

Том 11 № 2 • 2021

malignanttumours.org

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5 Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения
- 13 Компьютерно-томографическая пневмогастрография в определении типов рака желудка по классификации Lauren
- 27 Результаты забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминовыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию

ВОПРОСЫ ОНКОХИРУРГИИ

- 38 Особенности тестирования мутаций BRCA1/2 у больных распространенным HER2-негативным раком молочной железы в Российской Федерации (результаты опроса онкологов России)
- 45 Определение степени агрессивности меланомы кожи после оперативного лечения для персонализации лечения



Международный ежеквартальный
научно-практический журнал по онкологии

Официальный журнал Российского общества
клинической онкологии (RUSSCO)

Злокачественные опухоли

ISSN 2224-5057 (Print)

ISSN 2587-6813 (Online)

Том 11 №2 • 2021

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Е.В. Артамонова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Л.В. Болотина, д. м. н., МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Л.Ю. Владимиров, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

О.А. Гладков, д. м. н., ООО «ЭВИМЕД», Челябинск, Россия

Н.В. Денкина, к. м. н., ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Н.В. Жуков, проф., ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

Л.Г. Жукова, проф., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Е.Н. Имянитов, член-корр. РАН, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

В.В. Карасева, проф., Российское общество клинической онкологии, Москва, Россия

В.М. Моисеенко, проф., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

Д.А. Носов, проф., ФГБУ «ЦКБ Управления делами Президента РФ», Москва, Россия

Р.В. Орлова, проф., ФГБОУВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

А.В. Петровский, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Поддубная, акад. РАН, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

Г.А. Раскин, д. м. н., ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А.М. Гранова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

А.Г. Румянцев, акад. РАН, ФГБУ «НМИЦ Детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева», Москва, Россия

С.А. Румянцев, член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д. м. н., ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа, Россия

Т.Ю. Семиглазова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Г.Б. Стаценко, д-р, БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия

Д.Л. Строяковский, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

И.В. Тимофеев, Институт онкологии Хадасса, Москва, Россия

А.А. Трякин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.А. Тюляндин, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

А.С. Тюляндина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.Е. Хатьков, член-корр. РАН, ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

А.А. Аллахвердиев, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

А.А. Барчук, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Н.С. Бесова, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

В.В. Бредер, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Демидова, к. м. н., ГБУЗ г. Москвы «Городская онкологическая больница № 62» ДЗМ, Москва, Россия

М.Г. Ефанов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Р.Е. Израилов, д. м. н., ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗМ, Москва, Россия

Т.В. Кекеева, к. м. н., ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва, Россия

Н.В. Кислов, к. м. н., ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница», Ярославль, Россия

И.В. Колядина, д. м. н., ФГБОУ ДПО РМАНПО на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Е.И. Коваленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Королева, д. м. н., Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

О.А. Малихова, проф., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.Е. Малыгин, к. м. н., ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

С.Н. Минаков, к. м. н., ГБУ «НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Т.В. Митин, д-р, Орегонский университет здоровья и науки, Портленд, Орегон, США

Ф.В. Моисеенко, д. м. н., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

В.М. Нечушкина, проф., ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

М.П. Никулин, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.А. Покатаев, д. м. н., ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» ДЗ Москвы, Москва, Россия

А.Э. Протасова, проф., Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

И.С. Романов, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

И.В. Рыков, к. м. н., ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница РАН», Санкт-Петербург, Россия

И.В. Самойленко, к. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Б. Стенина, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

С.В. Хохлова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

К.В. Шишин, д. м. н., ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» ДЗМ, Москва, Россия

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии

Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.). Основан в августе 2010 г.

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Д.А. Носов, д. м. н., проф., ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ, Москва, Россия

Адрес для корреспонденции:
127051, Москва, ул. Трубная,
д. 25, корп. 1, эт. 2

тел. +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

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

Свидетельство
ПИ № ФС77-77419 от 10.12.2019

Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно

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

Выходит 4 раза в год

Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© RUSSCO, 2021

При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно



Malignant Tumours

ISSN 2224-5057 (Print)

ISSN 2587-6813 (Online)

Vol. 11 #2 • 2021

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL COUNCIL

E. V. Artamonova, MD, PhD, DSc,
N. N. Blokhin National Medical Research
Center of Oncology, Moscow, Russia

L. V. Bolotina, MD, PhD, DSc, P. A. Herzen
Moscow Oncology Research Institute,
Moscow, Russia

L. Yu. Vladimirova, MD, PhD, DSc, Prof.,
National Medical Research Centre for
Oncology, Rostov-on-Don, Russia

O. A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Oncology
clinic EVIMED, Chelyabinsk, Russia

N. V. Dengina, MD, PhD, Ulyanovsk
Regional Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

N. V. Zhukov, MD, PhD, DSc, Prof., Dmitry
Rogachev FRC of Pediatric Hematology,
Oncology and Immunology University,
Moscow, Russia

L. G. Zhukova, MD, PhD, DSc, Prof.,
A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

E. N. Imyanitov, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
N. N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

V. V. Karaseva, MD, PhD, DSc, Prof.,
Russian Society of Clinical Oncology,
Moscow, Russia

V. M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg Clinical Applied Research
Center for Specialized Types of Medical
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof., Central
Clinical Hospital, Moscow, Russia

R. V. Orlova, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia

A. V. Petrovsky, MD, PhD, N. N. Blokhin
National Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

I. V. Poddubnaya, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Russian Medical Academy of Postgraduate
Education, Moscow, Russia

G. A. Raskin, MD, PhD, DSc, Russian
Scientific Center of Radiology and
Surgical Technologies named after
Academician A. M. Granova, St.
Petersburg, Russia

A. G. Rumyantsev, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Dmitry Rogachev FRC of Pediatric
Hematology, Oncology and Immunology
University, Moscow, Russia

S. A. Rumyantsev, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
Pirogov Russian National Research Medical
University, Moscow, Russia

D. D. Sakaeva, MD, Rhd, DSc, Republican
Clinical Oncologic Dispensary, Ufa, Russia

T. Yu. Semiglazova, MD, Rhd, DSc,
N. N. Petrov Research Institute of
Oncology, St. Petersburg, Russia

G. B. Statsenko, MD, Omsk Oblast Clinical
Cancer Center, Omsk, Russia

D. L. Stroyakovskiy, MD, PhD, Municipal,
Oncological Hospital No 62, Moscow,
Russia

I. V. Tsimafoyev, MD, Institute of Oncology
Hadassah Medical, Moscow, Russia

A. A. Tryakin, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin
National Medical Research Center of
Oncology, Moscow, Russia

S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof.,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia,

A. S. Tjulandina, MD, PhD, DSc,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

M. Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

I. E. Khatkov, Corresponding Member
of the Russian Academy of Sciences,
A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

EDITORIAL BOARD

A. A. Allakhverdiev, MD, PhD, DSc,
A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

A. A. Barchuk, MD, PhD, N. N. Petrov
Research Institute of Oncology,
St. Petersburg, Russia

N. S. Besova, MD, PhD, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

V. V. Breder, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I. A. Demidova, MD, PhD, Municipal,
Oncological Hospital No 62, Moscow,
Russia

M. G. Efanov, MD, PhD, DSc, A. S. Loginov
Moscow Clinical Scientific Center of
the Department of Health of the City of
Moscow, Moscow, Russia

R. E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Prof.,
A. S. Loginov Moscow Clinical Scientific
Center of the Department of Health of the
City of Moscow, Moscow, Russia

T. V. Kekeeva, MD, PhD, Research Centre
for Medical Genetics, Moscow, Russia

N. V. Kislov, MD, PhD, Yaroslavl Regional
Clinical Cancer Hospital, Yaroslavl, Russia

I. V. Kolyadina, MD, PhD, DSc,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

E. I. Kovalenko, MD, PhD, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I. A. Koroleva, MD, PhD, DSc, REAVIZ
Medical University, Samara, Russia

O. A. Malikhova, MD, PhD, DSc,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

S. E. Malygin, MD, PhD, Pirogov Russian
National Research Medical University,
Moscow, Russia

S. N. Minakov, MD, PhD, Research Institute
of Health Care and Medical Management
of the Department of Health of Moscow,
Moscow, Russia

T. V. Mitin, MD, PhD, Oregon Health and
science University, Portland, Oregon, USA

F. V. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Saint
Petersburg Clinical Applied Research
Center for Specialized Types of Medical
Care (Oncology), St. Petersburg, Russia

V. M. Nechushkina, MD, PhD, DSc, Prof.,
National Medical Research Center for
Obstetrics, Gynecology and Perinatology
named after Academician V. I. Kulakov,
Moscow, Russia

M. P. Nikulin, MD, PhD, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I. A. Pokataev, MD, PhD, DSc, City Clinical
Oncological Hospital #1, Moscow,
Russia A. E. Protasova, MD, PhD, DSc,
Prof., Saint Petersburg State University,
St. Petersburg, Russia

A. E. Protasova, MD, PhD, DSc, Prof.,
Saint Petersburg State University, St.
Petersburg, Russia

I. S. Romanov, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

I. V. Rykov, MD, PhD, MD, PhD,
St. Petersburg hospital of the Russian
Academy of Sciences, St. Petersburg,
Russia

I. V. Samoylenko, MD, PhD, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

M. B. Stenina, MD, PhD, DSc, N. N. Blokhin
Russian Cancer Research Center, Moscow,
Russia

M. Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc,
N. N. Blokhin Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

S. V. Khokhlova, MD, PhD, DSc, National
Medical Research Center for Obstetrics,
Gynecology and Perinatology named after
Academician V. I. Kulakov, Moscow, Russia

K. V. Shishin, MD, PhD, DSc, Moscow
Clinical Scientific Center, Moscow, Russia

International Scientific and
Practical Journal of Oncology

The journal is included in the list
of publications recommended by
Higher Attestation Commission
(2015). Founded in August, 2010

The official organ
of the Russian Society
of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER
Russian Society
of Clinical Oncology

EDITOR-IN-CHIEF

D. A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,
Central Clinical Hospital, Moscow,
Russia

Address for correspondence:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 02 37

E-mail: journal@russco.org
www.malignanttumours.org

The journal is registered by the
Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications

CERTIFICATE PI NUMBER FS77-77419
from 10.12.2019

Distributed free of charge among
members of the Russian Society of
Clinical Oncology

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

The journal is published four times
a year

Format 60x84 / 8
Circulation 4500 copies

© RUSSCO, 2021
Please refer to the journal when
quoting



СОДЕРЖАНИЕ

Собственные исследования

- 5 БРАХИТЕРАПИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ 13 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ
А.А. Яровой, В.А. Яровая, Е.С. Котова, Т.Л. Ушакова, Голанов А.В., А.М. Чочаева, Д.П. Володин, В.Г. Поляков
- 13 КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ПНЕВМОАСТРОГРАФИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТИПОВ
РАКА ЖЕЛУДКА ПО КЛАССИФИКАЦИИ LAUREN
И.Д. Амелина, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, А.С. Артемьева, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов
- 27 РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЕСЕМИНОМНЫМИ
ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА С НЕПОЛНЫМ РАДИОЛОГИЧЕСКИМ И СЕРОЛОГИЧЕСКИМ ОТВЕТом
НА ХИМИОТЕРАПИЮ
**В.Б. Матвеев, М.И. Волкова, Г.А. Аракелян, И.А. Файнштейн, Ю.С. Сергеев, М.Ю. Федянин, А.А. Румянцев,
А.А. Трякин, А.С. Тюляндин**

Вопросы онкохирургии

- 38 ОСОБЕННОСТИ ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ BRCA1/2 У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ
РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ОНКОЛОГОВ РОССИИ)
М.А. Фролова, М.Б. Стенина
- 45 ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ
ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ
Яргунин С.А., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф.

CONTENTS

Own Research

- 5 BRACHYTHERAPY FOR RETINOBLASTOMA: A 13-YEAR EXPERIENCE
A.A. Yarovoy, V.A. Yarovaya, E.S. Kotova, T.L. Ushakova, A.V. Golanov, A.M. Chochaeva, D.P. Volodin, V.G. Polyakov
- 13 COMPUTED TOMOGRAPHIC PNEUMOGASTROGRAPHY IN DETERMINING THE TYPES OF GASTRIC CANCER ACCORDING TO THE LAUREN CLASSIFICATION
Amelina I.D., Nesterov D.V., Shevkunov L.N., Karachun A.M., Artemieva A.S., Bagnenko S.S., Trofimov S.L.
- 27 RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SEMINOMATOUS GERM CELL TESTICULAR TUMORS AND INCOMPLETE RADIOLOGICAL AND SEROLOGICAL RESPONSE TO CHEMOTHERAPY: RESULTS
V.B. Matveev, M.I. Volkova, G.A. Arakelyan, I.A. Feinstein, Yu.S. Sergeev, M.Yu. Fedyanin, A.A. Rumyantsev, A.A. Tryakin, S.A. Tyulyandin

Oncosurgery Issues

- 38 PECULIARITIES OF BRCA1/2 TESTING IN PATIENTS WITH ADVANCED HER2-NEGATIVE BREAST CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION (RESULTS OF A SURVEY OF RUSSIAN ONCOLOGISTS)
M.A. Frolova, M.B. Stenina
- 45 POSTOPERATIVE ASSESSMENT OF MALIGNANT MELANOMA AGGRESSIVENESS FOR FURTHER TREATMENT PERSONALIZATION
S.A. Yargunin, Ya. N. Shoikhet, A.F. Lazarev

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12

Цитирование: Яровой А.А., Яровая В.А., Котова Е.С., Ушакова Т.Л., Голанов А.В., Чочаева А.М., Володин Д.П., Поляков В.Г. Брахитерапия ретинобластомы: результаты 13 лет применения. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (2) : 5–12

БРАХИТЕРАПИЯ РЕТИНОБЛАСТОМЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ 13 ЛЕТ ПРИМЕНЕНИЯ

А.А. Яровой¹, В.А. Яровая¹, Е.С. Котова¹, Т.Л. Ушакова^{2,3}, Голанов А.В.⁴, А.М. Чочаева¹, Д.П. Володин¹, В. Г. Поляков^{2,3}

¹ ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме:

Брахитерапия (БТ) — метод контактного облучения опухоли радиоактивными пластинками, предложенный Moore P. и Stallard H. в 1929 году. Несмотря на более чем полувековую историю применения метода в офтальмоонкологии, представленные в литературе исследования, посвященные БТ с Ru^{106} при ретинобластоме (РБ), немногочисленны, а БТ со Sr^{90} не найдены.

Цель работы. Представить собственный опыт БТ ретинобластомы с рутениевыми и стронциевыми офтальмоаппликаторами.

Материалы и методы. В период с 2007 по 2020 годы БТ в качестве локального метода лечения РБ проведена 120 пациентам (137 глаз — 194 очага РБ). Возраст пациентов на момент лечения варьировал от 4 до 109 месяцев (в среднем — 26 мес.). Монофокальное поражение наблюдалось в 32% случаев (44 глаза), мультифокальное — в 68% случаев (93 глаза). БТ проводилась на единственном глазу в 36 случаях (30%). С использованием рутениевых офтальмоаппликаторов (ОА) пролечено 79 пациентов (87 глаз), стронциевых ОА — 25 пациентов (26 глаз), 16 пациентов (24 глаза) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА.

Результаты. Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 62% случаев (120 очагов), частичная регрессия опухоли наблюдалась в 31% случаев (60 очагов). В 6% случаев (12 очагов) наблюдался продолженный рост опухоли, в 1% случаев (2 очага) наблюдался рецидив опухоли в сроки от 4–6 месяцев после БТ. Локальный контроль над опухолью был достигнут в 93% случаев. Единственные глаза были сохранены в 92% случаев. Осложнения различной степени выраженности после БТ наблюдались в 38% случаев (46 пациентов — 49 глаз) при среднем сроке наблюдения 55 месяцев (от 3 до 157 мес.). В 92% случаев (42 пациента — 45 глаз) осложнения были ассоциированы с использованием рутениевых ОА и лишь в 8% случаев (4 пациента — 4 глаза) со стронциевыми. Были определены факторы риска развития радиоиндуцированных осложнений: размеры очага (высота более 2,5 мм ($P=0,0005$), протяженность более 7,3 мм ($P<0,0001$), склеральная доза более 626 Гр ($P=0,0002$) и центральная локализация опухоли ($P<0,0001$).

Выводы. Брахитерапия с рутением-106 и стронцием-90 является высокоэффективным методом лечения РБ.

Ключевые слова: ретинобластома, брахитерапия, рутений-106, стронций-90.

ВВЕДЕНИЕ

Ретинобластома (РБ) — злокачественная опухоль сетчатки, является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у детей и составляет около 3% всех педиатрических злокачественных новообразований [1]. Несмотря на высокие показатели выживаемости пациентов с РБ в развитых странах, достигнувшие за последние

50 лет почти 100%, сохранение глаза по-прежнему остается трудной задачей и требует применения комбинации химиотерапевтических и локальных методов лечения, в том числе дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [2].

В настоящее время одну из ключевых ролей в схеме комбинированного органосохраняющего лечения РБ играет брахитерапия (БТ) — метод контактного облучения опухоли [3].

Собственные исследования

Идея контактного облучения была впервые предложена Moore P. и Stallard H. в 1929 году [4]. БТ стала применяться как альтернатива ДЛТ, которая на протяжении практически полувека являлась основным методом органосохраняющего лечения РБ. Причиной отказа от широкого применения ДЛТ стало увеличение риска развития вторичных радиоиндуцированных опухолей в зоне облучения, а также постлучевой деформации орбиты [5,6].

За всю историю применения БТ в лечении РБ использовались офтальмоаппликаторы (ОА) с изотопами Co^{60} , Ir^{192} , Pd^{103} , I^{125} , Ru^{106} и Sr^{90} . По данным литературы, в настоящее время изотопы I^{125} и Pd^{103} используются в офтальмоонкологических центрах США и Канады, I^{125} и Ru^{106} — в странах Европы, исключительно Ru^{106} — в Японии, Ru^{106} и Sr^{90} — на территории России [7].

Несмотря на более, чем полувековую историю применения БТ в офтальмоонкологии, представленные в литературе исследования, посвященные БТ с Ru^{106} при РБ немногочисленны, а БТ со Sr^{90} не найдены вовсе. При этом в публикуемых исследованиях существует значительный разброс данных, касающихся эффективности метода, оптимальных параметров доз облучения, факторов риска, влияющих на развитие поздних лучевых осложнений.

Цель работы: представить собственный опыт брахитерапии ретинобластомы с рутениевыми и стронциевыми офтальмоаппликаторами.

Материал и методы: в период с 2007 по 2020 гг. в ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» 120 пациентам (137 глаз — 194 очага РБ) проведена БТ в качестве локального метода лечения РБ. Из них — 56 больных — девочки (47%), 64 — мальчики (53%). Возраст пациентов на момент лечения составил от 4 до 109 месяцев (в среднем 26 мес.). Монокулярная РБ наблюдалась у 30 пациентов, бинокулярная у 90 пациентов, из них метакронное поражение парного глаза было отмечено у 5 больных. Монофокальное поражение наблюдалось в 32% случаев (44 глаза), мультифокальное — в 68% случаев (93 глаза). БТ проводилась на единственном глазу в 36 случаях (30%).

Распределение по стадиям и группам согласно классификации TNM [8] и ABC-классификации РБ [9] было следующим: T1a стадия (группа А) — 24 глаза (18%); T1b (группа В) — 47 (34%); T2a (группа С) — 26 (19%); T2b (группа D) — 40 (29%).

В 83% случаев (у 100 пациентов) БТ предшествовало комбинированное системное и локальное лечение — селективная интраартериальная и интравитреальная химиотерапия. Исключительно локальная ХТ предшествовала проведению БТ в 9,5% случаев (11 пациентов) и лишь в 7,5% случаях (9 пациентов) БТ использовалась в качестве самостоятельного метода лечения. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) была проведена до БТ в 6% случаев (7 пациентов — 7 глаз).

Необходимость в проведении БТ была вызвана наличием остаточных опухолевых очагов после завершения химиотерапевтического лечения в 42% случаев (80 очагов),

продолженным ростом опухоли после неэффективности других локальных методов лечения — транспупиллярной термотерапии (ТТТ) и криодеструкции (КД) в 30% случаев (59 очагов), рецидивом опухоли в ранее интактной зоне сетчатки в 23% случаев (45 очагов), рецидивом опухоли на рубцах в 5% случаях (10 очагов).

Для проведения БТ применяли ОА, содержащие изотопы $\text{Ru}^{106} + \text{Rh}^{106}$ (производства ГНЦ РФ ФЭИ, г. Обнинск, Россия, и Eckert & Ziegler BEBIG, Германия) и $\text{Sr}^{90} + \text{Y}^{90}$ (производства ГНЦ ИБФ, г. Москва, Россия). Размер и тип ОА подбирались индивидуально в каждом конкретном случае.

Операция подшивания ОА пациентам проводилась под общей анестезией. Для точного определения положения ОА относительно опухоли был разработан способ, заключающийся в определении центра проекции очага под контролем обратной офтальмоскопии изогнутым по форме глазного яблока световодом путем трансклеральной диафаноскопии. Торцом световода проводилась склерокомпрессия в области найденного ранее центра проекции очага в течение 15 секунд до появления точки склерального вдавления. Не позднее 60 секунд проводилась маркировка красителем точки склерального вдавления. После чего ОА фиксировался к склере в зоне маркировки (патент РФ № 2734 137 от 13.10.2020). Удаление ОА осуществлялось по истечении рассчитанного заранее времени экспозиции.

С использованием рутениевых ОА пролечено 79 пациентов (87 глаз), стронциевых ОА — 25 пациентов (26 глаз), 16 пациентов (24 глаза) пролечено с использованием как рутениевых, так и стронциевых ОА. У 42 пациентов (48 глаз) с мультифокальной формой РБ использовались различные варианты проведения БТ (рис. 1). Облучение с нескольких полей проводилось 36 пациентам (40 глаз): с двух полей — 31 глаз, с трех полей — 7 глаз, с четырех полей — 1 глаз, с пяти полей — 1 глаз. БТ с одновременной фиксацией двух ОА в разных отделах была проведена 6 пациентам (6 глаз), БТ с последовательным перемещением ОА в смежную или контралатеральную зону — 12 больным (12

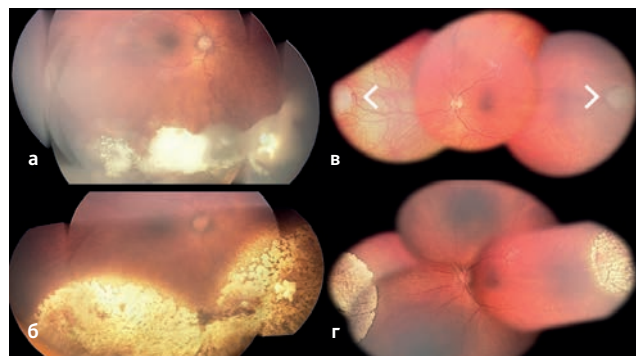


Рисунок 1. а — панорама глазного дна до проведения БТ; б — полная регрессия опухолевых очагов после БТ с перемещением рутениевого ОА; в — расположение опухолевых очагов до БТ; г — полная регрессия опухолей после БТ с одновременным подшиванием стронциевых ОА.

Собственные исследования

глаз); БТ с одномоментным облучением нескольких крупных очагов проведена 14 пациентам (15 глаз), БТ с одномоментным облучением множественных очагов малого размера в количестве от 5 до 10—3 пациентам (3 глаза). Параметры очагов, средние апикальные и склеральные дозы представлены в табл. 1. Локализация и распределение очагов по квадрантам глазного дна представлены в табл. 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффект после БТ оценивался согласно общепринятой классификации типов регрессии РБ [10]. Клинически полная регрессия опухоли была достигнута в 62% случаев (120 очагов), что соответствует I типу (17 очагов) и IV типу (103 очага) регрессии. Средний срок наступления регрессии составил 5 месяцев (от 1 до 19 мес.).

Частичная регрессия опухоли наблюдалась в 31% случаев (60 очагов), из них в 18% (35 очагов) потребовалось повторное проведение БТ (7 очагов), проведение ТТТ (25 очагов) и КД (3 очага). В результате удалось достичь клинически полной регрессии в 11% случаев (I тип — 4 очага, IV тип — 18 очагов) и стабилизации опухоли в 7% случаев (II тип — 3 очага, III тип — 10 очагов).

Продолженный рост опухоли был зарегистрирован в 6% случаев (12 очагов), что потребовало повторного проведения БТ (5 очагов), проведения БТ совместно с ТТТ и КД (2 очага), удаления глазного яблока в связи с прогрессией опухоли (4 глаза — 5 очагов).

В 1% случаев (2 очага) наблюдался рецидив опухоли в сроки от 4 до 6 месяцев после БТ, что потребовало проведения дополнительного сеанса ТТТ в одном случае и стереотаксической радиохирургии на установке «Гамма-нож» во втором случае.

Таким образом, локальный контроль над опухолью после проведения БТ был достигнут в 93% случаев. Единственные глаза были сохранены в 92% случаев (33 из 36 пациентов). Сохранить глаза в случае многопольного облучения удалось в 81%, 9 из 40 глаз были удалены по причине прогрессии опухоли (5 глаз) и развития осложнений с невозможностью визуального контроля глазного дна (4 глаза). Средний срок наблюдения составил 55 месяцев (от 3 до 157 мес.).

Радиоиндуцированные осложнения различной степени выраженности наблюдались в 38% случаев (46 пациентов — 49 глаз), среди них: непролиферативная ретинопатия — в 14% (19 глаз); пролиферативная ретинопатия — в 3% (4 глаза); оптическая нейропатия (папиллопатия) — в 25% (34 глаза); экссудативная отслойка сетчатки — в 7% (10 глаз); частичный гемофтальм — в 17% (23 глаза) и тотальный гемофтальм — в 2% (3 глаза), лучевая катаракта — в 8% (11 глаз), вторичная глаукома — в 1% (1 глаз). Средний срок возникновения радиоиндуцированных осложнений после окончания лечения составил 5 месяцев (от 3 до 15 мес.). Осложнения, связанные с технологией подшивания ОА, не зарегистрированы.

Таблица 1

Вид ОА	Высота очага, мм	Протяженность, мм	Ср. апикальная доза, Гр	Склеральная доза, Гр
Ru ¹⁰⁶ +Rh ¹⁰⁶	2,9 (0,8–7,5)	6,5 (2,0–12,3)	89 (44–137)	330 (114–1000)
Sr ⁹⁰ +Y ⁹⁰	1,9 (0,7–3,0)	4,8 (2,5–8,9)	172 (126–236)	680 (288–1123)

Таблица 2

Локализация очагов	Количество очагов	Распределение по отделам	Количество очагов
Центральный отдел	72 (37%)	Верхний	60 (31%)
Средняя периферия	53 (27%)	Наружный	45 (23%)
Крайняя периферия	69 (36%)	Внутренний	12 (6%)
Всего	194 (100%)	Нижний	77 (40%)

В большинстве случаев осложнения были купированы посредством консервативной терапии (24 глаза) и ретробульбарной инфузионной терапии (12 глаз), описанной ранее [11]. В 2 случаях ввиду развития тотального гемофтальма, в 1 на единственном глазу, была проведена витрэктомия с одновременной ирригацией мелфалана по описанной методике [12,13]. У 2 пациентов в исходе развития осложнений сформировалась субатрофия глазного яблока, в связи с чем была проведена энуклеация.

Энуклеация глаза по поводу геморрагических осложнений и невозможности визуального контроля глазного дна была проведена у 3 пациентов. У 6 пациентов поводом для энуклеации стала прогрессия опухоли на фоне неполного ответа на проводимое лечение и развития осложнений после БТ. В общей сложности энуклеация была проведена в 11% случаев (15 глаз).

В 92% случаев (42 пациента — 45 глаз) осложнения были ассоциированы с использованием рутениевых ОА и лишь в 8% случаев (4 пациента — 4 глаза) со стронциевыми. Для выявления факторов риска, играющих ведущую роль в развитии осложнений при БТ с Ru¹⁰⁶, была проведена статистическая обработка данных, включающая ROC-анализ, анализ методом Каплана–Мейера и метод пропорциональной регрессии рисков Кокса, с использованием программы MedCalc.

При проведении многофакторного анализа были проанализированы следующие признаки: пол и возраст пациентов, форма РБ (мультифокальная/монофокальная), параметры очага (высота, протяженность, наличие витреальных опухолевых отсеков, центральная локализация — вблизи макулярной зоны и диска зрительного нерва), параметры облучения (апикальная, склеральная доза), а также предшествующая ДЛТ.

Собственные исследования

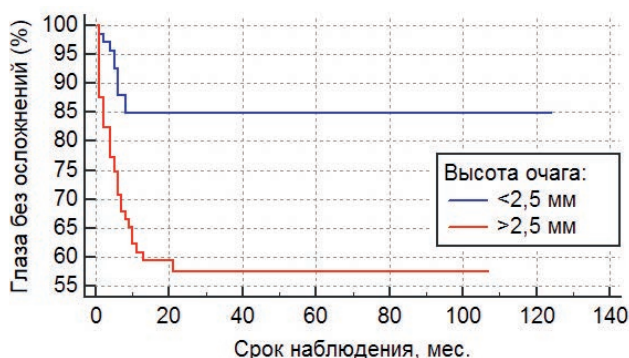


Рисунок 2. Связь высоты очага с риском развития постлучевых осложнений ($P = 0,0005$).



Рисунок 3. Связь протяженности очага с риском развития постлучевых осложнений ($P < 0,0001$).

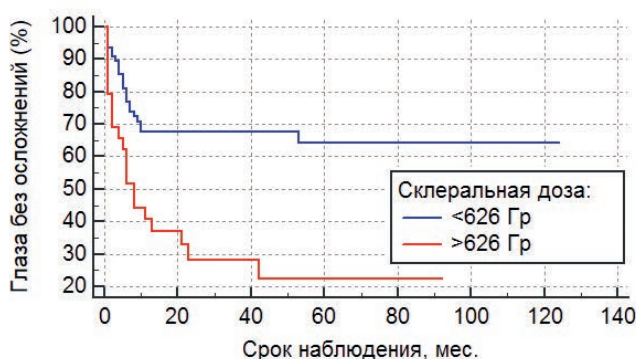


Рисунок 4. Связь склеральной дозы с риском развития постлучевых осложнений ($P = 0,0002$).

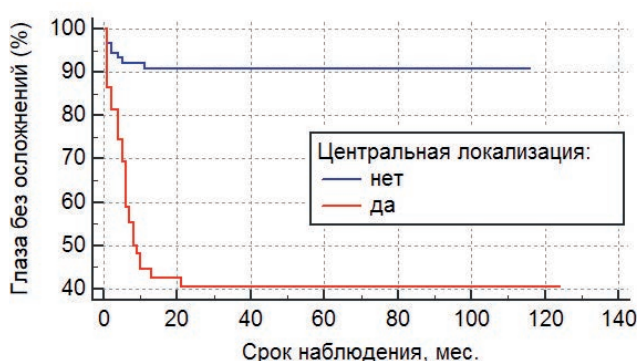


Рисунок 5. Связь центральной локализации очага с риском развития постлучевых осложнений ($P < 0,0001$).

С использованием ROC-анализа были найдены ключевые параметры для следующих признаков: высота $> 2,5$ мм ($AUC = 0,648$; $P = 0,004$), протяженность очага $> 7,3$ мм ($AUC = 0,697$; $P < 0,001$) и склеральная доза > 626 Гр ($AUC = 0,683$; $P = 0,001$).

При анализе факторов риска методом Каплана–Мейера было показано, что высота очага более 2,5 мм ($P = 0,0005$), протяженность более 7,3 мм ($P < 0,0001$), склеральная доза более 626 Гр ($P = 0,0002$), а также центральная локализация опухоли ($P < 0,0001$) с высокой степенью достоверности влияют на развитие радиоиндуцированных осложнений (рис. 2, 3, 4, 5), в то время как пол ($P = 0,3$), возраст ($P = 0,5$), форма РБ ($P = 0,5$), витреальные опухолевые отсевы ($P = 0,5$), апикальная доза облучения ($P = 0,3$) и предшествующая ДЛТ ($P = 0,9$) не играют существенной роли в их возникновении. Методом пропорциональной регрессии рисков Кокса среди всех вышеперечисленных факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений были выделены наиболее значимые: склеральная доза более 626 Гр ($P = 0,0081$) и центральная локализация опухолевого очага ($P = 0,0028$) (табл. 3).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время БТ используется в качестве дополнительного метода лечения РБ — после предшествующей ХТ с целью консолидации опухоли [14,15], либо при рецидиве или неполной регрессии опухоли при неэффективности локальных методов лечения данной патологии (например, КД или ТТТ) [16]. Однако в случае монофокального поражения БТ может успешно применяться в качестве первичного метода лечения РБ. В исследовании С. Shields с соавторами БТ в качестве первичного метода лечения РБ применялась у 31 пациента (30%), а при неэффективности предыдущих методов лечения — у 72 пациентов (70%), при этом полной клинической регрессии опухоли удалось достичь в 84% и 89% случаев, соответственно [17]. В нашем исследовании БТ в качестве первичного метода лечения использовалась лишь у 9 пациентов (7,5%), в качестве дополнительного метода лечения у 111 пациентов (92,5%), при этом локальный контроль над опухолью был достигнут в 93% случаев.

Количество исследований в литературе, посвященных проблеме БТ РБ с изотопом рутения (Ru^{106}) невелико, а с изотопом стронция (Sr^{90}) отсутствуют, что, возможно обусловлено активным применением ОА с изотопом йода (I^{125}) на территории других государств [7]. Тем не менее, рутений и стронций как источники бета-излучения обладают рядом преимуществ перед изотопом йода: более быстрое падение поглощенной дозы облучения в тканях приводит к меньшему повреждению окружающих структур глаза и в результате уменьшает частоту возникновения радиоиндуцированных осложнений, а более длительный период полураспада (для рутения — около 1 года, для стронция — около 28 лет) объясняет экономическую выгоду [18–20].

Таблица 3. Многофакторный регрессионный анализ рисков развития постлучевых осложнений

	b	Стд. ошибка	Вальд	P	Exp (b)	95% дов. интервал для Exp (b)
Высота > 2,5 мм	0,5461	0,4252	1,6494	0,1990	1,7266	0,7503 до 3,9733
Протяженность > 7,3 мм	0,2908	0,4350	0,4469	0,5038	1,3375	0,5702 до 3,1373
Склеральная доза > 626 Гр	1,2831	0,4846	7,0099	0,0081	3,6076	1,3955 до 9,3267
Центральная локализация	1,2390	0,4150	8,9126	0,0028	3,4521	1,5304 до 7,7866

Примечание: P модели < 0,0001

В имеющихся зарубежных публикациях средние апикулярные и склеральные дозы для Ru^{106} находились в диапазоне 47,4–138 Гр и 153–419 Гр, соответственно [20–23]. Следует отметить, что в работах А.О. Schueler при средних апикулярных дозах 88–138 Гр эффективность БТ с Ru^{106} составляла 94–100%, а процент рецидивов РБ — 6,3% [21,22]. В отличие от этих данных, низкая эффективность БТ РБ с рутениевыми ОА (33,7–59%), высокий процент рецидивов (26,9%) и проведенных энуклеаций (46,7%) регистрировался в работах Н. Abouzeid и Н. Murakami, что, возможно, было обусловлено снижением средней апикулярной и склеральной дозы до 47,4–51,7 Гр и 153–162,3 Гр, соответственно [20,23]. В нашем исследовании средние апикулярная и склеральная дозы составили 89 Гр и 330 Гр, при этом эффективность БТ составила 93%, а процент рецидивов — 7%, что сопоставимо с данными А.О. Schueler.

По данным литературы после проведения БТ РБ с Ru^{106} наиболее часто наблюдались следующие осложнения: гемофтальм различной степени выраженности (15–45%), непролиферативная ретинопатия (19–20,7%), пролиферативная ретинопатия (2,4–6,7%), экссудативная отслойка сетчатки (2–17,1%), оптическая нейропатия (10,7–11%), заднекапсулярная катаракта (3–25,6%), рубцово-радиальная (2,2%) [20,22–25].

Полученные данные в исследовании, проведенном в отделе офтальмоонкологии и радиологии, коррелируют с данными литературных источников. Однако в нашем исследовании была зарегистрирована более высокая частота оптической нейропатии (25%), что, скорее всего, можно объяснить значительным числом опухолей с центральной локализацией как одного из ведущего факторов риска развития радиоиндуцированных осложнений (рис. 5).

По полученным нами данным, на развитие постлучевых осложнений с высокой степенью достоверности помимо центральной локализации опухоли оказывают влияние следующие факторы: высота опухоли более 2,5 мм, протяженность более 7,3 мм, а также склеральная доза более

626 Гр, поглощенная тканями суммарно в случае повторной БТ или однократно. К похожим выводам в своих работах пришли А.О. Schueler, Н. Murakami и С.В. Саакян, говоря о важной роли в развитии радиоиндуцированных осложнений предшествующей ДЛТ либо повторной БТ в результате увеличения суммарной дозы облучения, а также увеличения склеральной дозы облучения более 1000 Гр [22,23,25].

Следует отметить, что БТ с рутением-106 и стронцием-90 является высокоэффективным методом локального лечения РБ. По данным большинства источников литературы, эффективность БТ находится в диапазоне 87–94%, что сопоставимо по эффективности с БТ с изотопом йода-125 (83–96%) [26]. Однако в сравнении с гамма-излучением изотопа йода-125, обладающего большей энергией и проникающей способностью, процент осложнений после применения ОА с изотопами рутения-106 и стронция-90 (бета-излучение) ниже и составляет, по данным нашего исследования, 38%, при этом в 92% случаев осложнения были зарегистрированы у больных после использования ОА с Ru^{106} .

ВЫВОДЫ

БТ занимает важное место в многокомпонентном органосохраняющем лечении РБ. Данный метод продемонстрировал высокую эффективность (93%) в лечении очагов различных размеров и локализации и может успешно применяться не только в случае рецидивных и резистентных форм РБ, но и в качестве первичного метода лечения.

Факторами риска развития радиоиндуцированных осложнений при БТ являются размеры очага (высота более 2,5 мм и протяженность более 7,3 мм), центральная локализация и склеральная доза более 626 Гр. Стоит отметить, что выявленные в анализе факторы риска ассоциированы с применением изотопа рутения, в то время как изотоп стронция сопровождается развитием минимального числа интраокулярных осложнений.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Андрей А. Яровой, д. м. н., заведующий отделом офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Собственные исследования

Вера А. Яровая, врач-офтальмолог отдела офтальмоонкологии и радиологии, ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: verandreevna@gmail.com

Елена С. Котова, врач-аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: elenkotenko@gmail.com

Татьяна Л. Ушакова, д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения хирургического №1 НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, профессор кафедры детской онкологии, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: ushtat07@mail.ru

Андрей В. Голанов, член-корр. РАН, д. м. н., профессор, заведующий отделением радиохирургии и радиотерапии с дневным стационаром ФГБУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, ОАО «Деловой центр нейрохирургии», Москва, Россия, e-mail: golanov@nsi.ru

Амина М. Чочаева, врач-аспирант ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: amina_1609@mail.ru

Денис П. Володин, врач-ординатор ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru

Владимир Г. Поляков, д. м. н., профессор, академик РАН, заведующий отделением хирургическим №1, советник директора НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, заведующий кафедрой детской онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России Москва, Россия, e-mail: vgp-04@mail.ru

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-5-12

For citation: Yarovoy A. A., Yarovaya V. A., Kotova E. S., Ushakova T. L., Golanov A. V., Chochayeva A. M., Volodin D. P., Polyakov V. G. Brachytherapy for retinoblastoma: a 13 year experience. Malignant Tumors. 2021 ; 11 (2) : 5–12 (In Russ.)

BRACHYTHERAPY FOR RETINOBLASTOMA: A 13-YEAR EXPERIENCE

A. A. Yarovoy¹, V. A. Yarovaya¹, E. S. Kotova¹, T. L. Ushakova^{2, 3}, A. V. Golanov⁴, A. M. Chochayeva¹, D. P. Volodin¹, V. G. Polyakov^{2, 3}

¹ S. N. Fedorov Ophthalmic Microsurgery, Moscow, Russia

² N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

⁴ The N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Abstract:

Brachytherapy (BT) is a method of radiation therapy with radioactive source contacting the tumor. It was proposed by P. Moore and H. Stallard in 1929. Despite those 50 years of experience with the use of BT in ophthalmic oncology, there are only a few studies on the use of Ru-106 BT for retinoblastoma (RB), and no publications on the use of Sr-90 BT have been found.

Purpose. To present our own experience with the use of ruthenium and strontium ophthalmic applicators for BT in retinoblastoma.

Materials and methods. 120 patients (137 eyes and 194 RB foci) received BT as a local treatment in the period from 2007 to 2020. At the time of treatment the age of the patients varied from 4 to 109 months (mean age 26 months). In 32 % of cases (44 eyes) there were monofocal lesions, and in 68 % of cases (93 eyes) — multifocal. In 36 cases (30 %) BT was performed in the single eye. 79 patients (87 eyes) were treated with the use of ruthenium ophthalmic applicators (OAs), 25 patients (26 eyes) — with the use of strontium OAs, and for the treatment of 16 patients (24 eyes) both ruthenium and strontium OAs were used.

Results. Clinically complete tumor regression was achieved in 62 % of cases (120 foci), partial tumor regression — in 31 % of cases (60 foci). In 6 % of cases (12 foci) continuous tumor growth was observed, and tumor recurrence occurred in 1 % of cases (2 foci) within 4 to 6 months after BT. Local tumor control was achieved in 93 % of cases.

The single eyes were preserved in 92 % of cases. BT complications of different intensity were reported in 38 % of cases (46 patients — 49 eyes) with the mean follow-up duration of 55 months (3 to 157 months). In 92 % of cases (42 patients — 45 eyes) complications were associated with the use of ruthenium OAs, and only in 8 % of cases (4 patients — 4 eyes) — with the use of strontium OAs. Risk factors for radiation-induced complications were identified: focus size (height more than 2.5 mm [$P = 0.0005$], extension more than 7.3 mm [$P < 0.0001$]), sclera dose more than 626 Gr ($P = 0.0002$), and the central localization of the tumor ($P < 0.0001$).

Conclusions. Ruthenium-106 and strontium-90 brachytherapy is a highly effective treatment modality for the management of RB.

Keywords: retinoblastoma, brachytherapy, ruthenium-106, strontium-90.

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Andrey A. Yarovoy, MD, PhD, DSc, Head of the Ophthalmic Oncology and Radiology Department, S. N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia, e-mail: yarovoyaa@yandex.ru

Vera A. Yarovaya, Ophthalmologist, Ophthalmic Oncology and Radiology Department, S. N. Fedorov Ophthalmic Microsurgery, Moscow, Russia, e-mail: verandreevna@gmail.com

Elena S. Kotova, postgraduate student, S. N. Fedorov Eye Microsurgery, Moscow, Russia, e-mail: elenkotenko@gmail.com

Tatiana L. Ushakova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Surgical Department No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Professor of the Pediatric Oncology Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: ushtat07@mail.ru

Andrey V. Golanov, MD, PhD, DSc, corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of Radiosurgery and Radiotherapy Department with a day hospital at the N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery of the Russian Academy of Medical Sciences, the Business Center of Neurosurgery, Moscow, e-mail: golanov@nsi.ru

Amina M. Chochaeva, postgraduate student, S. N. Fedorov Ophthalmic Microsurgery, Moscow, Russia, e-mail: amina_1609@mail.ru

Denis P. Volodin, resident, S. N. Fedorov Ophthalmic Microsurgery, Moscow, Russia, e-mail: volodin.den2016@yandex.ru

Vladimir G. Polyakov, MD, PhD, DSc, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Head of the Surgical Department No. 1, Adviser to the Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Head of the Pediatric Oncology Department, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia, e-mail: vgp-04@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rao R., Honavar S. G. Retinoblastoma// Indian J. Pediatr. 2017. Vol. 84, № 12. P. 937–944.
2. Fabian I. D., Abdallah E., Abdullahi S. U., Abdulqader R. A., Boubacar S. A., Ademola – Popoola D. S. et al. Global Retinoblastoma Presentation and Analysis by National Income Level// JAMA Oncol. 2020. Vol. 6, № 5. P. 685.
3. Яровой А. А., Кривовяз О. С., Горовцова О. В., Ушакова Т. Л., Поляков В. Г. Роль локальных методов в системе органосохраняющего лечения интраокулярной ретинобластомы// Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2015. Т. 26, № 2. С. 15–22. [Yarovoy A. A., Krivoviyaz O. S., Gorovtsova O. V., Ushakova T. L., Polyakov V. G. The role of local methods in the organ-preserving treatment of intraocular retinoblastoma// Vestnik RONC im. N. N. Blokhina RAMN. 2015. T. 26, № 2. S. 15–22. (In Russ.)].
4. Moore R. F., Stallard H. B., Milner J. G. Retinal gliomata treated by radon seeds. // Br. J. Ophthalmol. 1931. Vol. 15, № 12. P. 673–696.
5. Kleinerman R. A., Tucker M. A., Tarone R. E., Abramson D. H., Seddon J. M., Stovall M. et al. Risk of New Cancers After Radiotherapy in Long-Term Survivors of Retinoblastoma: An Extended Follow-Up// J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23, № 10. P. 2272–2279.
6. Kim J.-Y., Park Y. Treatment of Retinoblastoma: The Role of External Beam Radiotherapy// Yonsei Med. J. 2015. Vol. 56, № 6. P. 1478.
7. Simpson E. R., Gallie B., Laperriere N., Beiki – Ardakani A., Kivelä T., Raivio V. et al. The American Brachytherapy Society consensus guidelines for plaque brachytherapy of uveal melanoma and retinoblastoma// Brachytherapy. 2014. Vol. 13, № 1. P. 1–14.
8. TNM8: The updated TNM classification for retinoblastoma. // Community eye Heal. 2018. Vol. 31, № 101. P. 34.
9. Linn Murphree A. Intraocular Retinoblastoma: the Case for a New Group Classification// Ophthalmol. Clin. North Am. 2005. Vol. 18, № 1. P. 41–53.

Собственные исследования

10. Dunphy E. B. The story of retinoblastoma. // Trans. Am. Acad. Ophthalmol. Otolaryngol. 1964. Vol. 68. P. 249–264.
11. Яровой А. А., Клеянкина С. С., Зубарева С. А., Ушакова Т. Л., Яровая В. А., Котельникова А. В., Котова Е. С. Ретробульбарная инфузионная терапия интраокулярных осложнений локального лечения ретинобластомы. Российская детская офтальмология. 2020. № 2. С. 26–30. [Yarovoy A. A., Kleyankina S. S., Zubareva S. A., Ushakova T. L., Yarovaya V. A., Kotelnikova A. V., Kotova E. S. Retrobulbar Infusion Therapy of Intraocular Complications of Local Treatment of Retinoblastoma// Russ. Ophthalmol. Child. 2020. № 2. P. 26–30. (In Russ.)].
12. Yarovoy A. A., Ushakova T. L., Gorshkov I. M., Polyakov V. G., Golubeva O. V., Gorovtsova O. V. et al. Intraocular Surgery with Melphalan Irrigation for Vitreous Hemorrhage in an Only Eye with Retinoblastoma// Eur. J. Ophthalmol. 2016. Vol. 26, № 1. P. 17–19.
13. Яровой А. А., Горшков И. М., Ушакова Т. Л., Яровая В. А., Котова Е. С., Котельникова А. В. Хирургическое лечение гемофтальма с одновременной ирригацией мелфалана у пациентов с ретинобластомой. Российская детская офтальмология. 2020. № 2. С. 20–25. [Yarovoy A. A., Gorshkov I. M., Ushakova T. L., Yarovaya V. A., Kotova E. S., Kotelnikova A. V. Surgical Treatment with Simultaneous Melphalan Irrigation for Vitreous Haemorrhage in Patients with Retinoblastoma// Russ. Ophthalmol. Child. 2020. № 2. P. 20–25. (In Russ.)].
14. Chantada G. L., Fandiño A. C., Raslawski E. C., Manzitti J., de Dávila M. T., Casak S. J. et al. Experience with chemoreduction and focal therapy for intraocular retinoblastoma in a developing country// Pediatr. Blood Cancer. 2005. Vol. 44, № 5. P. 455–460.
15. Sohajda Z., Damjanovich J., Bárdi E., Szegedi I., Berta A., Kiss C. Combined Local Treatment and Chemotherapy in the Management of Bilateral Retinoblastomas in Hungary// J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2006. Vol. 28, № 6. P. 399–401.
16. Shields J. A., Shields C. L., De Potter P., Hernandez J. C., Brady L. W. Plaque Radiotherapy for Residual or Recurrent Retinoblastoma in 91 Cases// J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 1994. Vol. 31 (4). P. 242–5.
17. Shields C. L., Shields J. A., De Potter P., Minelli S., Hernandez C., Brady L. W. et al. Plaque Radiotherapy in the Management of Retinoblastoma. Use as a primary and secondary treatment// Ophthalmology. 1993. Vol. 100, № 2. P. 216–224.
18. Nag S., Quivey J. M., Earle J. D., Followill D., Fontanesi J., Finger P. T. The American Brachytherapy Society recommendations for brachytherapy of uveal melanomas// Int. J. Radiat. Oncol. 2003. Vol. 56, № 2. P. 544–555.
19. Scheffler A. C., Kim R. S. Recent advancements in the management of retinoblastoma and uveal melanoma// F1000Research. 2018. Vol. 7. P. 476.
20. Abouzeid H., Moeckli R., Gaillard M. C., Beck – Popovic M., Pica A., Zografos L. et al. ¹⁰⁶Ruthenium Brachytherapy for Retinoblastoma// Int. J. Radiat. Oncol. 2008. Vol. 71, № 3. P. 821–828.
21. Schueler A. O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Sauerwein W., Bornfeld N. Beta-Ray Brachytherapy of Retinoblastoma: Feasibility of a New Small-Sized Ruthenium-106 Plaque// Ophthalmic Res. 2006. Vol. 38, № 1. P. 8–12.
22. Schueler A. O., Flühs D., Anastassiou G., Jurklics C., Neuhäuser M., Schilling H. et al. β -Ray brachytherapy with ¹⁰⁶Ru plaques for retinoblastoma// Int. J. Radiat. Oncol. 2006. Vol. 65, № 4. P. 1212–1221.
23. Murakami N., Suzuki S., Ito Y., Yoshimura R., Inaba K., Kuroda Y. et al. ¹⁰⁶Ruthenium Plaque Therapy (RPT) for Retinoblastoma// Int. J. Radiat. Oncol. 2012. Vol. 84, № 1. P. 59–65.
24. Яровой А. А., Булгакова Е. С., Кривовяз О. С., Ушакова Т. Л., Поляков В. Г. Эффективность брахитерапии при ретинобластоме. Офтальмохирургия. 2016; (1):52–58. [Yarovoy A. A., Bulgakova E. S., Krivoviyaz O. S., Ushakova T. L., Polyakov V. G. The efficiency of plaque radiotherapy in the management of retinoblastoma. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2016; (1):52–58. (In Russ.)].
25. Саакян С. В., Вальский В. В. Эффективность брахитерапии в комплексном лечении ретинобластомы. Альманах клинической медицины. 2018;46 (2):132–136. [Saakyan S. V., Valskiy V. V. Effectiveness of brachytherapy in the combination treatment of retinoblastoma. Almanac of Clinical Medicine. 2018;46 (2):132–136. (In Russ.)].
26. Котова Е. С., Яровой А. А., Володин Д. П., Котельникова А. В. Брахитерапия ретинобластомы (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2021. Т. 8. № 1. С. 50–56. [Kotova E. S., Yarovoy A. A., Volodin D. P., Kotelnikova A. V. Retinoblastoma brachytherapy (literature review) // Russ. J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2021. Vol. 8. № 1. P. 50–56. (In Russ.)].

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-13-26

Цитирование: Амелина И.Д., Нестеров Д.В., Шевкунов Л.Н., Карачун А.М., Артемьева А.С., Багненко С.С. и соавт. Компьютерно-томографическая пневмоастрография в определении типов рака желудка по классификации Lauren. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (2) : 13–26

КОМПЬЮТЕРНО-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ПНЕВМОАСТРОГРАФИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТИПОВ РАКА ЖЕЛУДКА ПО КЛАССИФИКАЦИИ LAUREN

И.Д. Амелина, Д.В. Нестеров, Л.Н. Шевкунов, А.М. Карачун, А.С. Артемьева, С.С. Багненко, С.Л. Трофимов

ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Резюме:

Цель. Оценить возможности компьютерно-томографической пневмоастрографии в определении типов рака желудка по классификации Lauren на этапе клинического стадирования.

Материалы и методы. Данное одноцентровое ретроспективное исследование включает 202 больных раком желудка, получавших лечение в Национальном Медицинском Исследовательском Центре онкологии имени Н.Н. Петрова с 2015 по 2018 гг. Все пациенты были прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии. Всем пациентам на этапе клинического стадирования была проведена компьютерно-томографическая пневмоастрография. Пациентам, которым проводилась неоадьювантная химиотерапия, КТ выполнялась двукратно: перед химиотерапией и после, непосредственно перед операцией. Изучались количественные и качественные биомаркеры визуализации, проводилось измерение денситометрических показателей плотности опухоли желудка в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования в пяти разных точках. Для пациентов, получавших НАПХТ, все показатели плотности фиксировались двукратно — до начала терапевтического лечения и после, непосредственно перед операцией.

Результаты. Распределение типов рака желудка по классификации Lauren было следующим: у 59 (29,2%) был определен кишечный тип, 69 (34,2%) — диффузный, 16 (7,9%) — смешанный, 58 (28,7%) — неопределенный тип. На основе визуальных характеристик с учетом особенностей роста опухоли выделены 3 основных КТ-ПГГ типа РЖ: 1 — бугристый (68,3%), 2 — интрамуральный (57,3%) и 3 — смешанный (77,4%). КТ-ПГГ тип опухоли связан с типом по Lauren ($\chi^2=185,19$, $p < 0,001$). При бугристом КТ-ПГГ типе возможно предположить, что опухоль имеет кишечный или неопределенный тип по Lauren; чувствительность 0,58 (95% ДИ: 0,49–0,67), специфичность 0,1 (95% ДИ: 0,96–0,1). При интрамуральном КТ-ПГГ типе наиболее вероятен диффузный тип опухоли по Lauren; чувствительность 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,85), специфичность 0,96 (95% ДИ: 0,91–0,99). При смешанном КТ-ПГГ типе определение типа по Lauren затруднено. В определении смешанного типа опухоли по Lauren чувствительность и специфичность смешанного КТ-ПГГ типа опухоли составляет 0,94 (95% ДИ: 0,70–0,1) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,73) соответственно.

Заключение. Форма опухоли желудка, определяемая при КТ-ПГГ, имеет высокую диагностическую эффективность в определении типов РЖ по Lauren. Бугристый КТ-ПГГ тип является типичным для опухолей кишечного типа по Lauren, а интрамуральный КТ-ПГГ тип характерен для опухолей диффузного типа по Lauren. Опухоли неопределенного типа по Lauren имеют любой КТ-ПГГ тип и паттерн контрастирования. Для опухолей смешанного типа по Lauren характерен смешанный тип по КТ-ПГГ, но дифференциальный диагноз с опухолями бугристого и диффузного типа по Lauren атипичной для них формы невозможен. Опухоли кишечного и диффузного типа по Lauren не характерного для них КТ-ПГГ типа имеют атипичный паттерн контрастирования.

Ключевые слова: рак желудка, классификация рака желудка по Lauren, диффузный рак желудка, биомаркеры визуализации, денситометрические показатели плотности, компьютерная томография, компьютерно-томографическая пневмоастрография.

ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта: по данным базы GLOBOCAN

(совместного проекта Всемирной организации здравоохранения и Международного агентства исследований рака) в 2018 РЖ занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости и третье место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире [1].

Собственные исследования

Прогноз у больных РЖ зависит от многих факторов: стадии опухолевого процесса, гистологического фенотипа, молекулярного профиля, радикальности оперативного вмешательства и т. д. Финским патологоанатомом Р.А. Lauren в 1965 году была предложена гистологическая классификация РЖ, учитывающая различные клинические и молекулярные характеристики, включая гистогенез, дифференцировку клеток, эпидемиологию, этиологию, канцерогенез, биологическое поведение, прогноз, с разделением на следующие типы: кишечный, диффузный, смешанный и недифференцированный [2]. Классификация по Lauren — одна из эффективных систем оценки РЖ, отражающих гистопатологические особенности опухоли, она является важным прогностическим маркером и одним из основных факторов, способных повлиять на лечебную тактику, в том числе хирургическую [3–6]. Изучение характерных особенностей типов РЖ по классификации Lauren с помощью методов лучевой диагностики является перспективным прогностическим маркером.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование — одноцентровое и ретроспективное, в него вошли 202 больных РЖ, получавших лечение в Национальном Медицинском Исследовательском Центре онкологии имени Н.Н. Петрова с 2015 по 2018 годы. Все пациенты были прооперированы в объеме субтотальной резекции желудка или гастрэктомии. Средний возраст пациентов составил 58,9 лет. Все пациенты клинически и патоморфологически стадированы с учетом Международной классификации стадий злокачественных новообразований, 7-я и 8-я редакции (tumor, node, metastasis, TNM). Патоморфологическая классификация РЖ в значительной степени основывается на критериях системы классификации Lauren. В издании ВОЗ от 2019 года по опухолям желудочно-кишечного тракта (WHO 2019, 5th edition) проведено сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и WHO (2019) (табл. 1).

Всем пациентам на этапе клинического стадирования была проведена компьютерно-томографическая пневмогастрография (КТ-пневмогастрография, КТ-ПГГ). Пациентам, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия (НАПХТ), КТ-ПГГ выполнялась двукратно: перед химиотерапией и после, непосредственно перед операцией. Клиническая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Данные гистологического типа опухоли желудка по биопсии отличались от данных анализа макропрепарата после проведения оперативного вмешательства (табл. 3, 4). У пациентов без НАПХТ наблюдалось несовпадение результатов в 42,3%, а после НАПХТ — в 55,7%.

Таблица 1. Сопоставление классификаций РЖ по Lauren (1965) и ВОЗ (WHO, 2019)

Классификация РЖ по Lauren (1965)	ВОЗ классификация РЖ (WHO, 2019)
Кишечный	Папиллярная аденокарцинома Тубулярная, высокодифференцированная Тубулярная, умеренно-дифференцированная
Неопределенный	Тубулярная, низкодифференцированная
Диффузный	Рак из плохо сцепленных клеток, перстневидноклеточный
Кишечный/неопределенный/диффузный	Муцинозная аденокарцинома
Смешанный	Смешанная аденокарцинома
Недифференцированный	Аденосквамозная карцинома, Плоскоклеточная карцинома, Недифференцированная карцинома, Карцинома с лимфоидной стромой, Гепатоидная карцинома, Микропапиллярная аденокарцинома и др. гистологические подтипы

Протокол КТ-пневмогастрографии

Исследование выполнялось на 64-срезовом рентгеновском компьютерном томографе. Исследование проводилось натощак (голодание не менее 6 часов). Использовался неионный йодсодержащий контрастный препарат в объеме 1,5 мл на кг массы тела, который вводили в локтевую вену со скоростью 3,5 мл/с помощью инжектора, с последующим введением физиологического раствора с той же скоростью. Сканирование проводилось сначала в артериальную, затем в портальную фазы. Параметры артериальной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Bolus tracking, позиция ROI — брюшная аорта, значение ROI — 150 HU. Параметры портальной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Care Bolus +50–60 секунд. После окончания портальной фазы сканирования пациент per os принимал газообразующую смесь в составе Acidum Citricum — 1 ± 0,5 г, растворенной в 5 ± 1 мл воды, и Natrii Bicarbonati — 2 ± 0,5 г, запивая небольшим количеством воды в объеме не более 30 мл. Затем выполнялась ранняя отсроченная фаза. Параметры ранней отсроченной фазы: kV — 120, mAs — 250, толщина среза — 2 мм, интервал реконструкции — 1 мм, Pitch — 1, задержка сканирования — Care Bolus +240–300 с. Использовалось полипозиционное сканирование в отсроченную фазу: при локализации опухоли в кардиальном отделе и своде желудка, в том числе для оценки возможного распространения на пищевод, — на животе, в антральном отделе, для исключения распространения на двенадцатиперстную кишку — на левом боку, при локализации опухоли в теле желудка — на спине [7].

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Пол, n (%)		Мужчины–120 (59,41)	
		Женщины–82 (40,59)	
Возраст		От 30 до 86 лет (средний возраст — 58,9)	
НАПХТ «+»		151 (74,75)	
НАПХТ «-»		51 (25,25)	
Локализация опухоли, n (%)			
1 отдел (1/3)	52 (25,74)	Верхняя треть	20 (9,9)
		Средняя треть	13 (6,44)
		Нижняя треть	19 (9,41)
Два смежных отдела (2/3)		94 (46,53)	
Три отдела (3/3)		56 (27,72)	
1 стенка	20 (9,9)	Малая кривизна	11 (5,45)
		Большая кривизна	2 (0,99)
		Передняя стенка	4 (1,98)
		Задняя стенка	3 (1,49)
2 смежные стенки		59 (29,21)	
3 смежные стенки		46 (22,77)	
Циркулярное распространение		77 (38,12)	
Тип опухоли по классификации Borrmann, n (%)			
Полиповидный		16 (7,92)	
Язвенный		11 (5,45)	
Язвенно-инфильтративный		124 (61,39)	
Инфильтративный		51 (25,25)	

Таблица 3. Сопоставление результатов гистологического типа опухоли по биопсии и макропрепарата*

Гистология биопсия	Гистология макропрепарата								
	Ca is	G1	G2	G3	SRCC	PCC	SRCC+PCC	Mixed	Mucinous
0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
Ca is	2	0	2	0	0	0	0	0	0
G1	0	8	9	1	0	0	0	0	0
G2	0	4	18	9	1	1	0	7	3
G3	0	3	5	38	3	10	2	4	0
SRCC	0	1	0	3	14	10	11	3	1
PCC	0	0	0	3	0	4	0	0	0
SRCC+PCC	0	0	1	0	1	0	0	0	0
Mixed	0	0	2	2	6	3	2	2	0

* Ca is — рак *in situ*, G1 — высокодифференцированная аденокарцинома, G2 — умереннодифференцированная аденокарцинома, G3 — низкодифференцированная аденокарцинома, SRCC — перстневидно-клеточная карцинома, PCC — рак из плоскоэпителиальных клеток, Mixed Ac — смешанная аденокарцинома, Mucinous — муцинозная карцинома.

Тип опухоли по классификации Lauren, n (%)			
Кишечный		59 (29,21)	
Диффузный		69 (34,16)	
Смешанный		16 (7,92)	
Неопределенный		58 (28,71)	
Гистологический тип опухоли		Данные биопсии, n (%)	Операционные данные, n (%)
Ca <i>in situ</i>		4 (1,98)	2 (0,99)
G1		18 (8,91)	16 (7,92)
G2		43 (21,29)	38 (18,81)
G3		65 (32,18)	58 (28,71)
Муцинозная карцинома		0	4 (1,98)
Перстневидноклеточный рак		43 (21,29)	25 (12,38)
Перстневидноклеточный рак+рак из плохосцепленных клеток		2 (0,99)	15 (7,43)
Рак из плохосцепленных клеток		7 (3,47)	28 (13,86)
Смешанная аденокарцинома		17 (8,42)	16 (7,92)
Опухолевые клетки при биопсии желудка не получены		3 (1,49)	–
Объем оперативного лечения, n (%)			
Эндоскопическая диссекция		7 (3,47)	
Проксимальная резекция		17 (8,42)	
Дистальная резекция желудка		69 (34,16)	
Гастрэктомия		109 (53,96)	
Глубина инвазии — cT, n (%)		Глубина инвазии — pT, n (%)	
ctTis	0	pTis	2 (0,99)
ctT1a	4 (1,98)	pT1a	6 (2,97)
ctT1b	8 (3,96)	pT1b	6 (2,97)
ctT2	9 (4,46)	pT2	9 (4,46)
ctT3	22 (10,89)	pT3	23 (11,39)
ctT4a	6 (2,97)	pT4a	4 (1,98)
ctT4b	2 (0,99)	pT4b	1 (0,49)
Глубина инвазии — ycT, n (%)		Глубина инвазии — ypT, n (%)	
ycTis	0	ypTis	2 (0,99)
ycT1a	0	ypT1a	4 (1,98)
ycT1b	0	ypT1b	4 (1,98)
ycT2	21 (10,39)	ypT2	23 (11,39)
ycT3	77 (38,12)	ypT3	79 (39,11)
ycT4a	43 (21,29)	ypT4a	31 (15,35)
ycT4b	10 (4,95)	ypT4b	8 (3,96)

Таблица 4. Сопоставление результатов патоморфологического заключения по гистологическому типу опухоли без НАПХТ и после НАПХТ (%)

Совпадение	без НАПХТ, %	после НАПХТ, %
Совпадает	57,7	44,3
Не совпадает	42,3	55,7

Собственные исследования

Определение КТ-характеристик опухоли желудка и оценка биомаркеров визуализации

С помощью компьютерной томографии были проанализированы КТ-характеристики опухоли желудка (количественные и качественные биомаркеры визуализации), которые способны отражать морфологические особенности опухоли. Для всех пациентов проводилось измерение денситометрических показателей плотности опухоли желудка в артериальную, портальную и отсроченную фазы сканирования в пяти разных точках. Для пациентов, получавших НАПХТ, все показатели плотности фиксировались двукратно — как до начала терапевтического лечения, так и после, непосредственно перед операцией.

На основе визуальных характеристик с учетом особенностей роста опухоли выделены 3 основных КТ-ПГГ типа РЖ: 1 — бугристый, 2 — интрамуральный и 3 — смешанный. При бугристом КТ-ПГГ типе рака желудка имеется бугристое разрастание патологического образования с четкими контурами и внутрипросветным опухолевым компонентом (рис. 1).

При интрамуральном КТ-ПГГ типе рака желудка имеется внутрискладочная опухолевая инфильтрация с нечеткими контурами, повторяющая рельеф складок слизистой оболочки стенки желудка, без бугристых разрастаний и без внутрипросветного опухолевого компонента (рис. 2).

При смешанном КТ-ПГГ типе определяется как внутрискладочная опухолевая инфильтрация с нечеткими контурами, так и бугристый внутрипросветный опухолевый компонент (рис. 3).

Статистический анализ

Анализ КТ-характеристик проводился с помощью специализированного для статистической обработки данных языка программирования R с применением программных модулей для вычислительной и графической обработки данных — стандартных библиотек и библиотек random Forest [8], caret [9], pROC [10], ggplot2 [11], party [12], dplyr [13] и tidyr [14]. Сравнение средних значений количественных показателей проводилось с помощью дисперсионного анализа с последующим попарным сравнением тестом

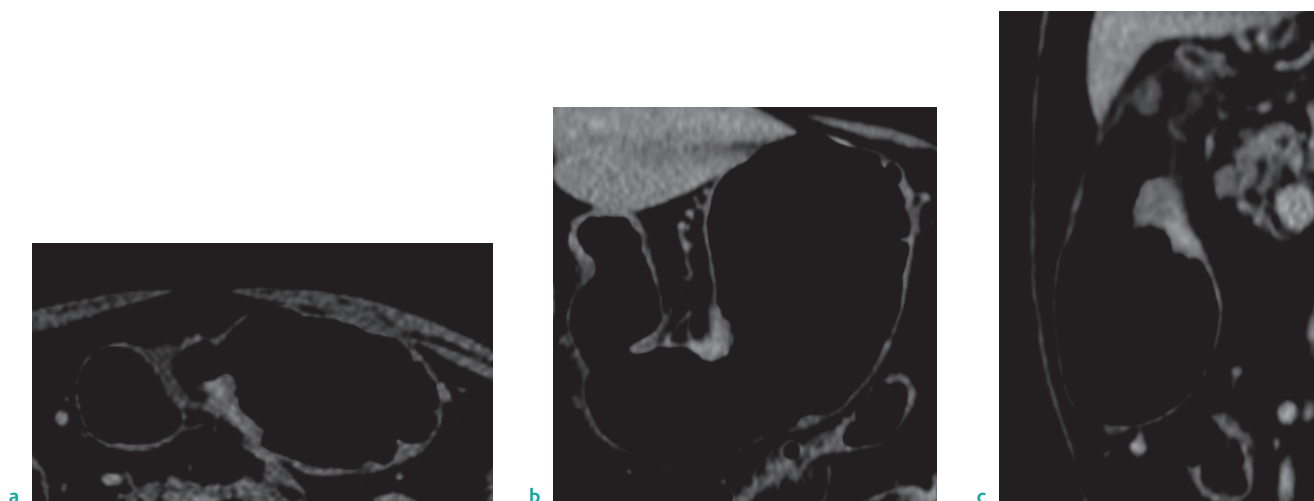


Рисунок 1. Бугристый КТ-ПГГ тип РЖ.

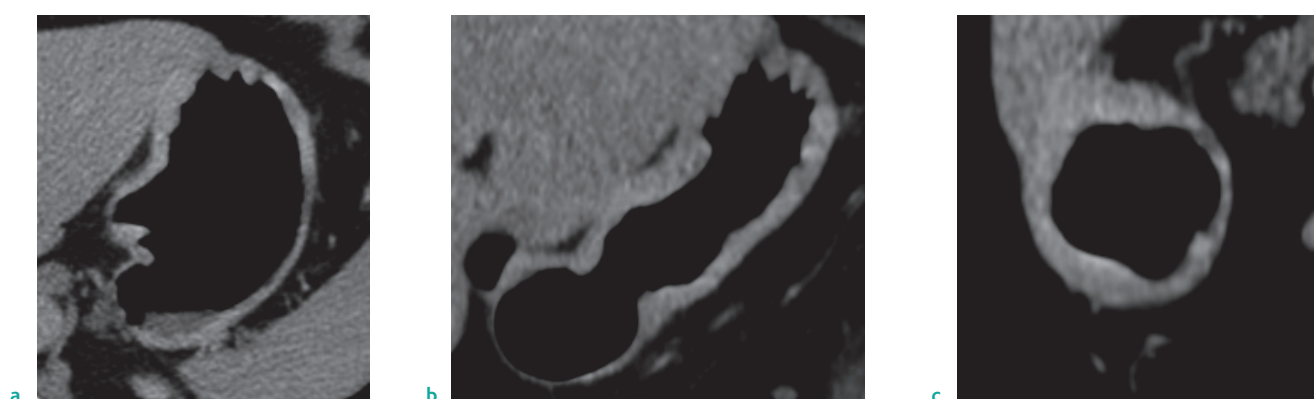


Рисунок 2. Интрамуральный КТ-ПГГ тип РЖ.

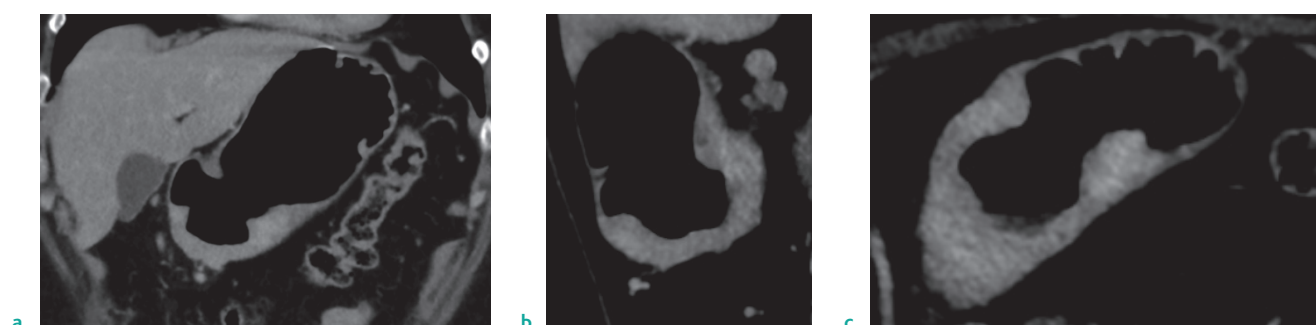


Рисунок 3. Смешанный КТ-ПГГ тип РЖ.

Тьюки. Таблицы сопряженности и последующие попарные сравнения в них проводились с помощью теста χ^2 [42]. Статистически значимыми различия признавались при $p < 0,05$. При множественных по парным сравнениях уровень p был скорректирован поправкой Холма. При анализе диагностической эффективности методов исследования проводился ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic — операционная характеристика приемника).

Результаты

По результатам патоморфологического заключения распределение типов по классификации Lauren было следующим образом: у 59 (29,2%) был определен кишечный

тип, 69 (34,2%) — диффузный, 16 (7,9%) — смешанный, 58 (28,7%) — неопределенный тип (табл. 5).

При сопоставлении типов РЖ по КТ-ПГГ в зависимости от формы опухоли с типами по классификации Lauren в соответствии с патоморфологическими данными, мы отметили, что опухоли кишечного типа по Lauren имеют преимущественно бугристую форму (83,1%) и реже — смешанную форму (16,9%). При диффузном типе по Lauren не встречается бугристая форма, и опухоли данного типа представлены интрамуральной (75,4%) и смешанной (24,6%) КТ-формой. Опухоли смешанного типа по Lauren в 93,8% имеют смешанную форму по КТ. При опухолях неопределенного типа по Lauren наблюдается различная форма по КТ: бугристая — в 32,8%, интрамуральная — в 6,9%, смешанная — в 60,3% (табл. 7).

Из табл. 7 следует, что КТ-ПГГ тип опухоли связан с типом по Lauren ($\chi^2=185,19$, $p < 0,001$). Таким образом, при бугристом КТ-ПГГ типе возможно предположить, что опухоль имеет кишечный или неопределенный тип по Lauren; чувствительность такого подхода составляет 0,58 (95% ДИ: 0,49–0,67), а специфичность 0,1 (95% ДИ: 0,06–

Таблица 5. Распределение пациентов по гистологическому типу и типу по классификации Lauren

Гистологический тип*	Тип опухоли по классификации Lauren			
	Кишечный	Диффузный	Смешанный	Неопределенный
G1	16	0	0	0
G2	38	0	0	0
G3	0	0	0	58
Mucinous	3	1	0	0
SRCC	0	25	0	0
PCC	0	28	0	0
SRCC+PCC	0	15	0	0
Mixed Ac	0	0	16	0
Ca is	2	0	0	0

* Ca is — *rak in situ*, G1 — высокодифференцированная аденокарцинома, G2 — умереннодифференцированная аденокарцинома, G3 — низкодифференцированная аденокарцинома, SRCC — перстневидноклеточная карцинома, PCC — рак из плохосцепленных клеток, Mixed Ac — смешанная аденокарцинома, Mucinous — муцинозная карцинома.

По визуальным КТ-характеристикам распределение следующее: 68 (34%) пациентов были отнесены в группу 1 — бугристый тип, 57 (28%) в группу 2 — интрамуральный тип, 77 (38%) в группу 3 — смешанный тип (табл. 6).

Таблица 6. Распределение типов РЖ по КТ-ПГГ в соответствии формы опухоли

КТ-ПГГ тип	n = 202 (100%)
1 — Бугристый	68 (34%)
2 — Интрамуральный	57 (28%)
3 — Смешанный	77 (38%)

Таблица 7. Соответствие типов РЖ по классификации Lauren с типами по КТ-ПГГ

КТ-ПГГ тип	Тип по Lauren, n (%)			
	Кишечный	Диффузный	Смешанный	Неопределенный
1-КТ-ПГГ тип	49 (83,1%)*	0 (0%)*	0 (0%)*	19 (32,8%)
2-КТ-ПГГ тип	0 (0%)*	52 (75,4%)*	1 (6,2%)	4 (6,9%)*
3-КТ-ПГГ тип	10 (16,9%)*	17 (24,6%)	15 (93,8%)*	35 (60,3%)*

* Выявлены статистически значимые различия в распределении значений в ячейке при *post-hoc* сравнении.

Собственные исследования

Таблица 8. Оценка диагностической эффективности типа РЖ по КТ-ПГГ в зависимости от формы опухоли при определении типа по Lauren

Тип РЖ по КТ-ПГГ	Тип РЖ по Lauren	
	Кишечный/ неопределенный	Диффузный/ смешанный
Бугристый	68 (202)	0 (202)
Интрамуральный/ смешанный	49 (202)	85 (202)
	Диффузный	
	Кишечный/ смешанный/ неопределенный	
Интрамуральный	52 (202)	5 (202)
Бугристый/ смешанный	17 (202)	128 (202)
	Смешанный	
	Кишечный/ диффузный/ неопределенный	
Смешанный	15 (202)	62 (202)
Бугристый/ интрамуральный	1 (202)	124 (202)

0,1). При интрамуральном КТ-ПГГ типе наиболее вероятен диффузный тип опухоли по Lauren; чувствительность при этом составляет 0,75 (95% ДИ: 0,64–0,85), а специфичность 0,96 (95% ДИ: 0,91–0,99). При смешанном КТ-ПГГ типе определение её типа по Lauren затруднено. В определении смешанного типа опухоли по Lauren чувствительность

и специфичность смешанного КТ-ПГГ типа опухоли составляет 0,94 (95% ДИ: 0,70%–0,1) и 0,67 (95% ДИ: 0,59–0,73) соответственно (табл. 8) [41].

В артериальную фазу сканирования статистически значимые различия КТ плотности были получены только между опухолями кишечного и диффузного типов по Lauren — $71,04 \pm 22,56$ HU и $59,59 \pm 13,96$ HU соответственно ($p < 0,001$). В портальную фазу сканирования статистически значимых различий КТ плотности опухоли не было получено ($p = 0,12$). Были выявлены статистически значимые различия плотности в отсроченную фазу сканирования: между кишечным и диффузным типами по Lauren — $76,96 \pm 16,93$ HU и $96,47 \pm 18,79$ HU соответственно ($p < 0,001$), кишечным и смешанным типами по Lauren — $76,96 \pm 16,93$ HU и $90,79 \pm 20,86$ HU соответственно ($p = 0,03$), диффузным и неопределенным типами по Lauren — $96,47 \pm 18,79$ HU и $79,69 \pm 16,86$ HU соответственно ($p < 0,001$) (рис. 4).

По результатам ROC анализа плотность опухоли в артериальную фазу не имеет дифференциально диагностической ценности. Площади под ROC кривыми составили для кишечного типа по Lauren 0,59 (95% ДИ: 0,5–0,68), для диффузного типа по Lauren 0,62 (95% ДИ: 0,55–0,7), для смешанного типа по Lauren 0,49 (95% ДИ: 0,33–0,64, для неопределенного типа по Lauren 0,55 (95% ДИ: 0,47–0,64) (рис. 5).

Площади под ROC кривыми для плотности опухоли в отсроченную фазу составили: для кишечного типа по Lauren 0,68 (95% ДИ: 0,59–0,76), для диффузного типа по Lauren 0,76 (95% ДИ: 0,69–0,83, для смешанного типа

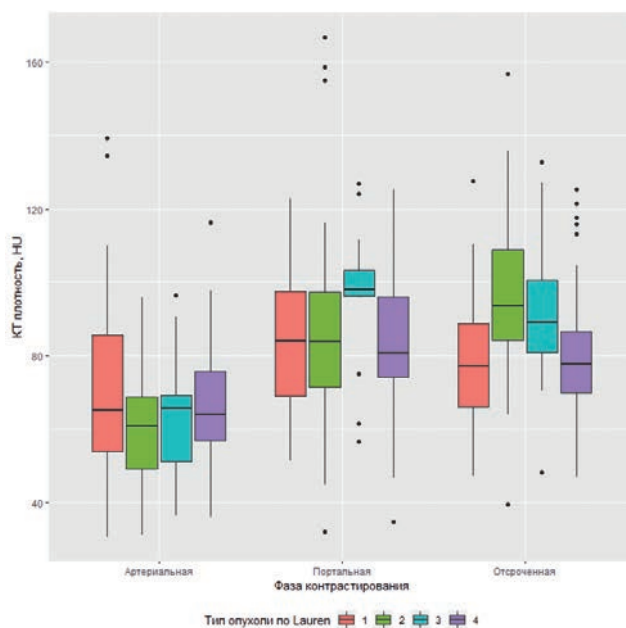


Рисунок 4. Степень усиления опухоли при внутривенном контрастировании в зависимости от типа РЖ по классификации Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

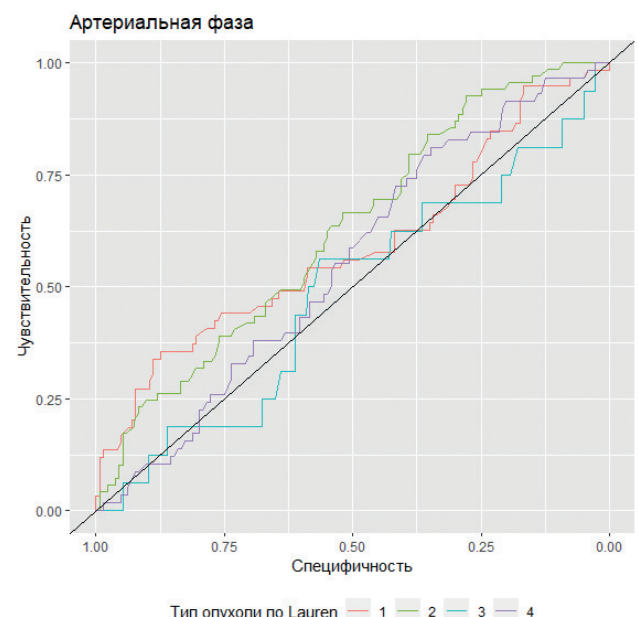


Рисунок 5. ROC кривые для артериальной фазы контрастирования в определении типа опухоли по Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

по Lauren 0,59 (95% ДИ: 0,45–0,73, для неопределенного типа по Lauren 0,64 (95% ДИ: 0,55–0,72) (рис. 6).

Из графика (рис. 6) следует, что на основании плотности опухоли в отсроченную фазу контрастирования возможно определение диффузного типа по Lauren. Чувствительность и специфичность при оптимальном пороге 87,6 HU составила 0,7 и 0,73 соответственно.

На рис. 7 представлены результаты оценки степени контрастирования опухолей различной формы. Статистически значимых различий среди опухолей одинаковой формы выявлено не было.

Накопление контрастного вещества в портальную фазу контрастирования при кишечном и неопределенном типах по Lauren составили $13,82 \pm 18,41$ HU и $15,75 \pm 18,07$ HU, что не имеет статистически значимых различий ($p = 0,9374$). При диффузном и смешанном типах по Lauren степень накопления была статистически значимо ниже ($p < 0,01$) и составила $26,38 \pm 17,83$ HU и $32,98 \pm 15,19$ HU.

Накопление контрастного вещества в отсроченную фазу при кишечном типе по Lauren составила $-7,91 \pm 17,26$ HU, статистически значимо ниже, чем при диффузном типе по Lauren и составила $10,5 \pm 19,86$ HU ($p < 0,001$). При смешанном типе по Lauren степень накопления, так же ниже, чем при диффузном типе Lauren ($p = 0,00492$), и составила $-5,91 \pm 18,29$ HU (рис. 8).

Наиболее точная разница плотности портальной и артериальной фазы определялась в выявлении опухолей смешанного типа по Lauren. Чувствительность и специфичность при оптимальном пороге 26,4 HU составляют 0,75

и 0,72. Если степень накопления контрастного вещества опухолью в портальную фазу превышает 14 HU, чувствительность составляет 0,94 (95% ДИ: 0,81–0,1), специфичность 0,4 (95% ДИ: 0,33–0,47) (рис. 9).

Площади под ROC кривыми для плотности опухоли в отсроченную фазу контрастирования составили для кишечного типа по Lauren 0,69 (95% ДИ: 0,61–0,77), диффузного типа по Lauren 0,77 (95% ДИ: 0,7–0,84), смешанного типа по Lauren 0,61 (95% ДИ: 0,47–0,75, неопределенного типа по Lauren 0,57 (95% ДИ: 0,49–0,65).

Из графика (рис. 10) следует, что наибольшую точность разницы плотности портальной и отсроченной фазы имеют в выявлении опухоли диффузного типа по

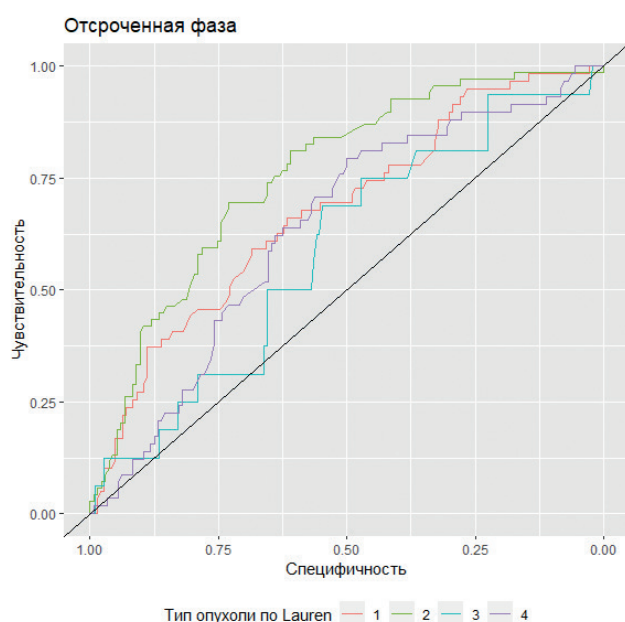


Рисунок 6. ROC кривые для отсроченной фазы контрастирования в определении типа опухоли по Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

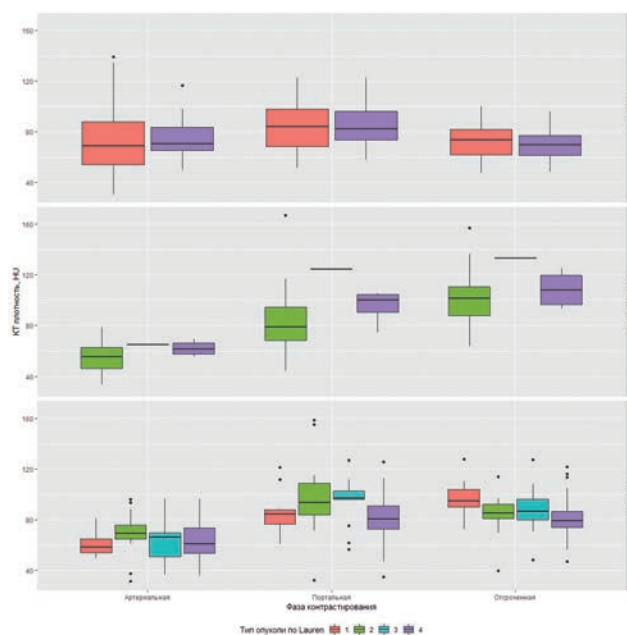


Рисунок 7. Плотность опухоли при различных типах РЖ по КТ-ПГГ и по Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

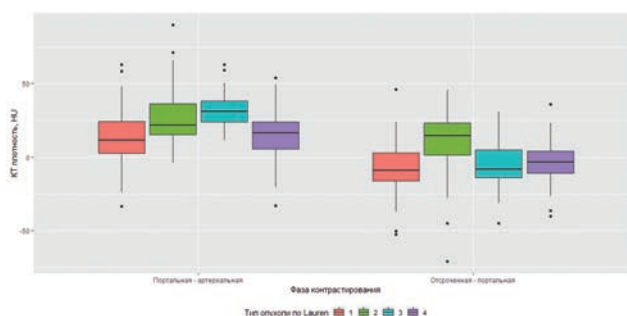


Рисунок 8. Степень усиления опухоли в портальную и отсроченную фазы контрастирования в зависимости от типа РЖ по классификации Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

Собственные исследования

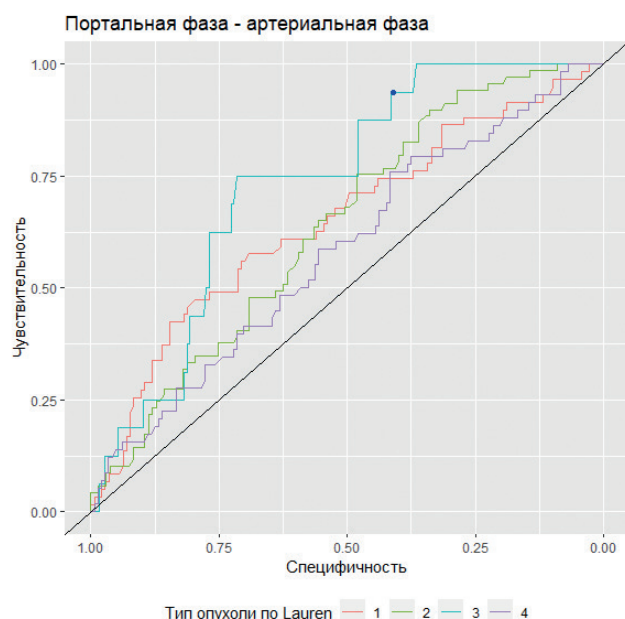


Рисунок 9. ROC кривые для разницы портальной и артериальной фазы контрастирования в определении типа опухоли по Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

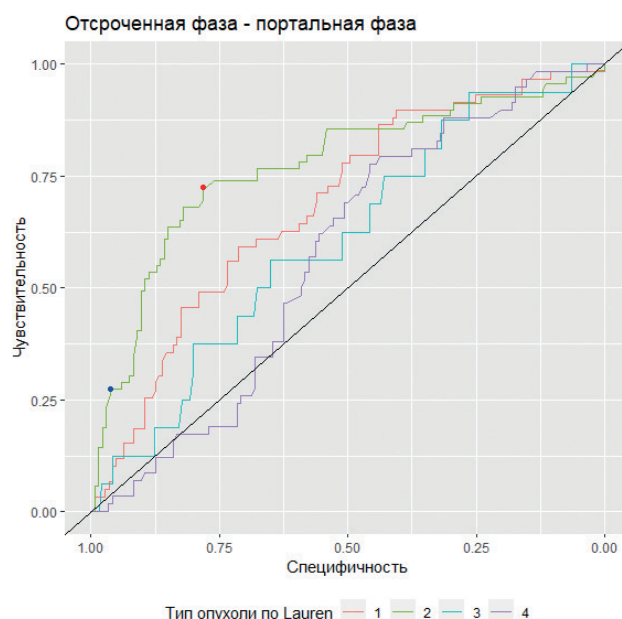


Рисунок 10. ROC кривые для разницы портальной и отсроченной фазы контрастирования в определении типа опухоли по Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

Lauren. Чувствительность и специфичность при оптимальном пороге 4,6 HU составят 0,72 и 0,78 (на рис. 9 выделен красной точкой). Если степень накопления контрастного вещества опухолью в портальную фазу превышает 21 HU, чувствительность составила 0,28 (95% ДИ: 0,17–0,38), специфичность 0,96 (95% ДИ: 0,92–0,99) (на рис. 9 выделен синей точкой).

Из графика (рис. 11) следует, что все опухоли вне зависимости от их формы и типа по Lauren накапливают контрастное вещество в портальную фазу до $20,18 \pm 18,94$ HU. В зависимости от КТ-ПГГ типа опухоли и её типу по Lauren отмечаются статистически значимые различия в степени контрастирования ($p < 0,001$). При попарном сравнении выявлено, что опухоли бугристого КТ-ПГГ типа накапливают контрастное вещество меньше, чем опухоли интрамурального КТ-ПГГ типа и диффузного типа по Lauren на 14,4 HU ($p = 0,0015$), смешанного КТ-ПГГ типа и диффузного типа Lauren на 16,4 HU ($p = 0,0267$), смешанного типа по Lauren на 19,7 HU ($p = 0,0049$).

Выявлено, что опухоли кишечного типа по Lauren в зависимости от типа КТ-ПГГ накапливают контрастное вещество в отсроченную фазу по-разному ($p < 0,05$). Степень контрастирования опухолей бугристого КТ-ПГГ типа и кишечного типа по Lauren уменьшается на $-11,69 \pm 14,84$ HU, опухолей смешанного КТ-ПГГ типа и кишечного типа по Lauren возрастает на $10,62 \pm 16,92$ HU ($p < 0,001$). Между опухолями смешанного КТ-ПГГ типа и кишечного типа по Lauren и интрамурального КТ-ПГГ типа и диффузно-

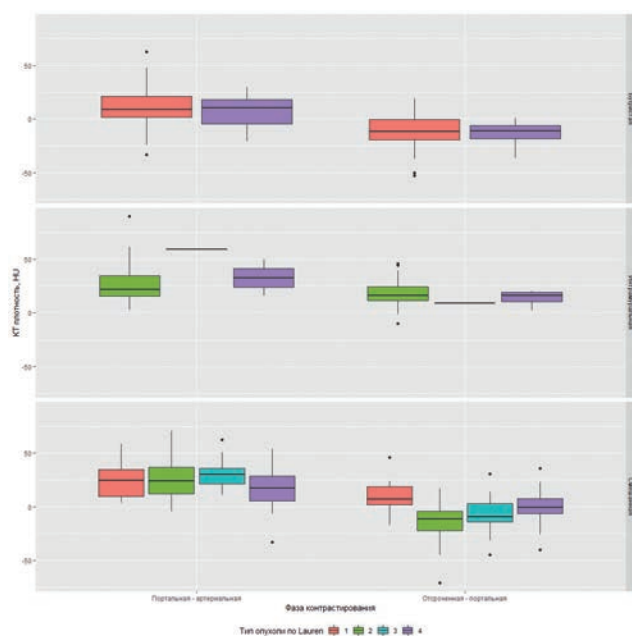


Рисунок 11. Степень усиления опухоли в портальную и отсроченную фазы контрастирования в зависимости от типа РЖ по КТ-ПГГ и классификации Lauren. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

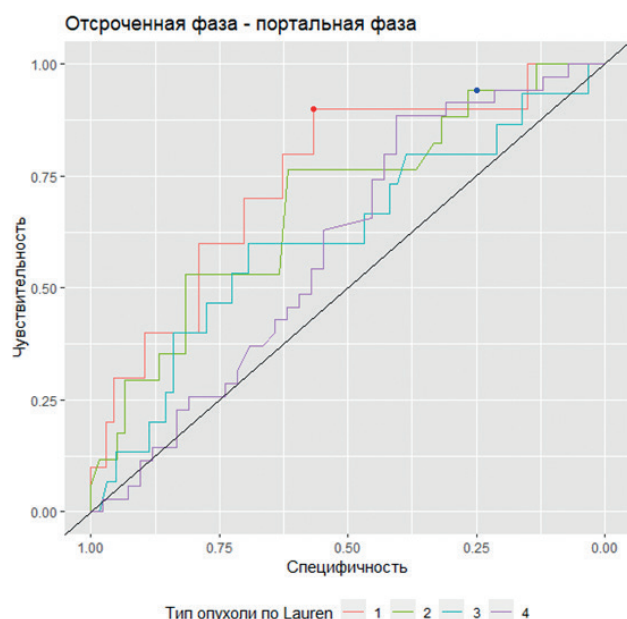


Рисунок 12. ROC кривые в определении типа опухоли по Lauren на основании разницы КТ плотности в отсроченную и портальную фазы контрастирования. Lauren 1 — кишечный тип, Lauren 2 — диффузный тип, Lauren 3 — смешанный тип, Lauren 4 — неопределенный тип.

го типа по Lauren различия в накоплении контрастного вещества были статистически не значимы ($p = 0,8469$). Степень контрастирования опухолей интрамурального КТ-ПГГ типа и диффузного типа по Lauren увеличивается на $18,22 \pm 11,89$ HU, опухолей смешанного КТ-ПГГ типа и диффузного типа по Lauren уменьшается на $-13,12 \pm 20,97$ HU ($p < 0,001$). Опухоли смешанного типа по Lauren могут как накапливать, так и вымывать контрастное вещество в отсроченную фазу. Средняя степень контрастного усиления составила — $6,88 \pm 18,51$ и статистически значимо не отличалась от усиления опухолей смешанного типа по КТ-ПГГ и других типов по Lauren.

Площади под ROC кривыми для плотности опухоли в отсроченную фазу составили для опухолей кишечного типа по Lauren 0,74 (95% ДИ: 0,58–0,91), диффузного типа по Lauren 0,69 (95% ДИ: 0,54–0,83), смешанного типа по Lauren 0,62 (95% ДИ: 0,44–0,79), неопределенного типа по Lauren 0,59 (95% ДИ: 0,46–0,72) (рис. 12).

Таким образом, диагностическую ценность степени накопления контрастного вещества в отсроченную фазу имеет только для определения опухолей кишечного и диффузного типов по Lauren. При пороге -1 HU, чувствительность выявления кишечного типа по Lauren составила 0,9 (95% ДИ: 0,7–1), специфичность 0,57 (95% ДИ: 0,45–0,69) (на рис. 11 выделен красной точкой). При пороге 10 HU, чувствительность выявления опухолей диффузного типа по Lauren составила 0,94 (95% ДИ: 0,82–1), специфичность 0,25 (95% ДИ: 0,15–0,37) (на рис. 11 выделен синей точкой).

Обсуждение

Полноценно характеризовать биологические свойства опухоли, как правило, возможно только после проведения оперативного вмешательства, при анализе всего массива опухоли, потому как патоморфологические данные биопсии в ряде случаев могут отличаться от данных послеоперационных [15]. По данным ряда исследований имеются различия патоморфологических данных биопсии и патоморфологических данных анализа операционного материала одних и тех же пациентов [16,17]. Расхождение результатов биопсии с операционным материалом в среднем составляет 18,1%, около 68,4% случаев со смешанным типом РЖ определяются как иной тип [18]. По данным различных авторов от 5,1% до 74% случаев диагностированного РЖ изначально трактуются как дисплазии и аденомы [19].

Диффузный рак является вторым по частоте встречаемости гистологическим типом РЖ (до 54% случаев от всех аденокарцином [20]), на перстневидноклеточный приходится до 28% [21]. РЖ диффузного типа характеризуется более агрессивными клинико-патологическими особенностями, особенно у молодых пациентов (младше 40 лет). Местно-распространенный диффузный РЖ сопровождается более низкой частотой радикальной хирургической резекции, а также является независимым фактором плохого прогноза с 5-летней выживаемостью не более 20% [22]. В свою очередь РЖ из плохо сцепленных клеток с обильной фиброзной стромой обладает наихудшим прогнозом, с 5-летней выживаемостью менее 15% [23]. Медиана безрецидивной и общей выживаемости для диффузного и кишечного типов РЖ по Lauren составляет 21,7 и 30,7 месяцев и 36 и 38,3 месяца соответственно [24]. Диффузный тип РЖ по Lauren — один из факторов риска развития метастазов в лимфатические узлы [25], он чаще метастазирует в брюшину, кости и яичники, реже в легкие и печень по сравнению с другими типами [26]. Частота перитонеального распространения при диффузном типе РЖ составляет 38–78%, тогда как среди опухолей кишечного типа перитонеальный карциноматоз наблюдается в 13–18% [27].

РЖ относится к категории опухолей, малочувствительных к противоопухолевой терапии, а также способных проявлять различную чувствительность к химиотерапевтическим препаратам и значительную гетерогенность в том числе с зависимости от типа опухоли по Lauren [28,29]. Тип РЖ по Lauren является независимым предиктором ответа опухоли на проведенную НАПХТ [30,31]. При кишечном типе ответ достигается в 32,9%, тогда как при диффузном и смешанном типах — в 17,4% и в 18,4% соответственно [32].

Диффузные типы раков по классификации Lauren обладают принципиальными особенностями роста в виде интрамуральной и внутрислизистой инфильтрации, на поверхности слизистой проявляются минимально, а иногда, например, при Linitis plastica, могут не выявляться совсем [33–36]. В таком случае возможны ложноотри-

Собственные исследования

цательные результаты биопсии [37]. Диагностика таких видов опухолей может быть затруднена с помощью эндоскопии. По данным литературы диффузный тип опухоли является одним из факторов риска недооценки глубины инвазии методом ЭУС [38]. Необходимо сделать акцент на выявление внутристеночной опухолевой инфильтрации с оценкой не только неровности контура и утолщения стенки, но и учитывая особенности контрастирования опухоли. Анализ характеристик опухолевой инфильтрации с помощью КТ имеет большой потенциал в определении типов РЖ по классификации Lauren, что в свою очередь может улучшить предоперационную оценку и оптимизировать тактику лечения [39,40].

Наши результаты показали, что тип РЖ по КТ-ПГГ в зависимости от формы опухоли имеет высокую дифференциальную ценность в определении типов по классификации Lauren. Отдельные категории по Lauren могут быть выделены на основании их денситометрических характеристик. Тем не менее показатели диагностической эффективности для них ниже, чем для формы опухоли. Вероятно, это обусловлено тем, что степень контрастного усиления зависит не только от характеристик микроциркуляции в ткани, но также от концентрации йода в контрастном веществе, скорости введения препарата, параметров центральной гемодинамики, напряжения на рентгеновской трубке. Все эти факторы, во-первых, повышают вариабельность измерений и, соответственно, снижают дифференциальную диагностическую ценность, во-вторых, снижают воспроизводимость результатов. Однако когда мы говорим о разнице в степени усиления в разные фазы контрастирования, то некоторые количественные показатели могут быть преобразованы в качественные, лишённые вышеописанных недостатков. В частности, если разница плотности между отсроченной и портальной фазами больше нуля, то можно говорить о продолжающемся накоплении контрастного вещества — восходящем паттерне контрастирования. Из того, что разница между отсроченной и портальной фазами меньше, следует, что происходит вымывание контрастного вещества. Кривая изменения плотности в таком случае будет иметь форму пика.

Так, опухоли, имеющие бугристый тип по КТ-ПГГ, представлены только кишечным и неопределённым типом по Lauren. Дифференциальный диагноз между ними на основании степени накопления контрастного вещества невозможен. Выявленные нами статистически значимые различия между опухолями диффузного и смешанного типа по Lauren не имеют диагностической ценности, так как дифференциальный диагноз в данном случае проще провести на основании формы опухоли.

То же касается и интрамурального КТ-ПГГ типа опухолей, который преимущественно представлен диффузным типом по Lauren (91,2%). Редко встречающиеся интрамуральные опухоли неопределённого типа по Lauren, их нельзя отличить на основании особенностей накопления контрастного вещества.

Смешанный тип опухолей по Lauren может иметь только смешанный тип по КТ-ПГГ. Однако из-за того, что смешанный тип по КТ-ПГГ характерен и для других типов по Lauren, доля смешанных типов опухолей по Lauren в данной группе составляет 20%.

Проблема выделения опухолей смешанного типа по Lauren не может быть решена на основании степени контрастирования. Нами не было выявлено различий между смешанным типом и остальными типами по Lauren.

РЖ всех типов накапливают контрастное вещество в портальную фазу. Но в отсроченную фазу контрастирования опухоли кишечного типа по Lauren смешанного КТ-ПГГ типа накапливают контрастный препарат, т. е. имеют восходящий паттерн контрастирования. Это отличает их от кишечного типа по Lauren бугристого КТ-ПГГ типа, которые имеют пиковый паттерн контрастирования, и делает похожими на опухоли диффузного типа по Lauren интрамурального КТ-ПГГ типа.

Диффузные опухоли по Lauren смешанного КТ-ПГГ типа, напротив, в отличие от интрамурального типа, имеют пиковый паттерн контрастирования и по степени контрастного усиления значимо не отличаются от опухолей кишечного типа по Lauren бугристого КТ-ПГГ типа.

Опухоли смешанного типа по Lauren типа могут как накапливать, так и вымывать контрастное вещество в отсроченную фазу (иметь восходящий и пиковый паттерн), что делает невозможным дифференциальный диагноз.

Таким образом, в случае выявления опухоли смешанного типа по КТ-ПГГ и восходящего паттерна контрастирования мы не можем определить конкретный тип по Lauren, но можем исключить опухоли кишечного типа по Lauren. Оптимальным порогом согласно нашим результатам является -1 HU, при котором чувствительность выявления кишечного типа по Lauren составляет 90%, специфичность — 57%, прогностическая ценность положительного ответа — 15%, а прогностическая ценность отрицательного ответа — 97%. Из этого следует, что при разнице менее -1 HU, можно исключить из дифференциального ряда опухоли кишечного типа по Lauren.

При восходящем паттерне и разнице менее 8,3 HU чувствительность выявления диффузного типа по Lauren составляет 94%, специфичность 27%, прогностическая ценность положительного ответа 27%, а прогностическая ценность отрицательного ответа 94%. Из этого следует, что при разнице более 8,3 HU, можно исключить из дифференциального ряда опухоли диффузного типа по Lauren.

Выводы

1. Форма опухоли желудка, определяемая при КТ-ПГГ, имеет высокую диагностическую эффективность в определении типов опухоли по Lauren.
2. Бугристый КТ-ПГГ тип является типичным для опухолей кишечного типа по Lauren, а интрамуральный КТ-ПГГ тип характерен для опухолей диффузного типа по Lauren.

3. Опухоли неопределенного типа по Lauren имеют любой КТ-ПГГ тип и паттерн контрастирования.
4. Для опухолей смешанного типа по Lauren характерен смешанный тип по КТ-ПГГ, но дифференциальный диагноз с опухолями бугристого и диффузного типа по Lauren атипичной для них формы невозможен.
5. Опухоли кишечного и диффузного типа по Lauren не характерного для них КТ-ПГГ типа имеют атипичный паттерн контрастирования.
6. Целесообразно дальнейшее изучение данного феномена путем сопоставления с молекулярно-генетическим профилем опухоли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Инна Д. Амелина, соискатель степени к. м. н., научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dr.innamelina@gmail.com

Денис В. Нестеров, к. м. н., научный сотрудник, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: cireto@gmail.com

Лев Н. Шевкунов, к. м. н., заведующий отделением лучевой диагностики, старший научный сотрудник научного отделения диагностической и интервенционной радиологии, врач-рентгенолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: levka1978@mail.ru

Алексей М. Карачун, д. м. н., заведующий отделением абдоминальной онкологии, руководитель научного отделения опухолей желудочно-кишечного тракта, доцент, врач-онколог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: dr.a.karachun@gmail.com

Анна С. Артемьева, к. м. н., доцент, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: oinochoya@gmail.com

Сергей С. Багненко, д. м. н., доцент, руководитель научного отделения диагностической и интервенционной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: bagnenko_ss@mail.ru

Станислав Л. Трофимов, врач-рентгенолог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: trofimov.stanislav@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-13-26

For citation: Amelina I. D., Nesterov D. V., Shevkunov L. N., Karachun A. M., Artemieva A. S., Bagnenko S. S. et al. Computed tomographic pneumogastrography in determining the types of gastric cancer according to the Lauren classification. Malignant Tumours. 2021 ; 11 (2) : 13–26 (In Russ.)

COMPUTED TOMOGRAPHIC PNEUMOGASTROGRAPHY IN DETERMINING THE TYPES OF GASTRIC CANCER ACCORDING TO THE LAUREN CLASSIFICATION

Amelina I. D., Nesterov D. V., Shevkunov L. N., Karachun A. M., Artemieva A. S., Bagnenko S. S., Trofimov S. L.

National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Abstract:

Objective. To assess the capabilities of computed tomographic pneumogastrography in determining the types of gastric cancer according to the Lauren classification at the stage of clinical staging.

Materials and methods. This study is a single-center retrospective study with 202 patients with gastric cancer included who was treated at the National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov from 2015 to 2018. All patients underwent subtotal gastric resection or gastrectomy and computed tomographic pneumogastrography at the stage of clinical staging. For patients undergoing neoadjuvant chemotherapy, CT was performed twice: before chemotherapy and after, immediately before surgery. We studied quantitative and qualitative imaging biomarkers, measured densitometric indices of stomach tumor density in the arterial, portal and delayed phases of scanning at

Собственные исследования

five different points. For patients receiving NACT, all density indices were recorded twice — both before the start of therapeutic treatment, and after, immediately before the surgery.

Results. The distribution of gastric cancer types according to Lauren's classification was as follows: in 59 (29,2%) intestinal type, 69 (34,2%) — diffuse, 16 (7,9%) — mixed, 58 (28,7%) — indeterminate type. Based on visual characteristics, taking into account the characteristics of tumor growth, 3 main CT-PGG of the gastric cancer type were identified: 1 — tuberosus (n = 68, 34,0%), 2 — intramural (n = 57,3%) and 3 — mixed (n = 77,4%). CT-PGG tumor type is associated with Lauren type ($\chi^2 = 185,19$, $p < 0,001$). With a tuberosus CT-PGG type, it is possible to assume that the tumor is of an intestinal or indeterminate Lauren type; sensitivity 0,58 (95% CI: 0,49–0,67), specificity 0,1 (95% CI: 0,96–0,1). With an intramural CT-PGG type, the diffuse type of tumor according to Lauren is most likely; sensitivity 0,75 (95% CI: 0,64–0,85), specificity 0,96 (95% CI: 0,91–0,99). With a mixed CT-PGG type, the definition of the type according to Lauren is difficult. In the definition of mixed tumor type according to Lauren, the sensitivity and specificity of mixed CT-PGG tumor type are 0,94 (95% CI: 0,70 – 0,1) and 0,67 (95% CI: 0,59–0,73) respectively.

Conclusion. The shape of the stomach tumor, determined by CT-PGG, has a high diagnostic efficiency in determining the types of gastric cancer according to Lauren. The tuberosus CT-PGG type is typical for tumors of the intestinal type according to Lauren, and the intramural CT-PGG type is typical for tumors of the diffuse type according to Lauren. Tumors of indeterminate Lauren type have any CT-PGG type and contrast pattern. For tumors of a mixed type according to Lauren, a mixed type according to CT-PGG is characteristic, but differential diagnosis with tumors of a tuberosus and diffuse type according to Lauren of an atypical form for them is impossible. Tumors of the intestinal and diffuse Lauren type of the CT-PGG type, which is not typical for them, have an atypical contrast pattern.

Key words: gastric cancer, Lauren classification of gastric cancer, diffuse gastric cancer, imaging biomarkers, densitometric density indices, computed tomography, computed tomographic pneumogastrography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Inna D. Amelina, MD, radiologist, Researcher of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dr.innamelina@gmail.com

Denis V. Nesterov, MD, PhD, Researcher, Radiologist, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: cireto@gmail.com

Lev N. Shevkunov, MD, PhD, Radiologist, Head of Radiation Diagnostics Department, Senior Research Fellow, Department of Diagnostic and Interventional Radiology, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: levka1978@mail.ru

Aleksey M. Karachun, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Abdominal Oncology, Head of the Scientific Department of the Tumors of the Gastrointestinal Tract, Assistant Professor, Oncologist, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: dr.a.karachun@gmail.com

Anna S. Artemyeva, MD, PhD, Assistant Professor, Head of the Pathological Department, Head of the Scientific Laboratory of Tumor Morphology, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: oinochoya@gmail.com

Sergei S. Bagненко, MD, PhD, DSc, Assistant Professor, Head of the Scientific Department of Diagnostic and Interventional Radiology, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: bagненко_ss@mail.ru

Stanislav L. Trofimov, MD, Radiologist, National Medical Research Center of Oncology named after N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia, e-mail: trofimov.stanislav@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCE

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R. L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA: a cancer journal for clinicians. 2021. № 71 (3). P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
2. Cislo M., Filip A. A., Offerhaus G. J. A., Cisel B., Rawicz-Pruszyński K., Skierucha M. et al. Distinct molecular subtypes of gastric cancer: from Laurén to molecular pathology // Oncotarget. 2018. Vol. 9. № 27. P. 19427–19442. DOI: 10.18632/oncotarget.24827.
3. Fonseca P. J., Carmona-Bayonas A., Herná'ndez R. et al. Lauren subtypes of advanced gastric cancer influence survival and response to chemotherapy: real-world data from the AGAMENON National Cancer Registry // British journal of cancer. 2017. Vol. 117. P. 775–782. DOI: 10.1038/bjc.2017.245.

4. Степанов И. В., Завьялова М. В., Григорьева Е. С., Букурова Ю. А., Афанасьев С. Г., Чердынцева Н. В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 55–66. [Stepanov I. V., Zavyalova M. V., Grigorieva E. S., Bukurova Yu. A., Afanasyev S. G., Cherdyntseva N. V. Clinical-morphological and molecular-genetic features of intestinal and diffuse types of gastric carcinomas // Siberian Journal of Oncology. 2010. № 4 (40). С. 55–66.]
5. Jianhui C., Ertao Z., Jianjun P., Zulekha Mungloo P., Jianbo X., Hui W. et al. Borrmann type IV is an independent poor prognostic factor in young gastric cancer patients // Ann Hematol Oncol. 2019. № 6 (10). P. 1274.
6. Kayacetin S. Approach to gastric cancers // Journal of gastric disorders and therapy. 2016. № 2 (2). DOI: 10.16966/2381-8689.119.
7. Амелина И. Д., Мищенко А. В. Способ компьютерно-томографического исследования желудка. Патент РФ № 2621952. Заявл. 01.04.2016; Оpubл. 08.06.2017. [Amelina I. D., Mishchenko A. V. Method of computed tomographic examination of the stomach. The patent of the Russian Federation No 2621952. 08.06.2017 (in Russian)].
8. Breiman, L. Random Forests. Machine Learning. 2001; 45: 5–32. DOI: 10.1023/A:1010933404324.
9. Kuhn M., Wing J., Weston S., Williams A., Keefer C., Engelhardt A., Cooper T., Mayer Z., Kenkel B., Team R. C., Benesty M., Lescarbeau R., Ziem A., Scrucca L., Tang Y., Candan C. caret: Classification and Regression Training [Internet]. R package version; 2021 may 15. [cited 2021 March 14]. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=caret>.
10. Robin X., Turck N., Hainard A., Tiberti N., Lisacek F., Sanchez J., Müller M. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves [Internet]. BMC Bioinformatics, 12, 77. R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [cited 2021 March 14]. URL: <https://www.R-project.org/>.
11. Wickham H. GGPlot2: Elegant Graphics for Data Analysis [Internet]. Springer-Verlag. New York, 2016. ISBN 978-3-319-24277-4. URL: <https://ggplot2.tidyverse>.
12. Hothorn T., Hornik K., Zeileis A. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. Journal of Computational and Graphical Statistics. 2006; 15 (3): 651–674.
13. Wickham H., Francois R., Henry L., Muller K. DPLYR: A Grammar of Data Manipulation [Internet]. R package version 0.8.5. New York, 2020. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=dplyr>.
14. Wickham H., Henry L. TIDYR: Tidy Messy Data [Electronic resource]. R package version 1.0.2. New York, 2020. URL: <https://CRAN.R-project.org/package=tidyr> (date of request: 12.09.2021).
15. Noh C.-K., Jung M. W., Shin S. J., Lee K. M., Yoo B. M., Lee K. Analysis of endoscopic features for histologic discrepancies between biopsy and endoscopic submucosal dissection in gastric neoplasms: 10-year results // Digestive endoscopy. 2019. Vol. 51, Is. 1. P79–85. DOI: 10.1016/j.dld.2018.08.027.
16. Lorant K., Roland K., Bianca O., Sorin Z. Histopathological lauren classification of gastric carcinoma with biopsy specimen and a histological difference with dysplasia // Clinical and medical investigations. 2018. Vol. 4 (1). P. 1–4. DOI: 10.15761/CMI.1000174.
17. Soh J. S., Lim H., Kang H. S., Kim J. H., Kim K. C. Does the discrepancy in histologic differentiation between a forceps biopsy and an endoscopic specimen necessitate additional surgery in early gastric cancer? // World journal of gastrointestinal oncology. 2017. Vol. 9 (8). P. 319–326. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i8.319.
18. Komatsu S., Ichikawa D., Miyamae M., Kosuga T., Konishi H., Shiozaki A. et al. Discrepancies in the histologic type between biopsy and resected specimens: A cautionary note for mixed-type gastric carcinoma // World journal of gastroenterology. 2015. Vol. 21 (15). P. 4673–4679. DOI: 10.3748/wjg.v21.i15.4673.
19. Takao M., Kakushima N., Takizawa K., Tanaka M., Yamaguchi Y., Matsubayashi H. et al. Discrepancies in histologic diagnoses of early gastric cancer between biopsy and endoscopic mucosal resection specimens // Gastric cancer: official journal of the International Gastric Cancer Association and the Japanese Gastric Cancer Association. 2012. Vol. 15 (1). P. 91–96. DOI: 10.1007/s10120-011-0075-8.
20. Kwon K.-J., Shim K.-N., Song E.-M., Choi J.-Y., Kim S.-E., Jung H.-K. et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of signet ring cell carcinoma of the stomach // Gastric cancer. 2014. Vol. 17. P. 43–53. DOI: 10.1007/s10120-013-0234-1.
21. Ren J., Niu G., Wang X., Song T., Hu Z., Ke C. Effect of age on prognosis of gastric signet-ring cell carcinoma: a seer database analysis // Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research. 2018. Vol. 24. P. 8524–8532. DOI: 10.12659/MSM.911766.
22. Jianhui C., Ertao Z., Jianjun P., Zulekha M. P., Jianbo X., Hui W. et al. Borrmann Type IV is an independent poor prognostic factor in young gastric cancer patients // Ann Hematol Oncol. 2019. Vol. 6 (10). P. 1274.
23. Dobrițoiu M., Stepan A. E., Vere C. C., Simionescu C. E. Evaluation of gastric carcinomas histological patterns in relation to tumors aggressiveness parameters // Current health sciences journal. 2018. Vol. 44 (4). P. 342–346. DOI: 10.12865/CHSJ.44.04.03.

Собственные исследования

24. Achilli P., De Martini P., Ceresoli M., Mari G. M., Costanzi A., Maggioni D. et al. Tumor response evaluation after neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric adenocarcinoma: a prospective, multi-center cohort study // *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017. Vol. 8 (6). P. 1018–1025. DOI: 10.21037/jgo. 2017.08.13.
25. Bravo Neto G. P., dos Santos E. G., Victor F. C., Carvalho C. E. Lymph node metastasis in early gastric cancer // *Revista do Colegio Brasileiro de Cirurgioes*. 2014. Vol. 41 (1). P. 11–17. DOI: 10.1590 / s0100–69912014000100004.
26. Riihimäki M., Hemminki A., Sundquist K., Sundquist J., Hemminki K. Metastatic spread in patients with gastric cancer // *Oncotarget*. 2016. Vol. 7 (32). P. 52307–52316. DOI: 10.18632 / oncotarget. 10740.
27. Hosogi H., Shinohara H., Tsunoda S. et al. Staging laparoscopy for advanced gastric cancer: significance of preoperative clinicopathological factors // *Langenbeck's archives of surgery*. 2017. Vol. 402 (1). P. 33–39. DOI: 10.1007 / s00423-016-1536-7.
28. Coccolini F., Fugazzola P., Ansaloni L., Sartelli M., Cicuttin E., Leandro G. Advanced gastric cancer: the value of systemic and intraperitoneal chemotherapy // *Acta bio-medica: atenei Parmensis*. 2018. Vol. 89 (8-S). P. 104–109. DOI: 10.23750 / abm. v89i8-S. 7904.
29. Ma J., Shen H., Kapesa L., Zeng S. Lauren classification and individualized chemotherapy in gastric cancer // *Oncology letters*. 2016. Vol. 11 (5). P. 2959–2964. DOI: 10.3892 / ol. 2016.4337.
30. Xu X., Zheng G., Zhang T., Zhao Y., Zheng Z. Is pathologic tumor regression grade after neo-adjuvant chemotherapy a promising prognostic indicator for patients with locally advanced gastric cancer? A cohort study evaluating tumor regression response // *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2019. Vol. 84 (3). P. 635–646. DOI: 10.1007 / s00280-019-03893-4.
31. Neves Filho E., Pires A., de Sant'Ana R. O., Rabenhorst S., Hirth C. G., da Cunha M. The association among HER2, MET and FOXP3 expression and tumor regression grading in gastric adenocarcinoma // *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2018. Vol. 126 (5). P. 389–395. DOI: 10.1111 / apm. 12840.
32. Lorenzen S., Blank S., Lordick F., Siewert J. R., Ott K. Prediction of response and prognosis by a score including only pretherapeutic parameters in 410 neoadjuvant treated gastric cancer patients // *Annals of surgical oncology*. 2012. Vol. 19 (7). P. 2119–2127. DOI: 10.1245 / s10434-012-2254-1.
33. Неред С. Н., Клименков А. А., Стилиди И. С., Перевощиков А. Г., Делекторская В. В. Перстневидноклеточный рак желудка: клинко-морфологические аспекты, результаты хирургического лечения и прогноз // *Вопросы онкологии*. 2006. Т. 52, № 3. С. 294–300. [Nered S. N., Klimenkov A. A., Stilidi I. S., Perevoshchikov A. G., Delectorskaya V. V. Signet ring cell carcinoma of the stomach: clinical and morphological aspects, results of surgical treatment and prognosis // *Voprosy of Oncology*. 2006. T. 52, № 3. C. 294–300.]
34. Непомнящая Е. М., Кириченко Ю. Г., Гаврилова М. А. Особенности морфологической картины перстневидноклеточного рака желудка // *Сибирский онкологический журнал*. 2009. № 2. С. 146–147. [Nepomnyashchaya E. M., Kirichenko Yu. G., Gavrilova M. A. Features of the morphological picture of signet ring cell carcinoma of the stomach // *Siberian Journal of Oncology*. 2009. № 2. C. 146–147.]
35. Портной Л. М., Вятчанин О. В., Сташук Г. А. Рак желудка. Проблемы современной лучевой диагностики // *Радиология — Практика*. 2003. № 3. С. 11–30. [L. M. Portnoy, O. V. Vyatchanin, G. A. Stashuk. Stomach cancer. Problems of modern radiation diagnostics // *Radiology — Practice*. 2003. № 3. C. 11–30.]
36. Mastoraki A., Papanikolaou I. S., Sakorafas G., Safioleas M. Facing the challenge of managing linitis plastica-review of the literature // *Hepato-gastroenterology*. 2009. Vol. 56 (96). C. 1773–1778.
37. Muraoka S., Tsuchida K., Iwasaki M., Izawa N., Jinnai H., Komatsubara T. A case report of gastric linitis plastica diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration // *Medicine*. 2017. Vol. 96 (50). e8937. DOI: 10.1097 / MD. 00000000000008937.
38. Ahn H. S., Lee H. J., Yoo M. W., Kim S. G., Im J. P., Kim S. H. Diagnostic accuracy of T and N stages with endoscopy, stomach protocol CT, and endoscopic ultrasonography in early gastric cancer // *Journal of surgical oncology*. 2009. Vol. 99 (1). P. 20–27. DOI: 10.1002 / jso. 21170.
39. Liu S., Liu S., Ji C., Zheng H., Pan X., Zhang Y. et al. Application of CT texture analysis in predicting histopathological characteristics of gastric cancers // *European radiology*. 2017. Vol. 27 (12). P. 4951–4959. DOI: 10.1007 / s00330-017-4881-1.
40. Liu S., Shi H., Ji C., Zheng H., Pan X., Guan W. et al. Preoperative CT texture analysis of gastric cancer: correlations with postoperative TNM staging // *Clinical radiology*. 2018. Vol. 73 (8). 756. e1–756. e9. DOI: 0.1016 / j. crad. 2018.03.005.
41. Амелина И. Д., Нестеров Д. В., Шевкунов Л. Н., Карачун А. М., Пелипась Ю. В., Артемьева А. С. Способ определения типа рака желудка по классификации Lauren методом компьютерной томографии. Патент РФ № 2743221. Заявл. 12.10.2020; Оpubл. 16.02.2021. [Amelina I. D., Nesterov D. V., Shevkunov L. N., Karachun A. M., Pelipas Yu. V., Artemyeva A. S. Method for determining the type of gastric cancer according to Lauren classification by computed tomography. RF patent No. 2743221. Appl. 12.10.2020; Publ. 16.02.2021. (in Russian)].
42. Beasley, T. M., & Schumacker, R. E. (1995). Multiple Regression Approach to Analyzing Contingency Tables: Post Hoc and Planned Comparison Procedures. *The Journal of Experimental Education*, 64 (1), 79–93.

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-27-37

Цитирование: Матвеев В. Б., Волкова М. И., Аракелян Г. А., Файнштейн И. А., Сергеев Ю. С., Федянин М. Ю. и соавт. Результаты забрюшинной лимфаденэктомии у больных распространенными несеминомыми герминогенными опухолями яичка с неполным радиологическим и серологическим ответом на химиотерапию. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (2) : 27–37

РЕЗУЛЬТАТЫ ЗАБРЮШИННОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМИ НЕСЕМИНОМНЫМИ ГЕРМИНОГЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧКА С НЕПОЛНЫМ РАДИОЛОГИЧЕСКИМ И СЕРОЛОГИЧЕСКИМ ОТВЕТом НА ХИМИОТЕРАПИЮ

В. Б. Матвеев¹, М. И. Волкова^{1,3}, Г. А. Аракелян^{1,2}, И. А. Файнштейн¹, Ю. С. Сергеев², М. Ю. Федянин¹, А. А. Румянцев¹, А. А. Трякин¹, А. С. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Цель: Оценить результаты забрюшинных лимфаденэктомий (ЗЛАЭ), выполненных больным распространенными несеминомыми герминогенными опухолями яичка (НГОЯ) с неполным серологическим и радиологическим ответом на химиотерапию (ХТ).

Материал и методы: В исследование отобраны данные 96 больных распространенными НГОЯ, подвергнутых ЗЛАЭ в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина с 1983 по 2020 гг. Медиана возраста — 27 (15–57) лет. Первую линию ХТ, основанной на цисплатине, получили все 96 (100,0%), 2 линию ХТ — 58 (60,4%) пациентов. После завершения ХТ у всех пациентов сохранялись повышенные уровни АФП и/или ХГ и радиологически определяемые опухолевые очаги (только забрюшинные метастазы — 77 (80,2%), забрюшинные метастазы и очаги других локализаций — 19 (19,8%)). Всем пациентам после завершения ХТ проводилось хирургическое лечение: ЗЛАЭ — 96 (100,0%), ЗЛАЭ и удаление экстраперитонеальных очагов — 8 (8,3%). ХТ после хирургического вмешательства проводилась 29 (30,2%) из 96 пациентов. Медиана наблюдения составила 39,4 (1–284) месяца.

Результаты: Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 10 (10,6%) пациентов (3–4 степеней тяжести — 3 (3,1%)). Летальность составила 1,1%. Радикальное удаление забрюшинных масс выполнено у 80 (83,3%) пациентов, всех определяемых опухолевых очагов — у 69 (71,9%) больных. Полных ответов на послеоперационную ХТ не было. Гистологически забрюшинные массы были представлены некрозом и фиброзом в 25 (26,0%), тератомой — в 29 (30,2%), злокачественной несеминомой — в 42 (43,8%) случаях. Отдаленная ОВ всех 96 больных составила 60,9%, специфическая выживаемость — 61,7%. Безрецидивная выживаемость радикально оперированных пациентов достигла 65,2%, беспрогрессивная выживаемость больных, подвергнутых нерадикальной операции — 35,9%. В многофакторном анализе независимыми факторами неблагоприятного прогноза ОВ являлись выполнение ЗЛАЭ после ХТ 2 линии (отношение шансов (ОШ) 4,667 (95% доверительные интервалы (ДИ): 1,987–10,961)), наличие злокачественной несеминомы в резидуальных забрюшинных опухолевых массах (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178–8,055)) и неполное удаление всех резидуальных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ: 1,813–10,899)).

Выводы: ЗЛАЭ после ХТ может рассматриваться как допустимая опция у отобранных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, у которых имеется техническая возможность полного удаления всех радиологически определяемых опухолевых очагов.

Ключевые слова: забрюшинная лимфаденэктомия, несеминомые герминогенные опухоли яичка, положительные опухолевые маркеры.

Несеминомые герминогенные опухоли яичка (НГОЯ) — злокачественные новообразования, развивающиеся у молодых мужчин и характеризующиеся способностью к метастазированию с преимущественным поражением забрюшинных лимфоузлов. Большинство НГОЯ сопровождается повышением сывороточных концентраций опухолевых маркеров — альфа-фетопротеина (АФП) и β -единицы хорионического

гонадотропина (ХГ). Проведение индукционной химиотерапии (ХТ), основанной на цисплатине, позволяет излечить около 70% больных. Пациенты, не достигшие полного ответа, нуждаются в последующем лечении. Хирургическое удаление остаточных опухолевых масс после цитотоксической терапии дает возможность излечить большинство больных с нормализовавшимися опухолевыми маркерами

Собственные исследования

и неполной регрессией метастатических очагов на фоне ХТ. Неполный серологический ответ на индукцию принято считать противопоказанием к оперативному вмешательству, так как повышение уровней АФП и ХГ после ХТ свидетельствует о сохранении жизнеспособной злокачественной несеминомы, ассоциированной с низкой вероятностью излечения путем локального воздействия на радиологически определяемые остаточные опухолевые массы. Больные с неполным маркерным эффектом, как правило, получают спасительную ХТ. Однако данная группа пациентов крайне гетерогенна, как в отношении динамики уровней онкомаркеров, так и прогностически. Позитивный опыт нескольких клиник позволяет предположить, что хирургическое удаление резидуальных очагов может привести к излечению некоторых больных с сохранением положительных опухолевых маркеров после ХТ [1-9].

В данной статье приведены результаты забрюшинных лимфаденэктомий (ЗЛАЭ), выполненных больным распространенными НГОЯ с неполным серологическим и радиологическим ответом на ХТ, выполненных в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина.

Материал и методы

Критериями включения в исследование являлись: возраст ≥ 18 лет, верифицированная распространенная НГОЯ с повышением концентраций АФП и/или ХГ на момент начала ХТ, завершение не менее 3 курсов платино-содержащей ХТ 1 или 2 линии, независимо от прогноза по классификации IGCCCG, сохранение радиологически определяемых опухолевых очагов после ХТ, АФП через 3 недели с момента начала последнего курса ХТ более 7,29 МЕ/мл и/или ХГ более 5 мМЕ/мл независимо от динамики концентраций маркеров, отсутствие появления новых метастазов до операции, выполнение ЗЛАЭ после ХТ.

Основной целью исследования являлась оценка общей выживаемости (ОВ), ко вторичным целям относились непосредственные и отдаленные функциональные результаты хирургического лечения. Также планировалось изучение гистологического строения удаленных опухолей, частоты рецидивов и их локализации, специфической (СВ), безрецидивной (БРВ) и беспрогрессивной (БПВ) выживаемости.

С 1983 г. по 2020 г. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина ЗЛАЭ была выполнена 703 больным распространенными НГОЯ, не достигшим полного радиологического ответа на ХТ. В исследование ретроспективно и проспективно отобраны данные 96 пациентов, соответствующих критериям включения.

Медиана возраста больных составила 27 (15–57) лет. Подробная характеристика пациентов приведена в табл. 1. Во всех случаях была выполнена орхфуникулэктомия (в 5 (5,2%) — после завершения ХТ). Гистологическое строение первичной опухоли известно у 91 (95,8%) больного. Чистая семинома верифицирована в 5 (5,2%) препаратах пациентов с повышенным уровнем АФП, не-

семинома — в 84 (87,5%), некроз, индуцированный ХТ, — в 2 (2,1%) случаях. Среди несеминозных опухолей только тератома была выявлена у 11 (11,5%) больных, у 63 (65,7%) пациентов имели место злокачественные несеминомы. Элементы хориокарциномы выявлены в 23 (23,9%), эмбрионального рака — в 45 (46,9%), желточного мешка — в 18 (18,8%) препаратах.

После орхфуникулэктомии всем больным проводилась ХТ первой линии, основанная на цисплатине, после которой ни в одном наблюдении не было отмечено нормализации уровней АФП и/или ХГ. В 58 (60,4%) случаях проводилась ХТ второй линии.

После завершения ХТ у 87 (90,6%) пациентов имел место неполный маркерный и радиологический ответ, у 9 (9,4%) — прогрессирование опухолевого процесса. Детальная информация о динамике концентраций АФП и ХГ была доступна у 26 (27,1%) больных: снижение уровней опухолевых маркеров было зарегистрировано у 22 (22,8%), стабилизация — у 1 (1,1%), рост — у 3 (3,2%) пациентов. Средняя предоперационная концентрация АФП в группе составила 117,4 (1,2–1122,0) МЕ/мл, ХГ — 615,6 (0,0–13770,0) мМЕ/мл, ЛДГ — 401,7 (178–906) ЕД/л. Изолированное повышение уровня ХГ имело место у 2 (2,1%), АФП — у 16 (16,7%), ХГ и АФП — у 8 (8,3%) больных. В 70 (72,9%) случаях детализированные данные об уровнях маркеров отсутствуют.

У всех пациентов сохранялись радиологически определяемые проявления болезни после завершения ХТ. Одна локализация резидуальных метастазов имела место у 77 (80,2%), более одной — у 19 (19,8%) (две — у 14 (14,5%), три — у 4 (4,2%), четыре — у 1 (1,1%)) больных. У всех 96 (100,0%) пациентов определялись резидуальные ретроперитонеальные, у 21 (21,9%) — экстраретроперитонеальные опухолевые очаги (висцеральные — у 10 (10,4%), в нергионарных лимфоузлах — у 10 (10,4%), местный рецидив в области культы семенного канатика — у 1 (1,1%)).

На фоне проводимого лечения динамика размеров забрюшинных метастазов была зарегистрирована у 63 (65,6%) пациентов. Уменьшение опухолевых очагов отмечено в 46 (47,9%), стабилизация — в 7 (7,3%), увеличение — в 10 (10,4%) случаях. Медиана предоперационных размеров резидуальных очагов составила 69,8 (13–220) мм. В 58 (60,4%) наблюдениях опухолевые массы охватывали аорту и нижнюю полую вену (НПВ). У 28 (29,2%) пациентов метастазы локализовались преимущественно парааортально, у 8 (8,3%) — паракавально, у 2 (2,1%) — аортокавально. В 34 (35,4%) случаях метастазы распространялись на область почечной ножки, вовлекая почечные сосуды. У 28 (29,2%) больных опухоль инвазировала магистральные сосуды или их ветви, включая 1 (1,1%) пациента с формированием опухолевого венозного тромбоза НПВ. В 1 (1,1%) случае опухоль подрастала к 12-перстной кишке. У 26 (27,1%) больных мочеточник проходил через опухолевый инфильтрат.

Всем пациентам после завершения ХТ выполнено хирургическое удаление резидуальных опухолевых очагов: из забрюшинного пространства — 96 (100,0%), экстра-

Таблица 1. Характеристика больных

Характеристика	Число больных	
	N	%
Категория Т		
pT1	17	17,7
pT2	19	19,8
pT3	6	6,3
pT4	3	3,1
Tx	51	53,1
Категория N		
N0	6	6,3
N1	7	7,3
N2	14	14,6
N3	51	53,1
N +, без уточнений	18	18,7
Категория M		
M0	57	59,3
M1	28	29,2
Mx	11	11,5
Повышение концентрации в сыворотке крови до ОФЭ		
Только АФП	13	13,5
Только ХГ	4	4,2
АФП и ХГ	50	52,1
Нет	2	2,1
Нет данных	27	28,1
Категория S		
S0	0	0,0
S1	11	11,5
S2	41	42,7
S3	17	17,7
Sx	27	28,1
Группа прогноза IGCCCG		
Благоприятный	11	11,5
Промежуточный	41	42,7
Неблагоприятный	17	17,7
Не может быть определен	27	28,1

Характеристика	Число больных	
	N	%
Количество линий ХТ		
1	96	100,0
2	58	60,4
Динамика концентраций опухолевых маркеров		
Снижение	22	22,8
Стабилизация	1	1,1
Рост	3	3,2
Оценка невозможна	70	72,9
Сохранение повышенных уровней маркеров		
ХГ	2	2,1
АФП	16	16,7
ХГ и АФП	8	8,3
Оценка невозможна	70	72,9
Динамика размеров опухолевых узлов		
Уменьшение	46	47,9
Стабилизация	7	7,3
Рост	10	10,4
Оценка невозможна	29	34,4
Забрюшинные метастазы инвазируют окружающие структуры		
Да	28	29,1
Нет	68	70,9
Экстраретроперитонеальные метастазы до операции		
Да	21	21,9
Нет	75	78,1

ОФЭ — орхфуникулэктомия;

АФП — альфа-фетопrotein;

ХГ — хорионический гонадотропин;

IGCCCG — International Germ Cell Cancer Collaborative Group.

ретроперитонеальных — 8 (8,3%). Симультанно выполнено 2 (2,1%), последовательно — 6 (6,2%) операций. ЗЛАЭ производилась всем больным. Объем операции включал удаление опухолевых масс, ипсилатеральной гонадной вены, а также забрюшинной клетчатки от уровней ножек диафрагмы сверху до пересечения мочеточников с общими подвздошными артериями снизу; латеральными границами ЗЛАЭ являлись мочеточники. При распространении опухоли за пределы указанного трафарета границы лимфодиссекции расширяли. Для полного удаления всех опухолевых узлов в 27 (28,1%) случаях потребовалась резекция или перевязка магистральных сосудов и их ветвей, в 9 (9,4%) — резекция смежных органов (табл. 2). ХТ

после хирургического вмешательства проводилась 29 (30,2%) из 96 пациентов.

Все медицинские данные включенных в исследование пациентов были внесены в базу данных, основанную на электронных таблицах EXCEL. Статистический анализ проводили при использовании блока программ «IBM SPSS Statistics 19.0 for Windows». Взаимосвязь признаков оценивали путем расчета коэффициента корреляции Пирсона (r). Медиана наблюдения за всеми пациентами составила 39,4 (1–284) месяца. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали от даты хирургического вмешательства до даты смерти от любой причины, специфическую выживаемость (СВ) — от даты хирургического вмешательства до смерти

Собственные исследования

от прогрессирования НГОЯ, безрецидивную выживаемость (БРВ) — от даты радикального хирургического вмешательства до даты регистрации рецидива НГОЯ или смерти, беспрогрессивную выживаемость (БПВ) — от даты циторедуктивного хирургического вмешательства до даты регистрации прогрессирования НГОЯ или смерти. Выживаемость оценивали по методу Каплана–Майера, различия выживаемости определяли с помощью log-rank теста, для выделения независимых факторов прогноза проводили регрессионный анализ Cox.

Результаты

Медиана операционного времени составила 210 (70–560) мин, медиана кровопотери — 800 (20–22000) мл. Послеоперационные осложнения зарегистрированы у 10 (10,6%) пациентов (1–2 степеней тяжести — 6 (6,3%), 3–5 степеней тяжести — 4 (4,3%)). Послеоперационная летальность равнялась 1,1%. В структуре послеоперационных осложнений доминировал парез кишечника (6 (6,2%)), который в 5 (5,1%) случаях был купирован консервативно, а в 1 (1,1%) наблюдении привел к развитию завершённой спаечной тонкокишечной непроходимости и послужил показанием к экстренной операции. У 1 (1,1%) пациента, подвергнутого ЗЛАЭ и панкреатодуоденальной резекции, развилась несостоятельность гепатикоюноанастомоза, приведшая к развитию перитонита. Больному была выполнена повторная операция. Послеоперационный период осложнился тяжёлым сепсисом, приведшим к смерти пациента. У 1 (1,1%) больного в послеоперационном периоде развился хилезный асцит, в связи с чем была выполнена релапаротомия, перевязка лимфатических протоков, дренирование брюшинного пространства. В 1 (1,1%) случае у пациента, перенесшего массивную кровопотерю, послеоперационный период осложнился развитием полиорганной недостаточности. Проводилась интенсивная терапия, с эффектом. У 1 (1,1%) больного отмечено нагноение послеоперационной раны. Осложнение купировано консервативно. Частота повторных операций составила 3,1%.

При длительном наблюдении у больных, подвергнутых резекции крупных сосудов, осложнений, ассоциированных с редукцией кровотока, не зарегистрировано. У пациентов, которым выполнялась резекция сосудов с протезированием, протезы функционируют адекватно.

Полное удаление брюшинных масс удалось выполнить 80 (83,3%) пациентам. Факторами, прямо коррелировавшими с неполным удалением брюшинных масс, являлись наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли ($r = 0,559$; $p < 0,0001$) и ХТ 2 линии в анамнезе ($r = 0,248$; $p = 0,015$). Во всех 8 случаях удаление экстраперитонеальных метастазов удалось выполнить радикально. Полное удаление всех определяемых опухолевых проявлений произведено 69 (71,9%) больным.

Резидуальные опухоли после хирургического лечения сохранялись у 27 (28,1%), в том числе — в сочетании

Таблица 2. Особенности хирургического лечения

Особенности хирургического лечения	Количество больных (N 96)	
	N	%
Хирургический доступ для ЗЛАЭ		
Открытый	94	97,9
Лапароскопический	2	2,1
Резекция и перевязка магистральных сосудов и их ветвей во время ЗЛАЭ	27	28,1
Циркулярная резекция и протезирование аорты	4	4,2
Резекция почечной артерии	1	1,1
Резекция общей подвздошной артерии	3	3,2
Резекция общей подвздошной артерии, краевая	1	1,1
Резекция и протезирование общей подвздошной артерии	2	2,1
Перевязка нижней брыжеечной артерии	15	15,6
Резекция нижней полой вены	9	9,4
Краевая	7	7,2
Циркулярная, без протезирования	1	1,1
Циркулярная, с протезированием	1	1,1
Резекция почечной вены	2	2,1
Резекция смежных органов во время ЗЛАЭ	9	9,4
Панкреатодуоденальная резекция	1	1,1
Резекция 12-перстной кишки	1	1,1
Нефрэктомия	6	6,3
Гемиколэктомия слева	1	1,1
Резекция мочеточника	2	2,1
Удаление экстраперитонеальных метастазов	8	8,3
Надключичная и медиастинальная лимфаденэктомия	1	1,1
Надключичная лимфаденэктомия	3	3,1
Медиастинальная лимфаденэктомия	1	1,1
Резекция легкого	2	2,1
Резекция печени	1	1,1

ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия

с повышенным уровнем опухолевых маркеров — у 13 (13,6%) пациентов. Послеоперационную ХТ получали 13 из 27 больных, при этом ни в одном наблюдении полного ответа зарегистрировано не было. Полный эффект комбинированного лечения был достигнут в 69 (71,9%) случаях, неполный — в 27 (28,1%) наблюдениях.

Гистологически брюшинные массы были представлены некрозом и фиброзом в 25 (26,0%) и содержали элементы герминогенной опухоли — в 71 (74,0%) случае (тератома — 29 (30,2%), злокачественная несеминома — 42 (43,8%)). Удаленные экстраперитонеальные резидуальные массы были представлены фиброзом и некрозом в 3 (3,75%), тератомой — в 1 (12,5%), злокачественной несеминомой — в 4 (62,5%) случаях. У больного, подвергнутого удалению очагов двух локализаций, оба метастаза были некротизированы. Конкордантное строение брюшинных и экстраперитонеальных очагов имело место у 4 (50,0%) больных.

Таблица 3. Факторы прогноза общей выживаемости

Фактор	Медиана ОВ ± ст. ошибка, месяцы	Однофакторный анализ	Многофакторный анализ	
		Р	ОШ (95% ДИ: НГ-ВГ)	Значимость
Число линий химиотерапии Одна Две	НД 33,4 ± 11,9	< 0,0001	4,667 (1,987–10,961)	0,001
Повышение уровней маркеров до ЗЛАЭ Только АФП ХГ или АФП и ХГ	НД 33,4 ± 17,0	0,041	1,058 (0,086–13,024)	0,965
Экстраретрперитонеальные метастазы до ЗЛАЭ Нет Да	НД 34,4 ± 16,0	0,033	1,567 (0,660–3,724)	0,309
Полное удаление всех опухолевых очагов Да Нет	НД 15,9 ± 2,6	< 0,0001	4,445 (1,813–10,899)	0,001
Забрюшинные ткани Некроз или тератома Злокачественная несеминома	НД 25,6 ± 11,1	< 0,0001	3,081 (1,178–8,055)	0,022
Повышение маркеров после операции Нет Да АФП ХГ АФП и ХГ	44,4 ± 13,8 15,7 ± 1,1 14,0 ± 10,7 14,2 ± 5,7 17,9 ± 0,0	0,016 ^a	7,383 (0,348–156,671)	0,200
АХТ* Нет Да	НД 66,2 ± 26,2	0,519	–	–
Послеоперационная ХТ** Нет Да	33,4 ± 13,9 14,0 ± 7,0	0,006	— ^b	— ^b

ХТ — химиотерапия; АФП — альфа-фетопроtein; ХГ — хорионический гонадотропин; ЗЛАЭ — забрюшинная лимфаденэктомия; НД — не достигнута; ОВ — общая выживаемость; ОШ — отношение шансов; ДИ — доверительные интервалы; НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница.

* Рассчитано для больных со злокачественной несеминомой в остаточной опухоли после радикальной операции.

** После нерадикальной операции.

^a Между пациентами с любыми повышенными и не повышенными маркерами.

^b Не включен в многофакторный анализ как признак, взаимосвязанный с радикальностью операции.

Рецидивы зарегистрированы у 29 (42,0%) из 69 радикально оперированных пациентов, в среднем, через 21,8 (2–154) месяца после хирургического вмешательства. Изолированного повышения маркеров не отмечено ни в одном случае. Изолированный радиологически определяемый рецидив, не сопровождавшийся повышением АФП и ХГ, диагностирован в 9 (13,0%), сочетание определяемой опухоли и повышения маркеров — в 20 (29,0%) наблюдениях. Рецидив локализовался забрюшинно в области ЗЛАЭ в 8 (11,6%), за границами ЗЛАЭ — в 7 (10,1%), экстраретрперитонеально — в 14 (20,3%) случаях (включая сочетание незабрюшинного и забрюшинного рецидивов у 6 (8,7%) больных). Трём пациентам с изолированным рецидивом в забрюшинных лимфоузлах выполнена повторная ЗЛАЭ. В 26 случаях назначалась ХТ, при этом полных ответов на лечение не зарегистрировано ни в одном наблюдении.

Прогрессирование имело место у 22 (84,6%) из 26 нерадикально оперированных больных, в среднем, — через 10 (1–112) месяцев после ЗЛАЭ. В 4 (15,4%) наблюдениях даль-

нейшего прогрессирования отмечено не было при медиане наблюдения 4,3 (1,5–38,3) месяца.

Отдаленная ОВ всех 96 больных составила 60,9%, СВ — 61,7%; БРВ радикально оперированных больных достигла 65,2%, БПВ пациентов, подвергнутых нерадикальной операции, — 35,9%. В однофакторном анализе отмечено неблагоприятное влияние на ОВ таких признаков, как выполнение ЗЛАЭ после ХТ 2 линии ($p < 0,0001$), сохранение повышенного уровня ХГ до операции ($p = 0,041$), наличие экстраретрперитонеальных метастазов перед хирургическим вмешательством ($p = 0,033$), неполное удаление всех остаточных опухолей ($p < 0,0001$), сохранение жизнеспособной злокачественной несеминомы в забрюшинном пространстве ($p = 0,028$) и повышенные опухолевые маркеры после операции независимо от вида маркера ($p = 0,016$). Проведение послеоперационной ХТ нерадикально оперированным пациентам и адъювантной ХТ больным со злокачественной несеминомой в остаточных массах ($n = 16$) на ОВ не влияло. В многофакторном анализе подтвер-

Собственные исследования

ждено независимое влияние на ОВ выполнения ЗЛАЭ после ХТ 2 линии (ОШ 4,667 (95% ДИ: 1,987–10,961)), наличия злокачественной несеминомы в резидуальных забрюшинных опухолевых массах (ОШ 3,081 (95% ДИ: 1,178–8,055)) и неполного удаления всех резидуальных опухолей после ХТ (ОШ 4,445 (95% ДИ: 1,813–10,899), табл. 3, рис. 1).

В однофакторном анализе выявлено значимое снижение БРВ у пациентов, получавших ХТ 2 линии до хирургического вмешательства (с 80,0% до 48,4% соответственно, $p=0,003$), и у больных, имевших элементы злокачественной несеминомы в операционных образцах (с 78,9% до 23,0% соответственно, $p<0,0001$). Независимым фактором риска БРВ являлись жизнеспособные клетки рака в ретроперитонеальных метастазах (ОШ 4,620 (95% ДИ: 1,586–13,456); $p=0,005$).

Дискуссия

Единственным методом, дающим шанс на излечение пациентам с резистентными распространенными НГОЯ, исчерпавшими возможности ХТ, является попытка радикального удаления всех резидуальных опухолевых очагов. Неудивительно, что Donohue J. P. был предложен термин «ЗЛАЭ отчаяния» в качестве названия для забрюшинных лимфодиссекций, выполняемых после индукционной или спасительной ХТ на фоне повышенных концентраций АФП и/или ХГ [10]. Доля подобных операций достигает 10% от всех ЗЛАЭ, выполняемых в специализированных клиниках [8]. В нашей серии наблюдений этот показатель составил 13,6%.

Основной целью постхимиотерапевтического хирургического лечения больных распространенными НГОЯ с сохранением положительных маркеров после ХТ является полное удаление всех определяемых опухолевых очагов. Наиболее распространенной локализацией метастазов НГОЯ являются забрюшинные лимфоузлы, поэтому самой часто выполняемой операцией у данной категории больных считается ЗЛАЭ, представляющая собой сложное хирургическое вмешательство, требующее детального знания анатомии забрюшинного пространства, а также наличия навыков сосудистой и абдоминальной хирургии.

На наш взгляд, всем пациентам с неполным серологическим эффектом ХТ показана полная двухсторонняя ЗЛАЭ. Обоснованием этому служит высокая частота билатерального поражения забрюшинных лимфоузлов, достигшая в нашей серии наблюдений 60,4%. Резекция сосудов, органов и тканей, вовлеченных в опухолевый инфильтрат, во время ЗЛАЭ является обоснованной. У больных с сохранением положительных уровней опухолевых маркеров опухоль химиорезистентна, и вероятность излечения пациентов путем назначения системной противоопухолевой терапии после нерадикальной операции крайне низка. Так, в нашей серии ни один пациент с остаточной опухолью после хирургического вмешательства не имел полного ответа на послеоперационную ХТ. Большинство авторов

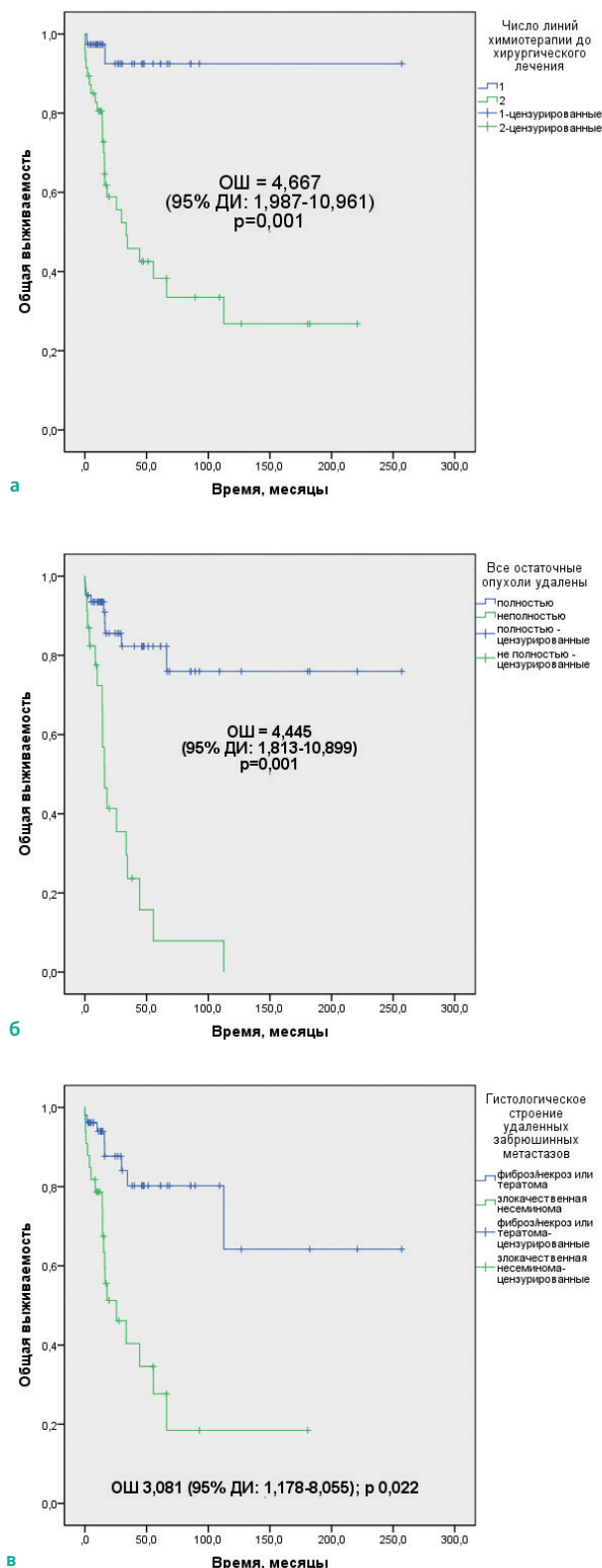


Рисунок 1. Общая выживаемость больных распространенными НГОЯ с неполным маркерным ответом на ХТ, подвергнутых хирургическому удалению резидуальных опухолей, в зависимости от: а) числа линий ХТ; б) радикальности хирургического вмешательства; в) строения удаленных забрюшинных опухолей.

подтверждает целесообразность резекции органов и тканей, вовлеченных в опухолевый процесс для полного удаления оставшейся после ХТ забрюшинной опухоли [11–19]. Еще в 1994 г. Donohue J. P. показал, что результаты лечения радикально оперированных больных распространенными НГОЯ, которым во время ЗЛАЭ была выполнена нефрэктомия, лучше, чем у пациентов с сохраненной в ущерб радикальности операции почкой [12].

Для полного удаления всех забрюшинных масс резекция или перевязка магистральных сосудов и их ветвей потребовались 28,1% наших пациентов. Чаще всего имелись показания для перевязки нижней брыжеечной артерии (15,6%), резекции НПВ (9,4%), аорты (4,2%) и общей подвздошной артерии (4,2%). Резекция смежных органов была выполнена в 9,4% случаях, при этом чаще всего производилась нефрэктомия (6,3%). В современных сериях наблюдений частота резекции магистральных сосудов и органов, вовлеченных в опухолевый инфильтрат, во время ЗЛАЭ составляет около 25% [13,14]. Наиболее распространенным элементом расширенных операций остается нефрэктомия (14,8%) [13]. Резекция аорты и НПВ, инфильтрированных опухолью, требуется в 1,5% и 7–10% случаев, соответственно [14–18].

Несмотря на техническую сложность, частота послеоперационных осложнений постхимиотерапевтической ЗЛАЭ относительно невелика и составляет, по данным разных авторов, около 10%. Чаще всего послеоперационный период осложняется раневыми инфекциями, парезом кишечника, транзиторным повышением амилазы и пневмониями. Серьезные осложнения, такие как острая почечная недостаточность, хилезный асцит или обструктивная кишечная непроходимость, развиваются менее чем у 2% пациентов [20]. Непосредственные результаты лечения наших больных, оперированных при неполном серологическом эффекте ХТ, соответствуют опубликованным данным, касающимся пациентов, которым ЗЛАЭ выполнялась после нормализации опухолевых маркеров. Послеоперационные осложнения были зарегистрированы у 10,6% больных, включая 4,3% пациентов с осложнениями 3–5 степеней тяжести. В структуре осложнений доминировал парез кишечника (5,1%).

У 19,8% наших пациентов помимо забрюшинных опухолей после завершения ХТ оставались метастазы других локализаций. Технически радикальное удаление всех экстраретроперитонеальных опухолей удалось осуществить в 8,3% наблюдений, при этом чаще всего требовалось выполнение надключичной лимфодиссекции (4,2%). Резидуальные массы, располагавшиеся за пределами забрюшинного пространства, в большинстве препаратов были представлены несеминомой (злокачественной — 62,5%, тератомой — 12,5%). Строение забрюшинных и экстраретроперитонеальных метастазов различалось в 50% наблюдений. Это не противоречит результатам, полученным у больных, оперированных после нормализации опухолевых маркеров, согласно которым дискордантное строение метастазов, удаленных из разных органов, имеет место в 30%

случаев [21]. В нескольких клиниках также накоплен опыт симультанных и последовательных вмешательств у больных с резидуальными опухолевыми массами нескольких локализаций. По некоторым данным, отмечается ухудшение результатов при поражении более 2 органов [5]. Напротив, Beck S. et al. (2007) не выявили влияния числа локализаций метастазов на выживаемость [10]. В нашей серии наблюдений сохранение экстраретроперитонеальных метастазов после ХТ являлось неблагоприятным фактором прогноза ОВ. Однако количество наблюдений невелико, и сделать выводы о показаниях к хирургическому лечению больных диссеминированными НГОЯ с неполным маркерным ответом на ХТ не представляется возможным.

Технически выполнение радикального вмешательства у больных распространенными НГОЯ после ХТ представляет собой непростую задачу: по данным разных авторов, полное удаление всех опухолей при неполном серологическом и радиологическом ответе на цитотоксическое лечение удается произвести 77–90% пациентов [5,9]. Хирургическое лечение, включая ЗЛАЭ, комбинированные, расширенные и последовательные операции по удалению остаточных масс разных локализаций, позволили добиться полного эффекта у 71,2% наших больных. Факторами, прямо коррелировавшими с неполным удалением забрюшинных масс, являлись наличие элементов хориокарциномы в первичной опухоли и выполнение операции после 2 линии ХТ.

Согласно опубликованным результатам, отдаленная ОВ больных, оперированных при неполном серологическом ответе на ХТ, колеблется от 37% до 80% [1–9]. В нашей серии наблюдений 39-месячная ОВ составила 60,9%. В многофакторном анализе нам удалось выделить независимые факторы неблагоприятного прогноза ОВ, включая выполнение операции после 2 линии ХТ, жизнеспособную злокачественную несеминому в остаточной забрюшинной опухоли и неполное удаление всех резидуальных масс после ХТ. Строение остаточных метастазов также оказывало независимое негативное влияние на БРВ.

Наши данные подтверждают ранее опубликованные результаты, полученные в других клиниках. Так, снижение ОВ у больных, получавших спасительную ХТ, и нерадикально оперированных пациентов было отмечено в однофакторном анализе, проведенном в исследовании Indiana University [10]. Nabuchi T. et al. (2003) [7] и Ong T. et al. (2008) [9] зарегистрировали улучшение показателей ОВ после полного удаления всех опухолевых очагов. В работе Ong T. et al. (2008) фактором благоприятного прогноза ОВ оказалась зрелая тератома в удаленных забрюшинных массах [9]. В исследовании Indiana University (n=114) значимое снижение выживаемости было отмечено у больных с жизнеспособной злокачественной несеминомой в удаленных тканях (31%) по сравнению с тератомой (77%) и некрозом (85%). При подгрупповом анализе гистологическое строение резидуальных опухолевых масс оказалось независимым фактором прогноза ОВ, однако влияние гистологического строения опухоли имело про-

Собственные исследования

гностическое значение только для подгруппы пациентов, получавших индукционную ХТ [8].

Помимо перечисленных факторов многие исследователи отметили прогностическую значимость динамики уровней и собственно предоперационных концентраций опухолевых маркеров. В наибольшей серии наблюдений, опубликованной к настоящему времени, была доказана независимая негативная прогностическая значимость растущей концентрации ХГ на фоне ХТ, а также предоперационного уровня АФП [10]. Нам не удалось выявить подобной закономерности, что, вероятнее всего, связано с отсутствием данных о концентрациях маркеров у пациентов, вошедших в наше исследование, начинавших лечение в других учреждениях. Однако в однофакторном анализе мы отметили, что сохранение изолированного повышения АФП до операции ассоциировано с достоверно большим показателями ОВ, чем изолированное или сочетающееся с эскалацией АФП повышение ХГ ($p=0,041$), что соответствует результатам, опубликованным Nabuchi T. et al. (2003) [7] и Ong T. et al. (2008) [9].

Стандартная тактика дальнейшего ведения больных диссеминированными НГОЯ, оперированных при неполном маркерном ответе на ХТ, не существует. Опубликованы данные, свидетельствующие о преимуществе БРВ у больных, получавших АХТ при обнаружении злокачественной несеминомы в операционном материале после ХТ 1 линии. Рутинное назначение АХТ после спасительной ХТ и ЗЛАЭ не используется [22]. В нашей серии наблюдений ХТ после операции не оказывала значимого влияния на ОВ больных

с неполным серологическим эффектом ХТ, что соответствует результатам Beck S. et al. (2007) [10]. Вероятно, стабильно повышенные сывороточные опухолевые маркеры после системной терапии отражают химиорезистентность злокачественной несеминомы.

Заключение

На основании полученных данных, мы полагаем, что хирургическое лечение после ХТ может рассматриваться как допустимая опция у отобранных больных распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на ХТ, у которых имеется техническая возможность полного удаления всех радиологически определяемых опухолевых очагов. ЗЛАЭ у данной категории пациентов является технически сложным, но безопасным хирургическим вмешательством. Резекция инфильтрированных опухолью магистральных сосудов и соседних органов для радикального завершения ЗЛАЭ является обоснованной. У больных с экстраретроперитонеальными метастазами должна рассматриваться возможность их удаления даже в случае гистологически подтвержденного некроза забрюшинных очагов. Рутинное назначение ХТ больным распространенными НГОЯ с неполным серологическим ответом на дооперационную ХТ после нерадикального хирургического вмешательства и/или при выявлении злокачественной несеминомы в удаленных тканях не показано.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Всеволод Б. Матвеев, д. м. н., проф., член-корреспондент. РАН, Заместитель директора по научной и инновационной работе, заведующий отделением урологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Мария И. Волкова, д. м. н., Ведущий научный сотрудник отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Геворг А. Аракелян, аспирант кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, аспирант отделения урологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Игорь А. Файнштейн, д. м. н., Ведущий научный сотрудник отделения абдоминальной онкологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Юрий С. Сергеев, к. м. н., доцент кафедры онкологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

Михаил Ю. Федянин, д. м. н., старший научный сотрудник онкологического отделения лекарственного лечения (химиотерапевтического) № 2, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей А. Румянцев, к. м. н., врач-онколог онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 4 НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Алексей А. Трякин, д. м. н., Заместитель директора по научной работе, заведующий онкологическим отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) № 2 НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н. Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Сергей А. Тюлядин, д. м. н., проф., Заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18 027/2224-5057-2021-11-2-27-37

For citation: Matveev V. B., Volkova M. I., Arakelyan G. A., Feinstein I. A., Sergeev Yu. S., Fedyanin M. Yu. et. al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with advanced non-seminomatous germ cell testicular tumors and incomplete radiological and serological response to chemotherapy: results. *Malignant Tumors*. 2021 ; 11 (2) : 27–37 (In Russ.)

RETROPERITONEAL LYMPH NODE DISSECTION IN PATIENTS WITH ADVANCED NON-SEMINOMATOUS GERM CELL TESTICULAR TUMORS AND INCOMPLETE RADIOLOGICAL AND SEROLOGICAL RESPONSE TO CHEMOTHERAPY: RESULTS

V. B. Matveev¹, M. I. Volkova^{1,3}, G. A. Arakelyan^{1,2}, I. A. Feinstein¹, Yu. S. Sergeev², M. Yu. Fedyanin¹, A. A. Romyantsev¹, A. A. Tryakin¹, S. A. Tyulyandin¹

¹ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Objective: To evaluate the results of retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) in patients with advanced non-seminomatous germ cell testicular tumors (NSGCT) and incomplete serological and radiological response to chemotherapy (CT).

Materials and methods: The study included 96 patients with advanced NSGCT who underwent RPLND in N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center in 1983–2020. The median age was 27 (15–57) years. All patients (n = 96, 100,0 %) received first-line cisplatin-based CT. Fifty-eight patients (60,4 %) received second-line CT. After completion of CT, all patients presented with elevated levels of AFP and/or hCG and detectable tumor lesions (retroperitoneal metastases only in 77 cases (80,2 %), metastases in the retroperitoneal space and other sites in 19 cases (19,8 %)). All patients underwent the follow-up surgery after CT completion: RPLND in 96 cases (100,0 %) and resection of extra-retroperitoneal lesions in addition to RPLND in 8 cases (8,3 %). In total, 29 (30,2 %) of 96 patients received CT following surgery. The median follow-up was 39,4 (1–284) months.

Results: Postoperative complications were reported in 10 (10,6 %) patients, including grade 3–4 in 3 patients (3,1 %). The mortality rate was 1,1 %. The complete resection of retroperitoneal tumor lesions was performed in 80 cases (83,3 %), resection of all detectable tumor lesions in 69 cases (71,9 %). None of the patients achieved complete response to postoperative CT. Pathological examination of retroperitoneal lesions revealed necrosis and fibrosis, teratomas, and malignant non-seminomatous tumors in 25 (26,0 %), 29 (30,2 %), and 42 (43,8 %) cases, respectively. The long-term overall survival (OS) and cancer-specific survival rates were 60,9 % and 61,7 %, respectively. The relapse-free survival rate in patients who underwent complete resection reached 65,2 %, the progression-free survival rate in patients who underwent incomplete resection was 35,9 %. A multivariate analysis revealed the following independent predictors of unfavorable OS: RPLND after second-line CT (odds ratio [OR] 4,667 (95 % confidence interval [CI]: 1,987–10,961)), presence of a residual retroperitoneal mass of a malignant non-seminomatous tumor (OR 3,081 (95 % CI: 1,178–8,055)), and incomplete removal of residual lesions after CT (OR 4,445 (95 % CI: 1,813–10,899)).

Conclusion: Post-CT RPLND may be considered a viable option in the selected group of advanced NSGCT patients with an incomplete serological response to CT eligible for complete resection of all detectable tumor lesions.

Keywords: retroperitoneal lymph node dissection, non-seminomatous germ cell tumor, positive tumor markers.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Vsevolod B. Matveev, MD, PhD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Development, Head of Urology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Maria I. Volkova, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Urology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Gevorg A. Arakelyan, Postgraduate Student Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Postgraduate Student Urology Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Igor A. Feinstein, MD, PhD, DSc, Leading Researcher, Abdominal Cancer Department, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Собственные исследования

Yuri S. Sergeev, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Mikhail Yu. Fedyanin, MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Oncology Department of Drug Therapy (Chemotherapy) No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Aleksey A. Rumyantsev, MD, PhD, Oncologist, Oncology Department of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 4, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Alexey A. Tryakin, MD, PhD, DSc, Deputy Director for Research, Head of Medical Oncology (Chemotherapy) Department No. 2, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Sergey A. Tyulyandin, MD, PhD, DSc, Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА

- Wood Jr, D. P., Herr, H. W., Motzer, R. J., Reuter, V., Sogani, P. C., Morse, M. J., & Bosl, G. J. (1992). Surgical resection of solitary metastases after chemotherapy in patients with nonseminomatous germ cell tumors and elevated serum tumor markers. *Cancer*, 70 (9), 2354-2357
- Murphy BR, Breeden ES, Donohue JP, Messmer J, Walsh W, Roth BJ, Einhorn LH. Surgical salvage of chemorefractory germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1993 Feb;11 (2):324-9. doi: 10.1200/JCO. 1993.11.2.324. PMID: 8381163
- Eastham James A., abM. D. Timothy G. Wilsonab1M. D. ChristyRussellab et al. Surgical resection in patients withnonseminomatous germ cell tumor who fail to normalize serum tumor markers after chemotherapy *Urology* Volume 43, Issue 1, January 1994, Pages 74-80
- Coogan C L 1, R S Foster, R G Rowland, R Bihrl, E R Smith Jr, L H Einhorn, B J Roth, J P Donohue Postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection is effective therapy in selected patients with elevated tumor markers after primary chemotherapy alone *Urology* Volume 50, Issue 6, December 1997, Pages 957-962
- Ravi R 1, J Ong, R T Oliver, D F Badenoch, C G Fowler, W F Hendry Surgery as salvage therapy in chemotherapy-resistant nonseminomatous germ cell tumours *Br J Urol*. 1998 Jun;81 (6):884-8
- Albers P, Ganz A, Hannig E, Miersch WD, Müller SC. Salvage surgery of chemorefractory germ cell tumors with elevated tumor markers. *J Urol*. 2000 Aug;164 (2):381-4. PMID: 10893590
- Habuchi Tomonori M. D., Toshiyuki Kamoto M. D., Isao Hara M. D., Koji Kawai M. D., Masahiro Nakao M. D., Norio Nonomura M. D., Takashi Kobayashi M. D., Osamu Ogawa M. D. Factors that influence the results of salvage surgery in patients with chemorefractory germ cell carcinomas with elevated tumor markers. *Cancer* 2003 Volume 98, Issue 8; P. 1635-1642
- Beck SD, Foster RS, Bihrl R, Einhorn LH, Donohue JP. Outcome analysis for patients with elevated serum tumor markers at postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Clin Oncol*. 2005 Sep 1;23 (25):6149-56. doi: 10.1200/JCO. 2005.11.684. PMID: 16135481
- Ong TA, Winkler MH, Savage PM, Seckl MJ, Christmas TJ Retroperitoneal lymph node dissection after chemotherapy in patients with elevated tumour markers: indications, histopathology and outcome. *BJU Int*. 2008 Jul; 102 (2):198-202.
- Beck SD, Foster RS, Bihrl R, Einhorn LH, Donohue JP Post chemotherapy RPLND in patients with elevated markers: current concepts and clinical outcome. *Urol Clin North Am*. 2007 May; 34 (2):219-25.
- Ehrlich Y, Kedar D, Zelikovski A, Konichezky M, Baniel J. Vena caval reconstruction during postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic germ cell tumor. *Urology*. 2009 Feb; 3 (2):442. e17-9
- Donohue J. P., Foster R. S. Management of retroperitonealrecurrences: Seminoma and Nonseminoma. *Urol. Clin. N. Amer*. 1994;21:761-772
- Cary KC, Beck SD, Bihrl R, Foster RS. Clinical and pathological features predictive of nephrectomy at post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol*. 2013 Mar;189 (3):812-7
- Heidenreich A., Seger M., Schrader A. J., Hofmann R., Engelmann U. H. (2004) Surgical considerations in residual tumor resection following inductive chemotherapy for advanced testicular cancer. *Eur Urol* 162 (Suppl. 3): 632
- Beck S. D., Lalka S. G. (1998) Long-term results after inferior vena cava resection during retroperitoneal lymphadenectomy for metastatic germ cell cancer. *J Vasc Surg* 28: 808–814
- Beck S. D., Foster R. S., Bihrl R., Koch M. O., Wahle G. R., Donohue J. P. (2001) Aortic replacement during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection. *J Urol* 165: 1517–1520;
- Christmas T. J., Smith G. L., Kooner R. (1998) Vascular interventions during post-chemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for metastatic testis cancer. *Eur J Surg Oncol* 292–297;

18. Heidenreich A., Dieckmann K. P., Schmelz H., Winter C., Pfister D. (2011) Prognostic clinical parameters to predict the necessity of reconstructive vascular surgery for patients who undergo postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection for advanced nonseminomatous germ cell tumours. Results of the German Testicular Cancer Study Group and the Association of Urologic Oncology. J Urol, AUA abstract # 832
19. Donohue JP, Thornhill JA, Foster RS, Bihle R. Vascular considerations in postchemotherapy. Retroperitoneal lymph-node dissection: Part I. Vena cava. World J Urol. 1994;12 (4):182-6
20. Krege S., Beyer J., Souchon R., Albers P., Albrecht W., Algaba F., et al. (2008) European consensus conference on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the second meeting of the European Germ Cell Cancer Consensus group (EGCCCG): part I. Eur Urol 53: 478–496
21. Hartmann JT, Candelaria M, Kuczyk MA, et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumors. Eur J Cancer 1997;33:843-7
22. Fox EP, Weathers TD, Williams SD, et al. Outcome analysis for patients with persistent nonteratomatous germ cell tumor in postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissections. J Clin Oncol 1993; 11 (7):1294–9

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-38-44

Цитирование: Фролова М.А., Стенина М.Б. Особенности тестирования мутаций BRCA1/2 у больных распространенным HER2-негативным раком молочной железы в Российской Федерации (результаты опроса онкологов России). Злокачественные опухоли. 2021; 11 (2) : 38–44

ОСОБЕННОСТИ ТЕСТИРОВАНИЯ МУТАЦИЙ BRCA1/2 У БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЕННЫМ HER2-НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРОСА ОНКОЛОГОВ РОССИИ)

М.А. Фролова, М.Б. Стенина

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме: Наличие у пациентов наследственных мутаций в генах BRCA1/2 влияет на тактику хирургического лечения при раннем раке и лекарственного лечения при распространенном HER2-негативном раке молочной железы. В статье представлены результаты опроса российских онкологов, посвященного различным аспектам генетического тестирования на наследственные мутации в генах BRCA1/2 в реальной клинической практике. Обсуждены вопросы показаний к тестированию, методы тестирования, источники финансирования.

Ключевые слова: рак молочной железы, наследственные мутации в генах BRCA1/2, генетическое тестирование

Наследственный рак молочной железы (PMЖ) составляет 5–10% всех случаев. Около 70% наследственных случаев PMЖ связаны с мутациями в генах BRCA1/2, наличие которых в несколько раз повышает риск развития PMЖ и яичников: для женщин-носителей данных мутаций совокупный риск развития рака молочной железы или яичников к возрасту 70 лет составляет 45–66% и 11–41%, соответственно [1–3]. До недавнего времени выявление мутаций в генах BRCA1/2 отражалось главным образом на тактике лечения раннего PMЖ и определяло объем хирургического вмешательства (отказ от органосохраняющих операций, выполнение профилактических мастэктомий), а также требовало более тщательного наблюдения и обследования с целью максимально раннего выявления заболевания у носительниц этой генетической особенности. Однако в последние годы появились препараты, обладающие уникальной эффективностью при BRCA1/2-ассоциированном HER2-негативном PMЖ — ингибиторы PARP талазопариб и олапариб, которые сегодня рекомендуются при распространенном BRCA-ассоциированном HER2-негативном PMЖ больным, получавшим ранее химиотерапию по поводу раннего или метастатического заболевания [4–8]. Таким образом, возрастающее значение генетического тестирования определяется наличием специфических мер профилактики и лечения наследственного PMЖ:

- отказ от органосохраняющего лечения в пользу радикальной мастэктомии;
- профилактическое удаление здоровой молочной железы; профилактическая овариоэктомия;
- более тщательное наблюдение;

- ингибиторы PARP для лечения распространенного BRCA-ассоциированного HER2-негативного PMЖ;
- информирование и обследование родственников.

Согласно национальным рекомендациям, определение герминальных мутаций в генах BRCA1/2 в крови пациента и консультация врача-генетика для определения тактики лечения рекомендуется:

- женщинам с подтвержденным PMЖ при отягощенном семейном анамнезе (наличие PMЖ у близких родственников в возрасте ≤50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, PMЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы);
- женщинам с подтвержденным PMЖ в возрасте <45 лет;
- женщинам <60 лет с тройным негативным фенотипом PMЖ;
- женщинам с первично-множественным PMЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контралатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);
- при PMЖ у мужчин [9].

В связи с актуальностью оптимизации подходов к тестированию мутаций в генах BRCA1/2 и лечению BRCA-ассоциированного PMЖ в реальной клинической практике компанией Пфайзер при поддержке ТС Онкологичи проведен опрос онкологов, посвященный данному вопросу. Веб-анкетирование проводилось на сайте med4share.ru с 12 по 29 сентября 2020 года. Приглашение к анкетированию было разослано по базе данных ТС Онкологичи. Получены и обработаны 75 анкет. Внешний вид и содержание анкет представлены на рис. 1.

Анкетирование по BRCA-ассоциированному HER2-негативному метастатическому РМЖ (mPMЖ)

* звездочкой отмечены вопросы обязательные к ответу

1. По специальности Вы:

- ☐ Онколог
☐ Хирург
☐ Другая специальность

2. Просьба указать регион, город *

Центральный федеральный округ

3. Уточните Ваше место работы *

- ☐ федеральный/региональный центр
☐ стационар многопрофильной больницы
☐ онкологический диспансер
☐ районная поликлиника
☐ Другое

4. Сколько в среднем за месяц Вы наблюдаете пациентов с mPMЖ? *

- ☐ Менее 10
☐ От 10 до 20
☐ Более 20

5. Распределите по степени важности, с Вашей точки зрения, критерии в клинических рекомендациях ИЗ РФ для проведения генетического анализа мутаций в генах BRCA (1 - наименее важный, 5 - наиболее важный)? *

	1	2	3	4	5
подтвержденный РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчин, метастатического рака предстательной железы);	☐	☐	☐	☐	☐
подтвержденный РМЖ у женщин в возрасте < 45 лет;	☐	☐	☐	☐	☐
тройной негативный фенотип РМЖ у женщин в возрасте ≤ 60 лет	☐	☐	☐	☐	☐
первично-множественный РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контрлатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы);	☐	☐	☐	☐	☐
РМЖ у мужчин	☐	☐	☐	☐	☐

Перед переходом к следующему вопросу убедитесь, что распределили все критерии по степени важности

6. Если исключить финансовые и другие ограничения для диагностики, считаете ли Вы целесообразным проведение генетического анализа мутаций в генах BRCA ВСЕМ пациентам с рецидивирующим или метастатическим РМЖ? *

- ☐ Да
☐ Нет
☐ Не определился

7. Сколько в среднем за месяц у Вас под наблюдением находится пациентов с BRCA-ассоциированным HER2- mPMЖ (как вновь диагностированных, так и продолжающих лечение)? *

- ☐ Нет таких пациентов
☐ Менее 3
☐ Более 3

8. Какому % пациентов с mPMЖ и наличием факторов риска, Вы проводите генетический анализ мутаций в генах BRCA

пациентам с HR+ HER2- mPMЖ: *

- ☐ $< 10\%$
☐ 10-30%
☐ 30-50%
☐ $> 50\%$

пациентам с TN mPMЖ: *

- ☐ $< 10\%$
☐ 10-30%
☐ 30-50%
☐ $> 50\%$

9. В каком % случаев для проведения первичного генетического анализа наследственных мутаций в генах BRCA при mPMЖ Вы используете метод ПЦР? *

- ☐ $< 30\%$
☐ 30-50%
☐ 50-75%
☐ $> 75\%$

10. В каком % случаев Вам дополнительно (т.е. после первичного генетического анализа методом ПЦР) требуется проведение расширенного генетического анализа наследственных мутаций в генах BRCA (в том числе полного секвенирования) при mPMЖ? *

- ☐ $< 10\%$
☐ 10-30%
☐ 30-50%
☐ $> 50\%$

11. Каковы возможности для проведения генетического анализа наследственных мутаций в генах BRCA в Вашем регионе

методом ПЦР *

- ☐ Программа ОМС
☐ Программа диагностики RUSSCO
☐ Др. программы диагностики
☐ Собственные средства пациента

методом NGS *

- ☐ Программа ОМС
☐ Программа диагностики RUSSCO
☐ Др. программы диагностики
☐ Собственные средства пациента

12. Какому количеству пациентов с BRCA-ассоциированным HR+ HER2- mPMЖ Вы назначили ингибиторы PARP в 2020 г.?

Кол-во пациентов с BRCA-ассоциированным HR+ HER2- mPMЖ: *

указать число

Кол-во пациентов на терапии ингибиторами PARP: *

указать число

13. Какому количеству пациентов с BRCA-ассоциированным TN mPMЖ Вы назначили ингибиторы PARP в 2020 г.?

Кол-во пациентов с BRCA-ассоциированным TN- mPMЖ: *

указать число

Кол-во пациентов на терапии ингибиторами PARP: *

указать число

Рисунок 1. Внешний вид и содержание анкет, использованных при опросе, посвященном метастатическому BRCA-ассоциированному HER2-негативному РМЖ.

Подавляющее большинство участников опроса (91%) являются онкологами, и лишь 9% респондентов — врачами других специальностей. Распределение респондентов по регионам России представлено в табл. 1. Наибольшее количество докторов, принявших участие в опросе, представляли Центральный федеральный округ (22%), Москву (20%), Санкт-Петербург (15%), Приволжский федеральный округ (13%) и Сибирский федеральный округ (10%).

Участники опроса в большинстве случаев (74%) работают в специализированных онкологических учреждениях, в т. ч. в онкологических диспансерах — 55%, федеральных/региональных онкологических центрах — 19%, и только 26% докторов представляют другие учреждения, а именно стационары многопрофильных больниц (9%) и районные поликлиники (6%) (табл. 2).

Вопросы онкохирургии

Таблица 1. Распределение онкологов, принявших участие в опросе, по регионам России

Регионы России	% от общего количества
Центральный федеральный округ	22
Москва	20
Санкт-Петербург	15
Приволжский федеральный округ	13
Сибирский федеральный округ	10
Уральский федеральный округ	5
Дальневосточный федеральный округ	5
Северо-Западный федеральный округ	5
Южный федеральный округ	3
Северо-Кавказский федеральный округ	2
Всего	100

Таблица 2. Распределение респондентов в зависимости от места работы

Место работы специалиста	% от общего количества
Онкологический диспансер	55
Федеральный/региональный центр	19
Другое учреждение	11
Стационар многопрофильной больницы	9
Районная поликлиника	6
Всего	100

Более половины докторов (51%) наблюдают в месяц 20 и более больных распространенным РМЖ, 27% докторов — от 10 до 20 больных и 22% докторов — менее 10 больных метастатическим РМЖ (табл. 3). Таким образом, в целом в опросе приняли участие преимущественно врачи-онкологи, работающие в профильных онкологических стационарах и имеющие достаточный опыт лечения больных распространенным РМЖ.

По мнению респондентов, среди рекомендованных Минздравом РФ показаний для генетического тестирования на первом месте по значимости оказалась отягощенная наследственность: за это проголосовали 54% респондентов; на втором месте оказался возраст < 45 лет на момент установления диагноза (39% респондентов); третье место было отдано случаям первично множественного рака (36% респондентов) (табл. 4). Подавляющее большинство врачей (80%) считают целесообразным проведение анализа на BRCA1/2 мутации всем больным распространенным HER2-негативным РМЖ, если это не лимитируется финансовыми или иными ограничениями. Следует подчеркнуть важность направления на BRCA тестирование пациенток не только с тройным негативным раком, но и с гормонозависимыми опухолями, а также пациенток пожилого возраста [10,11]. Традиционно эти категории больных меньше всего ассоциируются с наследственными мутациями. К сожалению, это приводит к потере значительного количества

Таблица 3. Ежемесячное количество больных распространенным РМЖ, наблюдаемых респондентами

Количество больных распространенным РМЖ, наблюдаемых в течение 1 мес.	% от общего количества
Менее 10	22
От 10 до 20	27
Более 20	51
Всего	100

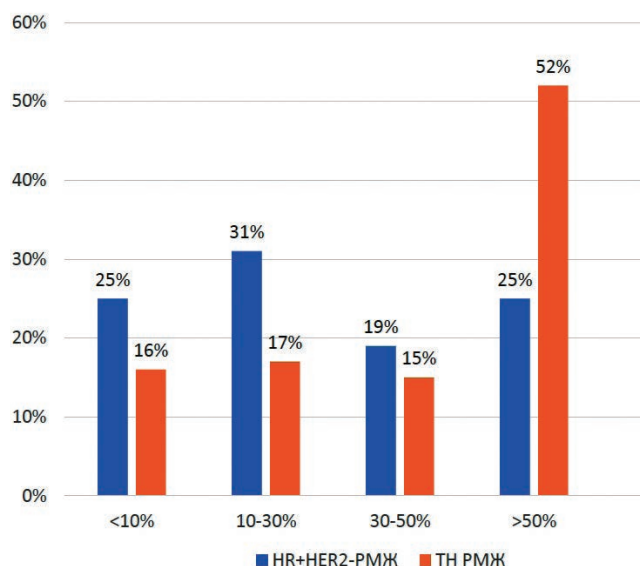
Таблица 4. Распределение показаний к генетическому тестированию по степени значимости

Распределите по степени важности, с Вашей точки зрения, критерии в клинических рекомендациях МЗ РФ для проведения генетического анализа мутаций в генах BRCA (1-наименее важный, 5-наиболее важный)	Место
Подтвержденный РМЖ у женщин с отягощенным семейным анамнезом (наличие РМЖ у близких родственников в возрасте ≤ 50 лет, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы, РМЖ у мужчины, метастатического рака предстательной железы)	1 место (5 баллов — 54% респондентов)
Подтвержденный РМЖ у женщин в возрасте < 45 лет	2 место (5 баллов — 39% респондентов)
Тройной негативный фенотип РМЖ у женщин в возрасте ≤ 60 лет	4 место (5 баллов — 33% респондентов)
Первично-множественный РМЖ (включая, но не ограничиваясь установленным диагнозом рака контралатеральной молочной железы, рака яичников или маточных труб, рака поджелудочной железы)	3 место (5 баллов — 36% респондентов)
РМЖ у мужчин	5 место (5 баллов — 25% респондентов)

пациенток с BRCA мутациями и неполучение ими современного эффективного лечения PARP ингибиторами, что и подтверждают нижеследующие данные.

Согласно результатам опроса, чаще всего анализ на мутации в генах BRCA1/2 проводится при метастатическом тройном негативном РМЖ: 52% респондентов направляют более 50% больных этой категории на генетическое тестирование. Гораздо реже генетическое тестирование назначается при метастатическом гормонозависимом HER2-негативном РМЖ: только 25% респондентов направляют на генетическое обследование более 50% больных этой категории (рис. 1). В среднем только половина больных метастатическим тройным негативным РМЖ направляются на тестирование, в то время как при гормонозависимом РМЖ эта цифра еще меньше и составляет всего 35%.

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава РФ, основным методом определения мутаций в генах BRCA1/2 у всех больных метастатическим HER2-негативным РМЖ является ПЦР [9]. Следует отметить, что методом ПЦР



	В среднем
HR+ HER2- PMЖ	35%
TH PMЖ	50%

Рисунок 1. Частота направления на генетическое тестирование в зависимости от подтипа РМЖ.

определяются 8 наиболее частых мутаций, распространенных среди славянского населения Российской Федерации. Учитывая то, что наша страна является многонациональным государством, важно подчеркнуть необходимость определения полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA (секвенирование следующего поколения, NGS — next-generation sequencing) у пациенток неславянского происхождения. Кроме того, следует рассмотреть возможность выполнения секвенирования у пациентов славянского происхождения при отрицательном ПЦР тесте, особенно при отягощенном семейном анамнезе, молодом возрасте, тройном негативном фенотипе опухоли. По результатам проведенного опроса, необходимость секвенирования в качестве дополнительного этапа после ПЦР тестирования присутствует у 29% пациенток (рис. 2).

Четко прослеживается тенденция к выполнению исследования ПЦР за счет средств ОМС (у 40% больных) и программы RUSSCO (у 31% больных), то есть без привлечения личных средств пациента и других источников. Проведение секвенирования, согласно результатам опроса, как минимум в 35% случаев выполняется за счет личных средств пациента. Только у 17% больных сейчас удается выполнить секвенирование с использованием возможностей ОМС (рис. 3).

Подавляющее большинство респондентов (97–99%) наблюдают менее 10 больных распространенным BRCA-ассоциированным HER2-негативным РМЖ, в т. ч. более половины докторов (59%) наблюдают в течение месяца

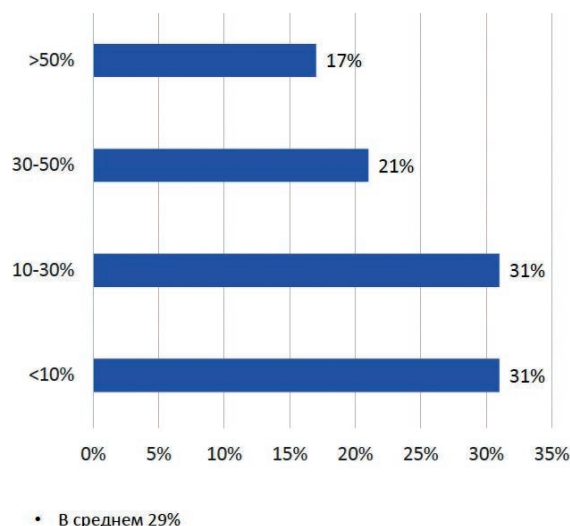


Рисунок 2. Частота использования секвенирования следующего поколения в дополнение к ПЦР при определении мутаций BRCA. Ось абсцисс — число врачей, ось ординат — число пациенток.

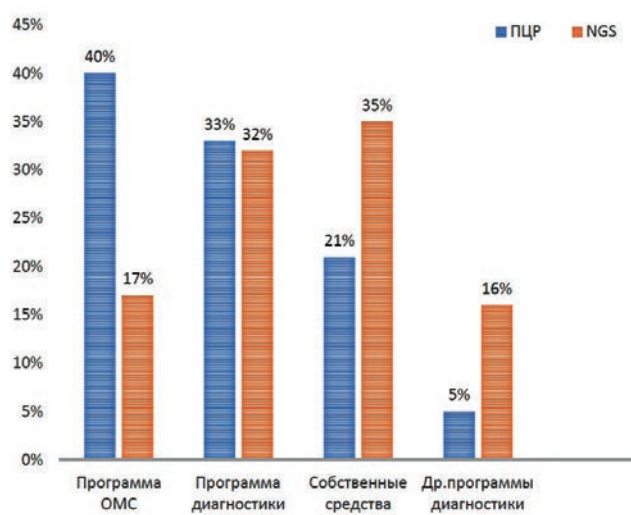


Рисунок 3. Источники финансирования генетического тестирования BRCA.

менее 3 пациентов. Большинство докторов имеют небольшой опыт лечения ингибиторами PARP или не имеют его вовсе (табл. 5). Следует напомнить, что терапия PARP ингибиторами, в частности талазопарибом, показала преимущество по сравнению с терапией по выбору врача при метастатическом HER2-негативном РМЖ и наличии герминальных мутаций в генах BRCA. Так, медиана выживаемости без прогрессирования в исследовании EMBRACA составила 8,6 мес. в группе талазопариба против 5,6 мес. в контрольной группе (отношение рисков 0,54; 95% ДИ: 0,41, 0,71; $P < 0,0001$, [5]). Таким образом, современная

Вопросы онкохирургии

парадигма лечения метастатического HER2-негативного BRCA-ассоциированного РМЖ должна включать терапию PARP ингибиторами.

Таблица 5. Количество больных распространенным HER2-негативным BRCA-ассоциированным РМЖ, наблюдаемых участниками опроса

Количество больных	Количество ответов, n (%)	
	Гормонозависимый РМЖ	Тройной негативный
Количество больных распространенным HER2-негативным РМЖ, наблюдаемых респондентами		
< 10	85 (99%)	83 (97%)
> 10	1 (1%)	3 (3%)
Количество больных, получавших PARP ингибиторы		
< 5	80 (93%)	81 (94%)
6–10	4 (5%)	
> 10	2 (2%)	5 (6%)

Таким образом, опрос, проведенный в репрезентативной группе онкологов Российской Федерации, в целом выявил большой интерес к генетическому тестированию на мутации в генах BRCA1/2: подавляющее большинство врачей (80%) готовы выполнять это исследование всем больным с распространенным HER2-негативным РМЖ при отсутствии финансовых или иных ограничений. Для сравнения: по сообщениям зарубежных коллег (Германия), в повседневной клинической практике определение герминальных мутаций BRCA выполняют 86% онкологов [12].

Среди основных показаний к тестированию Российские онкологи выделили (в порядке убывания значения) отягощенную наследственность, тройной негативный фенотип, молодой возраст (<45 лет), а также первичную множественность злокачественных новообразований. Гораздо реже определение мутаций проводилось при распространенном гормонозависимом HER2-отрицательном РМЖ. Сходные тенденции прослеживаются и в практической деятельности зарубежных онкологов: подавляющее большинство зарубежных специалистов (76–98% практикующих докторов) проводят генетическое тестирование в первую очередь больных с отягощенным семейным анамнезом независимо от рецепторного статуса опухоли. При неизвестном семейном анамнезе 92% зарубежных онкологов назначают генетическое тестирование преимущественно больным распространенным тройным негативным РМЖ и только 30% — при гормонозависимых HER2-отрицательных опухолях. Хорошо известно, что частота мутаций BRCA1/2 существенно выше в подгруппе больных РМЖ с тройным негативным фенотипом (в т. ч. при РМЖ с низким уровнем РЭ и РП и отрицательном HER2-статусе) и может достигать в этой популяции больных 36,9%. Среди больных общей популяции, не отобранных по наследственному

анамнезу, этнической принадлежности, полу, возрасту, рецепторному статусу, частота мутаций BRCA сравнительно низкая и составляет 1,8–3,0%. Среди больных гормонозависимым HER2-негативным РМЖ частота мутаций также небольшая и не превышает 5% [13]. Однако, в связи с тем, что на долю гормонозависимого РМЖ приходится до 75–80% всех случаев этого заболевания, тестирование BRCA мутаций именно в этой подгруппе пациентов приобретает особое значение в связи с потенциальной возможностью выявления большого количества случаев BRCA-ассоциированного РМЖ и назначения ингибиторов PARP значительному количеству больных.

Несмотря на высокий уровень развития медицинской помощи в развитых Европейских странах, около четверти онкологов, которые не назначают в своей повседневной практике BRCA-тестирование при гормонозависимом РМЖ, объясняют это финансовыми проблемами: например, в Германии до января 2020 года выполнение BRCA-тестирования больным без отягощенного семейного анамнеза не возмещалось страховкой. С аналогичными трудностями сталкиваются и российские онкологи, однако необходимо отметить несомненный прогресс в этой области онкологической помощи населению Российской Федерации. Сегодня в Российской Федерации созданы условия для молекулярно-генетического исследования на мутации в генах BRCA1/2 за счет средств ОМС [14]. В 2021 году Программой государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи определены нормативы финансовых затрат и объемы медико-генетических исследований с целью диагностики злокачественных новообразований и подбора противоопухолевой терапии. Средний финансовый норматив на медико-генетическое исследование установлен в размере 9 879,9 руб. Общая сумма на проведение медико-генетических исследований в 2021 году составит 2 044,65 млн. руб.; для сравнения в 2020 году объем финансирования составил 1 840,00 млн. руб. [14,15]. В 2021 году пять регионов Российской Федерации (Москва, Псков, Саратов, Уфа и Липецк) включили метод NGS в тарифные соглашения. Помимо средств ОМС, врачами используются также возможности программы Cancergenome, поддерживаемой Российским обществом клинических онкологов RUSSCO. В связи с этими позитивными изменениями особенно актуальным является информирование практикующих онкологов о необходимости более широкого охвата больных распространенным HER2-негативным РМЖ (в том числе с положительными рецепторами эстрогенов и прогестерона) медико-генетическим тестированием на мутации в генах BRCA1/2 с целью определения показаний к назначению PARP-ингибиторов.

Конфликт интересов

Статья подготовлена при финансовой поддержке ООО «Пфайзер Инновации».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Мона А. Фролова, д. м. н., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Марина Б. Стенина, д. м. н., ведущий научный сотрудник химиотерапевтического отделения № 1, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-2-38-44

For citation: Frolova M.A., Stenina M.B. Peculiarities of BRCA1/2 testing in patients with advanced HER2-negative breast cancer in the Russian Federation (results of a survey of Russian oncologists). Malignant Tumors. 2021 ; 11 (2) : 38–44 (In Russ.)

PECULIARITIES OF BRCA1/2 TESTING IN PATIENTS WITH ADVANCED HER2-NEGATIVE BREAST CANCER IN THE RUSSIAN FEDERATION (RESULTS OF A SURVEY OF RUSSIAN ONCOLOGISTS)

M. A. Frolova, M. B. Stenina

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Abstract: Hereditary BRCA1/2 mutations affect the strategy of surgical treatment in early cancer and systemic treatment in advanced HER2-negative breast cancer. The article presents the results of a survey of Russian oncologists on various aspects of genetic testing for hereditary BRCA1/2 mutations in real-world clinical practice. Indications for testing, testing methods, and funding sources were discussed.

Key words: breast cancer, hereditary BRCA1/2 mutations, genetic testing

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Mona A. Frolova, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Chemotherapy Department N1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

Marina B. Stenina, MD, PhD, DSc, Leading Research Associate, Chemotherapy Department N1, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. A. Antoniou, P.D.P. Pharoah, S. Narod, H.A. Risch, J.E. Eyfjord, J.L. Hopper, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. Am J Hum Genet, 72 (2003), pp.1117-1130.
2. Л.Н. Любченко, Е.И. Батенева, И.К. Воротников, С.М. Портной, О.В. Крохина, В.А. Соболевский, А.Г. Жукова, В.А. Хайленко, С.А. Тюлядин. Наследственный рак молочной железы: генетическая и клиническая гетерогенность, молекулярная диагностика, хирургическая профилактика в группах риска. Успехи молекулярной онкологии, 2014 г.; №2, с. 16-25.
3. K.B. Kuchenbaecker, J.L. Hopper, D.R. Barnes, K.-A. Phillips, T.M. Mooij, M.-J. Roos-Blom, et al. Risks of breast, ovarian, and contralateral breast cancer for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. JAMA, 317 (2017), pp. 2402-2416.
4. Mark Robson, Seock-Ah Im, Elzbieta Senkus, Binghe Xu, Susan M. Domchek, Norikazu Masuda, Suzette Delaloge, Wei Li, Nadine Tung, Anne Armstrong, Wenting Wu, Carsten Goessl, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017; 377:523-533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
5. Jennifer K Litton, Hope S Rugo, Johannes Ettl, Sara A Hurvitz, Anthony Gonçalves, Kyung-Hun Lee, Louis Fehrenbacher, Rinat Yerushalmi, Lida A Mina, Miguel Martin, Henri Roché, Young-Hyuck Im, Ruben G W Quek, Denka Markova, Iulia C Tudor, Alison L Hannah, Wolfgang Eiermann, Joanne L Blum. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med; 2018 Aug 23;379(8):753-763. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905.
6. Стенина М. Б., Жукова А. Г., Королева И. А., Пароконная А. А., Семиглазова Т. Ю., Тюлядин С. А., Фролова М. А. Инвазивный рак молочной железы. Злокачественные опухоли 2020; том 10 №3s2, с. 150-187. DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-09.

Вопросы онкохирургии

7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Талценна (ПУ ЛП-006116 от 28.02.2020).
8. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Линпарза (ПУ ЛП-005941 от 26.11.2019).
9. Рекомендации Минздрава РФ «Рак молочной железы», 2019 г.
10. Lux MP, Niyazov A, Lewis K et al. Real-world (RW) Multi-country Study of BRCA1/2 Testing in Adult Patients (pts) With HER2- Advanced Breast Cancer (ABC). Poster 314P. ESMO 2020.
11. Mahtani P, Niyazov A, Lewis K et al. Real-world (RW) Multi-country Study of BRCA1/2 Mutation (BRCA1/2mut) Testing Trends Among Adult Patients (pts) With HER2- Advanced Breast Cancer (ABC). Poster 312P. ESMO 2020.
12. Michael P. Luxa, Thomas Decker, Eva Diana Runkel, Alexander Niyazov, Ruben G.W. Quek, Norbert Marschner, Nadia Harbeck. Awareness and Availability of Routine Germline BRCA1/2 Mutation Testing in Patients with Advanced Breast Cancer in Germany. Breast Care DOI: 10.1159/000513596.
13. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RG. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. Clin Epidemiol. 2019 Jul; 11: 543–61.
14. Постановление Правительства РФ от 28.12.2020 N 2299 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2021 год и на плановый период 2022 и 2023 годов».
15. Постановление Правительства РФ от 7 декабря 2019 г. N 1610 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2020 год и на плановый период 2021 и 2022 годов».

DOI: 10.18027/2224-5057-2021-11-1-45-51

Цитирование: Яргунин С. А., Шойхет Я. Н., Лазарев А. Ф. Определение степени агрессивности меланомы кожи после оперативного лечения для персонализации лечения. Злокачественные опухоли. 2021 ; 11 (2) : 45–51

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ

Яргунин С. А.¹, Шойхет Я. Н.², Лазарев А. Ф.²

¹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

² ФГБОУ ВО АГМУ «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Резюме: Целью исследования было разработать, внедрить и оценить возможности применения способа прогнозирования агрессивности первичной меланомы кожи у больных после хирургического удаления опухоли.

Установлено, что применение методики прогнозирования агрессивности опухоли позволяет определить степень агрессивности опухолевого процесса, продолжительность жизни пациента и выделить категорию больных неблагоприятного прогноза для индивидуализации лечения. Выявлена зависимость выживаемости пациентов от степени агрессивности опухолевого процесса. Выделена группа пациентов с 0–IIa стадиями (16,4%) со 2 степенью агрессивности опухолевого процесса, имеющих потенциально высокий риск негативного прогноза, что может служить поводом к индивидуализации лечения этой категории больных. Использование способа прогнозирования негативной динамики у пациентов может потенциально расширить показания к назначению дальнейшего лечения, персонализировать терапию.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, прогнозирование выживаемости, персонализация лечения.

Пятилетняя выживаемость пациентов с меланомой кожи (МК) тесно связана со стадией опухоли [1]. В недавнем исследовании Абдель-Рахман сообщил, что разные отдаленные мишени метастазирования приводят к различным прогнозам [2–4]. Кроме того, он обнаружил, что отсутствие хирургического вмешательства является негативным прогностическим фактором отдаленного метастазирования [2]. Основная причина, по которой опухолевые клетки трудно уничтожить, заключается в их способности ускользать от иммунной системы с помощью различных механизмов, а сила противоопухолевого иммунного ответа организма напрямую влияет на прогноз и исход у пациентов с опухолями [5–7]. Для выявления и мониторинга пациентов с МК применялись многочисленные методы, такие как оценка иссеченных опухолей, использование биомаркеров и методы визуализации [8,9]. Известные в настоящее время гистопатологические характеристики, такие как толщина опухоли и ее изъязвление, используются для прогнозирования течения болезни [10]. Все эти данные отражены в AJCC, куда также добавлены количество митозов, распространение в лимфатических узлах и наличие отдаленных метастазов; они используются в качестве детерминант-прогноза [11]. Однако остаются ограничения на использование только системы определения стадии AJCC, и результаты выживания могут широко варьировать у пациентов с одной и той же стадией [11]. Было продемонстрировано, что такие факторы, как раса, пол и возраст, являются важными про-

гностическими факторами для меланомы [12,13]. Многофакторный анализ показал, что такие факторы, как возраст на момент постановки диагноза, семейное положение, а также стадия процесса и состояние лимфатических узлов — все они являются факторами риска для выживаемости [14]. Кроме того, прогностическими являются сопутствующая патология, отдаленные метастазы, применение системных методов лечения и лучевой терапии [15–19]. Имеются данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи иммунной системы и опухолевым прогнозом [7]. Результаты показали, что высокая экспрессия HDAC6 в значительной степени связана с неблагоприятным прогнозом: она коррелировала с метастазированием меланомы и сокращением выживаемости пациентов с меланомой, и эта связь оставалась значимой при многофакторном анализе [20]. Тем не менее, совокупные данные исследований показывают, что биомаркеры не являются абсолютно прогностическими, и для оптимизации лечебной тактики явно необходимы более эффективные и доступные маркеры. Необходимо изучить потенциальные биомаркеры, терапевтические мишени и физиологические особенности организма для улучшения диагностики и лечения инвазивной МК. Необходимы новые прогностические инструменты для повышения точности прогнозирования выживаемости у пациентов с МК.

Вопросы онкохирургии

РАСЧЕТ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

В исследование включено 337 пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIIc стадий. Проведен многофакторный анализ, пациенты были разделены на группы. Опытным путем на общей совокупности пациентов, с учетом имеющихся данных по каждому пациенту, а также мелано-специфичной общей выживаемости, определены факторы, на нее влияющие, а также дана оценка в баллах каждому фактору в зависимости от его характеристики. Распределение выживаемости в исследуемой совокупности не подчинялось нормальному закону ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смирнова), поэтому в качестве меры средней тенденции для сравнения выживаемости в группах с разной степенью агрессивности опухоли использовались медиана и межквартильный диапазон (табл. 1). Вначале у каждого пациента необходимо было выяснить значимые факторы, влияющие на прогноз меланомы.

Установлена степень влияния каждого фактора в баллах: минимальное влияние — 1 балл, двукратное — 2 балла,

трёхкратное — 3 балла и т. д. Были взяты следующие данные: пол (где мужчина оценивался в 2 балла, женщина в 1 балл), возраст (40–59 лет — 1 балл, до 40 лет и после 60 лет — 2 балла), рост (160–169 см — 1 балл, до 160 и более 170 см — 2 балла), вес (до 60 кг — 3 балла, 60–89 кг — 2 балла, 90 кг и выше — 1 балл), индекс массы тела (ИМТ: $ИМТ < N$ — 3 балла, $ИМТ = N$ (18,5–24,5) — 2 балла, $ИМТ > N$ — 1 балл), сопутствующие заболевания (наличие — 2 балла, отсутствие — 1 балл), характер труда (умственный и физический — 2 балла, смешанный — 1 балл), профессиональные вредности (наличие — 2 балла, отсутствие — 1 балл), продолжительность сна (7–8 часов — 1 балл, до 7 или более 8 часов — 2 балла), стадия заболевания (0–IIa — 1 балл, IIb–IIc — 2 балла, IIIa–IV — 3 балла), применение пластических методов закрытия дефекта (использование — 1 балл, отказ от использования — 2 балла), форма разреза (эллипсоидный — 1 балл, иной способ — 2 балла), наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли (нет — 3 балла, слабовыраженная — 2 балла, выраженная — 1 балл), форма МК (поверхностно-распространенная — 1 балл, МК типа злокачественного лентигио — 2 балла, узловая — 3 балла), толщина

Таблица 1. Определение степени агрессивности опухолевого с балльной оценкой процесса у пациентов с меланомой кожи

Фактор (Р)	Значения	Баллы
1 Пол	Мужчина	2
	Женщина	1
2 Возраст	До 40 лет	2
	40–59 лет	1
	60 лет и старше	2
3 Рост	До 160 см	2
	160–169 см	1
	170 см и выше	2
4 Вес	До 60 кг	3
	60–89 кг	2
	90 кг и выше	1
5 ИМТ	$ИМТ < N$	3
	$ИМТ = N$ (18,5–24,5)	2
	$ИМТ > N$	1
6 Сопутствующие заболевания	Да	2
	Нет	1
7 Характер труда	Умственный	2
	Смешанный	1
	Физический	2
8 Профессиональные вредности	Нет	1
	Да	2
9 Продолжительность сна	До 7 часов	2
	7–8 часов	1
	Более 8 часов	2
10 Стадия	0–IIa	1
	IIb–IIc	2
	IIIa–IV	3

Фактор (Р)	Значения	Баллы
11 Применение пластических методов закрытия дефекта	Использовалась	1
	Не использовалась	2
12 Форма разреза	Эллипс	1
	Иная	2
13 Наличие лимфоидной инфильтрации в опухоли	Нет	3
	Слабовыраженная	2
	Выражена	1
14 Форма МК	Поверхностно-распространенная	1
	МК злокачественного лентигио	2
	Узловая	3
15 Толщина опухоли (по Бреслоу)	До 2 мм	1
	2–4 мм	2
	Более 4 мм	3
16 Наличие изъязвления первичной опухоли	Нет	1
	Есть	3
17 ki-67—онкоген	До 10%	1
	10–20%	2
	Более 20%	3
18 BRAF-мутация	Нет	1
	Есть	2
19 Наличие прогрессирования заболевания	Да	2
	Нет	1
20 Место прогрессирования	Нет	1
	Регионарные и транзитные	2
	Отдаленные	3

опухоли по Бреслоу (до 2 мм — 1 балл, 2–4 мм — 2 балла, более 4 мм — 3 балла), наличие изъязвления первичной опухоли (наличие — 3 балла, отсутствие — 1 балл), ki-67 — онкоген (уровень до 10% — 1 балл, 10–20% — 2 балла, более 20% — 3 балла), BRAF — мутация (отсутствие — 1 балл, наличие — 2 балла), прогрессирование заболевания (присутствует — 2 балла, отсутствует — 1 балл), место прогрессирования (нет — 1 балл, регионарные и транзиторные метастазы — 2 балла, отдаленные метастазы — 3 балла). Данные представлены в табл. 1.

Минимальное возможное число баллов для формулы — 20, максимально возможное число баллов — 48. Пациенты, набравшие $S < 1,5$ ед. были отнесены к категории I-й степени агрессивности опухолевого процесса, $S = 1,5–2,0$ ед. — ко II-й степени агрессивности опухолевого процесса, $S > 2$ ед. — к III-й степени агрессивности опухолевого процесса. Расчёт степени агрессивности опухоли производился по формуле 1:

$$S = \frac{(P_1 + P_2 + \dots + P_n)}{n}$$

где S — степень агрессивности (в ед.);

P — фактор (пол, возраст и т. д.), влияющий на прогноз (в баллах);

n — число анализируемых факторов.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ АГРЕССИВНОСТИ ОПУХОЛИ

В исследование включено 337 пациентов с первичной меланомой кожи 0–IIIc стадии после хирургического удаления первичной опухоли. Проведен многофакторный анализ, все пациенты были распределены с учетом факторов агрессивности с балльной оценкой на группы I, II и III степени агрессивности (табл. 2). Всего с I степенью агрессивности выявлено 92 пациента (27,3% от $n = 337$). Из них на долю пациентов с 0–IIa стадиями приходилось 98,9% случаев, пациентов с IIb–IIc стадиями зарегистрировано не было, а на долю пациентов с IIb–IIIC приходился

всего 1,1% случаев (табл. 3). Со II степенью агрессивности выявлено 225 пациентов (66,8% от $n = 337$), из них на долю пациентов с 0–IIa стадиями приходилось 16,4% случаев, на долю пациентов с IIb–IIc стадиями — 73,4% случаев, на долю пациентов с IIb–IIIC стадиями — 10,2% случаев (табл. 3). С III степенью агрессивности выявлено 20 пациентов (5,9% от 337), пациентов с 0–IIa стадиями зарегистрировано не было (0,0%), на долю пациентов с IIb–IIc стадиями приходилось 55,0% случаев, на долю пациентов с IIb–IIIC стадиями — 45,0% случаев (табл. 3).

Доля пациентов с I степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 98,9% (98,9% и 0,0% соответственно, $p < 0,001$) у пациентов с 0–IIa стадиями по сравнению с пациентами с IIb–IIc стадиями и на 97,1% (98,9% и 1,1% соответственно, $p < 0,001$) выше, чем пациентов с IIb–IIIC стадиями. Разница между пациентами с 0–IIa/IIb–IIc была недостоверна ($p > 0,050$, табл. 3).

Доля пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 57,0% (73,4% и 16,4% соответственно, $p < 0,001$) у пациентов с IIb–IIc стадиями по сравнению с пациентами с 0–IIa и на 63,2% (73,4% и 10,2%, соответственно, $p < 0,001$) выше, чем пациентов с IIb–IIIC стадиями. Разница между пациентами с 0–IIa/IIb–IIIC стадиями была недостоверна ($p > 0,050$, табл. 3).

Доля пациентов с III-й степенью агрессивности опухолевого процесса была достоверно выше на 55,0% (55,0% и 0,0% соответственно, $p < 0,001$) у пациентов с IIb–IIc стадиями по сравнению с пациентами с 0–IIa стадиями, а доля пациентов IIb–IIIC — на 45,0% (45,0% и 0,0%, соответственно, $p < 0,001$) выше по сравнению с пациентами с 0–IIa стадиями. Разница между пациентами с IIb–IIc/IIb–IIIC стадиями была недостоверна ($p > 0,050$, табл. 3).

Все пациенты с I степенью агрессивности переживали порог в 12 месяцев, до конца 5-летнего периода доживало 98,9% пациентов. Пациенты со II степенью агрессивности процесса в 95,6% доживали до 12-месячного

Таблица 3. Степень агрессивности опухоли в зависимости от стадии заболевания у пациентов с меланомой кожи

Стадия меланомы кожи	Степень агрессивности					
	I степень < 1,5 ед.		II степень 1,5–2 ед.		III степень > 2 ед.	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
0–IIa ($n = 128$)	91	98,9	37	16,4	0	0,0
IIb–IIc ($n = 176$)	0	0,0	165	73,4	11	55,0
IIb–IIIC ($n = 33$)	1	1,1	23	10,2	9	45,0
Всего ($n = 337$)	92	100,0	225	100,0	20	100,0
Vs степень агрессивности 0–IIa/IIb–IIc	< 0,001		< 0,001		< 0,001	
Vs степень агрессивности 0–IIa/IIb–IIIC	< 0,001		0,376		< 0,001	
Vs степень агрессивности IIb–IIc/IIb–IIIC	-		< 0,001		0,291	

Таблица 2. Средняя выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости степени агрессивности опухоли в баллах

Степень агрессивности опухоли (S)	Me (Q1–Q3), мес.	p-level*
I < 1,5 ед. ($n = 92$)	65,5 (62,3–69)	< 0,001
II 1,5–2 ед. ($n = 225$)	62 (30,5–70)	
III > 2 ед. ($n = 20$)	18,5 (14–25)	

* Использован тест H-тест Краскала–Уоллиса (Kruskal–Wallis test). Распределение выживаемости в исследуемой выборочной совокупности не подчиняется нормальному закону ($p < 0,001$, тест Колмогорова–Смирнова)

Вопросы онкохирургии

Таблица 4. Скорректированная общая выживаемость пациентов с меланомой кожи в зависимости от степени агрессивности опухоли

Степень агрессивности опухоли	Период наблюдения (месяцев)							
	12		36			60		
	Абс. число	%*	Абс. число	%*	p	Абс. число	%*	p1
I (n=92)	92	100,0	91	98,9	1,0	91	98,9	1,0
II (n=225)	215	95,6	170	75,6	< 0,001	143	63,6	< 0,001
III (n=20)	16	80,0	5	25,0	0,001	4	20,0	< 0,001
Итого (n=337)	323	95,8	266	78,9	< 0,001	238	70,6	< 0,001
Vs I/II	0,041		< 0,001			< 0,001		
Vs I/III	< 0,001		< 0,001			< 0,001		
Vs II/III	0,004		< 0,001			< 0,001		

Статистически значимые различия: p — с периодом 12 месяцев; p1 — между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара)

периода наблюдения, тогда как к концу 3-летнего периода их количество снижалось до 75,6%, а к концу 5-летнего периода в живых оставалось 63,6% пациентов. С III степенью агрессивности процесса до конца 1 года наблюдения оставались живы 80,0% пациентов, к концу 3-летнего периода — 25,0%, а к концу 5-летнего рубежа — только 20,0% (табл. 4). В период наблюдения до 12 месяцев после операции у пациентов с I степенью агрессивности скорректированная общая выживаемость (сОВ) по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности опухолевого процесса была выше на 4,4% (100,0% и 95,6%, соответственно, $p=0,041$) а по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса выше на 20,0% (100,0% и 80,0%, соответственно, $p<0,001$). У пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса сОВ была выше на 15,6% (95,6% и 80,0%, соответственно, $p=0,004$) (табл. 4, рис. 1).

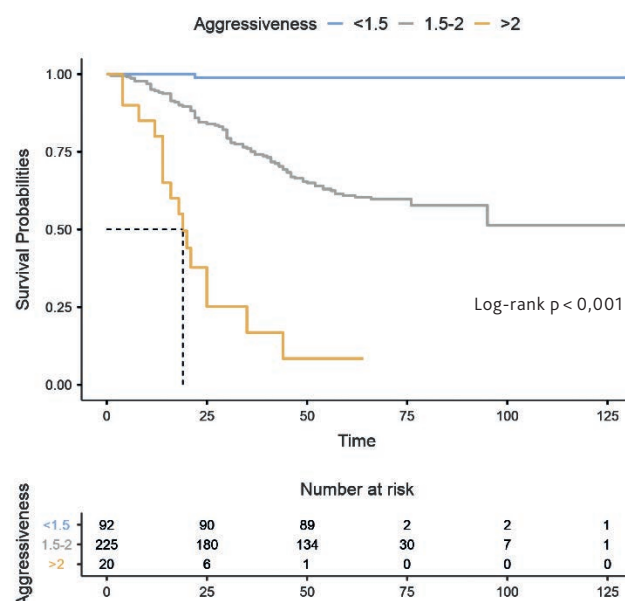
В период наблюдения до 36 месяцев после операции у пациентов с I степенью агрессивности сОВ по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности опухолевого процесса была выше на 23,3% (98,9% и 75,6%, соответственно, $p<0,001$) и на 73,9% выше, чем у пациентов с III степенью агрессивности опухолевого процесса (98,9% и 25,0%, соответственно, $p<0,001$). У пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса сОВ была выше на 50,6% (75,6% и 25,0%, соответственно, $p<0,001$) (табл. 4, рис. 1).

Тест Хи-квадрат показывает наличие достоверных различий в частотных соотношениях таблицы ($\chi^2=224,8$; $p<0,001$). Н-тест Краскала-Уоллиса также показывает достоверное влияние стадии заболевания на степень агрессивности опухоли ($p<0,001$)

В период наблюдения до 60 месяцев после операции у пациентов с I степенью агрессивности сОВ по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности опухолевого процесса в период наблюдения была выше на 35,3%

(98,9% и 63,6%, соответственно, $p<0,001$) и на 78,9% выше, чем у пациентов с III степенью агрессивности течения опухолевого процесса (98,9% и 20,0%, соответственно, $p<0,001$). У пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса по сравнению с пациентами с III степенью агрессивности опухолевого процесса сОВ была выше на 43,6% (63,6% и 20,0%, соответственно, $p<0,001$, табл. 4, рис. 1).

Подавляющее количество пациентов, у которых установлена I степень агрессивности были с 0–IIa стадиями МК — 98,9%, с IIb–IIc стадиями пациентов не было, а с IIb–IIc стадией было всего 1,1%, что достоверно на 97,8% ($p<0,001$) меньше, чем пациентов с 0–IIa стадиями. Боль-

**Рисунок 1.** Скорректированная общая выживаемость (сОВ) пациентов с первичной меланомой кожи в группах в зависимости от степени агрессивности опухолевого процесса.

ше всего пациентов, у которых установлена II степень агрессивности были с IIb–IIc стадиями, что достоверно на 57,0% ($p < 0,001$) больше, чем пациентов с 0–IIa стадиями и на 63,2% ($p < 0,001$) больше, чем пациентов с IIb–IIIC; разница между пациентами 0–IIa и IIb–IIIC стадиями хотя и была в пользу 0–IIa, но статистически была не достоверной ($p = 0,376$). С III степенью агрессивности пациентов с IIb–IIc стадиями было 55,0%, а с IIb–IIIC — 45,0%, что соответствовало статистическому преимуществу на то же количество % над количеством пациентов со 0–IIa стадиями ($p < 0,001$), которых зарегистрировано не было с III степенью агрессивности. Разница в количестве пациентов с IIb–IIc и IIb–IIIC стадиями была на 10,0% в пользу последней, но она была статистически не различимой ($p = 0,291$, табл. 3).

Пациенты с минимальной степенью агрессивности процесса достоверно больше переживали 12 месячный рубеж по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности на 4,4% ($p = 0,041$), с III степенью — на 20,0% ($p < 0,001$). Пациенты со II степенью агрессивности имели преимущество в сОВ перед пациентами с III степенью агрессивности на 15,8% ($p = 0,004$). Пациенты с I степенью агрессивности опухолевого процесса достоверно больше переживали 3-летний рубеж по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности — на 23,3% ($p < 0,001$), с III степенью — на 73,9% ($p < 0,001$). Пациенты со II степенью агрессивности опухолевого процесса имели преимущество в сОВ перед пациентами с III степенью агрессивности на 50,6% ($p < 0,001$). Медиана выживаемости у пациентов с III степенью агрессивности была достигнута на 19 (15–23) месяце, у пациентов с I и II степенями медиана выживаемости не достигнута за период наблюдения.

Пациенты с I степенью агрессивности опухолевого процесса достоверно больше переживали 5-летний период по сравнению с пациентами со II степенью агрессивности на 35,3% ($p < 0,001$), с III степенью — на 78,9% ($p < 0,001$). Пациенты со II степенью агрессивности опухолевого процесса имели преимущество в сОВ перед пациентами с III степенью на 43,6% ($p < 0,001$, табл. 4, рис. 1).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сергей А. Яргунин, к. м. н., заведующий отделением хирургии опухолей кожи «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар, Россия

Яков Н. Шойхет, д. м. н., член-корр. РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

Александр Ф. Лазарев, д. м. н., заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул, Россия

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на стадию благоприятного прогноза, 37 (16,4%) пациентов с 0–IIa стадиями по совокупности факторов были отнесены во 2 прогностическую группу (промежуточную), в которой доминировали пациенты с IIb–IIc стадиями неблагоприятного прогноза, которые переживали 5-летний период только в 63,6% случаях — это может служить поводом к назначению адъювантного лечения (табл. 4).

Таким образом, из данных нашего анализа следует, что пациенты с I степенью агрессивности имеют 5-летнюю выживаемость 98,9%, и этот показатель достоверно выше по сравнению с другими степенями (со II степенью на 35,3%, а с III — на 78,9%, $p < 0,001$). У 16,4% пациентов с 0–IIa стадиями (благоприятного прогноза) была II степень агрессивности опухолевого процесса (промежуточная), в которой доминировали пациенты со стадиями неблагоприятного прогноза (IIb–IIc). А у пациентов со II степенью агрессивности опухолевого процесса 5-летняя сОВ была на 35,3% меньше, чем в группе пациентов с I степенью агрессивности опухолевого процесса, что может служить поводом к назначению этой категории больных адъювантного лечения. На способ был получен патент РФ № 2754100 «Способ определения степени агрессивности течения меланомы кожи» от 26.08.2021, заявка № 2021104031.

ВЫВОДЫ

Применение методики прогнозирования агрессивности опухоли позволяет с высокой точностью определить степень агрессивности опухолевого процесса первичной меланомы кожи 0–IIIC стадий, продолжительность жизни пациентов и выделить категорию больных неблагоприятного прогноза с целью индивидуализации дальнейшего лечения.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2021-11-1-45-51

For citation: Yargunin S. A., Shoikhet Ya. N., Lazarev A. F. Postoperative assessment of malignant melanoma aggressiveness for further treatment personalization. *Malignant Tumours*. 2021 ; 11 (2) : 45–51 (In Russ.)

POSTOPERATIVE ASSESSMENT OF MALIGNANT MELANOMA AGGRESSIVENESS FOR FURTHER TREATMENT PERSONALIZATION

S. A. Yargunin¹, Ya. N. Shoikhet², A. F. Lazarev²

¹ Clinical Oncological Center No. 1, Krasnodar, Russia

² Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Abstract: The aim of the study was to develop, implement and evaluate a method for predicting the aggressiveness of primary melanoma after surgical removal.

It was established that the method for predicting tumor aggressiveness allows to determine the degree of aggressiveness, life expectancy, and to identify patients with poor prognosis in order to individualize treatment. The survival rate of patients was found to depend on the degree of aggressiveness of the tumor. A group of patients with stages 0–IIa (16,4 %) and tumor aggressiveness Grade II was identified as having a potentially high risk of progression, which can help individualize treatment for this category of patients. Using the method for predicting disease progression may potentially expand the scope of indications for further personalized treatment.

Key words: melanoma, surgical treatment, survival prediction, treatment personalization.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Sergey A. Yargunin, MD, PhD, Head of the Department of Skin Tumor Surgery, Clinical Oncological Center No. 1, Krasnodar, Russia

Yakov N. Shoikhet, MD, PhD, DSc, Corr. Member of RAS, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

Aleksandr F. Lazarev, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Oncology with a Course of Medical Imaging and Radiation Therapy, Altai State Medical University, Barnaul, Russia

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Rockberg J., Amelio J. M., Taylor A. et al. Epidemiology of cutaneous melanoma in Sweden-Stage-specific survival and rate of recurrence. *Int J Cancer* 2016; 139:2722–9.
2. Abdel–Rahman O. Clinical correlates and prognostic value of different metastatic sites in patients with malignant melanoma of the skin: a SEER database analysis. *J Dermatolog Treat* 2018; 29:176–81.
3. Korn E. L., Liu P. Y., Lee S. J. et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 1; 26 (4):527–34. doi: 10.1200/JCO. 2007.12.7837. PMID: 18235113.
4. Balch C. M., Gershenwald J. E., Soong S. J. et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 6199–206. 10.1200/JCO. 2009.23.4799.
5. Doyle C. Combination Immunotherapy Superior to Monotherapy in Patients with Melanoma. *Am Health Drug Benefits*. 2015; 8 (Spec Issue): 41 Epub 2015/09/19.
6. Chae Y. K., Arya A., Iams W., et al. Current landscape and future of dual anti-CTLA4 and PD-1/PD-L1 blockade immunotherapy in cancer; lessons learned from clinical trials with melanoma and non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Immunother Cancer*. 2018; 6 (1):39 Epub 2018/05/18. 10.1186/s40425-018-0349-3.
7. Albitar A. A., Alhalabi O., Glitza O. Immunotherapy for Melanoma. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1244:51–68. 10.1007/978-3-030-41008-7_3.
8. Riker A. I., Enkemann S. A., Fodstad O. et al. The gene expression profiles of primary and metastatic melanoma yields a transition point of tumor progression and metastasis. *BMC Med Genomics*. 2008; 1 (1):1–16.
9. Mohammadpour A., Derakhshan M., Darabi H., et al. Melanoma: where we are and where we go. *J Cell Physiol*. 2019; 234 (4):3307–3320.
10. Abbas O., Miller D. D., Bhawan J. Cutaneous malignant melanoma. *Am J Dermatopathol*. 2014; 36 (5): 363–379.

11. Weiss S. A., Hanniford D., Hernando E., et al. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer-Am Cancer Soc* 2015; 121:4108–23.
12. Enninga E., Moser J. C., Weaver A. L. et al. Survival of cutaneous melanoma based on sex, age, and stage in the United States. *Cancer Med* 2017; 6:2203–12.
13. Cherobin A. C. F. P., Wainstein A. J. A., Colosimo E. A., et al. Prognostic factors for metastasis in cutaneous melanoma. *An Bras Dermatol* 2018; 93:19–26.
14. Yang J., Pan Z., Zhao F., et al. A nomogram for predicting survival in patients with nodular melanoma: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jun; 98 (24):e16059. doi: 10.1097/MD. 00000000000016059. PMID: 31192966.
15. Cavanaugh–Hussey M. W., Mu E. W., Kang S. et al. Older age is associated with a higher incidence of melanoma death but a lower incidence of sentinel lymph node metastasis in the SEER databases (2003–2011). *Ann Surg Oncol* 2015; 22:2120–6.
16. Gimotty P. A., Shore R., Lozon N. L. et al. Miscoding of melanoma thickness in SEER: research and clinical implications. *J Invest Dermatol* 2016; 136:2168–72.
17. Ciarrocchi A., Pietroletti R., Carlei F. et al. Extensive surgery and lymphadenectomy do not improve survival in primary melanoma of the anorectum: results from analysis of a large database (SEER). *Colorectal Dis* 2017; 19:158–64.
18. Jang B-S, Chang J. H., Oh S., et al. Surgery vs. radiotherapy in patients with uveal melanoma: analysis of the SEER database using propensity score matching and weighting. *Strahlenther Onkol* 2017; 193:931–42.
19. Pasquali S., Hadjinicolaou A. V., Chiarion Sileni V. et al. Systemic treatments for metastatic cutaneous melanoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD011123.
20. Hu Z., Rong Y., Li S., et al. Upregulated Histone Deacetylase 6 Associates with Malignant Progression of Melanoma and Predicts the Prognosis of Patients. *Cancer Manag Res.* 2020 Dec 17; 12:12993–13001. doi: 10.2147/CMAR. S284199. eCollection 2020. PMID: 33364845.



21
Января
2022

КОНФЕРЕНЦИЯ RUSSCO

МЕЛАНОМА

