фосфорилирование интегрин β4. Киназы, фосфорилирующие β4, изучены намного лучше, чем фосфатазы, ответственные за обратный процесс [2].

Недавние исследования показали, что существует фермент серин-треониновая протеин-фосфатаза (кальцинейрин), регулирующий дефосфорилирование β4 интегрин. Его роль в дефосфорилировании β4 была подтверждена опытным путем [3].

Серия работ из США (Germain E., 2008; и соавт. 2012) выявила увеличение фосфорилирования интегрин β4 при ингибировании кальцинейрина. Этот процесс индуцирует «разборку» полудесмосом, усиливая миграцию опухолевых клеток, доказывая участие интегрин β4 в процессе метастазирования клеток рака кожи. Участие интегрин β4 в этом процессе имеет клиническое подтверждение полученных ранее лабораторных данных [3, 4].

Другим агентом, индуцирующим фосфорилирование интегрин β4, по данным BIDMC/Harvard Medical School, является эпидермальный фактор роста (EGF). Установлено, что воздействие EGF на нормальные клетки приводит к активации фосфорилирования интегрин β4 и индуци-

рует «разборку» их полудесмосом [4]. Подобные процессы происходят и в клетках базально-клеточного рака, но без воздействия на них EGF [5]. Воздействие ингибиторов EGF на опухолевые клетки ведет к уменьшению фосфорилирования интегрин  $\beta 4$  и темпов миграции и инвазии клеток. В процессе опухолевой трансформации активируются сигнальные пути, направленные на усиление экспрессии EGF клетками рака кожи, что приводит к фосфорилированию интегрин  $\beta 4$ , активирующего механизмы, необходимые для метастазирования опухоли [4, 5]. Ингибирование апоптоза опухолевыми клетками – ещё один фактор, существенно влияющий на процесс метастазирования. Эпителиальные клетки, потерявшие способность связываться с базальной мембраной в норме, подвергаются апоптозу. Инициатором сигналов о контакте с базальной мембраной служат интегрин, являясь структурным компонентом фокальных контактов между плазматической мембраной клетки и базальной мембраной. Компоненты фокальных контактов регулируют активность специфических фокальных адгезионных киназ (ФАК). ФАК – опосредованная передача сигналов – необходима для контроля за адгезией клеток. Нарушение функции ФАК выключает механизм апоптоза с участием каспазы-8 [11]. Опухолевые клетки могут изменять спектр синтезируемых интегринов, нарушая механизм работы ФАК и тем самым предотвращая апоптоз даже при потере контакта с базальной мембраной. Ещё одной запрограммированной формой гибели клетки является апоиксис (от греч. блуждать), гибель клетки при потере контакта с окружающим внеклеточным матриксом. Изменение и блокирование данного механизма ассоциируется с развитием метастазирования [12].

### ВЛИЯНИЕ ИНТЕГРИНОВ НА ПРОГРЕССИЮ ОПУХОЛЕЙ КОЖИ

Разный потенциал метастазирования злокачественных опухолей кожи возможно также объяснить и различием количества и качества интегринов данных заболеваний. Множество проведенных исследований по изучению закономерностей роста и прогрессии опухолей кожи показали, что чем выше содержание интегринов в опухоли, тем выше скорость ее инвазии и более выраженный ангиогенез [1–20]. Суть этих исследований заключалась в сравнении количества интегринов на разных клонах одной и той же опухоли, с определением скорости роста, инвазии и метастазирования каждого из клонов с последующим сравнением их между собой. Результаты всех исследований были схожими: клоны, имевшие самый быстрый и злокачественный рост, показывали наибольшую экспрессию интегринов по сравнению с менее агрессивными вариантами тех же опухолей [1–20].

Сравнивая метастазирование меланомы, ПКР и БКР, можно сделать предположение, что увеличение процента метастазирования этих опухолей коррелирует с соответствующим увеличением экспрессии данными опухолями как одних и тех же интегринов, так и интегринов в силу различного клеточного состава, свойственных каждой из этих опухолей.

Данная гипотеза требует дальнейших исследований и разработки.

На данный момент интегрин изучаются не только с целью определения потенциала инвазивного роста и метастазирования опухоли, но и с целью дальнейшей разработки направленной на них таргетной терапии.

В настоящее время разрабатывается метод генной терапии меланомы, заключающийся в использовании плазмиды АМЕР (antiangiogenic metargidin peptide), направленной на ингибирование экспрессии опухолевыми клетками интегринов  $\alpha 5\beta 1$  и  $\alpha v\beta 3$ . В эксперименте противоопухолевый эффект данной плазмиды был представлен уменьшением пролиферации, миграции, инвазии и метастатического потенциала клеток меланомы, что показывает перспективность данного направления и ещё раз доказывает влияние интегринов на прогрессию злокачественных опухолей [20].

### БАЗАЛИОМА КОЖИ

Интегрин также играют важную роль и в развитии базально-клеточного рака (БКР). Показано, что уровень экспрессии интегрин  $\alpha 5\beta 6$  отличается в различных морфологических типах БКР. При узловой форме роста с медленным неинвазивным ростом уровень экспрессии данного интегрин значительно ниже по сравнению с инфильтративной формой БКР, где экспрессия интегрин  $\alpha 5\beta 6$  стабильно выше. Предполагаемый механизм влияния интегрин  $\alpha 5\beta 6$  на рост опухоли заключается в  $\alpha 5\beta 6$ -зависимой активации фактора роста beta1, отвечающего за трансформацию фибробластов в миофибробласты, секретирующие фактор роста, стимулирующий инвазию и метастазирование опухолевых клеток [8].

Опухолевый ангиогенез – развитие сети кровеносных сосудов в опухоли. Данный процесс является одним из ключевых факторов, влияющих на рост и инвазию опухоли, а следовательно, и на процесс метастазирования. Механизм ангиогенеза, отвечающий за проникновение эндотелиальных клеток через базальную мембрану стенки сосуда с последующим формированием сосудистой сети, на данный момент до конца не изучен. Имеются данные о том, что важную роль в данном процессе играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGA). VEGA стимулирует образование эндотелиальными клетками структур, назы-

ваемых «podosome rosette», путем повышения экспрессии и изменения регуляции интегрина  $\alpha\beta 1$ . «Podosome rosette» дезорганизуют базальную мембрану, стимулируя ангиогенез [9].

## ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК КОЖИ

При определении экспрессии интегрин  $\beta 1$  клетками плоскоклеточного рака кожи выяснилось, что уровень жизнеспособности клеток и дальнейшего прогрессирования данной опухоли, как и меланомы, зависит от увеличения количества экспрессированного интегрин  $\beta 1$  [17].

Другой группой ученых проведено схожее исследование, в результате которого установлена корреляция между увеличением экспрессии интегрин  $\beta 1$  и повышением плотности (MVD) в тканях плоскоклеточного рака гортани. Экспрессия интегрин  $\beta 1$  в клетках ПКР была на 78% выше, чем на клетках здорового эпителия гортани, выше оно было и в метастазах в регионарных лимфатических узлах. Причем по мере прогрессии ПКР наблюдалось увеличение  $\beta 1$  и MVD от ранних стадий опухолевого процесса к поздним [18, 19].

## МЕЛАНОМА КОЖИ

В ходе исследований установлена способность клеток меланомы формировать функциональные каналы, проникать в межклеточный матрикс и прикрепляться к стенке сосуда, что коррелирует с увеличением экспрессии NRP-1 [6]. Культуры клеток меланомы с высоким уровнем экспрессии NRP-1 имеют более чем двукратный уровень экспрессии интегрин  $\alpha\beta 5$ . При использовании ингибиторов интегрин  $\alpha\beta 5$  уменьшается инвазия опухоли, образование функциональных сосудистоподобных каналов и секреция VEGF-A, что значительно уменьшает злокачественный потенциал клеток меланомы и демонстрирует участие интегрин  $\alpha\beta 5$  в формировании

высокоагрессивного фенотипа опухоли с экспрессией NRP-1 [3, 7]. Показано участие интегрин  $\alpha\beta 3$  в ангиогенезе при меланоме кожи, а также доказано его участие в супрессии инсулиноподобного фактора роста – связывающего белка (IGFBP-4), важного регулятора инсулиноподобного фактора роста – 1 (IGF1). Ингибирование интегрин  $\alpha\beta 3$  приводит к уменьшению концентрации IGF-1 в тканях опухоли и, далее, к замедлению ангиогенеза в меланоме [10].

Проведенные экспериментальные исследования показывают зависимость между увеличением экспрессии интегрин  $\beta 1$  и сопротивляемостью апоптозу клетками меланомы человека. Чем выше содержание интегрин  $\beta 1$ , тем более жизнеспособна культура клеток меланомы, тем выше её метастатический потенциал [13, 14]. Метастазы могут развиваться в различных органах – таких как печень, легкие, головной мозг, режы – надпочечники и кости. Особенностью отдаленных метастазов меланомы является их множественность, что существенно ухудшает прогноз заболевания [15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, интегрины играют важную роль в процессе инвазии и метастазирования БКР, ПКР и меланомы кожи, тем самым увеличивая злокачественный потенциал и показывая важность и перспективность исследования данной проблемы. Ведущиеся исследования по определению роли интегринов в процессе метастазирования злокачественных опухолей кожи имеют большие перспективы в создании новых методов прогнозирования течения болезни, определения степени злокачественности и вероятности метастазирования. Дальнейшее изучение интегринов позволит использовать их не только как маркёров злокачественного потенциала опухоли, но и как мишеней таргетной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Torre L. A., Bray F., Siegel R. L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics. *CA Cancer J. Clin.* –2015.– Mar; 65(2)ю- p. 87–108.
2. Frijns E., Kuikman I., Litjens S., Raspe M., Jalink K., Ports M., Wilhelmsen K., Sonnenberg A. Phosphorylation of threonine 1736 in the C-terminal tail of integrin  $\beta 4$  contributes to hemidesmosomedisassembly. *Mol Biol Cell.* – 2012. – Apr; 23(8). P. 1475–1485.
3. Kashyap T., Rabinovitz I. The calcium/calceinurin pathway promotes hemidesmosome stability through inhibition of  $\beta 4$  integrin phosphorylation. *J Biol Chem.*2012 Sep 21; 287(39): 32440–9. Epub. 2012. Aug.
4. Germain E. C., Santos T. M., Rabinovitz I. Phosphorylation of a novel site on the  $\beta 4$  integrin at the trailing edge of migrating cells promotes hemidesmosome disassembly. *Mol Biol Cell.* 2009 Jan;

- 20 (1):56–67. doi: 10.1091/mbc.E08–06–0646. Epub 2008 Nov 12.
5. Kashyap T., Germain E., Roche M., Lyle S. Rabinovitz I. Role of  $\beta 4$  integrin phosphorylation in human invasive squamous cell carcinoma: regulation of hemidesmosome stability modulates cell migration. *Lab Invest.* 2011 Oct;91(10):1414–26.
6. Ruffini F., D'Atri S., Lacial P. M. Neuropilin-1 expression promotes invasiveness of melanoma cells through vascular endothelial growth factor receptor-2-dependent and -independent mechanisms. *Int J Oncol.* 2013 Jul; 43(1):297–306.
7. Ruffini F., Graziani G., Levati L., Tentori L., D'Atri S., Lacial P. M. Cilengitide downmodulates invasiveness and vasculogenic mimicry of neuropilin 1 expressing melanoma cells through the inhibition of  $\alpha v \beta 5$  integrin. *Int J Cancer.* 2015 Mar 15; 136(6): E545–58. 2014 Nov 28.
8. Marshd F., Dickinson S., Neill G. W., Marshall J. F., Hart I. R., Thomas G. J. Alpha v beta 6 Integrin promotes the invasion of morphoeic basal cell carcinoma through stromal modulation. *Cancer Rez* 2008 May 1;68(9):3295–303.
9. Warren C. M., Iruela-Arispe M. L. Podosome rosettes precede vascular sprouts in tumour angiogenesis. *Nat Gell Biol.* 2014 Oct; 16(10): 928–30.
10. Contois L. W., Akalu A., Caron J. M., Tweedie E., Cretu A., Henderson T., Liaw L., Friesel R. Inhibition of tumor-associated  $\alpha v \beta 3$  integrin regulates the angiogenic switch by enhancing expression of IGFBP-4 leading to reduced melanoma growth and angiogenesis in vivo. *Angiogenesis.* 2015 Jan; 18(1):31–46.
11. Bouchard V.1., Demers MJ, Thibodeau S, Laquerre V, Fujita N, Tsuruo T, Beaulieu JF, Gauthier R, Vézina A, Villeneuve L, Vachon PH. Fak/Src signaling in human intestinal epithelial cell survival and anoikis: differentiation state-specific uncoupling with the PI3-K/Akt-1 and MEK/Erk pathways. *J Cell Physiol.* 2007 Sep;212(3):717–28.
12. Demers M. J., Thibodeau S., Noël D., Fujita N., Tsuruo T., Gauthier R., Arguin M., Vachon P. H. Intestinal epithelial cancer cell anoikis resistance: EGFR-mediated sustained activation of Src overrides Fak-dependent signaling to MEK/Erk and/or PI3-K/Akt-1. *Cell Biochem.* 2009 Jul 1;107(4):639–54.
13. Toricelli M., Melo H. F., Peres G. B., Silva D. C., Jasiulionis M. G. Timp1 interacts with beta-1 integrin and CD63 along melanoma genesis and confers anoikis resistance by activating PI3-K signaling pathway independently of Akt phosphorylation. *Mol Cancer* 2013 Mar 25; 12:22. doi: 10.1186/1476–4598–12–22.
14. Beauséjour M., Noël D., Thibodeau S., Bouchard V., Harnois C., Beaulieu J. F., Demers M. J., Vachon P. H. Integrin/ Fak/Src-mediated regulation of cell survival and anoikis in human intestinal epithelial crypt cells: selective engagement and roles of PI3-K isoform complexes. *Apoptosis.* 2012 Jun; 17(6):566–78.
15. Overett TK, Shiu MH. Surgical treatment of distant metastatic melanoma. *Cancer* 565:1222, 1985. Mar.15 (3): 746–22.
16. Silberstein E., Sofrin E., Bogdanov-Berezovsky A., Nash M., Segal N. Lymph Node Metastasis in Cutaneous Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Dermatol Surg.* 2015 Oct; 41(10): 1126–9.
17. Vay C., Hosch S. B., Stoecklein N. H., Klein C. A., Vallböhmer D. Link B. C., Yekebas E. F., Knoefel W. T., Cheunemann P. Integrin expression in esophageal squamous cell carcinoma: loss of the physiological integrin expression pattern correlates with disease progression. *PLoS One.* 2014 Nov 14;9 (11).
18. Hong Y. M., Gan W. G., Xu Z. H. Significance of the expression of integrin  $\beta 1$ , VEGF and MVD in hypopharyngeal squamous cell carcinoma. *Genet Mol Rez* 2014 Aug 25; 13(3):6455–65.
19. Zhan P., Liu L., Liu B., Mao X. G. Expression of integrin  $\beta 1$  and its significance in squamous cell carcinoma of the cervix. *Mol Med Rep.* 2014 Jun; 9(6):2473–8.
20. Bosnjak M. Dolinsek T., Cemazar M., Kranjc S., Blagus T., Markelc B., Stimac M. Završnik J. Gene electrotransfer of plasmid AMEP, an integrin-targeted therapy, has antitumor and antiangiogenic action in murine B16 melanoma. *Gene Ther.* 2015 Jul; 22(7): 578–90.

НИКОЛАЕВ К. С., СЕМИГЛАЗОВ В. Ф., ИВАНОВ В. Г., ЖИЛЬЦОВА Е. К., ИВАНОВА О. А.  
 NIKOLAEV K. S., SEMIGLAZOV V. F., IVANOV V. G., ZILTSOVA E. K., IVANOVA O. A.

## КЛИНИЧЕСКАЯ МАММОЛОГИЯ

# Биологические подтипы опухоли как основа адъювантного лечения рака молочной железы у мужчин

## Biological tumor subtype as a basis of adjuvant treatment of male breast cancer

**Цитирование:** NIKOLAEV K. S., SEMIGLAZOV V. F., IVANOV V. G., ZILTSOVA E. K., IVANOVA O. A. Biological tumor subtype as a basis of adjuvant treatment of male breast cancer. *Malignant Tumours* 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1–XX–XX

### Резюме

Открытие, а в последующем изучение биологических подтипов рака молочной железы (РМЖ) у женщин, позволило оптимизировать лечебную тактику адъювантной терапии. Однако изучению биологических подтипов рака молочной железы у мужчин, в связи с незначительным количеством случаев, посвящены единичные работы. Поэтому лечение рака молочной железы у мужчин в целом основано на тех исследованиях, которые были достигнуты при изучении рака молочной железы у женщин. По аналогии с молекулярными подтипами рака молочной железы у женщин, определение подтипов рака молочной железы у мужчин должно иметь важное значение в назначении адъювантного лечения. На сегодняшний день существует ограниченное число исследований молекулярных подтипов рака молочной железы у мужчин. В представленной работе проанализированы 84 случая РМЖ у мужчин, пролеченных в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере в период с 2000 г. по 2014 г. Анализ данных показал, что имеются значительные различия в молекулярных подтипах рака молочной железы у женщин и мужчин. В частности, у мужчин максимальный удельный вес приходился на люминальный А подтип, составляя 54%. Не было зарегистрировано ни одного случая HER2-сверхэкспрессирующего РМЖ, а использование химиотерапии при люминальном А подтипе заболевания не имеет преимуществ перед адъювантной эндокринотерапией. При всех остальных подтипах РМЖ, которые были объединены нами в группу «Нелюминальный А рак», больные, получавшие химиотерапию с последующей гормонотерапией, имели более высокие показатели 5-летней общей выживаемости, чем больные, получавшие только эндокринотерапию.

### Abstract

Male breast cancer (MBC), is very rare disease in spite of the women's. That is why it has not been thoroughly investigated in terms of transcriptional profiles or genomic aberrations.. Most of our understanding of MBC has therefore been extrapolated from knowledge of female breast cancer. The same prognostic and predictive markers are used to determine optimal management strategies for both men and women diagnosed with breast cancer. This article is focused on prognosis for MBC patients, prognostic and predictive factors and molecular subgrouping. Information was collected from 2000 till 2014 y. about 84 men with the breast cancer. We could not found the HER2-neu biological type of the tumour and combine all patients for two groups: Luminal A and Non luminal A. All patients were treated by chemotherapy, hormoneotherapy or combination chemohormoneotherapy. No advantages were found in the Luminal A subtype between hormoneotherapy and combination chemohormoneotherapy but in the Nonluminal A subtype 5 y. overall survival were better when the patients were treated by combination of chemotherapy and hormoneotherapy.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы у мужчин, биологический подтип, адъювантное лечение

## KEY WORDS

male breast cancer, biology subtype, adjuvant treatment

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Николаев Кирилл Станиславович** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

**Семиглазов Владимир Федорович** – д.м.н., профессор, руководитель отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

**Иванов Вадим Геннадьевич** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: doctorivanov@msn.com

**Жильцова Елена Константиновна** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: ziltsova@yandex.ru

**Иванова Ольга Александровна** – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолей молочной железы ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: olalivanova@yandex.ru

## CONTACT INFORMATION

**Nikolaev Kirill Stanislavovich** – candidate of medical sciences, oncologist. Research Institute of oncology named after N. N. Petrov. Breast cancer department. St. Petersburg, e-mail: kirill.nikolaev87@gmail.com

**Semiglazov Vladimir Fedorovich** – doctor of medicine, oncologist, chair of the breast cancer department. Research Institute of oncology named after N. N. Petrov. Breast cancer department. St. Petersburg, e-mail: ssemiglazov@mail.ru

**Ivanov Vadim Gennad'evich** – candidate of medical sciences, oncologist. Research Institute of oncology named after N. N. Petrov. Breast cancer department. St. Petersburg. North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov. Plastic and reconstruction surgery department. St. Petersburg, e-mail: doctorivanov@msn.com

**Ziltsova Elena Konstantinovna** – candidate of medical sciences, oncologist. Research Institute of oncology named after N. N. Petrov. Breast cancer department. St. Petersburg, e-mail: ziltsova@yandex.ru

**Ivanova Ol'ga Aleksandrovna** – candidate of medical sciences, oncologist. Research Institute of oncology named after N. N. Petrov. Breast cancer department. St. Petersburg, e-mail: olalivanova@yandex.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы у мужчин является редким заболеванием, составляющим примерно 0,1% всех злокачественных опухолей у мужчин и менее 1% от числа всех опухолей молочной железы [1–3]. Увеличение частоты РМЖ у мужчин стал причиной поиска новых возможностей лечения и диагностики этого заболевания [4]. На сегодняшний день в литературе недостаточно информации о проводимых клинических и эпидемиологических исследованиях РМЖ у мужчин, нет данных об особенностях РМЖ у мужчин, отличающих его от РМЖ у женщин, однако понимание этих особенностей крайне необходимо. РМЖ у мужчин чаще диагностируется

в запущенных стадиях, что предопределяет перспективы общей и безрецидивной выживаемости. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование у мужчин показывает, что опухоль чаще экспрессирует рецепторы эстрогенов (РЭ) и прогестерона (РП) и имеет различное клеточное происхождение [5, 6].

Знание о ИГХ свойствах РМЖ у мужчин является основой для назначения эндокринотерапии, которая по данным ряда авторов является наиболее оптимальным адъювантным лечением при положительном статусе гормональных рецепторов.

В 2000 году Perou с соавторами на основе кластерного анализа генной экспрессии разделили рак молочной железы на 5 подтипов: люминальный А, люминальный В,

HER2-сверхэкспрессирующий, низкоклаудиновый и базально-подобный [7]. Однако в рутинной клинической практике выделение подтипов с помощью профилирования генной экспрессии в настоящее время трудно осуществимо из-за высокой стоимости исследования, поэтому в настоящее время используется иммуногистохимический метод определения молекулярных подтипов, признанный в рекомендациях NCCN и панелью экспертов St. Gallen [8, 9].

В нашей работе в качестве заменителей ДНК микрочипов при определении подтипов рака молочной железы мы также руководствовались иммуногистохимической оценкой определения рецепторов эстрогенов (РЭ), прогестерона (РП), HER2-neu и Ki-67. Совокупность данных позволила распределить всех больных на следующие биологические подтипы РМЖ: Люминальный А, Люминальный В (HER2-негативный), Люминальный В (HER2-позитивный), HER2 – сверхэкспрессирующий и трижды-негативный. Несмотря на различие в трактовках уровня маркера пролиферации Ki-67 мы использовали данные нашей лаборатории: показатель выше 20% оценивался как высокий, ниже 20% – как низкий. Однако, если достоверная оценка индекса Ki-67 недоступна, можно использовать степень гистологической злокачественности (G) как альтернативу оценке индекса пролиферации.

В многоцентровых международных клинических исследованиях было показано, что при раке молочной железы у женщин молекулярные подтипы имеют важное прогностическое значение. Известно, что данные о биологических подтипах хорошо коррелировали с клиническими исходами по показателю общей и безрецидивной выживаемости. Наиболее неблагоприятный результат наблюдался при HER2-сверхэкспрессирующем и базально-подобном подтипах рака молочной железы [10, 11]. В тех случаях, когда опухоль обладала высокой степенью злокачественности, высокой пролиферативной активностью (Ki67>20%), отсутствием РЭ и РП и высокой экспрессией HER2-neu, отмечалось значительное снижение показателей общей и безрецидивной выживаемости. Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака молочной железы у женщин, понимание и стратегия лечения рака молочной железы у мужчин ограничены и, в общем, экстраполированы из имеющихся знаний о раке молочной железы у женщин. В частности, существует лишь небольшое число исследований по изучению молекулярных подтипов рака молочной железы у мужчин.

Таким образом, остается актуальным дальнейшее углубленное изучение особенностей диагностики, а также клинического течения прогноза и чувствительности к отдельным видам системного лечения различных биологических подтипов РМЖ у мужчин.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 84 случая РМЖ у мужчин, пролеченных в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова и Городском клиническом онкологическом диспансере в период с 2000 г. по 2014 г.

Всем больным выполнялось ИГХ исследование операционного материала. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов оценивалась полуколичественным методом при помощи Allred scoring system (подсчету подвергалась только ядерная реакция). Результат представлялся в виде суммы двух величин: интенсивность окрашивания опухолевых клеток (0 – отсутствует, 1 – слабая, 2 – умеренная, 3 – выраженная) и количество позитивных опухолевых клеток (0 – окрашивания нет; 1 – при окрашивании менее 1% опухолевых клеток; 2 – при окрашивании 1–10% опухолевых клеток; 3 – при окрашивании 11–33%; 4 – при окрашивании 34–66%; 5 – при окрашивании 67–100% опухолевых клеток).

ИГХ определение экспрессии HER2/neu учитывало экспрессию только в инвазивном компоненте опухоли. Оценка результатов реакции проводилась с помощью балльной шкалы оценки – 0, 1+, 2+, 3+, разработанной производителем теста. 0 – полное отсутствие продукта реакции или выявление его на мембранах менее 10% опухолевых клеток; 1+ – слабое прерывистое мембранное окрашивание части мембраны более 10% опухолевых клеток; 2+ – умеренное количество продукта реакции на мембранах более чем 10% опухолевых клеток; 3+ – наличие ярко выраженного продукта реакции на протяжении всей мембраны клетки при окрашивании более 30% опухолевых клеток.

Экспрессия HER2/neu считалась положительной при иммуногистохимическом значении, равном 3+. При получении промежуточного результата, равного 2+, всем больным выполнялась флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH). Оценка наличия амплификации гена HER2/neu проводилась путем подсчета сигналов, которыми помечен центромерный участок 17 хромосомы, и сигналов, метящих ген HER/neu. Соотношение данных сигналов больше 2 свидетельствовало о наличии амплификации.

Гистологическая степень злокачественности определялась по Bloom Richardson в модификации по Ellis-Elston. Согласно данной классификации оценивали 3 признака:

1. формирование трубочек;
2. ядерный полиморфизм;
3. число митозов.

Формирование трубочек отражает способность опухоли образовывать типичные протоковые структуры. Полиморфизм ядер является признаком нарушения клеточного деления. Число митозов определялось в 10 полях зрения. Каждый из этих параметров оценивался в баллах от 1 до 3.

Степень гистологической злокачественности (G) определялась по сумме баллов.

I степень (низкая) – 3–5 баллов;

II степень (умеренная) – 6–7 баллов;

III степень (высокая) – 8–9 баллов.

Выделение различных биологических подтипов РМЖ осуществлялось согласно следующим критериям:

1. Люминальный А: положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) (по Allred) и прогестерона (ПП) ( $\geq 6$  по Allred), экспрессия HER2/neu менее 0–1+, низкая (G1) степень злокачественности.
2. Люминальный В (HER2 – отрицательный): положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) (по Allred) и/или прогестерона (ПП) ( $\leq 5$  по Allred), умеренная (G2) и высокая степень гистологической злокачественности (G3).
2. Люминальный В (HER2 – положительный): положительный статус рецепторов эстрогенов (РЭ) и/или прогестерона (ПП), гиперэкспрессия HER2 (3+).
3. HER2 – сверхэкспрессирующий РМЖ: гиперэкспрессия HER2/neu (3+) или амплификация HER (FISH), отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов.
4. Трижды-негативный РМЖ: отсутствие экспрессии рецепторов стероидных гормонов (РЭ, ПП), отсутствие экспрессии HER2/neu ( $<2+$ ).

Из всех больных, включенных в исследование:

– 11 больным (13,1%) адъювантное лечение не проводилось;

– 17 больных (20,2%) получили только адъювантную химиотерапию: из них 4 – безантрациклиновую (СМФ или циклофосфан в монорежиме), 13 больных получали антрациклин-содержащую химиотерапию (FAC, AC).

– 29 больным (34,5%) была назначена адъювантная эндокринотерапия. При этом подавляющее число больных 27 (93%) получали эндокринотерапию тамоксифеном и только 2 (7%) больных – ингибиторы ароматазы.

– 27 больных (32,1%) получали комбинированное лечение: химиогормонотерапию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение больных по биологическим (ИГХ) подтипам РМЖ было следующим (рис.1):

Люминальный А – 47 (54%);

Люминальный В (HER2-neu-отрицательный) – 28 (32,1%);

Люминальный-В (HER2-neu-положительный) – 4 (4,6%);

Трижды-негативный – 8 (9,2%).

В таблице 1 представлены основные характеристики биологических подтипов опухолей. Следует отметить, что



Рис. 1. Распределение больных по биологическим (ИГХ) подтипам опухоли

в одном случае люминального А РМЖ больному не выполнялась подмышечная лимфаденэктомия, поэтому в анализ патоморфологических характеристик было включено 46 случаев люминальных А опухолей.

Большинству больных люминальным А РМЖ назначалась только адъювантная эндокринотерапия (46,8% больных), тогда как при люминальном В (HER2–отрицательном) РМЖ чаще назначалась химиотерапия с последующей адъювантной эндокринотерапией (35,7%) (табл. 2).

При сравнении показателей 5-летней общей выживаемости больных люминальным А РМЖ, получавших адъю-

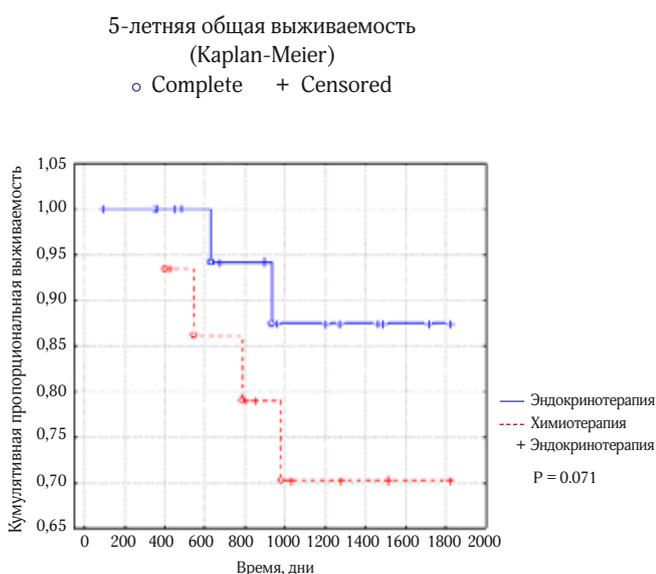
вантную эндокринотерапию, и больных, которым сначала проводилась адъювантная химиотерапия, затем эндокринотерапия безотносительно стадии, статистически значимых отличий не получено (88% против 69%, соответственно,  $p=0.071$ ) [рис.2]. Однако отмечается тенденция к улучшению показателей 5-летней общей выживаемости в группе больных, получавших только эндокринотерапию. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в обеих группах (химиогормонотерапии и гормонотерапии) были схожие (84% и 88% соответственно,  $p>0.5$ ).

**Таблица 1.** Клинические и патоморфологические характеристики различных биологических подтипов РМЖ

Клиническая стадия заболевания	Люминальный А	Люминальный В (HER2-отриц.)	Люминальный В (HER2-пол.)	Трижды-негативный
	n=46	n=28	n=4	n=8
I	4 (8,7%)	3 (10,7%)	0	0
II	25 (54,3%)	8(28,6%)	0	4 (50%)
III	16 (34,8%)	15 (53,6%)	4 (100%)	2 (25%)
IV	1 (2,1%)	2 (7,1%)	0	2 (25%)
<b>Статус лимфоузлов</b>				
pN0	22 (47,8%)	4 (14,3%)	0	3 (37,5%)
pN+	24 (51,1%)	24 (85,7%)	4 (100%)	5 (62,5%)

**Таблица 2.** Адъювантное лечение различных биологических подтипов РМЖ

	Люминальный А	Люминальный В (HER2-отр.)	Люминальный В (HER2-пол.)	Трижды-негативный
N	47	28	4	8
Наблюдение	4 (8,5%)	5 (17,9%)	0	2 (25%)
Только химиотерапия	6 (12,8%)	7 (25%)	1 (25%)	6 (75%)
Только эндокринотерапия	22 (46,8%)	6 (21,4%)	2 (50%)	0
Химиотерапия и эндокринотерапия	15 (31,9%)	10 (35,7%)	1 (25%)	0
Лучевая терапия	26 (55,3%)	18 (64,3%)	2 (50%)	4 (50%)



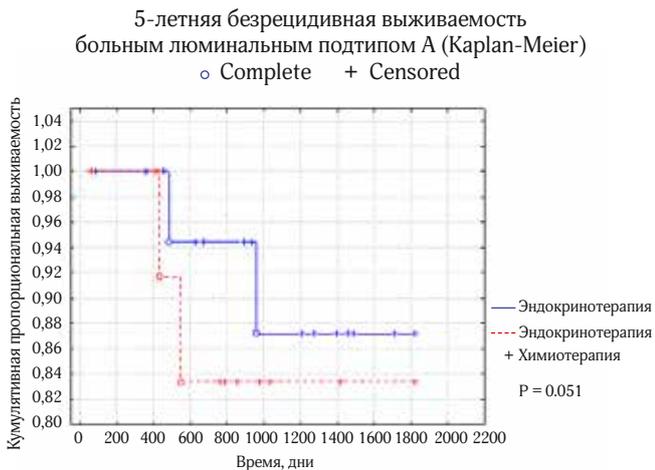
**Рис. 2.** 5-летняя общая выживаемость больных люминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения (p=0.071)

Таким образом, адъювантная химиотерапия не улучшает показатели безрецидивной выживаемости у больных люминальным А подтипом РМЖ безотносительно стадии (рис. 3), и больным с таким биологическим подтипом опухоли целесообразно назначать адъювантную эндокринотерапию, поскольку дополнительная цитотоксическая химиотерапия не улучшает отдаленных результатов лечения.

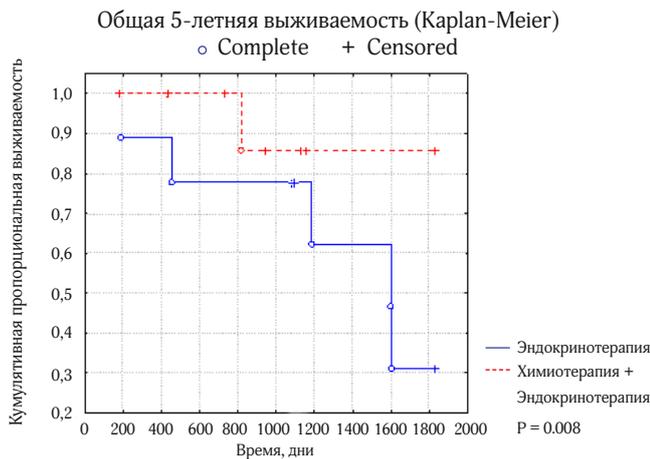
Анализ 5-летней общей выживаемости больных нелюминальным А РМЖ продемонстрировал, что последовательное назначение химиогормонотерапии имеет лучшие показатели по сравнению с назначением только гормонотерапии (87% и 32% соответственно, p<0.05) (рис.4).

В тоже время 5-летняя безрецидивная выживаемость в этих группах не отличалась.

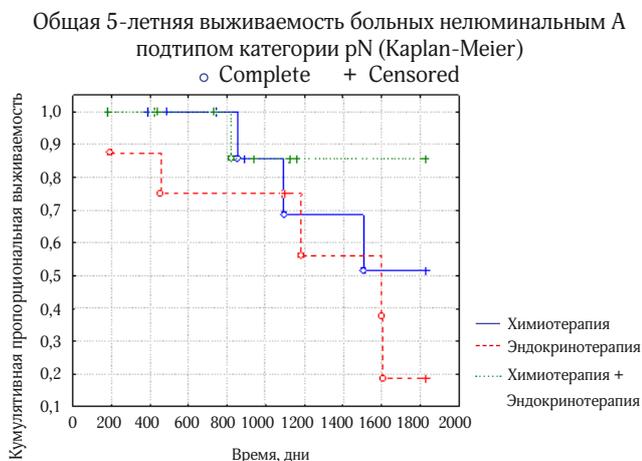
Дополнительные преимущества от проведения химиогормонотерапии по сравнению с адъювантной гормонотерапией были отмечены в группе больных с метастазами в лимфоузлах (87% и 19% соответственно, p=0.04). В тоже



**Рис. 3.** 5-летняя безрецидивная выживаемость больных люминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения ( $p=0.51$ )



**Рис. 4.** 5-летняя общая выживаемость больных нелюминальным А РМЖ в зависимости от вида адъювантного лечения ( $p=0.008$ )



**Рис. 5.** 5-летняя общая выживаемость больных нелюминальным А РМЖ с метастазами в регионарных лимфатических узлах в зависимости от вида адъювантного лечения ( $p=0.3$ )

время проведение только химиотерапии также имело преимущества перед одной гормонотерапией и показало тенденцию к лучшей 5-летней выживаемости (51% и 19% соответственно,  $p=0.06$ ) (рис. 5).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы у мужчин относится к редким формам опухоли. По сравнению с аналогичной патологией у женщин, рак молочной железы у мужчин встречается в 100 раз реже, что определяет нередко запоздалую диагностику и неудовлетворительные результаты лечения [12, 13]. Редкость заболевания не позволяет проводить проспективные рандомизированные клинические исследования, поэтому основные данные собираются ретроспективно в разных клинических центрах и стационарах, а лечение назначается по аналогии с лечебной тактикой у женщин.

Однако все больше данных свидетельствуют о принципиальных различиях в свойствах опухоли у мужчин и женщин. В отличие от рака молочной железы у женщин, у мужчин опухоль является гормон-позитивной и почти в 90% случаев экспрессирует рецепторы эстрогенов и в 81% – рецепторы прогестерона [4]. Значительно реже встречаются HER2-neu позитивные опухоли [14], поэтому назначение адъювантной химиотерапии может быть продиктовано только выраженным местно-распространенным процессом, при котором повышена вероятность развития местного рецидива и отдаленных метастазов. В адъювантном периоде основной упор необходимо делать на гормонотерапию, причем эффективность ингибиторов ароматазы по сравнению с тамоксифеном не подтверждена [15, 16].

В нашем исследовании было показано, что максимальный удельный вес приходится на люминальный А подтип, составляя 54% от всех видов. Не было зарегистрировано ни одного случая HER2-neu экспрессирующего РМЖ.

По аналогии с важным значением молекулярных подтипов рака молочной железы у женщин мы считаем, что необходима дальнейшая работа по сбору данных о молекулярных подтипах рака молочной железы у мужчин. На сегодняшний день, к сожалению, существует лишь небольшое число исследований, посвященных этой теме. Однако именно знание молекулярных подтипов поможет назначить адекватное лечение избежав ненужного назначения химиотерапии.

Полученные в нашей работе данные продемонстрировали, что назначение в адъювантном режиме химиотерапии у больных с люминальным А подтипом не оказывало влияние на улучшение общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с гормонотерапией, в то же время назначе-

ние комбинированного химиогормонального лечения при всех остальных подтипах РМЖ («нелюминальный А») улучшало показатели 5-летней общей выживаемости по сравнению с больными, получавшими только эндокринотерапию, однако при оценке 5-летней безрецидивной выживаемости в данных группах достоверных отличий получено не было ( $p=0.36$ ).

Анализ общей выживаемости в зависимости от наличия метастазов в регионарные лимфатические узлы безотносительно биологического подтипа опухоли показал

высокую эффективность комбинированного лечения (химиотерапия + гормонотерапия) по сравнению с эндокринотерапией.

Внутригрупповой анализ общей выживаемости у больных нелюминальным А РМЖ с метастазами в подмышечных лимфатических узлах также продемонстрировал более высокие показатели при назначении комбинированного лечения по сравнению монолечением (только химиотерапия или только гормонотерапия).

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Аксель Е. М. Злокачественные новообразования молочной железы: состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность. // Маммология. – 2006. – № 1. – с.9.  
Aksel EM. Malignant tumors of the breast: the state of cancer care, morbidity and mortality. // Mammalogy. – 2006. – № 1. – p.9.
2. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. Выпуск второй. Часть 1. // СПб. – 2011. – 350 с.  
Merabishvili VM. The survival rate of cancer patients. Second Edition. Part 1. // SPb. – 2011. – 350 p.
3. Мерабишвили В. М. Онкологическая статистика. Руководство для врачей. Часть II. – СПб. – 2011. – 248 с.  
Merabishvili VM. Cancer statistics. Guide for physicians. Part II. – SPb. – 2011. – 248 p.
4. Giordano SH, Cohen DS, Buzdar AU et al. Breast carcinoma in men: a population-based study. *Cancer* 2004; 101:51–57.
5. Anderson WF, Jatoi I, Tse J, Rosenberg PS. Male breast cancer: a population-based comparison with female breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; Vol.28: pp.232–9.
6. Donegan WL, Redlich PN, Lang PJ, Gall MT. Carcinoma of the breast in males: a multiinstitutional survey. *Cancer* 1998; Vol.83: pp.498–509.
7. Perou CM, Sorlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; Vol.406: pp.747–52.
8. Jönsson G, Staaf J, Vallon-Christersson J, Ringner M, Holm K, Hegardt C, et al. Genomic subtypes of breast cancer identified by array comparative genomic hybridization display distinct molecular and clinical characteristics. *Breast Cancer Res* 2010; Vol.12: p.R42.
9. Speirs V, Ball G, Male Breast Cancer Consortium. Male versus female breast cancer: a comparative study of 523 matched cases reveals differences behind similarity. *Breast Cancer Res* 2010; Vol.12(Suppl.1): p.01.
10. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; Vol.98: pp.10869–74.
11. Sotiriou C, Neo SY, McShane LM, Korn EL, Long PM, Jazaeri A, Martiat P, Fox SB, Harris AL, Liu ET: Breast cancer classification and prognosis based on gene expression profiles from a population-based study. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; Vol.100: pp.10393–10398.
12. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Дашян Г. А., Палтуев Р. М., Мигманова Н. Ш., Щедрин Д. Е., Гречухина И. А., Бессонов А. А., Пеньков К. Д., Мерабишвили В. М. Рак молочной железы у мужчин. // Фарматека. – 2010. – № 6. – Т. 200. – с. 40–45.  
Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Paltuev RM, Migmanova NS, Shchedrin DE, Grechukhina IA, Bessonov AA, Penkov KD, Merabishvili VM. Male breast cancer. // Farmateka. – 2010. – № 6. – Vol. 200. – pp. 40–45.
13. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клецель А. Е. Рак молочной железы у мужчин. // Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб. – 2006. – с. 288–299.  
Semiglazov VF, Semiglazov VV, Kletsel AE. Male breast cancer. // Non-invasive and invasive breast tumors. Spb. – 2006. – pp. 288–299.
14. Bloom KJ, Govil H, Gattuso P, et al. Status of HER-2 in male and female breast carcinoma. *Am J Surg* 2001; Vol.182: pp.389–92.
15. Николаев К. С., Семиглазов В. Ф. Рак молочной железы у мужчин. Глава в книге. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Рак молочной железы. Биология, местное и системное лечение. – М.: СИМК, – 2014. – 298–341 с.  
Nikolaev KS, Semiglazov VF. Male breast cancer. A chapter in the book. Semiglazov VF, Semiglazov VV. Breast cancer. Biology, local and systemic treatment. – М.: СИМК, – 2014. – 298–341 p.
16. Николаев К. С., Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Рак молочной железы у мужчин (обзор литературы). // Современная онкология. – 2014. – № 4. – Т. 16. – 31–37 с.  
Nikolaev KS, Semiglazov VF, Semiglazov VV. Male breast cancer (review). // Sovremennaya oncologiya. – 2014. – № 4. – Vol. 16. – pp.31–37.

ШКЛЯЕВ К. В., ДУНАЙ И. Н.  
SHKLYAEV K. V., DUNAY I. N.

## Клинический случай атипичной формы рака Педжета молочной железы

## Clinical cases of atypical forms of Paget's cancer

**Цитирование:** SHKLYAEV K. V., DUNAY I. N. Malignant Tumours 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1-XX–XX

### Резюме

Рак Педжета – это внутрипротоковый эпидермотропный рак молочной железы, возникающий в устье выводных млечных протоков соска. Составляет от 0,5 до 5% всех случаев неоплазии молочной железы.

По данным литературы при описании рака Педжета молочной железы чаще упоминается о преимущественном поражении соска и ареолы, значительно реже встречаются описания узловой формы без поражения сосково-ареолярного комплекса.

### Abstract

Paget's cancer- is intraduct epidermotropny breast cancer that occurs in the mouth of the excretory ducts of the nipple. From 0.5 to 5% of all cases of breast neoplasia.

According to the literature in the description of Paget's breast cancer usually refers to the primary lesion of the nipple and areola, much rarer describes nodular lesions without nipple-areola complex.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, рак Педжета

### KEY WORDS

breast, Paget's cancer

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Шкляев Константин Владимирович** – врач онколог онкологического отделения ГАУЗ МЗ РТ «Городская больница № 2 МЗ РТ», г. Набережные Челны, e-mail: dndwn@bk.ru

**Дунай Игорь Николаевич** – врач-онколог онкологического отделения, «Городская больница № 2 МЗ РТ», г. Набережные Челны, e-mail: doctor\_dunai@mail.ru

### CONTACT INFORMATION

**Shklyayev Konstantin Vladimirovich** – oncologist City hospital № 2 Naberezhnye Chelny, e-mail: dndwn@bk.ru

**Dunai Igor Nikolaevich** – oncologist City hospital № 2, Naberezhnye Chelny, Russian Federation, e-mail: doctor\_dunai@mail.ru

Описание клинического случая: пациент К. 1944 г.р. считает себя больной с июля 2014 года, когда после травмы правой молочной железы обнаружила опухоль. Консультация онколога от 11.07.14 – жалобы на боль в правой молочной железе, повышение температуры тела до 39,5°C; st. loc.: в области нижних квадрантов правая молочная железа отечна, увеличена в размере, кожа гиперемирована. Сосково-ареолярный комплекс интактен. ТАПБ эвакуиро-

вано до 10 мл гнойного содержимого. Цитологическое исследование 5742–51: на фоне острого воспаления клетки рака эпидермоидного строения. Возможно рак Педжета. С клиникой острого мастита на фоне рака молочной железы направлена в хирургическое отделение, где 11.07.14 произведено вскрытие гнойного мастита. 13.08.14 в поликлинике по месту жительства взята биопсия опухоли, ПГИ 51533–8: рак Педжета.

Последующее время за медицинской помощью не обращалась. 13.10.14 госпитализирована в онкологическое отделение. St. loc. при поступлении: в нижнемедиальном квадранте правой молочной железы имеется послеоперационная рана 4х1 см без видимой опухолевой инфильтрации. В просвете раны визуализируется опухолевая масса, исходящая из толщи молочной железы. Сосково-ареолярный комплекс интактен. Регионарные лимфоузлы не определяются. Консилиумным решением определена дальнейшая тактика лечения: 20.10.14 РМЭ по Пейти справа. Макроскопическое описание препарата: молочная железа с соском, подмышечной клетчаткой. В нижнем внутреннем квадранте опухоль диаметром до 5 см с язвой на коже и выходом на кожу; на 6-ти см от соска «втянутость» на

коже; на разрезе опухоль плотной консистенции, белого цвета, на глубину 1,5 см папиллярные разрастания серого цвета. Сосково-ареолярный комплекс не поражен.

ПГИ 17246–73: Рак Педжета молочной железы. В 8 л/у мтс рака.

ИДО 5159: Эр 0 б, Пр 0 б, her2/neu (–), ki 67 > 20% (до 70%), с базальноклеточным фенотипом.

Диагноз: Рак Педжета правой молочной железы, атипичная форма, T2N2M0.

Реализовано 6 курсов АПХТ по схеме FAC. Реализован курс послеоперационной ДЛТ. По результатам инструментальных методов исследования данных о рецидивах и отдаленных метастазах нет.

### ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Баженова А. П., Островцев Л. Д., Хаханашвили Г. Н. Рак молочной железы. – М., 1985. (286 с.).

Vazhenova A.P., Ostrovtsyv L.D. Hahanashvili G.N. Breast cancer . – М., 1985. (286 p.).

2. Классификация рака молочной железы // Рак молочной железы / под ред. М. И. Давыдова, В. П. Лetyagina. – М., 2006 (136 с.).

Classification of Breast Cancer Breast cancer // / ed. Davydov M.I., Letyagina V.P.. – М., 2006 (136 p.).

3. WHO Classification of tumors of the Breast. 4th ed. IARC press, 2012.

4. Е. М. Погодина. Рак Педжета молочной железы: клиника, диагностика, лечение // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН / 1995 Т.6, с. 32–37.

Pogodina E.M.. Paget's breast cancer: clinical features, diagnosis, treatment // Herald RCRC. N.N. Blokhin / 1995 T.6 with. 32-37 p.



АТРОЩЕНКО А. О., ПОЗДНЯКОВ С. В., ДАНИЛОВ М. А.  
 ATROSHCHENKO A. O., POZDNJAKOV S. V., DANILOV M. A.

## ИННОВАЦИОННАЯ МАЛОИНВАЗИВНАЯ КОЛОПРОКТОЛОГИЯ

# Реконструктивно-пластические операции в комплексном лечении и реабилитации больных раком прямой кишки (клиническое наблюдение)

## Reconstructive surgery as a rehabilitation in combined treatment scheme for patients with rectal cancer (case report)

**Цитирование:** ATROSHCHENKO A. O., POZDNJAKOV S. V., DANILOV M. A. Reconstructive surgery as a rehabilitation in combined treatment scheme for patients with rectal cancer (case report). *Malignant Tumours* 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1-XX–XX

### Резюме

В настоящее время колоректальный рак занимает одну из лидирующих позиций среди онкологических заболеваний в мире. Каждый год диагностируется более 1,4 млн новых случаев колоректального рака. Примерно 40% из них – трудоспособные граждане. В настоящее время благодаря внедрению программ комбинированного и комплексного лечения удалось достигнуть хороших результатов в лечении колоректального рака. Актуальной проблемой является сохранение качества жизни пациентов, особенно после неoadъювантной химиолучевой терапии в сочетании с оперативным лечением. Хорошо известно, что после проведения резекции прямой кишки имеется высокий риск развития синдрома низкой передней резекции (СНПР) – недержание кала, диарея, тенезмы и т.д. Основная причина СНПР – потеря резервуарной функции прямой кишки. Наиболее эффективным хирургическим методом профилактики СНПР является формирование толстокишечного резервуара.

### Abstract

Today the colorectal cancer still one of the most common oncological disease in the World. Every Year diagnosed more than 1,4 mln new cases of colorectal cancer. Approximately 40% of them – able-bodied citizens. Nowadays we achieved good results in colorectal cancer treatment thanks to multidisciplinary treatment scheme. Actual problem is to preserve quality of life, especially after neoadjuvant chemoradiotherapy. A good known that after low rectal resection patient have a high risk of low anterior resection syndrome – LARS (fecal incontinence, diarrhea, tenesmus etc). The main factor for LARS – loss of reservoir function of the rectum, the most promising direction was the work on the formation of reservoir from the remaining intestine.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак прямой кишки, толстокишечные резервуары, комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки, реконструктивно-пластические операции при раке прямой кишки

### KEY WORDS

colorectal cancer, colorectal reservoir, combined and complex treatment for colorectal cancer

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Атрощенко Андрей Олегович** – кандидат медицинских наук, врач колопроктолог-онколог, заведующий колопроктологическим отделением ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: dr.atroshchenko@gmail.com

**Поздняков Степан Валерьевич** – врач колопроктолог-онколог отделения колопроктологии ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: dr.p.stepan@inbox.ru

**Данилов Михаил Александрович** – кандидат медицинских наук, врач колопроктолог, старший научный сотрудник колопроктологического отделения ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» Департамента здравоохранения г. Москвы, e-mail: m.danilov@mknc.ru

## CONTACT INFORMATION

**Atroshchenko Andrey Olegovich** – PhD, Head of Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: dr.atroshchenko@gmail.com

**Pozdnjakov Stepan Valerievich** – surgeon coloproctologist – oncologist, Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: dr.p.stepan@inbox.ru

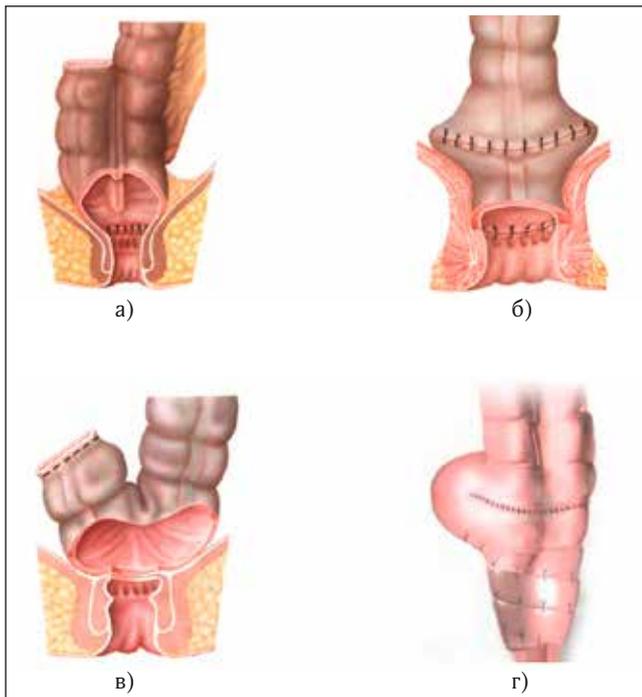
**Danilov Mikhail Aleksandrovich** – PhD, surgeon coloproctologist, Coloproctology department of Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: m.danilov@mknc.ru

Рак толстой кишки занимает одно из лидирующих мест в мире в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируют около 1400000 новых случаев заболевания раком толстой кишки. В странах с высоким уровнем заболеваемости соотношение случаев рака ободочной кишки к раку прямой кишки составляет 2:1. В регионах с низким показателем это соотношение равняется 1:1. В России рак ободочной кишки выявляется в 1,2 раза чаще, чем рак прямой кишки (РПК). Учитывая выше сказанное, становится понятным, что разработка оптимальных и эффективных методов лечения РПК является актуальным вопросом как с точки зрения здоровья населения, так и в экономическом плане, ведь доля трудоспособного населения с данным заболеванием достигает в некоторых регионах до 40% от общего количества заболевших РПК [12].

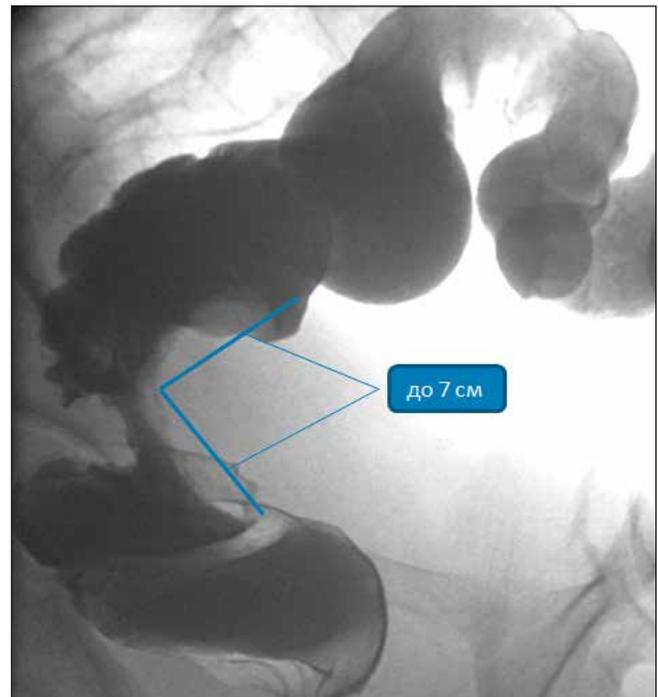
Сейчас в лечении РПК достигнуты большие успехи. Это стало возможным благодаря внедрению в медицинскую практику принципов мультидисциплинарного подхода и методов комбинированного и комплексного лечения, которые включают в себя в обязательном порядке проведение химиотерапии и лучевой терапии на дооперационном этапе при низком расположении опухоли, а также при местнораспространенных формах РПК [1, 2, 3, 4, 10]. Все это позволило выполнять, в подавляющем большинстве случаев, радикальные органосохраняющие операции и повысить 3- и 5-летнюю безрецидивную выживаемость, по некоторым данным до 96%. Достигнув больших успехов в лечении самого заболевания для онкологов–хирургов, вышла на первый план задача улучшения качества жизни этих пациентов в послеоперационном периоде.

Ведь общеизвестно, что резекция прямой кишки, особенно «низкая передняя» резекция (полное удаление ампулярной части прямой кишки), с формированием прямого колоректального или наданального анастомоза, сопряжена с такими расстройствами у пациентов в послеоперационном периоде, как: частые (до 6 и более раз в сутки) акты дефекации; длительное и неполное опорожнение кишечника; императивные позывы к дефекации; различной степени нарушения анального держания (анальная инконтиненция). В мировой литературе данный симптомокомплекс получил название «синдром низкой передней резекции» (low anterior resection syndrome – LARS) [7, 11]. Основной причиной данных расстройств является утрата резервуарной и накопительной функции прямой кишки. Это в свою очередь связано с полным или частичным удалением ампулярной части последней. Анальная инконтиненция при этом, как правило, развивается вторично. Такие негативные изменения в раннем и отдаленном послеоперационном периоде не позволяли считать результаты лечения больных раком прямой кишки удовлетворительными, даже не смотря на хорошие отдаленные результаты в выживаемости.

На протяжении длительного времени, а особенно с начала–середины 2000–х годов, хирурги, онкологи–колопроктологи искали различные варианты в лечении, чтобы улучшить функциональные результаты после резекций прямой кишки, не в ущерб принципам онкологического радикализма [3, 5, 6, 8, 9, 16, 17]. Так как основная причина LARS – утрата резервуарной функции прямой кишки, то наиболее перспективным направлением были работы по формированию резервуаров из остающейся кишки. Еще



**Рис. 1.** Основные виды толстокишечных резервуаров  
 а) J-образный резервуар из толстой кишки  
 б) поперечный резервуар (колопластика)  
 в) резервуар с анастомозом по типу бок в конец  
 г) С-образный анастомоз



**Рис. 2.** Ирригография – опухоль прямой кишки

в 1986 году были опубликованы первые работы по формированию J-образного анастомоза (F. Lazorthes и R. Parc). Позже было опубликовано множество работ по формированию других видов резервуаров.

На сегодняшний день существует несколько основных разновидностей резервуаров и их модификаций (Рис. 1). Это основные типы толстокишечных резервуаров, применяемые сегодня. Все они достоверно улучшают функциональное состояние больных в послеоперационном периоде и по своей эффективности примерно сопоставимы [13, 14, 15]. В данной статье представлено клиническое наблюдение формирования поперечного толстокишечного резервуара у больной раком нижеампулярного отдела прямой кишки после неoadъювантной химиолучевой терапии и последующей резекции прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией.

Больная К., 55 лет, поступила в диагностическое отделение МКНЦ в декабре 2014 года. При поступлении предъявляла жалобы на вздутие живота, примесь слизи в кале, чередование запоров до 4-х дней с последующей диареей, сопровождающейся жидким стулом до 6 раз в день, чувство неполного опорожнения кишечника. Выполнено обследование больной:

Колоноскопия, ирригоскопия: в прямой кишке на расстоянии около 7 см от ануса определяется нижний полюс циркулярной, стенозирующей просвет кишки до 0,5 см, опухоли, протяженностью до 8 см (взята биопсия) (Рис. 2). Гистологическое исследование биопсийного материала из опухоли прямой кишки: умеренно дифференцированная аденокарцинома кишечного типа.

МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза с в/в контрастированием: стенка прямой кишки циркулярно и неравномерно утолщена до 20 мм, на протяжении 87 мм. Имеет неровные бугристые контуры, неоднородную структуру. В параректальной клетчатке определяются увеличенные до 12 мм лимфатические узлы, неоднородно накапливающие контрастное вещество. Данных, указывающих на наличие отдаленных метастаз, не выявлено.

Учитывая локализацию опухоли, гистологическую верификацию, наличие увеличенных лимфатических узлов в параректальной клетчатке больной с 12.02.15 г. по 20.03.15 г., проведена неoadъювантная химиолучевая терапия (5-Фторурацил по 500 мг в/в капельно в первые 5 дней лучевой терапии, дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область малого таза разовой дозой (РОД)



Рис. 3. Ирригография – опухоль прямой кишки



Рис. 4. Рентгенологическое исследование «неоректума» и ободочной кишки

- а) прямая проекция
- б) вид сбоку (справа)

2 Гр – 4 раза в неделю и РОД 4 Гр в дни укрупненных фракций 4 раза за курс одновременно с введением цисплатина 40 мг в/в капельно). Суммарная очаговая доза (СОД) составила 44 Гр. В постлучевом периоде отмечались лучевые реакции в виде ректита 1 ст., цистита 1 ст., купированные местным консервативным лечением в течение 4 недель.

Через 2 месяца после окончания химиолучевой терапии (в мае 2015 года) выполнено контрольное обследование: МСКТ органов грудной клетки, брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза с в/в контра-

стированием: картина образования прямой кишки. Состояние после химиолучевой терапии, по сравнению с исследованием от 16.01.2015 г., – отмечается уменьшение размеров образования и регионарных лимфатических узлов.

МРТ органов малого таза: на сериях МР-томограмм малого таза, выполненных в режимах T 2, T1, T 2 SPAIR, в малом тазу определяется неравномерное утолщение стенок среднеампулярного отдела кишки до 16–18 мм на протяжении до 50 мм, неоднородного МР-сигнала, мозаично накапливающее контрастный препарат. Нижний край опухоли определяется на расстоянии до 70 мм от края ануса. Контур стенок бугристые, структура опухоли неоднородная. Мр-сигнал повышен при МР-диффузии. Опухоль занимает более 50% полуокружности кишки. Признаков инфильтрации смежных органов не выявлено. Окружающая жировая клетчатка уплотнена, не инфильтрирована. В параректальной жировой клетчатке лимфатические узлы размерами до 6 x 4мм.

Колоноскопия, ирригоскопия (Рис. 3): слизистая оболочка прямой кишки бледно-розовая, гладкая блестящая. Маргинальные столбы обычного калибра. В среднеампулярном отделе – ворсинчатого вида циркулярная опухоль, подвижная, контактно не кровоточит, характер роста инфильтративно-стекаящийся (четко определить границы не удается). Взята биопсия. В остальных отделах толстой кишки без органической патологии.

Гистологическое исследование биопсийного материала из опухоли прямой кишки: фрагменты тубуло-виллезной аденомы толстой кишки без подлежащей основы с фокусами тяжелой дисплазии в поверхностных слоях.

Учитывая данные контрольного обследования, выраженную положительную динамику, удовлетворительное общее состояние больной, 03.06.2015 г. в плановом порядке выполнена лапароскопическая резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией. Сформирован толстокишечный поперечный резервуар и аппаратный циркулярный сигмо-ректальный анастомоз по типу «конец в конец» с превентивной петлевой трансверзостомой. На седьмые сутки после операции пациентка в удовлетворительном состоянии выписана из стационара.

Через 2 месяца больная прошла контрольное обследование, при котором не выявлено данных, указывающих на прогрессирование основного заболевания. Проведена оценка состояния резервуара (неоректум) и функции запирающего аппарата прямой кишки. Оценка состояния резервуара производилась с помощью рентгеноконтрастного исследования. Оценка функционального состояния запирающего аппарата произведена с помощью опросника – международной шкалы Векснера и сфинктерометрии (Рис. 4, 5, 6, 7). У больной отмечалось снижение выносливости сокращений по сфинктерометрии, по шкале Векснера 7 баллов



Рис. 5. Вид резервуара эндоскопически

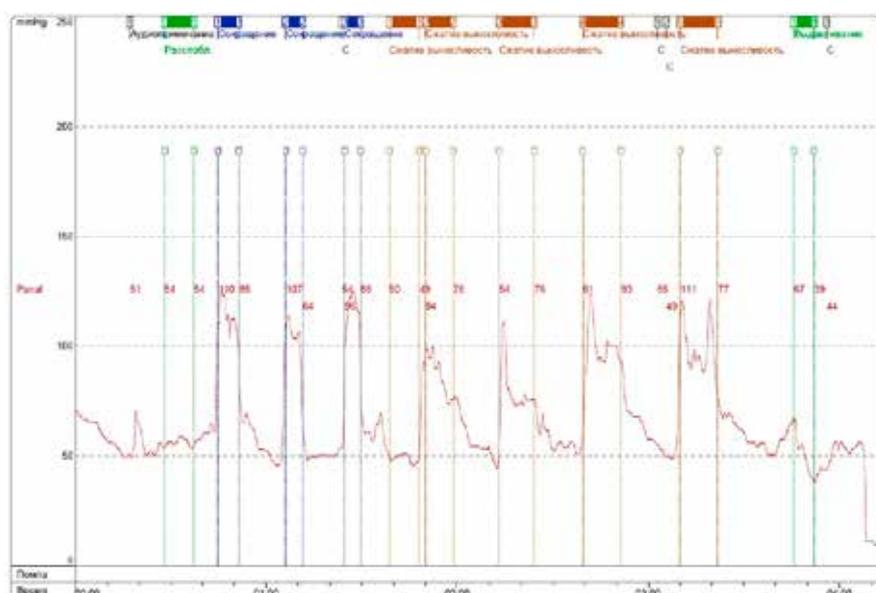


Рис. 6. Сфинктерометрия: удовлетворительное давление покоя и сила сжатия; снижение выносливости сокращения (в норме 20 сек)

Уровень анальной инконтиненции	Баллы				
	никогда	редко	иногда	часто	постоянно
Недержание твердого стула	0	1	2	3	4
Недержание жидкого стула	0	1	2	3	4
Недержание газов	0	1	2	3	4
Использование прокладок	0	1	2	3	4
Качество жизни	0	1	2	3	4

Рис. 7. Шкала Векснера

(0 баллов – полноедержание, 20 – баллов полное недержание).

14.08.2015 года больная оперирована. Выполнено закрытие колостомы. В послеоперационном периоде первый стул на 3 сутки после операции. Больная выписана на 5 сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

Учитывая отклонения от нормальных показателей при сфинктерометрии, а также данные опросника (шкалы Векснера), больной рекомендована БОС для коррекции функции анального сфинктера.

В период с 29.08 по 15.09.2015 года проведен курс БОС.

После окончания лечения выполнена повторная оценка функционального состояния запирающего аппарата (Рис. 8).

Сфинктерометрия: удовлетворительное давление покоя и сила сжатия, улучшение выносливости сокращения – по шкале Векснера получен результат 1 балл.

При контрольном обследовании от января 2016 г. состояние больной удовлетворительное, данных за прогрессирование заболевания нет. Оценка функционального состояния запирающего аппарата проведена только по шкале Векснера, результат 1 балл.

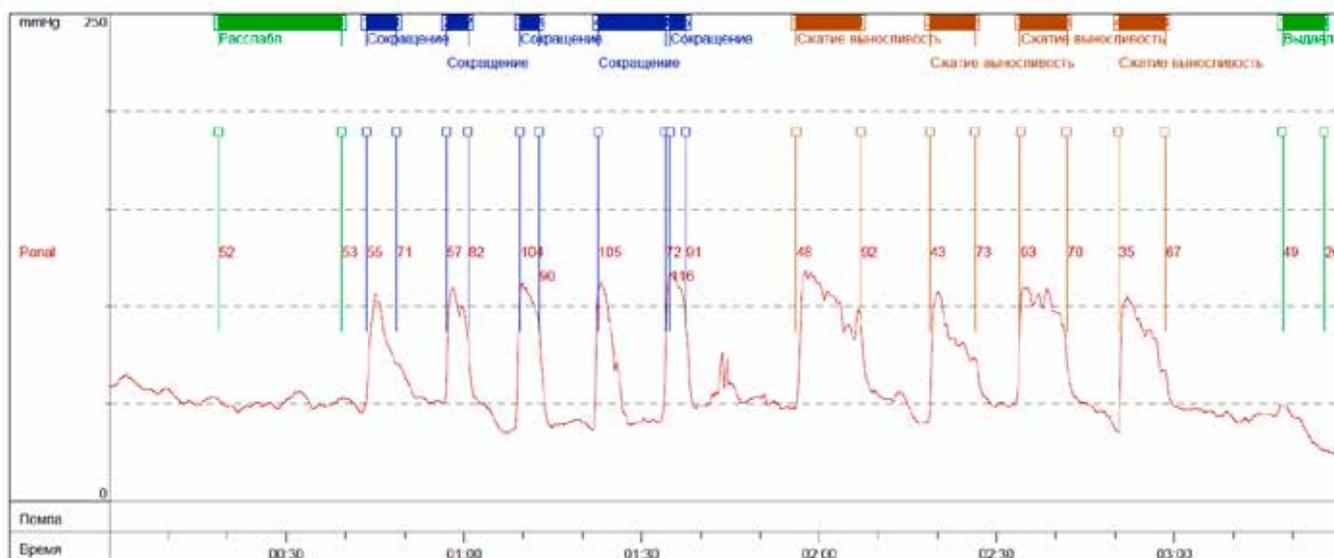


Рис. 8. Сфинктерометрия: удовлетворительное давление покоя и сила сжатия; улучшение выносливости сокращения

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Атрощенко А. О. «Возможности выполнения сфинктеросохраняющих операций у больных раком прямой кишки пожилого возраста в условиях комбинированного и комплексного лечения» // Колопроктология. – 2011. – № 3(37). – С. 63.  
Atroshchenko A. O. «The possibility of sphincter preserving surgery in elderly patients with rectal cancer after combined and complex neoadjuvant treatment». Coloproctology – 2011. – № 3(37). – С. 63.
- Атрощенко А. О. «Возможности комбинированного и комплексного лечения больных раком прямой кишки пожилого возраста» // Онкологическая колопроктология. – 2011. – № 1. – С. 43.  
Atroshchenko A. O. «The possibility of combined and complex treatment in elderly patients with rectal cancer» Oncological Coloproctology 2011. – № 1. – С. 43.
- Атрощенко А. О. с соавт. «Возможности лапароскопического доступа в выполнении лимфаденэктомии в абдоминальной хирургии» // Альманах института хирургии им. А. В. Вишневского. – 2010. – № 1. – С. 234–235.  
Atroshchenko A. O. et al. «The opportunities of laparoscopic access for lymphadenectomy in general surgery» Almanac Surgery Institute. A. V. Vishnevsky. – 2010. – № 1. – С. 234–235.
- Атрощенко А. О. с соавт. «Непосредственные результаты лапароскопических операций при диссеминированном колоректальном раке» // III съезд колопроктологов Украины, II съезд колопроктологов стран СНГ, XIV конгресс колопроктологов Центральной и Восточной Европы. 2011. – сборник тезисов.  
Atroshchenko A. O. et al. «Short-term results of laparoscopic surgery in patient wit IV stage colorectal cancer» III Congress Coloproctologists Ukraine, II Congress Coloproctologists countries of Independent States, the XIV Congress Coloproctologists Central and Eastern Europe. 2011 book of abstracts.
- Воробьев Г. И., Одарюк Т. С., Царьков П. В. и др. «Ближайшие и отдаленные результаты сфинктеросохраняющих операций с формированием толстокишечного J-образного резервуара» // Хирургия. – 2000. – № 6. – С. 41–47.  
Vorobiev G. I., Odaryuk T. S., Tsar'kov P. V., et al. «Short-term and long-term results of sphincter preserving surgery with J-paunch reservoir» Surgery – 2000. – № 6. – С. 41–47.
- Майстренко Н. А., Пережогин Е. В., Филипов А. В. «Функциональные результаты брюшно-анальной резекции прямой кишки с формированием толстокишечного резервуара» // Вест. Хир. – 1998. – Т. 157, № 5. – С. 87–90.

- Maystrenko N. A., Perezhogin E. V., Filippov A. V. «The functional results of low rectal resection with reservoir» *Vestnik surgery* – 1998. – Т. 157, № 5. – С. 87–90.
7. Нечай И. А. «Причины нарушения запирающей функции после различных видов сфинктеросохраняющих операций по поводу рака прямой кишки»//Пироговская хирургическая неделя: Материалы форума.– СПб., 2010. – С. 397–398.
- Nechay I. A. «Causes of the obturator functions disorders after various types sphincter preserving surgery for colon cancer.» // *Pirogovskaya surgical Week: Materials Forum, Saint Petersburg 2010.* – С. 397–398.
8. Одарюк Т. С., Еропкин П. В., Шелыгин Ю. А. «Улучшает ли формирование тазового толстокишечного резервуара функциональные результаты брюшно–анальной резекции прямой кишки?»//РЖГГК.– 1996.– № 1. – С. 83–88.
- Odaryuk T. S., Eropkin P. V., Shelygin Y. A. «Could the formation of colonic paunch improve the functional results after low rectal resection with colo-anal hand-sutured anastomosis?» // *Russian Journal of Gastroenterology Hepatology, Coloproctology.*– 1996.– № 1. – С. 83–88.
9. Стамов В. И., Мизиков В. М., Царьков П. В., Маркарян Д. Р., Данилов М. А., Агеева Е. В. «Опыт успешной анестезии при абдоминальной реконструктивной операции у пациента с миастенией»// *Анестезиология и реаниматология.* 2013, № 2, С. 82–85.
- Stamov V. M., Mizikov V. M., Tsar'kov.P.V., Markar'yan D.R., Danilov M. A., Ageev E. V. «The experience of successful anesthesia during abdominal reconstructive surgery in patients with myasthenia gravis» // *Anesthesiology and resuscitation.* 2013, № 2, С. 82–85.
10. Трякин А. А., Артамонова Е. В., Бесова Н. С., Болотина Л. В., Гладков О. А., Глебовская В. В. и соавт. «Практические рекомендации по лекарственному лечению рака прямой кишки» // *Злокачественные опухоли.*– 2015. – № 4, спецвыпуск.– С. 230–246.
- Tryakin A. A. Artamonova E. V., Belov N. S., Bolotina L. V., Gladkov O. A., Glebovskaya V. V. et al. «Practical guidelines for drug treatment of colorectal cancer» // *Malignant tumors. Special issue.* – С. 230–246.
11. Царьков П. В., Ермаков Д. Ф., Тулина И. А. «Факторы риска развития несостоятельности аппаратного анастомоза после выполнения передней низкой резекции прямой кишки»//Пироговская хирургическая неделя: материалы форума. – СПб., 2010.– С. 416–417.
- Tsar'kov P.V., Ermakov D. F., Tulin I. A. «Risk factors for anastomotic leakage after low rectal resection « // *Pirogovskaya surgical Week: Materials Forum.– St. Petersburg, 2010.* – pp. 416–417.
12. Чиссов В. И., Дарьялова С. Л. «Клинические рекомендации»//*Онкология.*– 2006.– 352 с.
- Chissov V. I., Daryalova S. L. «Clinical guidelines» // *Oncology.*– 2006. – 352 p.
13. Huber F. T., Herter B., Siewert J. R. Colonic pouch vs. side-to-end anastomosis in low anterior resection // *Dis. Colon Rectum.* 1999. Vol. 42. P. 896, 902.
14. Mantyh C. R., Hull T. L., Fasio V. W. Coloplasty in low colorectal anastomosis: manometric and functional comparison with straight and colonic J-pouch anastomosis// *Dis. Colon Rectum.* 2001. Vol. 44. P. 37, 42.
15. Maurer C. A., Zraggen K., Zimmermann W. et al. Experimental study of neorectal physiology after formation of a transverse coloplasty pouch// *Brit. J. Surg.* 1999. Vol. 86. P. 1451, 1458.
16. Park R., Tired E., Frileux P. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for rectal carcinoma//*Brit. J. Surg.* 1986. Vol. 73. P. 139, 141.
17. Paty P. B., Enker W. E., Cohen A. M. et al. Long Term Functional Results of Coloanal Anastomosis for Rectal Cancer // *Amer. J. Surg.* 1994. Vol. 167. P. 90, 95.



КОЛЕСНИКОВ Г. П., РУСАКОВ И. Г., ГРИЦКЕВИЧ А. А., МИШУГИН С. В., ШИРОКОРАД В. И.,  
 КИРДАКОВА Н. В., СОКОВ Д. Г., ВОРОНЦОВА А. А.  
 KOLESNIKOV G. P., RUSAKOV I. G., GRITSKEVICH A. A., MISHUGIN S. V., SHIROKORAD V. I.,  
 KIRDAKOVA N. V., SOKOV D. G., VORONTSOVA A. A.

## Опыт лечения гормонозависимого рака предстательной железы антагонистом ЛГРГ дегареликсом

Experience of hormone dependent prostate cancer  
 treatment by luteinising hormone-releasing hormone  
 antagonist degarelix

**Цитирование:** KOLESNIKOV G. P., RUSAKOV I. G., GRITSKEVICH A. A., MISHUGIN S. V., SHIROKORAD V. I. et al. Experience of hormone dependent prostate cancer treatment by luteinising hormone-releasing hormone antagonist degarelix. *Malignant Tumours* 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1-XX–XX

### Резюме

В оригинальной публикации представлены результаты Московской исследовательской программы по оценке эффективности и переносимости антагониста ЛГРГ дегареликса у больных РПЖ, получавших медикаментозное лечение в профильных амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Москвы. Всего в исследование было включено 307 пациентов, которые были распределены на 3 группы: 1-я (n=174) – больные РПЖ с прогрессированием болезни после радикального лечения (простатэктомия, лучевая терапия) без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе; 2-я (n=92) – пациенты, имеющие РПЖ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе; 3-я (n=41) – больные РПЖ с ранней кастрационной рефрактерностью, возникшей на фоне непрерывной гормональной терапии агонистами ЛГРГ. Во всех группах дегареликс назначался в стандартном терапевтическом режиме (240 мг/80 мг). Дегареликс был эффективен во всех группах наблюдения, что проявлялось снижением ПСА на фоне годичного приема препарата, высоким контролем кастрационного уровня тестостерона. Терапия дегареликсом позволила увеличить время до назначения химиотерапии (до 12 месяцев) в определенной группе пациентов с биохимическим прогрессированием на фоне приема аналогов ЛГРГ. Переносимость дегареликса была хорошей даже у пациентов с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией в анамнезе. В 4% случаев наблюдались значимые реакции в месте введения препарата после введения стартовой дозировки.

### Abstract

Moscow developmental program results on assessment of luteinizing hormone-releasing hormone (gonadotrophin-releasing hormone) antagonist degarelix efficacy and tolerance in patients with prostate cancer received drug treatment in specialized outpatient polyclinic institutions of Moscow are provided in the original publication. In total 307 patients were included in the study and assigned in 3 groups: 1st (n=174) – patients with progressing prostate cancer after radical treatment (prostatectomy, radiation therapy); 2d (n=92) – patients with prostate cancer had cardiovascular diseases in history; 3d (n=41) – patients with prostate cancer with early castration refractivity occurred on the background of continuous hormone therapy by luteinizing hormone-releasing hormone antagonists. In all groups degarelix was prescribed in standard therapeutic regimen (240 mg/80 mg). Degarelix was effective in all test groups that was manifested by PSA level decrease on the background of one-year drug treatment, high control of testosterone castration level. Treatment by degarelix allowed increasing time before chemotherapy prescription (up to 12 months) in certain group of patients with biochemical progression on the background of luteinizing hormone-releasing hormone analogues administration. Degarelix tolerance was good even in patients with clinically significant cardiovascular pathology in history. In 4% of cases significant reactions were observed in the injection site after start dose administration.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак предстательной железы, дегареликс, сердечно-сосудистая патология

## KEY WORDS

prostate cancer, degrelix, cardiovascular pathology

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Колесников Геннадий Петрович** – д.м.н., профессор, зав. отделением поликлинической онкоурологии МГОБ № 62, Московская область, Красногорский район, e-mail: kolesnikovgp@mail.ru

**Русаков Игорь Георгиевич** – д.м.н., профессор, главный научный сотрудник МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва, e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Грицкевич Александр Анатольевич** – к.м.н., старший научный сотрудник урологического отделения Института хирургии им. А. В. Вишневского, Москва, e-mail: grekaa@mail.ru

**Мишугин Сергей Владимирович** – к.м.н., зав. отделением онкоурологии Городской клинической больницы № 57, Москва, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

**Широкоград Валерий Иванович** – д.м.н., зав. отделением онкоурологии МГОБ № 62, Московская область, Красногорский район, e-mail: shirokorad@bk.ru

**Кирдакова Наталья Васильевна** – зав. онкоурологическим отделением поликлиники ОД 1, Москва, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

**Соков Дмитрий Геннадьевич** – к.м.н., врач онкоуролог, ОД 1, Москва, e-mail: sokov77@mail.ru

**Воронцова Алла Александровна** – врач – онкоуролог, ОД 4, Москва, e-mail: info@od4.mosgorzdrav.ru

## CONTACT INFORMATION

**Gennadii Petrovich Kolesnikov** – MD, professor, Head of Polyclinic Oncology Department of Moscow City Oncology Hospital No.62, Krasnogorskii District, Moscow Oblast, e-mail: kolesnikovgp@mail.ru

**Igor Georgievich Rusakov** – MD, professor, Chief Researcher of P. A. Hertzen Moscow Scientific and Research Oncological Institute, Moscow, e-mail: igorrusakov@mail.ru

**Alexander Anatolyevich Gritskovich** – Candidate of Medicine, Senior Researcher of Urology Department of A. V. Vishnevskii Surgery Institute, Moscow, e-mail: grekaa@mail.ru

**Sergei Vladimirovich Mishugin** – Candidate of Medicine, Head of Oncology Department of City Clinical Hospital No.57, Moscow, e-mail: sergeymishugin@yandex.ru

**Valerii Ivanovich Shirokorad** – MD, Head of Oncology Department of Moscow City Oncology Hospital No.62, Krasnogorskii Region, Moscow Oblast, e-mail: shirokorad@bk.ru

**Natalya Vasilievna Kirdakova** – Head of Oncology Department of Polyclinics under Oncology Dispensary No.1, Moscow, e-mail: okd1@zdrav.mos.ru

**Dmitrii Gennadievich Sokov** – Candidate of Medicine, Oncologist, Oncology Dispensary No.1, Moscow, e-mail: sokov77@mail.ru

**Alla Alexandrovna Vorontsova** – Oncologist, Oncology Dispensary No.4, Moscow, e-mail: info@od4.mosgorzdrav.ru

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время проблема безопасной гормональной терапии больных раком предстательной железы (РПЖ) занимает одно из ведущих мест по ряду причин [2, 3, 5, 6, 7]. Во-первых, чаще всего это пациенты пожилого возраста, отягощенные кардиоваскулярной патологией или факторами риска развития заболеваний сердца или сосудов (курение, метаболические расстройства, избыточная масса тела). Во-вторых, гормональная терапия, назначенная в непрерывном режиме, в большинстве случаев является единственной доступной терапевтической опцией для по-

жилых пациентов с местно-распространенной или метастатической формами РПЖ.

По данным международных исследований гормональная терапия РПЖ аналогами лютеинизирующего гормона (ЛГРГ) может привести к развитию сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний, инфаркта миокарда и других осложнений в том случае, если врачом не была учтена сопутствующая патология, не был уточнен анамнез имеющихся у пациента симптомов, отражающих уровень компенсации сердечной деятельности, не проводилась до начала лечения оценка лабораторных показателей крови, преимущественно глю-

козы, холестерина, липопротеидов низкой плотности, триглицеридов [4].

По предварительным оценкам экспертов примерно половина пациентов (50%), страдающих РПЖ, имеют заболевания сердца в анамнезе. Некоторые носят компенсаторный характер, характеризуются стабильным течением, минимальными рисками развития осложнений. Однако уже после непродолжительного курса инъекций агонистов ЛГРГ у больных РПЖ с заболеваниями сердца в анамнезе происходит срыв компенсаторных механизмов, обуславливающих стабильное функционирование сердечно-сосудистой системы, достигнутое в результате адекватной вазотропной терапии.

В настоящее время известно, что у мужчин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нуждающихся в проведении андрогендепривационной терапии, лечение антагонистом ЛГРГ дегареликсом снижает риск развития серьезных ССО или смерти более чем на 50%. Проведенные клинические исследования позволяют рассматривать дегареликс как препарат выбора для первой линии гормональной терапии больных РПЖ при наличии сопутствующей кардиоваскулярной патологии в анамнезе [1].

Особый интерес вызывают результаты исследования, продемонстрировавшего возможность применения дегареликса у больных кастрационно-рефрактерным РПЖ. На основании данных международного исследования был сделан вывод о том, что терапия дегареликсом эффективна при возникновении начальных проявлений кастрационной рефрактерности у больных РПЖ с подтверждением биохимического прогрессирования [5].

Эти результаты значимы для клинической онкоурологии и представляют реальный практический интерес в существующих экономических условиях Российского Здравоохранения. Важно отметить, что такие фармакоэкономические преимущества медикаментозной терапии РПЖ, как снижение затрат на сопроводительную терапию, возможность дополнительного контроля опухоли без использования высоко затратных схем химиотерапии кастрационно-рефрактерного РПЖ, при условии адекватной эффективности и низкой частоты развития токсических эффектов, должны быть дополнительно проанализированы с учетом потребностей реальной клинической практики. В данной статье в отличие от предыдущей публикации [8], отражающей полугодовые результаты применения дегареликса, проанализированы и представлены результаты годичной терапии дегареликсом у 307 больных РПЖ с наличием или без кардиоваскулярной патологии в анамнезе, с диагностированной начальной кастрационной рефрактерностью примерно у 15% пациентов, получивших годичную терапию дегареликсом в рамках исследовательской программы.

Московское наблюдательное исследование позволило получить достоверные сведения о преимуществах назна-

чения дегареликса в рутинной клинической практике, проанализировать данные о распространенности сердечно-сосудистой патологии в популяции больных с распространенными формами РПЖ.

Наблюдательная программа, инициированная Московскими исследователями, проведена впервые в России, вместе с тем ее исследовательские задачи базировались на данных многоцентровых рандомизированных исследований, выполненных в соответствии с международными требованиями, предъявляемыми к планированию, мониторингу и анализу результатов клинического исследования.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность и переносимость антагониста ЛГРГ дегареликса у пациентов с верифицированным раком предстательной железы в трех группах: 1. У больных после радикальных методов лечения, не получавших ранее гормональной терапии; 2. С сопутствующими кардиологическими и сосудистыми заболеваниями; 3. У больных с прогрессированием болезни на фоне приема агонистов ЛГРГ (смена гормонального препарата).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В 2014–2015 гг. в онкологических диспансерах г. Москвы № 1, 3, 4, 5, поликлинике онкологической больницы № 62, а также онкоурологических отделениях городских поликлиник 150, 218 и 152 (Зеленоград) проведена исследовательская программа по оценке эффективности и переносимости дегареликса у пациентов РПЖ в рутинной клинической практике, результаты которой представлены ниже.

Всего включено в анализ 307 пациентов, которые распределены на 3 группы:

- I. (n=174) – больные РПЖ с прогрессированием болезни после радикального лечения (простатэктомия, лучевая терапия) без кардиоваскулярной патологии в анамнезе
- II. (n=92) – пациенты, имеющие РПЖ и сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе
- III. (n=41) – больные РПЖ с ранней кастрационной рефрактерностью, возникшей на фоне непрерывной гормональной терапии агонистами ЛГРГ.

Морфологически у всех пациентов подтвержден рак предстательной железы. Степень злокачественности рака по показателю Глисона: у 29%, 8–10 – низкодифференцированные опухоли; у 52%, 7 – умеренно-дифференцированные опухоли и у 19%, 6 и менее – высокодифференцированные опухоли.

Возраст пациентов от 57 до 82 лет, средний  $69 \pm 7,19$ . Среднее значение ПСА (простатспецифический антиген)



Рис. 1. Эффективность дегареликса в группе пациентов с прогрессией РПЖ после радикального лечения, ранее не получавших гормональной терапии

до начала лечения дегареликсом  $72 \pm 5,2$  нг/мл. Уровень тестостерона сыворотки крови до стартовой дозы дегареликса в среднем  $2,43 \pm 0,4$  нг/мл.

По стадиям рака пациенты распределились следующим образом: локализованный 24 (8%), местно-распространенный 168 (55%), метастатический 115 (37%).

Наибольший интерес для нас представляла третья группа пациентов с прогрессией по ПСА на агонистах ЛГРГ и развивающейся кастрационной резистентностью (41 пациент), которая характеризовалась следующими показателями: средний возраст  $64 \pm 4,09$  года, среднее значение ПСА до перевода на дегареликс  $63 \pm 3,7$  нг/мл, тестостерон среднее значение  $2,69 \pm 0,4$  нг/мл, балл по Глисону 8–10 – низкодифференцированные опухоли 51%, 7 – умеренно-дифференцированные 45%, менее 6 – высокодифференцированные 4%. У всех пациентов этой группы имелись метастазы – в кости у 38 (94%), лимфатические узлы у 41 (100%). Выраженная и манифестированная сопутствующая патология в целом во всех группах следующая: артериальная

гипертензия – в 17% случаев, ишемическая болезнь сердца – в 31%, в 7% – желудочковая экстрасистолия, у 8 пациентов в анамнезе инсульта, у одного инфаркт миокарда. Метаболические нарушения – сахарный диабет (12%), гиперхолестеринемия (19%), заболевания желудочно-кишечного тракта (23%). У 2-х больных ХПН, у 1-го – рак почки. Симптомы нижних мочевых путей до лечения: ноктурия 32%, затрудненное мочеиспускание 24%, поллакиурия 21%, недержание мочи 13%, болезненное мочеиспускание 7%, другие симптомы < 5%. IPSS > 13 баллов – более чем у 60% больных.

Результаты лечения в каждой из групп оценивались через год терапии дегареликсом.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность лечения дегареликсом в течение года в группах представлена на рисунках 1–3.

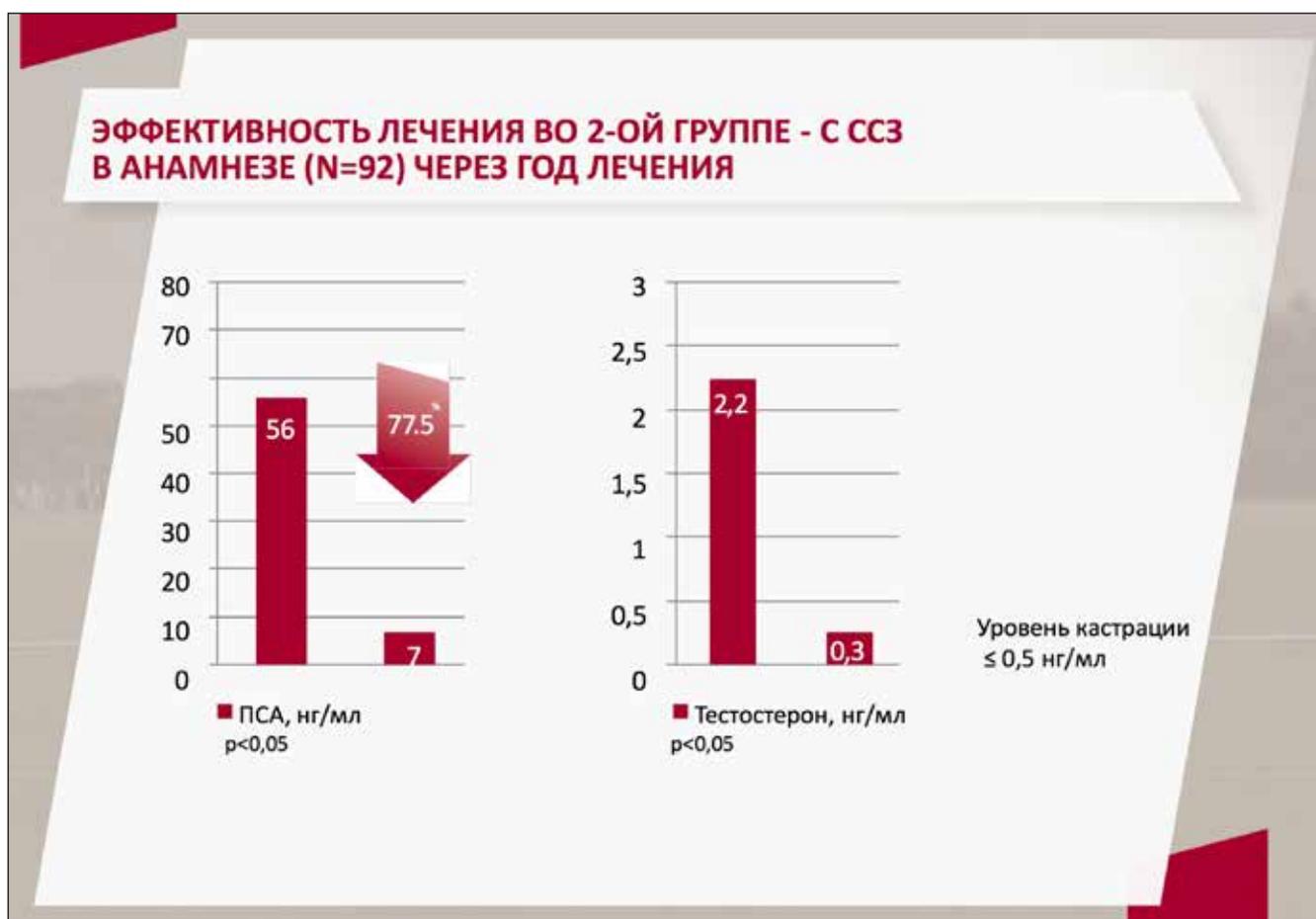


Рис. 2. Эффективность дегареликса в группе пациентов, имеющих сердечно-сосудистые заболевания

Из представленных на рис. 1 данных видно, что в группе пациентов с прогрессией РПЖ после радикальных методов лечения за 12 месяцев терапии дегареликсом получено снижение уровня ПСА со среднего 72 нг/мл до 16 нг/мл (на 67,8%) и снижение уровня тестостерона крови с 2.6 до 0.4 нг/мл, что ниже его кастрационного уровня (0.5 нг/мл), разница обоих показателей статистически достоверна.

Как видно на рис. 2, в группе пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями за 12 месяцев терапии дегареликсом отмечено снижение уровня ПСА со среднего показателя 56 нг/мл до 7 нг/мл (на 77,5%) и уменьшение тестостерона с 2,2 нг/мл до 0,3 нг/мл, разница показателей статистически достоверна. В группе пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе не было отмечено усиления или учащения кардиологической симптоматики, не было необходимости в отмене терапии дегареликсом или переводе пациента на другое лечение. Неблагоприятный исход наблюдался только в 1 случае, пациент умер от прогрессирующей хронической

сердечной недостаточности (в анамнезе имел инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность в стадии декомпенсации до лечения).

Важно отметить высокую переносимость годичной гормональной терапии дегареликсом у больных РПЖ с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями в анамнезе, принимая во внимание обеспокоенность международного сообщества специалистов в области онкоурологии, основанную на рекомендациях Управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) по предупреждению и управлению рисками сердечно-сосудистых осложнений на фоне полугодовой или годичной гормональной терапии (агонисты ЛГРГ, эстрогены и т.д.) карциномы простаты.

Представленные на рис. 3 данные по динамике ПСА в группе пациентов, показавших прогрессирование по ПСА на агонистах ЛГРГ и переведенных на дегареликс, демонстрируют, что за 12 месяцев лечения получено достоверное снижение среднего показателя ПСА с 63 нг/мл до 38 нг/мл



Рис. 3. Эффективность дегареликса в группе пациентов, начавших прогрессировать на агонистах ЛГРГ

(на 40%). В 3-й группе пациентов не представлялось возможным достоверно оценить концентрации тестостерона на фоне курсовых инъекций дегареликса. Количество тестостероновых измерений в условиях амбулаторного наблюдения пациентов 3-й группы оказалось недостаточным для проведения статистической обработки и анализа полученных данных.

При детальном анализе 3-й группы отмечено, что в 65% (n=27) случаев после перевода пациентов на дегареликс по причине прогрессии на агонистах ЛГРГ был получен положительный эффект, что проявлялось стабилизацией ПСА у 18 пациентов или его значимым снижением у 9 пациентов через год терапии. В 35% (n=14) случаев назначение дегареликса сопровождалось дальнейшим прогрессированием болезни, в среднем через 2–3 месяца после первой инъекции препарата. Далее у этих пациентов подтверждалась кастрационная резистентность, что требовало пересмотра режима лечения, назначения препаратов медикаментозной терапии КРРПЖ

(кастрационно-резистентного рака предстательной железы) на фоне продолжающейся гормональной терапии дегареликсом в поддерживающей курсовой дозировке (80 мг).

Клинически через 12 месяцев терапии дегареликсом отмечалось в целом во всех группах значимое уменьшение симптомов нарушений мочеиспускания и выраженности дизурических явлений и снижение баллов по шкале IPSS в среднем с 13 до 7, что, вероятно, положительным образом сказывалось на качестве жизни пациентов, их повседневной активности, желании больных РПЖ продолжать рекомендованное гормональное лечение дегареликсом.

Переносимость дегареликса в целом была хорошей, включая местную реакцию на введение стартовой дозы препарата, о чем следует предварительно информировать пациента, ссылаясь на информацию из инструкции по медицинскому применению препарата, клинические рекомендации по профилактике и лечению реакций в ме-

сте введения препарата. Редко (в 4% случаев) отмечались значимые реакции в месте введения препарата (покраснение, припухлость, боль), которые возникали в основном после стартовой инъекции дегареликса (240 мг), кратковременный прием НПВС позволял купировать местные реакции.

## ВЫВОДЫ

- Дегареликс был эффективен во всех группах наблюдения, что проявлялось снижением ПСА на фоне приема препарата, высоким контролем кастрационного уровня тестостерона
- Переносимость дегареликса была хорошей даже у пациентов с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией в анамнезе
- Терапия дегареликсом позволяет увеличить время до назначения химиотерапии (до 12 месяцев) в определенной группе пациентов с биохимическим прогрессированием на фоне приема аналогов ЛГРГ

- В 4% случаев наблюдались значимые реакции в месте введения препарата после введения стартовой дозировки, о вероятности которой пациент должен быть предупрежден заранее.

Коллектив авторов выражает благодарность и искреннюю признательность непосредственным участникам и координаторам Московской исследовательской программы: Ланкиной Ларисе Владимировне – врач – онкоуролог, ОД 5, Москва; Айвазову Магамеду Таджибовичу – врач – онкоуролог, ОД 4, Москва; Бабаеву Эдуарду Рафаиловичу – врач – онкоуролог, ОД 4, Москва; Виноградскому Александру Григорьевичу – врач – онкоуролог, ОД 3, Москва; Меских Алексею Валериевичу – врач – онкоуролог, ОД 3, Москва; Матурову Михаилу Ренатовичу – врач – онкоуролог, ОД 3, Москва; Апольской Надежде Александровне – врач – онкоуролог, городская поликлиника № 218, Москва; Гудковой Ирине Евгеньевне – врач – онколог, ГБУЗ «ТГБ ДЗМ», взрослая поликлиника, Троицк; Шихову Сабиру Джанатановичу – врач – онкоуролог, Городская поликлиника № 152, Зеленоград.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Albertsen P. C., Klotz L., Tombal B. et al. Cardiovascular Morbidity Associated with Gonadotropin Releasing Hormone Agonists and an Antagonist. *Eur Urol* 2014;65:565–73.
  2. Anderson J., Abrahamsson P. A., Crawford D., et al. Management of advanced prostate cancer: can we improve on androgen deprivation therapy. *BJU Int* 2008;101:1497–1501.
  3. Bosco C, et al. *Eur Urol* 2014, in press materials.
  4. Gandaglia G, et al. *Clin Genitourin Cancer*. 2015;13(3): 123–30.
  5. Keating, et al. *J Natl Can Inst* 2010;102:39–46.
  6. Kurt Miller Efficacy of degarelix in prostate cancer patients following failure on luteinizing hormone-releasing hormone agonist treatment: results from an open-label, multicentre, uncontrolled, phase II trial (CS27). *Ther Adv Urol* 2015, Vol. 7(3) 105–115.
  7. Nanda A, et al. *JAMA* 2009;302:866–73; 4.
  8. Mottet N, et al. 2014 EAU Guidelines on prostate cancer.
  9. Мишугин С. В., Колесников Г. П., Широкопад В. И. Результаты Российского проспективного исследования по оценке эффективности и переносимости дегареликса у больных раком предстательной железы. *Онкология. Журнал им. П. А. Герцена*, 1, 2015, 45–49.
- S. V. Mishugin, G. P. Kolesnikov, V. I. Shirokorad Results of Russian Prospective Study for Assessment of Degarelix Efficacy and Tolerance in Patients with Prostate Cancer. *P. A. Herten Oncology. Journal*, 1, 2015, 45–49.



КАРПЕНКО А. В., СИБГАТУЛЛИН Р. Р., БОЙКО А. А., ЧУМАНИХИНА Н. С., БОЙКО Н. В.,  
 РОМАН Л. Д., БЯХОВ А. В., БЕЛОВА Е. Н., МАЛЕШИНА И. И.  
 KARPENKO A. V., SIBGATULLIN R. R., BOYKO A. A., CHUMANIKCHINA N. S., BOYKO N. V.,  
 ROMAN L. D., BYAKHOV A. V., BELOVA E. N., MALESHIN I. I.

## Функциональные результаты применения подподъязычного кожно-мышечного лоскута для пластики онкологических дефектов ротовой полости

### The infrahyoid musculocutaneous flap for the oral cavity reconstruction

**Цитирование:** KARPENKO A. V., SIBGATULLIN R. R., BOYKO A. A., CHUMANIKCHINA N. S., BOYKO et al. The infrahyoid musculocutaneous flap for the oral cavity reconstruction. *Malignant Tumours* 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1-XX–XX

**Целью** настоящей работы является анализ применения подподъязычного кожно-мышечного лоскута (ПЛ) для пластики онкологических дефектов ротовой полости.

#### Материалы и методы

С июля 2009 по февраль 2016 года прооперирован 41 пациент в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст – 57,8) с раком ротовой полости различной локализации (дно полости рта – 33, язык – 4, десна нижней челюсти – 3 и ретромолярное пространство – 1). Распространение первичной опухоли соответствовала индексу T 1 у 11, T 2 у 18, T 3 у 1 и T 4 у 11 пациентов. 17 пациентов (41,5%) были N позитивными. Удаление первичной опухоли сопровождалось краевой и сегментарной резекцией нижней челюсти в 19 и 1 случаях соответственно. Шейная диссекция выполнена у 39 пациентов, в 17 случаях она была двусторонней. Оценка качества жизни (КЖ) проводилась с помощью опросников EORTC QLQ-C30 version 3.0 и EORTC QLQ-H&N35 у 11 больных до операции и в период 6–9 месяцев после окончания лечения.

#### Результаты

Частичный некроз лоскута произошел в 10 случаях (24%). Мышечная порция лоскута оказалась жизнеспособной у всех пациентов, что обусловило низкий процент формирования слюнного свища (1 случай – 2,4%). Осложнения со стороны донорской раны в виде расхождения швов наблюдались также у 9 пациентов (22%). Консервативное лечение позволило достаточно быстро справиться с вышеуказанными осложнениями. Средний срок возобновления перорального приема пищи составил 8,3 дня. При оценке динамики КЖ отмечается резкое снижение болевого синдрома и снижение ощущения себя больным.

#### Выводы

ПЛ можно рассматривать как один из надежных вариантов реконструкции дефектов ротовой полости. С помощью реконструкции дефекта данным лоскутом можно добиться улучшения показателей КЖ.

The aim of the present study is the analysis of the results of the reconstruction of oncologic defects of the oral cavity with the infrahyoid musculocutaneous flap.

#### Materials and methods

Since July, 2009 through February, 2016 41 patients with oral cavity cancer (floor of the mouth – 33, tongue – 4, lower gingiva – 3 and retromolar trigone – 1) aged between 45 and 73 year were operated on. 11 patients had T1, 18 – T2, 1 – T3 and 11 – T4 tumors. 17 patients were N positive. Marginal and segmental mandibulectomy was performed in 19 and 1 cases, respectively. Neck dissection was performed in 39 patients being bilateral in 16 cases. Quality of life (QoL) assessment was performed with standard EORTC QLQ-C30 version 3.0 EORTC QLQ-H&N35 questionnaires before and 6 to 9 months after the completion of the treatment.

#### Results

Partial flap loss was observed in 10 cases (24%). Muscular portion of the flap remained viable in all cases. Relatively low incidence of the salivary fistula (2,4%) can be explained by that fact. Neck wound breakdown occurred in 9 patients (22%). All patients were able to resume oral food intake 8,3 days after the operation on average. All complications were managed conservatively. QoL assessment revealed significant improvement in pain and function scale.

#### Conclusions

Infrahyoid musculocutaneous flap is one of the safe and reliable option for the reconstruction of the oral cavity defects.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

хирургия опухолей головы и шеи, реконструкция онкологических дефектов, лоскуты с осевым кровоснабжением, качество жизни

## KEY WORDS

head and neck surgery, reconstructive surgery, quality of life

## КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Карпенко Андрей Викторович** – Кандидат медицинских наук, заведующий онкологического отделения хирургических методов лечения № 3, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: andrei\_karpenko@mail.ru

**Сибгатуллин Рамиль Рустамович** – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 3, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: dr.ramil@mail.ru

**Бойко Александр Александрович** – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 3, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: bojko\_alex@inbox.ru

**Чуманихина Наталья Сергеевна** – врач-онколог онкологического отделения хирургических методов лечения № 3, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: chumanikhina@mail.ru

**Бойко Наталия Васильевна** – врач-рентгенолог рентгеновского отделения, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: dr.boikonatalia@gmail.com

**Роман Ласло Дюлович** – главный врач, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», Санкт-Петербург, e-mail: Lenobloncodispenser@mail.ru

**Бяхов Антон Валерьевич** – врач-онколог химиотерапевтического отделения Московского Клинического Научного Центра, e-mail: ant.byakhov@yandex.ru

**Белова Елена Николаевна** – заведующая отделения анестезиологии и реанимации № 2, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», e-mail.ru: belniklood@yandex.ru

**Малешина Ирина Иовна** – врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реанимации № 2, ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер»

## CONTACT INFORMATION

**Karpenko Andrey Viktorovich** – Candidate of Medical Sciences, Head of the oncological department of surgical treatments № 3, “Leningrad Regional Oncology Dispensary”, St. Petersburg, e-mail: andrei\_karpenko@mail.ru

**Sibgatullin Ramil Rustamovich** – oncologist oncology department of surgical treatments № 3, “Leningrad Regional Oncologic Dispensar”, St. Petersburg, e-mail: dr.ramil@mail.ru

**Boiko Alexander Aleksandrovich** – oncologist oncology department of surgical treatments № 3, “Leningrad Regional Oncology Center”, St. Petersburg, e-mail: bojko\_alex@inbox.ru

**Chumanihina Natalia Sergeevna** – Oncologist oncology department of surgical treatments № 3, “Leningrad Regional Oncology Dispensary”, St. Petersburg, e-mail: chumanikhina@mail.ru

**Boiko Nataliya Vasil’evna** - radiologist, “Leningrad Regional Oncology Dispensary”, St. Petersburg, e-mail: dr.boikonatalia@gmail.com

**Roman Laslo Dyulovich** – the chief doctor, “Leningrad Regional Oncology Center”, St. Petersburg, e-mail: Lenobloncodispenser@mail.ru

**Byakhov Anton Valer’evich** – oncologist of chemotherapy department of the Moscow Oncology Clinical Research Center, e-mail: ant.byakhov@yandex.ru

**Belova Elena Nikolaevna** – head of department of anesthesiology and intensive care № 2, “Leningrad Regional Oncologic Dispensary”, e-mail.ru: belniklood@yandex.ru

**Maleshin Irina Iovna** – anesthetist department of anaesthesiology and intensive care № 2, GBUZ “Leningrad Regional Oncologic Dispensary”

## ВВЕДЕНИЕ

Приемлемый функциональный результат и высокие показатели качества жизни (КЖ) хирургического лечения рака ротовой полости может быть обеспечен во многих случаях только адекватной реконструкцией. Наиболее популярными в настоящее время являются свободные ревааскуляризованные лоскуты, многие качества которых позволяют считать данный метод пластики универсальным [1, 4, 5]. Тем не менее сохраняют свое значение лоскуты с осевым кровоснабжением, особенно к комплексам тканей шейной анатомической области, что позволяет сократить время операции, обойтись без дополнительной донорской зоны и, соответственно, существенно снизить травматичность хирургического вмешательства [2, 3, 6, 7, 8]. Данное обстоятельство сложно переоценить, учитывая то, что немалое количество пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи поступает на лечение в возрасте 60–70 лет и имеют выраженную сопутствующую патологию. Кроме того, функциональные результаты пластики ограниченных по величине и характеру мягкотканых дефектов при помощи микрососудистых аутоотрансплантатов и осевых лоскутов, по всей видимости, не сильно отличаются, хотя данное утверждение требует серьезной научной доказательной базы. Подподъязычный лоскут (ПЛ) представляет собой типичный кожно-мышечный лоскут с осевым кровоснабжением из верхней щитовидной артерии. Несмотря на то, что уже в 1986 году авторы данного метода опубликовали результаты лечения 112 пациентов [9], подподъязычный лоскут нельзя считать очень популярным. Основными недостатками данного лоскута считаются ограниченная длина ножки и проблемы с венозным оттоком, что достаточно часто ведет к частичным некрозам кожной порции лоскута [10, 11, 12]. В данном исследовании анализируются результаты применения ПЛ, осложнения, возникшие в ходе послеоперационного периода, а также представлены результаты оценки качества жизни пациентов, перенесших пластику ПЛ в отдаленном периоде.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом исследования послужили протоколы операции, истории болезни пациентов и амбулаторные карты 41 пациента, оперированного в отделении опухолей головы и шеи Ленинградского областного онкологического диспансера, 11 комплектов заполненных опросников EORTC QLQ-C30 version 3.0 и EORTC QLQ-H&N35. С июля 2009 года по февраль 2016 года ПЛ был применен для пластики онкологических дефектов ротовой поло-

сти у 34 мужчин и 7 женщин в возрасте от 45 до 73 лет (средний возраст – 57,8 года). Самой частой локализацией опухоли было дно полости рта – 33 случая. 4 пациента были прооперированы по поводу рака языка, 3 – десны нижней челюсти, 1 – рака ретромолярного пространства. Во всех случаях гистологическая характеристика опухоли соответствовала плоскоклеточному раку различной степени дифференцировки. Распространение первичной опухоли соответствовало индексу T 1 у 11, T 2 у 18, T 3 у 1 и T 4a (начальная костная деструкция нижней челюсти) у 11 пациентов. Удаление первичной опухоли сопровождалось краевой резекцией нижней челюсти у 18 пациентов. В одном случае была произведена ее сегментарная резекция. Всем за исключением 2 пациентов производилась шейная диссекция, которая в 16 случаях носила двусторонний характер. Наиболее часто выполнялась селективная шейная диссекция с удалением лимфоузлов I–III или I–IV уровней – 28 операций. В 26 случаях была выполнена модифицированная радикальная шейная диссекция. Радикальная шейная диссекция (операция Крайля) выполнена дважды. Регионарные метастазы были обнаружены морфологически у 17 пациентов, при этом диагноз N1 был подтвержден у 6, N2 – у 11 пациентов. У 23 пациентов была использована периперационная трахеостомия. Оперативная техника достаточно подробно описана в литературе [8]. Ширина кожной площадки определяется щипковым тестом, что позволяет осуществить первичный шов донорской раны, и в большинстве случаев составляет 4–5 см. Длина лоскута составляет 8–10 см. Т.е., площадь кожной площадки находится в пределах от 25,1 до 39,2 см<sup>2</sup>. Решение использовать ПЛ обуславливает особенности выполнения шейной диссекции, при которой тщательно сохраняются притоки внутренней яремной вены в верхней и средней трети шеи, а также фасциальная прослойка, содержащая мелкие кожные перфоранты, отходящие от верхней щитовидной артерии. Мышечная порция лоскута всегда включает в себя 3 ипсилатеральные подподъязычные мышцы за исключением щитоподъязычной. Исключение последней мышцы из мышечной порции лоскута обуславливается необходимостью сохранения верхнего гортанного нерва. Мобилизация лоскута осуществляется в направлении снизу вверх и от срединной линии латерально, при этом перстнещитовидные сосуды включаются в лоскут. На конечном этапе мобилизации ПЛ верхняя щитовидная артерия и вена отсекаются от верхнего полюса щитовидной железы (рис. 1). Возможно использование иннервированного лоскута, что достигается сохранением и включением в лоскут шейной петли. Больные заполняли анкеты EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и EORTC H&N35 в спокойной обстановке до операции и через 6–9 месяцев после окончания лечения. Данные анкет обрабатывались согласно руководству.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У 10 пациентов (24%) отмечен частичный некроз лоскута: в 2-х случаях произошел тотальный некроз кожной порции лоскута, в остальных 8-ми было потеряно не более 50% площади кожной площадки. Причиной частичных некрозов была недостаточность венозного оттока ПЛ, о чем можно было судить по достаточно типичной клинической картине. Во всех этих случаях мышечная порция полностью сохраняла свою жизнеспособность, что, по всей видимости, было причиной низкой частоты возникновения слюнного свища (2,4%, лишь 1 случай). Осложнения со стороны донорской раны в виде частичного расхождения швов также отмечены у 9 пациентов (22%). Все осложненные случаи потребовали соответствующего консервативного лечения (некрэктомии, системная и местная противовоспалительная терапия), которое приводило к достаточно быстрому заживлению послеоперационной раны. Сред-

ний срок деканюляции составил 5,7 дней после операции. Возобновление перорального приема пищи происходило в среднем через 8,3 дня (5–21 день). Клинический пример использования ПЛ представлен на рисунках 1–6. Полученные данные опросников EORTC QLQ-C30 version 3.0 и EORTC QLQ-H&N35 приведены в диаграммах № 1 и № 2. Анализируя полученные данные КЖ видно, что общий статус здоровья, физического, ролевого, эмоционального функционирования остаются практически неизменными и достаточно на высоком уровне, происходит незначительное снижение социального функционирования. При оценке симптоматических шкал прослеживается выраженное снижение болевого симптома, уменьшение проблем с зубами, ощущения болезни, незначительно нарастают нарушение чувствительности во рту и проблемы с речью, нарастают проблемы с социальными контактами. Происходит незначительное увеличение проблем с открытием рта и вязкости слюны.



Рис. 1. Стоматоскопия пациента с раком дна полости рта T2N0M0

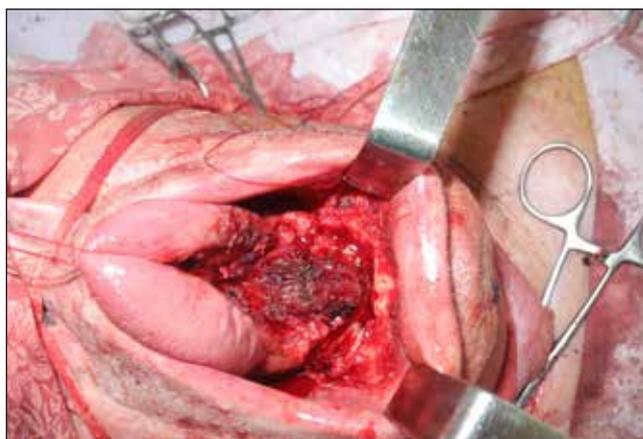


Рис. 2. Послеоперационная рана после удаления первичной опухоли с краевой резекцией нижней челюсти



Рис. 3. Полностью мобилизованный подподъязычный лоскут



Рис. 4. Стоматоскопия в раннем послеоперационном периоде



Рис. 5. Стоматоскопия после 3-х месяцев после операции



Рис.6. Внешний вид донорской зоны

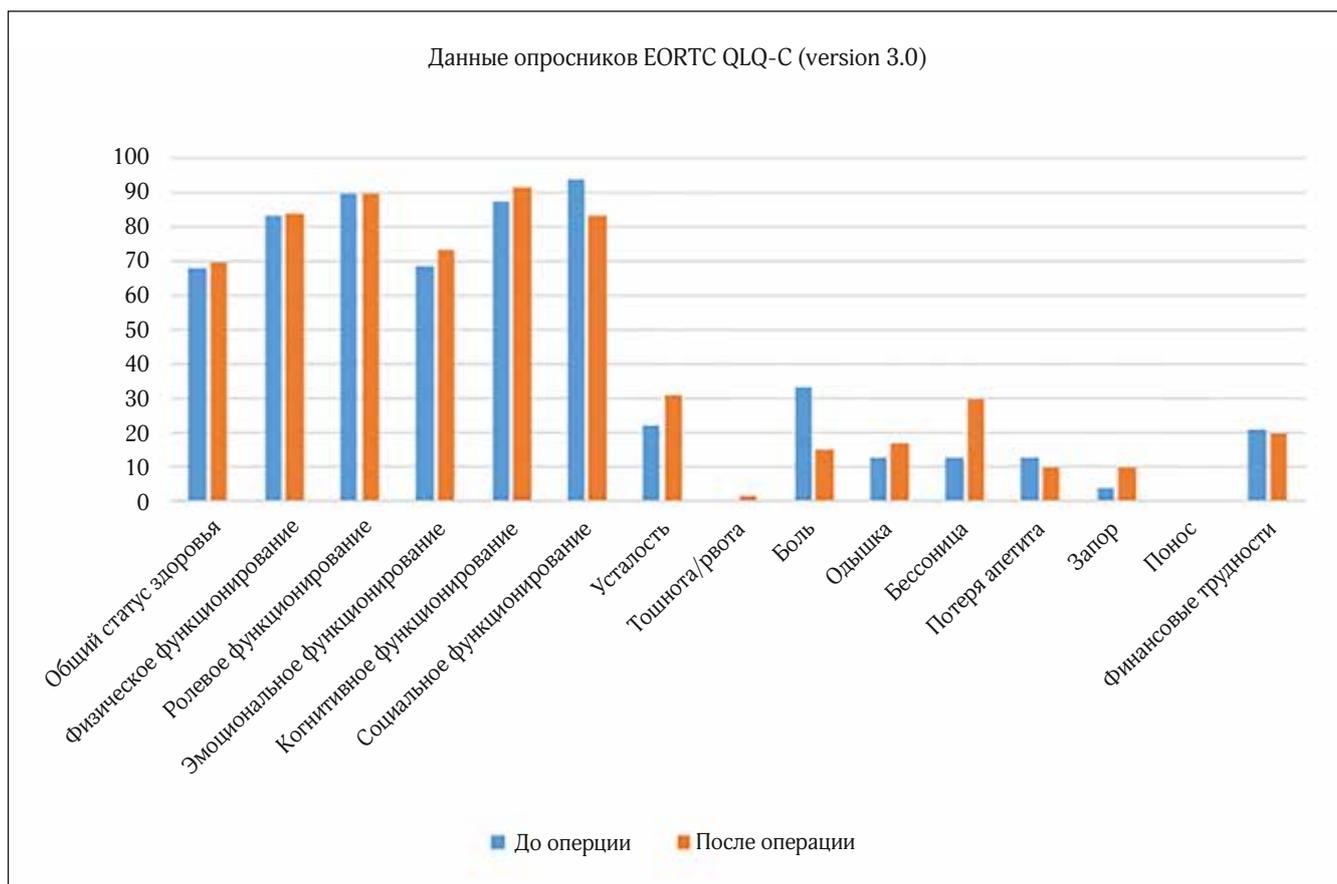


Диаграмма 1

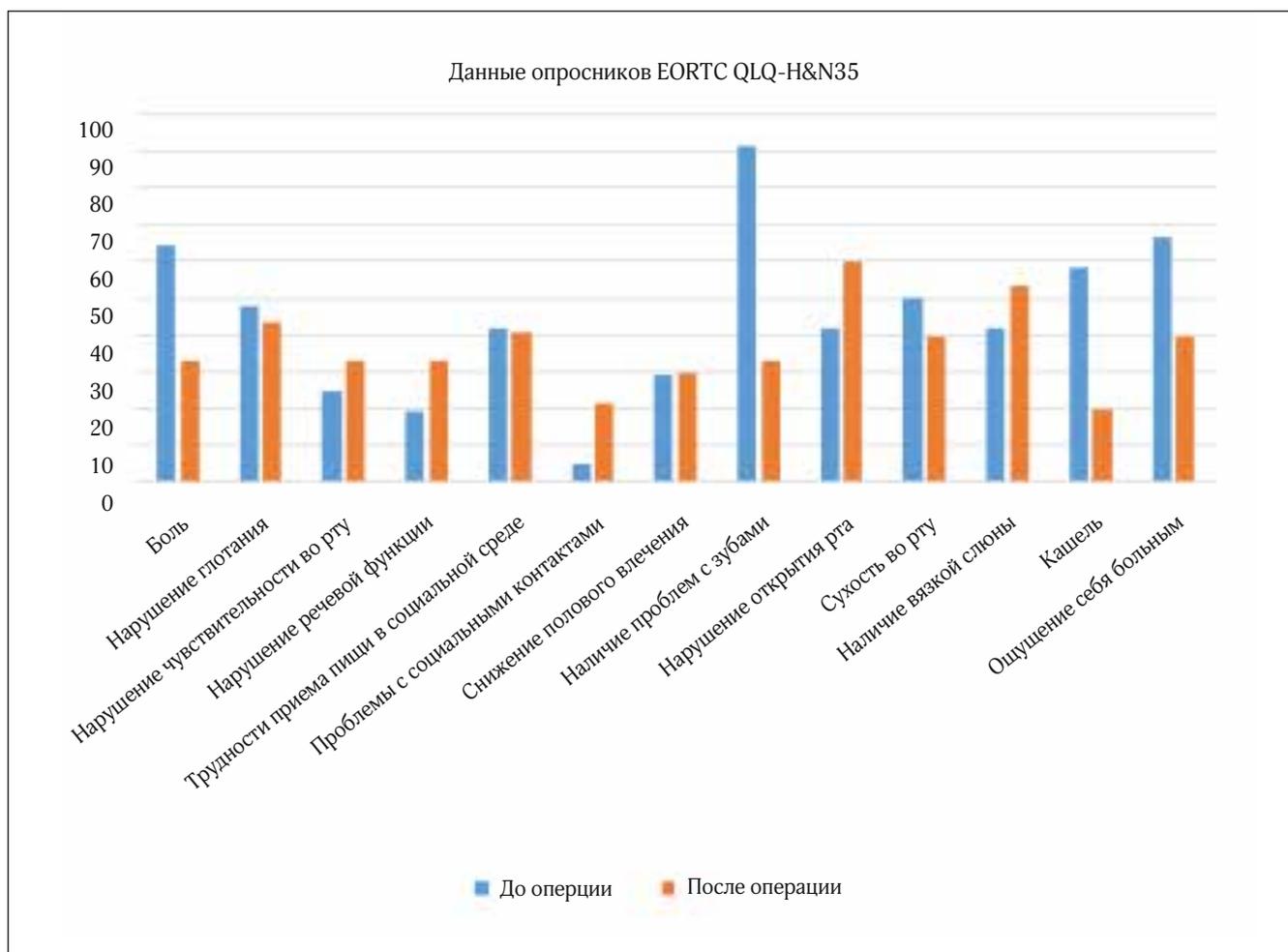


Диаграмма 2

## ОБСУЖДЕНИЕ

ПЛ относится к малопопулярным способам реконструкции мягкотканых дефектов ротовой полости. Возможно, одной из причин данного обстоятельства являются относительно непостоянные результаты, полученные разными группами хирургов. Высокая надежность, о которой сообщали авторы методики (11 некрозов кожной площадки лоскута у 112 пациентов – 9,8% [9]), была подтверждена в работах Verhulst и Souza [13], Dolivet и соавт. [14] и Ricard и соавт. [15], базирующихся также на большом клиническом материале (более 150 операций в каждой серии). С другой стороны, Tincani et al. [11] и Magrin et al. [10] сообщают о 28,5 и 47% частичных некрозов ПЛ. Lockhart et al. наблюдали 4 частичных и 4 тотальных некроза кожной порции лоскута в серии из 21 операции (38,1%). Очевидно, что для успешного применения ПЛ необходим практиче-

ский опыт и достаточно глубокое понимание сосудистой анатомии лоскута, которое приобретает постепенно с увеличением количества операций. Всеми вышеупомянутыми авторами подчеркивается исключительно высокая жизнеспособность мышечной порции лоскута, что обуславливает очень редкий тотальный некроз лоскута. Мы также ни разу не наблюдали этого явления. Композиция лоскута определяет его высокую пластичность и высокую способность к адаптации данного комплекса тканей при небольших по размеру дефектах ротовой полости, что является определенным преимуществом по сравнению с другими лоскутами с осевым кровоснабжением (лоскут большой грудной мышцы, торакодорсальный лоскут), которые зачастую слишком массивны для подобных дефектов. Как и любой другой метод ПЛ имеет и ряд недостатков. В первую очередь это касается ограниченной и, в какой-то степени, непредсказуемой длины ножки ло-



- defects following cancer ablation. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; V.66: 1145–1156.
7. E. Chiu, P. Liu, P. Friedlander. Supraclavicular Artery Island Flap for Head and Neck Oncologic Reconstruction: indications, complications and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2009; V. 124: 1–9.
  8. A. Deganello, CR Leemans. The infrahyoid flap: A comprehensive review of an often overlooked reconstructive method. *Oral Oncology.* 2014; V. 50:704–710.
  9. H. Wang, J. Shen, D. Ma, J. Wang, A. Tian. The infrahyoid musculocutaneous flap for reconstruction after resection of head and neck cancer. *Cancer.* 1986; V. 57: 663–668.
  10. Magrin J, Kowalski LP, Santo GE, Waksman G, Dipaula RA. Infrahyoid myocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Head Neck* 1993; V. 15: 522–525.
  11. Tincani AJ, Negro A, Araujo PPC, Akashi HK, Neves F, Martins AS. Head and neck reconstruction using infrahyoid myocutaneous flaps. *Sao Paulo Med J.* 2006; V. 124: 271–274.
  12. A.S. Ricard, M. Laurentjoye, F. Siberchicot, C. Majoufre-Lefebvre. The horizontal infrahyoid musculocutaneous flap in head and neck reconstruction. *Br J of Oral Maxillofac Surg.* 2009; V. 47: 76–77.
  13. J. Verhulst, L. Souza. The infrahyoid musculocutaneous flap: experience of 153 cases in the reconstruction of the oropharynx and oral cavity after tumoral excision. *Rev Laryngol Otol Rhinol.* 2004; Vol. 125: 49–53.
  14. G. Dolivet, P. Gangloff, J. Sarini et al. Modification of the infrahyoid musculocutaneous flap. *Eur J Surg Oncol.* 2005; Vol. 31: 294–298.
  15. A.S. Ricard, M. Laurentjoye, A. Fauer et al. 276 cases of horizontal infrahyoid musculocutaneous flap. *Rev Stomatol Chir Maxillofac.* 2009; Vol. 110: 135–137.
  16. R. Lockhart, P. Menard, P. Chout et al. Infrahyoid myocutaneous flap in reconstructive maxillofacial cancer and trauma surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998; 27: 40–44.

# Как написать медицинскую статью?

## Структура медицинской статьи

### How to write medical article? Structure of medical article

**Цитирование:** KHISAMOV A.A. How to write medical article? Structure of medical article. Malignant Tumours 2016; 1: XX–XX.

**DOI:** 10.18027/2224–5057–2016–1-XX–XX

#### Резюме

На сегодняшний день необходимо признать, что наша страна остается достаточно изолированной от международного медицинского сообщества, а количественный вклад, то есть число статей, опубликованных в международных медицинских изданиях, непропорционально мал, несмотря на значительный клинический и научный опыт. Поэтому так важно знать как грамотно изложить результаты своих исследований в медицинской статье. Одним из необходимых компонентов таких статей является их структура. В данной работе автор попытается осветить вопросы построения медицинской статьи.

#### Abstract

Today, we must concede that our country remains relatively isolated from the international medical community, and the quantitative contribution, ie the number of articles published in international medical publications disproportionately small, in spite of the considerable clinical and scientific experience. It is therefore important to know how to properly present the results of their research in the medical article. The structure is one of the essential components of such articles. In this paper, the author tries to highlight the issues of building of a medical article.

#### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

написание медицинской статьи, медицинская статья

#### KEY WORDS

medical writing, medical article

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Хисамов Артур Альбертович**, врач-хирург ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, e-mail: a.khisamov@mknc.ru

#### CONTACT INFORMATION

**Arthur A. Khisamov**, MD, surgeon, Moscow Clinical Scientific Center, e-mail: a.khisamov@mknc.ru

Постепенно медицинский мир отошел от догматики, присутствующей в медицине ушедшего века, которая характеризовалась больше импрессионным характером как в лечении, так и в изобретении новых методов лечения. Наша страна также вступила в эру доказательной медицины, когда лечение пациентов должно проводиться только проверенными и показавшими свою эффективность и безопасность методами.

Но в то же время, к сожалению, экономические издержки и частое реформирование как страховой системы, так и системы здравоохранения в нашей стране зачастую не позволяют клиническим специалистам внедрить в лечебный процесс действительно эффективное лечение. Получение знаний о таких методах лечения, доступ к информации и понимание сути доказательной медицины и уровней доказательности, а значит способность критически ана-

лизировать публикуемые научные работы и возможность внедрять эффективное лечение – являются необходимыми условиями действительно эффективного лечебного процесса.

Научное исследование является необходимым условием для совершенствования методов диагностики и лечения, на основе научных работ разрабатываются национальные рекомендации и руководства.

Так в чем же состоят основные задачи медицинского исследования? Логично было бы допустить, что это попытка занять достойное положение среди других трудов. Но для достижения этой цели необходимо соответствовать некоторым требованиям.

Основное – то, что называется в отечественной литературе «научная новизна». Действительно, зачем начинать новое исследование, посвященное методу лечения/диагностики, эффективность или неэффективность которого уже была доказана в мета-анализах или рандомизированных контролируемых исследованиях. Для этого исследователем должен быть проведен скрупулезный анализ имеющейся на данный момент литературы по данному вопросу, прежде всего зарубежной, что в свою очередь требует знание иностранного языка.

Вторым условием является воспроизводимость результатов в клинической практике. Читатели должны точно понимать как, что и с кем сделал исследователь, чтобы это можно было применить в повседневной работе.

Еще одним необходимым условием является честность авторов. Как нетрудно догадаться, она заключается в точности сбора данных и расчетов. К сожалению, в отечественной литературе наблюдается та нехорошая тенденция, которая была присуща западным статьям до 90-х годов XX века, и заключается она в незнании и непонимании медицинской статистики, которая является необходимой в планировании, проведении и подведении итогов исследования. Если авторы не обладают этими знаниями, следует прибегнуть к помощи специалиста, имеющего подобный сертификат, это позволит избежать правовых последствий в случае применения методики, которая может нанести вред пациентам.

Также необходима сбалансированность между точностью работы и краткостью изложения. В настоящее время в качественных медицинских публикациях исключается применение лирических отступлений и философских измышлений.

Залогом успешного написания медицинской статьи является следование определенной логической структуре повествования, которое позволяет читателю четко ориентироваться в содержании (как бы ведет читателя через текст) и найти нужную ему информацию, не читая статью полностью, т.е. экономит время читателя. Если принять во внимание, что у практикующего клинициста, загруженно-

го в значительной мере бумажной работой, постоянно не хватает времени, и тот факт, что пространство научного журнала ограничено, именно определенная структура статьи позволяет правильно расставить приоритеты в написании материала. Такой структурой в западной литературе стала конструкция «IMRAD» (Introduction, Methods, Results And Discussion). Помимо основной части, в состав статьи входит название, заголовок (Title), аннотация (Summary, Abstract), заключение (Conclusion), список литературы (References), таблицы (Tables) и рисунки (Figures).

Первой статьей, построенной по данному принципу, стала работа Луи Пастера «Études sur la bière», увидевшая свет в 1876 году. Однако научным миром в качестве стандарта эта структура была принята лишь в 1970-х годах, когда в 1972 году и затем в 1979 году Американский национальный институт стандартов опубликовал стандарт ANSI Z39.16–1972 (Preparation of Scientific Papers for Written or Oral Presentation) [Wu J. Improving the writing of research papers: IMRAD and beyond // Landscape Ecology.– 2011.– Т. 26.– № 10.– С. 1345–1349].

Ниже мы остановимся на каждом из пунктов структуры статьи.

## ЗАГОЛОВOK (TITLE)

Не менее важен, чем другие части медицинской статьи. Должен отражать суть исследования. То есть не должен противоречить каждой части статьи и аннотации. Заголовок должен четко очерчивать границы исследования: читатель должен понять, какой метод диагностики/лечения исследуется и у какой группы пациентов.

*Пример. Заголовок № 1. Рак поджелудочной железы.*

*Заголовок № 2. Неoadъювантная химиотерапия при раке поджелудочной железы.*

*Заголовок № 3. Неoadъювантная химиотерапия у пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы.*

*Заголовок № 4. Неoadъювантная химиотерапия у пациентов старческого возраста с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы.*

*В данном примере видно, что рамки заголовка исследования постепенно сужаются от Заголовка № 1 до Заголовка № 4.*

Касательно англоязычных статей, очень важно использовать нужное время глагола. Например, использование времени present simple указывает на силу утверждения, в то время как past simple уменьшает силу утверждения, как бы очерчивая его границы, подсказывая потенциальному читателю, что это утверждение относится исключительно к этому исследованию.

**Пример. Заголовок № 1.** *Preoperative antibiotic prophylaxis is associated with lower incidence of wound infection.*

**Заголовок № 2.** *Preoperative oxacillin was associated with lower incidence of wound infections.*

*В данном примере видна разница между силами утверждения в Заголовках № 1 и № 2. Прочитав первый, мы понимаем, что автор безапелляционно утверждает, что предоперационная антибиотикопрофилактика снижает частоту послеоперационных раневых инфекций, в то время как второй говорит, что в исследовании, проведенном автором, оксациллин снижает частоту раневой инфекции.*

В заголовке авторы должны исключить упоминания принадлежности к какому-либо институту или лечебному учреждению, а также стараться не использовать пунктуацию и аббревиатуры. Исключение составляют заголовки, содержащие вопрос, но тогда в названии должен быть короткий ответ: да/нет. Касательно аббревиатур, их использование уместно, если они являются общепризнанными.

**Пример. Заголовок № 1.** *Результаты лечения колоректального рака на базе Национального онкологического института ДЗМ.*

**Заголовок № 2.** *Влияет ли предоперационная антибиотикопрофилактика на частоту раневой инфекции? Да.*

**Заголовок № 3.** *Оперативное лечение ГЭРБ у пациентов, ранее получавших лекарственную терапию.*

*Первый заголовок содержит название лечебного учреждения, а также аббревиатуру, чего следует избегать.*

*Во втором задается вопрос, но затем следует короткий ответ, раскрывая результаты исследования. В третьем заголовке использована общепринятая аббревиатура гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.*

## АННОТАЦИЯ (SUMMARY, ABSTRACT)

В настоящее время все медицинские статьи должны иметь аннотацию. Большинство читателей имеет доступ лишь к ней, поэтому авторы должны уделять достаточно внимания ее написанию. Необходимо помнить, что аннотация идет неразрывно с названием статьи, поэтому авторам следует избегать повторения в ней названия. Обычно она состоит из 75–300 слов, однако всегда следует уточнять требования конкретного журнала, поэтому предложения должны быть точными и нести только необходимую информацию (исключать промежуточные результаты). В состав аннотации входят следующие разделы: цель/введение/контекст (aim, objective, introduction, background, context), методы (methods), результаты (results), заключение (conclusion), а также ключевые слова. Несколько другие требования предъявляются к аннотации клинических исследований. Здесь

можно использовать аббревиатуры, однако, как и в самой статье, их необходимо расшифровывать при первом появлении в тексте. Аннотации не должны содержать названия институтов/клиник, ссылок на источники литературы, таблицы и рисунки.

## ВВЕДЕНИЕ (INTRODUCTION)

Является неотъемлемой частью научной работы. Цель: заинтересовать читателя, обозначить тот разрыв, что существует между знаниями целевой аудитории и тем, с чем автор хочет ознакомить читателя. Во введении кратко описывается состояние проблемы на данный момент и делается предположение, что работы, оценивающие методы диагностики/лечения, описываемые в статье, не опубликованы. Последним предложением должно быть выдвижение гипотезы, либо обозначение целей исследования (например: «в нашей работе мы сравнили влияние лечения по схеме X с влиянием лечения по схеме Y на отделенную выживаемость пациентов с колоректальным раком»). Еще один тонкий момент заключается в том, что вступление позволяет ознакомиться со стилем изложения автора, что нельзя недооценивать. Поэтому наличие литературных способностей нивелируется требованием к следованию определенной структуре и изложению сухих фактов. Объем введения должен быть пропорционален специфичности тематики, описываемой в статье – чем специфичнее вопрос, тем короче должно быть введение.

## МЕТОДЫ (METHODS)

В разделе «Методы» должны быть приведены лишь сухие факты, выраженные в цифрах. Нужно избегать комментариев, интерпретаций – их следует приберечь для раздела «Дискуссия». Здесь автору необходимо привести детальную информацию о популяции, на которой проводилось исследование (пол, возраст, диагноз, индекс массы тела, анамнез и т.п.), о методе диагностики/лечения (дозировка препарата, режим его введения, аппаратура, на которой проводилось исследование/лечение, объем операции, порядок применения лечебных/диагностических методов и т.п.). Необходимо описать, с помощью каких методов производился анализ полученных результатов (статистические методы, пакет программного обеспечения). Автору нужно избегать повторения данных, приводимых в тексте, и данных, содержащихся в таблицах и рисунках. Обязательно привести данные, которые были потеряны (сколько пациентов было включено в протокол, сколько получили лечение, сколько не получили лечение и почему, количество пациентов, контакт с которыми был утерян, либо

невозможность добыть необходимую информацию). Также необходимо осветить этические моменты: необходимо утверждение, что исследование одобрено локальным этическим комитетом, либо Ученым советом института, и подчеркнуть, что все пациенты, вошедшие в исследование, дали письменное согласие на участие в нем. Все персональные данные пациентов должны быть удалены, а если исследование проводилось на животных, то нужно указать, что права животных были соблюдены. Также необходимо раскрыть существующие конфликты интересов, в том числе связи с индустрией (фармацевтическими компаниями), указать полученные авторами гранты на исследование.

## РЕЗУЛЬТАТЫ (RESULTS)

Требования, предъявляемые к результатам, по сути такие же как и к методам. Здесь должны быть приведены только результаты диагностики/лечения и ничего более. Также следует избегать комментариев и интерпретаций. Результаты должны отвечать на цель или гипотезу, поставленную в последнем предложении утверждения. Не следует приводить результаты, которые не входят в задачи исследования. Необходимо также привести результаты пациентов, которые были исключены или не включены в исследование. Все цифры, приводимые в статье, нужно проверить самым тщательным образом, так чтобы было полное соответствие данным, приведенным в «методах». В этом разделе следует максимально использовать таблицы, рисунки, диаграммы, графики, но необходимо помнить о требованиях, предъявляемых конкретным журналом, куда автор отправляет статью.

## ДИСКУССИЯ (DISCUSSION)

Наиболее творческая часть медицинской статьи. Здесь автору необходимо продемонстрировать способность к обобщению, критическому анализу имеющихся источников литературы и сравнению с результатами других авторов. Здесь не следует бояться написать полноценный обзор имеющейся литературы, однако нужно избегать повторения фактов, изложенных во вступлении, а также данных, приведенных в методах и результатах. Первое, с чего следует начать – это ответ на гипотезу или задачу, постав-

ленную во введении. Затем объяснить, каким образом ваши результаты подтверждают ответ на поставленный вопрос и как это соотносится с существующими работами (такие же результаты как в ссылках А, Б и В, и отличаются от результатов в ссылках Г, Д, Е и почему; что обнаружено авторами данной работы, а в других работах не исследовалось; что было исследовано другими авторами, и почему в данной работе это не освещено). Здесь очень важно не быть излишне критичным к другим исследователям, не цитировать лишь то, что подтверждает ваши выводы. Необходимо привести все недостатки и ограничения вашего исследования (например, что исследование ретроспективное, нерандомизированное, имеется большой процент упущенных данных и т.п.).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ (CONCLUSION)

Самый небольшой раздел статьи, который должен состоять из нескольких предложений. В них авторы должны описать, как их результаты вписываются в имеющуюся картину по данному вопросу и чем полезны, возможность внедрения в клиническую практику, а также, как в будущем можно будет избежать недостатков и ограничений данного исследования. Также необходимо коснуться будущих перспектив.

В заключении хотелось бы упомянуть порядок написания статьи. Остановимся на том моменте, когда у авторов уже есть все необходимые данные, все результаты подсчитаны. Их нужно объединить в таблицы, рисунки, графики и диаграммы. Затем приступают к написанию материалов и методов. После этого наступает очередь результатов, затем – введения и дискуссии. В последнюю очередь следует брать за название статьи и аннотацию. Также нужно помнить о сбалансированности между разделами статьи по объему. Так, соотношение введение: методы: результаты: дискуссия должно быть примерно следующим: 10%:20%:20–30%:30–40% (в страницах это будет следующим: 1:2–3:2–3:3–4). Таблиц должно быть 3–6 шт., рисунков не больше 6 шт. Однако всегда следует читать правила для авторов конкретного журнала.

### Примечание

Все названия статей и медицинских учреждений являются вымышленными, все совпадения случайны.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. A SURGEON'S GUIDE TO WRITING AND PUBLISHING. Edited by M. Schein, J. R. Farndon, A. Fingerhut, editors. 288 pp.

tfm Publishing Ltd., Shifnal, Shropshire, UK. 2001. £21.50. ISBN1–903378–01–X.

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии. Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.) Основан в августе 2010 г.

№ 1 – 2016 (17)  
Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ

# ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

MALIGNANT TUMOURS

## ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Российского общества клинической онкологии 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 списки цитирования **Scopus** и **Medline**.

**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 через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала или по электронному адресу: [editorial@oncoprogress.ru](mailto:editorial@oncoprogress.ru)

## УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта [www.malignanttumours.org](http://www.malignanttumours.org)

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»  
ОАО Агентство «Роспечать» — **71159**

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.



Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ"  
Бланк заказа периодических изданий

Ф СП - 1

АБОНЕМЕНТ На газету журнал

7 1 1 5 9  
(индекс издания)

**«Злокачественные  
опухоли»**  
(наименование издания)

Количество комплектов

На 20\_\_ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

--	--	--	--	--	--	--

(почтовый индекс)

(адрес)

Кому

Линия отреза

П В	место	литер

ДОСТАВОЧНАЯ

7 1 1 5 9  
(индекс издания)

КАРТОЧКА

На газету журнал

**«Злокачественные опухоли»**  
(наименование издания)

стоимость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов
	каталожная	руб.	коп.	
	переадресовки	руб.	коп.	

На 20\_\_ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

почтовый индекс				
код улицы				
дом	корпус	квартира		

Город

село

область

Район

улица

Фамилия И.О.

# Сдерживая прогрессию



**Соматулин® Аутогель®**  
Ланреотид

Препарат первой линии  
противоопухолевой терапии  
ГЭП-НЭО<sup>1</sup>: ощутите различие



**ПЕРВЫЙ  
И ЕДИНСТВЕННЫЙ  
АНАЛОГ СОМАТОСТАТИНА,  
одобренный для лечения  
нефункционирующих  
опухолей поджелудочной железы<sup>2</sup>**

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп.4 ст 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, [pharmacovigilance.russia@ipsen.com](mailto:pharmacovigilance.russia@ipsen.com). В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

Caplin M, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2014;371(3): 224-33/  
Каплин М. и соавторы. Ланреотид в лечении метастатических энтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей.  
*Нью Ингленд журнал оф медицинс*. 2014;371(3):224-33.

Инструкция по медицинскому применению препарата Соматулин® Аутогель®

RUS.SOM.24112015

 **IPSEN**  
Innovation for patient care