

ISSN 2078-1466

# ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

# ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2021-1

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций,  
свидетельство о регистрации  
ПИ №ФС77-78212 от 27 марта 2020 г.

Journal is registered by the Federal Service  
for Supervision in the Sphere of Telecom,  
Information Technologies and Mass  
Communications, registration certificate  
PI №FS77-78212, March 27, 2020

## УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан»  
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru  
«Ассоциация онкологических учреждений  
Приволжского федерального округа»  
e-mail: oncopfo@mail.ru

## АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, ул., Сибирский тракт, 29

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29  
Республиканский клинический онкологический диспансер  
Тел. (843) 525-73-97  
e-mail: oncovestnik@mail.ru

## ИЗДАТЕЛЬ:

Медицинский издательский дом ООО «Практика»  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
оф. 219 «Д», а/я 142  
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)  
e-mail: dir@mfv.ru

## FOUNDERS

Tatarstan Cancer Center of the MH of RT  
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru  
«Association of cancer institutions  
of the Volga Federal district»  
e-mail: oncopfo@mail.ru

## FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420029

## EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029  
Tatarstan Cancer Center  
Tel. (843) 525-73-97  
e-mail: oncovestnik@mail.ru

## PUBLISHER:

Medical publishing house LLC Praktika  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## PUBLISHER OFFICE

26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,  
Kazan, 420012  
Tel. (843) 267-60-96  
e-mail: dir@mfv.ru

*Перепечатка опубликованных в журнале материалов допускается только с разрешения редакции. При использовании материалов ссылка на журнал обязательна. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность рекламной информации. Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.*

*Reprinting material published in the journal fishing is allowed only with permission of the publisher. Reference to the journal required to use materials. Opinions of the authors may not coincide with the editorial opinion. Editors are not responsible for the accuracy of advertising information. Journal is distributed among doctors on specialized exhibitions, events, specialized health care facilities by direct delivery and subscription.*

ISSN 2078-1466

ISSN 2078-1466

Подписной индекс в объединенном каталоге  
«Пресса России» — 29476

Subscription index in combined catalog  
«Pressa Rossii» — 29476



## ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ

**Хасанов Рустем Шамильевич** — главный редактор, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор, заведующий кафедрой онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор Приволжского филиала ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru (Казань, Россия)

**Бурмистров Михаил Владимирович** — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, burma71@mail.ru (Казань, Россия)

**Чернышев Владимир Алексеевич** — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, vladcher@list.ru (Казань, Россия)

**Пушков Алексей Владимирович** — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенохирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

**Алиев Джамиль Азиз оглы** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии Азербайджанского государственного института усовершенствования врачей им. А. Алиева МЗ Азербайджанской Республики (Баку, Республика Азербайджан)

**Афанасьева Зинаида Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

**Ахметзянов Фоат Шайхутдинович** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Казань, Россия)

**Беляев Алексей Михайлович** — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID 0000-0001-5580-4821 (Санкт-Петербург, Россия)

**Георгий Чернев** — профессор, заведующий кафедрой дерматологии, венерологии и дерматологической хирургии в Медицинском институте Министерства внутренних дел Болгарии (Болгария)

**Вертянкин Сергей Викторович** — доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской хирургии и онкологии ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Россия)

**Ганцев Шамиль Ханафиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Уфа, Россия)

**Гатауллин Ильгиз Габдуллович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

**Давыдов Михаил Иванович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Россия)

**Иванов Алексей Игоревич** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

**Имянитов Евгений Наумович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, ORCID ID 0000-0003-4529-7891 (Санкт-Петербург, Россия)

**Исмагилов Артур Халитович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

**Джузеппе Морджиа** — профессор Университета Катании, директор урологического отделения Университета Катании (Катания, Италия)

**Франческо Маротта** — директор по науке в ReGenera R&D International for Aging Intervention (Милан, Италия)

**Канаев Сергей Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела радиационной онкологии и лучевой диагностики, научный руководитель отделения радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Каприн Андрей Дмитриевич** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Карпенко Луиза Гайнутдиновна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, Россия)

**Кит Олег Иванович** — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ (Ростов-на-Дону, Россия)

**Козлов Сергей Васильевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Самара, Россия)

**Лазарев Александр Федорович** — доктор медицинских наук, профессор, председатель Алтайского противоракового общества (Барнаул, Россия)

**Ларюков Андрей Викторович** — доктор медицинских наук, доцент кафедры ультразвуковой диагностики, ассистент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

**Манихас Георгий Моисеевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии ФПО ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

**Морошек Антон Александрович** — кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения ЗНО ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

**Петров Семен Венедиктович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заведующий лабораторией иммуногистохимической диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», ORCID ID 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

**Потанин Владимир Петрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий 1-м торакальным отделением ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

**Рагинов Иван Сергеевич** — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 000-002-5279-2623 (Казань, Россия)

**Сигал Евгений Иосифович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заведующий отделением хирургии пищевода ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

**Солодкий Владимир Алексеевич** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологий» МЗ РФ (Москва, Россия)

**Суконко Олег Григорьевич** — кандидат медицинских наук, профессор, директор ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова (аг. Лесной, Республика Беларусь)

**Чанг-Фон Фанг** — профессор, Институт экстренной медицины, Национальный университет в Янь Мине (Тайвань)

**Терентьев Игорь Георгиевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

**Трушин Максим Викторович** — кандидат биологических наук, доцент кафедры генетики ИФМиБ, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», ORCID ID: 0000-0001-7467-011X (Казань, Россия)

**Хамидуллин Ринат Габбасович** — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоль головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

**Чернявский Александр Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии, лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ (Нижний Новгород, Россия)

**Чичеватов Дмитрий Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университета»

**Чойнзонов Евгений Лхамцыренович** — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН»; директор, заведующий отделением опухолей головы и шеи НИИ онкологии ФГБНУ «Томского НИМЦ РАН», заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Томск, Россия)

**Шарафутдинов Марат Гакифович** — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины, экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» (Ульяновск, Россия)

**Шехтман Александр Геннадьевич** — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» МЗ РФ (Оренбург, Россия)

#### КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

**Хидиятов Ильгиз Ринатович** (Казань) — Председатель

**Смирнов Владимир Викторович** (Ульяновск)

**Вертянкин Сергей Викторович** (Саратов)

**Гамаюнов Сергей Викторович** (Нижний Новгород)

**Измайлов Адель Альбертович** (Уфа)

**Кудяков Лев Александрович** (Оренбург)

**Бакин Сергей Анатольевич** (Киров)

**Мезенцев Максим Юрьевич** (Пермь)

**Морозов Михаил Юрьевич** (Саранск)

**Долгов Игорь Юрьевич** (Чебоксары)

**Орлов Андрей Евгеньевич** (Самара)

**Фролов Александр Сергеевич** (Тольятти)

**Савельев Валерий Петрович** (Пенза)

**Баженов Алексей Эдуардович** (Ижевск)

**Принцев Александр Николаевич** (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

**Rustem Sh. Khasanov** — Editor-in-Chief, corresponding member of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director, Head of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Director of the Volga branch of N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Chief Free-lance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem.Hasanov@tatar.ru (Kazan, Russia)

**Mikhail V. Burmistrov** — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, burma71@mail.ru (Kazan, Russia)

**Vladimir A. Chernyshev** — Executive Secretary, PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Tatarstan Cancer Center, vladcher@list.ru (Kazan, Russia)

**Aleksey V. Pushkov** — Head of the Editorial Office, head of the Department of x-ray surgical methods of diagnosis and treatment of the Tatarstan Cancer Center, pushkov.aleksei@inbox.ru (Kazan, Russia)

**Dzhamil A. Aliev** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Azerbaijani State Institute for Doctors' Advanced Qualification named after A. Aliev of the Azerbaijani Ministry of Healthcare (Baku, Azerbaijani Republic)

**Zinaida A. Afanasyeva** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

**Foat Sh. Akhmetzyanov** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Diagnostics and Radiation Therapy of Kazan State Medical University (Kazan, Russia)

**Aleksey M. Belyaev** — D. Sc. (Medicine), Professor, Director of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov, Head of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID 0000-0001-5580-4821 (Saint Petersburg, Russia)

**Georgiy Chernev** — Professor, Head of the Department of Dermatology, Venerology and Dermatological Surgery of the Medical Institute of the Ministry of Internal Affairs of Bulgaria (Bulgaria)

**Sergey V. Vertyankin** — D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Faculty Surgery and Oncology of Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, ORCID ID: 0000-0002-1089-7777 (Саратов, Russia)

**Shamil Kh. Gantsev** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Oncology with courses of Oncology and Pathological Anatomy of the Bashkir State Medical University (Ufa, Russia)

**Ilgiz G. Gataullin** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

**Mikhail I. Davydov** — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor (Moscow, Russia)

**Aleksey I. Ivanov** — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Tatarstan Cancer Center, Associate Professor of the Department of endoscopy, General and endoscopic surgery of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

**Evgeniy N. Imyanitov** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, ORCID ID 0000-0003-4529-7891 (Saint Petersburg, Russia)

**Artur Kh. Ismagilov** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

**Giuseppe Morgia** — Professor of Catania University, Director of Urology Department of Catania University (Catania, Italy)

**Francesco Marotta** — Director on Science of ReGenera R&D International for Aging Intervention (Milan, Italy)

**Sergey V. Kanayev** — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of radiation Oncology and radiology, scientific head of the Department of radionuclide diagnostics of National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov (Saint Petersburg, Russia)

**Andrey D. Kaprin** — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center (Moscow, Russia)

**Luiza G. Karpenko** — PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

**Oleg I. Kit** — corresponding member of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia)

**Sergey V. Kozlov** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Oncology Department of Samara State Medical University (Samara, Russia)

**Aleksandr F. Lazarev** — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, Russia)

**Andrey V. Laryukov** — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Ultrasonic Diagnostics, assistant of the Department of Oncology, radiology and palliative medicine of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

**Georgiy M. Manikhas** — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Oncology Department FPE of the Pavlov First Saint Petersburg State Medical University (Saint Petersburg, Russia)

**Anton A. Moroshek** — PhD (Medicine), oncologist of the Department of Elaboration and Implementation of new diagnostic and treatment methods of the Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

**Semen V. Petrov** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of General pathology of Kazan State Medical University, head of laboratory of immunohistochemical diagnostics of the Tatarstan Cancer Center, ORCID ID 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

**Vladimir P. Potanin** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Head of the 1<sup>st</sup> thoracic Department of Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

**Ivan S. Raginov** — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University ORCID ID000-002-5279-2623 (Kazan, Russia)

**Evgeniy I. Sigal** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Head of the Department of Esophagus Surgery of the Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

**Vladimir A. Solodkiy** — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology (Moscow, Russia)

**Oleg G. Sukonko** — PhD (Medicine), Professor, Director of the Republic Scientific-Practical Center for Oncology and Medical Radiology named after N.N. Aleksandrov (Lesnoy, Belarus)

**Chang-Fon Fang** — Institute for Emergency Medicine, National University in Yang Min, Professor (Taiwan)

**Igor G. Terentyev** — D. Sc. (Medicine), Professor, head of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)

**Maksim V. Trushin** — PhD (biology), Associate Professor of the Genetics Department of the Institute for Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-7467-011X (Kazan, Russia)

**Rinat G. Khamidullin** — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Tatarstan Cancer Center (Kazan, Russia)

**Aleksandr A. Chernyavskiy** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of Oncology, radiation therapy and radiology of the Volga Region Research Medical University (Nizhniy Novgorod, Russia)

**Dmitriy A. Chichevatov** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Surgery Department of the Medical Institute of Penza State University»

**Evgeniy L. Choyzonov** — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences; Director, head of the Department of head and neck tumors of the Cancer Research Institute Tomsk NRCM of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russia)

**Marat G. Sharafutdinov** — PhD (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics of the Medical Faculty named after T.Z. Biktimirov of the Institute for Medicine, Ecology and Physical Culture of Ulyanovsk State University (Ulyanovsk, Russia)

**Aleksandr G. Shekhtman** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Radiation Therapy and Oncology of Orenburg State Medical University (Orenburg, Russia)

#### COORDINATION COUNCIL (CHIEF PHYSICIANS OF ONCOLOGY CENTRES OF VOLGA FEDERAL DISTRICT)

**Ilgiz R. Hidiyatov** (Kazan) — the Chairman

**Vladimir V. Smirnov** (Ulyanovsk)

**Sergey V. Vertyankin** (Saratov)

**Sergey V. Gamayunov** (Nizhny Novgorod)

**Adel A. Izmailov** (Ufa)

**Lev A. Kudyakov** (Orenburg)

**Sergey A. Bakin** (Kirov)

**Maksim Yu. Mezentsev** (Perm)

**Mikhail Yu. Morozov** (Saransk)

**Igor Yu. Dolgov** (Cheboksary)

**Andrey E. Orlov** (Samara)

**Alexander S. Frolov** (Tolyatti)

**Valeriy P. Savelyev** (Penza)

**Alexey E. Bazhenov** (Izhevsk)

**Alexander N. Printsev** (Yoshkar-Ola)

## Содержание

### Клинические исследования

*С.В. Козлов, О.И. Каганов, А.Е. Орлов, С.А. Фролов, А.М. Козлов*  
**Циторедуктивные операции у пациентов с синхронными билобарными метастазами колоректального рака в печень.....8**

*М.А. Старостина, З.А. Афанасьева, Р.А. Старостин*  
**Комплексное применение молекулярных маркеров TIMP-1, MMP-9, fTu M2-PK и теста на скрытую кровь Hexagon ОБТI в диагностике и скрининге колоректального рака .....15**

*Р.Т. Валева, М.Г. Шарифутдинов, С.В. Панченко*  
**Влияние лекарственной противоопухолевой терапии на возникновение эффекта «химический туман» у пациентов со злокачественными новообразованиями .....20**

*С.С. Пирмамедова, И.И. Антонеева*  
**Токсичность стандартной схемы химиотерапии при раке яичников в зависимости от способа введения химиопрепаратов.....24**

### Обзор литературы

*К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов, Н.И. Султанбаева, Р.Б. Валиахмедов*  
**Системная терапия распространенного рака эндометрия. Обзор литературы .....31**

### Клинический случай

*А.В. Пушкарев, В.А. Пушкарев, М.Г. Галеев, А.А. Измайлов, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев*  
**Первично-множественный метастатический рак, ассоциированный с мутацией в гене BRCA-1 (случай в клинической практике).....43**

*Р.Ш. Хасанов, И.Р. Сафин, Д.В. Руквишиников, А.Ю. Родионова*  
**Хирургическое лечение рецидива хондросаркомы грудины. Клинический случай .....50**

*А.З. Альмяшев, В.В. Радовский, Р.А. Ульянкина, А.А. Ивашин*  
**Первичный склерозирующий ангиоматоз селезенки. «Новая опухоль» или «старый» знакомый? Описание редкого клинического наблюдения .....56**

*А.И. Хасанова, З.Ф. Гильфанова, З.А. Афанасьева, А.И. Билялов, С.В. Зинченко*  
**Клиническое наблюдение длительного лечения Вандетанибом пациента с диссеминированным медуллярным раком щитовидной железы .....60**

**Некролог. Дружков Борис Константинович .....64**

## Content

### Clinical research

*S.V. Kozlov, O.I. Kaganov, A.E. Orlov, S.A. Frolov, A.M. Kozlov*  
**Results of complete cytoreductive treatment of patients with synchronous bilobar colorectal liver metastases ..... 8**

*M.A. Starostina, Z.A. Afanaseva, R.A. Starostin*  
**Complex application of molecular markers TIMP-1, MMP-9, fTu M2-PK and Hexagon OBTI faecal occult blood test in colorectal cancer diagnosis and screening ..... 15**

*R.T. Valeeva, M.G. Sharafutdinov, S.V. Panchenko*  
**The effect of drug antitumor therapy on the occurrence of the «chemical fog» effect in patients with malignant neoplasms ..... 20**

*S.S. Pirmamedova, I.I. Antoneeva*  
**Toxicity of the standard scheme of chemotherapy in ovarian cancer depending on the method of introduction of chemical preparations ..... 24**

### Literature review

*K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, I.A. Menshikova, D.O. Lipatov, N.I. Sultanbaeva, R.B. Valiakhmedov*  
**Systemic therapy for advanced endometrial cancer. Literature review ..... 31**

### Clinical case

*A.V. Pushkarev, V.A. Pushkarev, M.G. Galeev, A.A. Izmailov, N.I. Sultanbaeva, Sh.I. Musin, A.F. Nasretdinov, K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev*  
**Primary-multiple metachronic cancer associated with mutation in the BRCA-1 gene (case in clinical practice)..... 43**

*R.Sh. Khasanov, I.R. Safin, D.V. Rukavishnikov, A.Yu. Rodionova*  
**Surgical treatment of relapsed sternum chondrosarcoma. Clinical case ..... 50**

*A.Z. Almyashev, V.V. Radovskiy, R.A. Ulyankina, A.A. Ivashin*  
**Primary sclerosing angiomatosis of the spleen. «New tumor» or «old» familiar? Description of a rare clinical observation..... 56**

*A.I. Khasanova, Z.F. Gilfanova, Z.A. Afanasyeva, A.I. Bilyalov, S.V. Zinchenko*  
**Clinical case of treatment patient with disseminated medullary thyroid cancer by Vandetanib ..... 60**

**Obituary. Druzhkov Boris K. .... 64**

## ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ! ДОРОГИЕ ЧИТАТЕЛИ!

Этим номером журнала «Поволжский онкологический вестник» мы открываем 11-й год выпуска нашего научно-практического издания, и я благодарю всех наших коллег, команду ведущих ученых, молодых специалистов и практикующих врачей учреждений здравоохранения Приволжского федерального округа, Российской Федерации и ближнего зарубежья, которые с энтузиазмом воплотили в жизнь идею по созданию многопрофильного научного издания, концепция которого нацелена на освещение последних данных научных исследований во всех областях онкологии, новейшие достижения в сфере современных высоких технологий и результаты национальных и международных клинических исследований.

В 2021 году онкологическая служба Республики Татарстан отмечает свое 75-летие. История развития нашей службы восходит к 1946 году. С тех пор в здравоохранении республики изменилось многое: онкологическая служба располагает собственными разработками в области эпидемиологии, профилактики, диагностики, хирургического, лучевого и лекарственного лечения злокачественных новообразований, реабилитации и паллиативной терапии онкологических больных. И за всем этим стоит огромный труд многих выдающихся врачей, готовых делиться своим клиническим опытом и обучать молодое поколение.

Время выпуска номера совпало еще с одной датой. С начала пандемии COVID-19 прошел уже год. За этот непростой период мы прошли путь от первоначальной недооценки глубины проблемы к осознанию и принятию факта серьезнейшей угрозы, которую несет новый коронавирус для жизни и здоровья населения, для системы общественного здравоохранения, экономики, политики, промышленного производства и многих других граней жизнедеятельности общества.

Сегодня здравоохранение возвращается в начальный этап восстановления привычного ритма

работы медицинских организаций после ослабления первоначально чрезвычайных карантинных мер. Новые условия жизни и работы повлияли на все стороны нашей жизни, в том числе на подготовку медицинских кадров как в высшей школе, так и в системе дополнительного профессионального образования, что обязательно будет изложено нашими коллегами. Хотелось бы обратить внимание наших авторов на необходимость освещения на страницах нашего журнала тем о решении проблем оказания квалифицированной, высокотехнологичной онкологической помощи в сложившихся новых эпидемиологических условиях. И каким будет дальнейший ход событий, с учетом накопленных к настоящему моменту знаний и разработанных методов оказания медицинской помощи, зависит во многом и от нас самих. В нынешних обстоятельствах, полагаю, самое главное это сохранять спокойствие, тщательно соблюдать противоэпидемические мероприятия, следить за здоровьем своим и близких, бережно и, как всегда, особо внимательно относиться к пациентам. Уверен, все это станет залогом успешной работы как на практическом, так и на научном поприще.

Журнал «Поволжский онкологический вестник» приглашает исследователей теории и практики, врачей и преподавателей поделиться своим опытом работы, мыслями, идеями, концепциями, рассказать о достижениях и результатах творческого поиска. Надеемся, что на страницах нашего журнала вы найдете интересную и полезную для себя информацию, примете активное участие в обсуждении актуальных профессиональных проблем, станете постоянными авторами, собеседниками и нашими партнерами.

Пожелаем удачи журналу и, В ДОБРЫЙ ПУТЬ!

Главный редактор журнала  
«Поволжский онкологический вестник»  
**Хасанов Р.Ш.**



© С.В. Козлов, О.И. Каганов, А.Е. Орлов, С.А. Фролов, А.М. Козлов, 2021  
УДК 616.34/.35-006.04:616.36-033.2-089.166

### **ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНХРОННЫМИ БИЛОБАРНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ**

*С.В. Козлов<sup>1</sup>, О.И. Каганов<sup>1</sup>, А.Е. Орлов<sup>2</sup>, С.А. Фролов<sup>2</sup>, А.М. Козлов<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

<sup>2</sup>ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

### **RESULTS OF COMPLETE CYTOREDUCTIVE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYNCHRONOUS BILOBAR COLORECTAL LIVER METASTASES**

*S.V. Kozlov<sup>1</sup>, O.I. Kaganov<sup>1</sup>, A.E. Orlov<sup>2</sup>, S.A. Frolov<sup>2</sup>, A.M. Kozlov<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara

<sup>2</sup>Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara

---

**Козлов Алексей Михайлович** — кандидат медицинских наук, врач-онколог онкологического отделения (абдоминальное) ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», SPIN-код: 1793-2631  
443031, г. Самара, ул. Солнечная, д. 50, тел. +7-903-302-11-10, e-mail: amihalu4@gmail.com

**Kozlov Aleksey M.** — Cand. of Sci. (Med.), oncologist of the oncology department (abdominal) of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, SPIN-code: 1793-2631  
50 Solnechnaya Str., Samara, 443031, Russian Federation, tel. +7-903-302-11-10, e-mail: amihalu4@gmail.com

---

**Реферат.** Статья посвящена определению тактики лечения пациентов с синхронными множественными метастазами колоректального рака в печень.

**Цель исследования** — улучшить отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных с синхронными множественными билобарными метастазами колоректального рака в печень путем применения радиочастотной абляции.

**Материал и методы.** В группу исследования вошли 168 больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 гг. проводилось комплексное лечение — удаление первичной опухоли кишки в сочетании с радиочастотной термоабляцией метастазов в печень.

**Результаты исследования** показали, что использование термоабляции синхронных множественных билобарных метастазов колоректального рака в печень во время циторедуктивной операции позволяет улучшить отдаленные результаты лечения и достичь 22,7% трехлетней бессобытийной и 4,3% пятилетней общей выживаемости.

**Ключевые слова:** радиочастотная термоабляция, колоректальный рак, билобарные метастазы в печень.

**Abstract.** The article is devoted to determining the tactics of treating patients with multiple synchronous colorectal liver metastases cancer.

**Objective** — to improve the long-term results of cytoreductive treatment of patients with synchronous multiple bilobar liver metastases of colorectal cancer using radiofrequency thermoablation.

**Material and methods.** The study group included 168 patients with colorectal cancer with synchronous multiple bilobar liver metastases, who underwent complex treatment in the period from 2007 to 2015 — removal of the primary intestinal tumor in combination with radiofrequency ablation of liver metastases

**The results of the study** showed that the use of radiofrequency thermoablation of synchronous multiple bilobar colorectal liver metastases during cytoreductive surgery allows to improve long-term results of treatment and to reach 22.7% of the three-year eventless and 4.3% of the five-year overall survival.

**Key words:** radiofrequency thermoablation, colorectal cancer, bilobar liver metastases.

#### **Введение**

Ежегодно в мире выявляется более миллиона новых случаев заболевания колоректальным раком [1, 2]. При этом заболеваемость и смертность

от этой патологии имеют тенденцию к увеличению [3, 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодный прирост заболеваемости достигает 3%.

Причиной высокой смертности у больных КРР в мире, России, и Самарской области является высокая доля впервые выявленных больных с IV стадией и метастазами в печень. Так, по данным отечественных и зарубежных авторов, на 100 вновь выявленных больных раком ободочной и прямой кишки приходится более 70 умерших, из них на 1-м году с момента установления диагноза — 53,3% [5]. Это обусловлено тем, что при первичном обращении к врачу у 71,4% пациентов раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки диагностируются запущенные формы рака (III-IV стадии). Синхронные метастазы в печень определяются у 27% пациентов с впервые диагностированным КРР [6, 7].

Основным методом лечения синхронных метастазов КРР в печень остается хирургический в виде резекции печени. Однако выполнение симультанных операций при множественном билобарном поражении печени сопровождается высоким числом послеоперационных осложнений. Частота послеоперационных осложнений колеблется от 30 до 45%, что связано с вмешательством на печени [8, 9]. Данная группа пациентов имеет высокий риск осложнений также по сопутствующей патологии, которая может быть оценена как III – IV класс по шкале Американской Ассоциации Анестезиологов (ASA). Существуют противопоказания к выполнению операции на печени, которые связаны с распространенностью опухолевого процесса или соматическим состоянием пациента [10, 11]. В связи с этим операцией выбора у данной группы пациентов может являться малоинвазивный метод локального воздействия на метастазы в печень.

**Цель исследования** — улучшить отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных с синхронными множественными билобарными метастазами колоректального рака в печень путем применения РЧА.

**Задачи исследования** — провести сравнительную оценку ближайших и отдаленных результатов циторедуктивного лечения больных колоректальным раком с синхронными множественными билобарными метастазами в печень

после РЧА и без воздействия на вторичные образования.

### **Материал и методы**

В основную группу вошли 78 пациентов с опухолями толстой и прямой кишки с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2007 по 2015 гг. проводилось хирургическое лечение (циторедуктивные операции по удалению первичной опухоли кишки) в сочетании с радиочастотной термоабляцией метастазов в печень при помощи аппарата Cool-tip.

Контрольную группу (группу исторического контроля) составили 90 пациентов с опухолями толстой и прямой кишки с синхронными множественными билобарными метастазами в печень, которым в период с 2001 по 2007 гг. проводилось хирургическое лечение — удаление первичной опухоли кишки без воздействия на метастазы в печень.

Наиболее часто колоректальный рак IV стадии с метастазами в печень выявлен у пациентов в возрасте от 50 до 69 лет. Так, в основной группе средний возраст составил  $58,92 \pm 8,79$  лет, в контрольной —  $60,41 \pm 8,10$  лет ( $T=1,14$ ,  $p=0,25$ ). По полу группы исследования так же были сопоставимы.

Всем пациентам обеих групп исследования проводились общеклинические лабораторные исследования, дополненные определением уровня онкомаркеров и мутационного статуса гена KRAS. Выполнялся стандартный объем инструментальных исследований, для уточнения объема метастатического поражения печени выполнялось КТ брюшной полости с контрастным усилением.

В предоперационном обследовании у пациентов была выявлена выраженная сердечно-сосудистая-дыхательная недостаточность, по степени анестезиологического риска трактованная как III – IV класс по шкале Американской Ассоциации Анестезиологов (ASA). В связи с этим, на этапе предоперационной подготовки проводилось исследование уровня натрийуретического пептида (proBNP). Он является предиктором развития сердечно-сосудистых осложнений. Также проводились ортостатические (функциональные) пробы, в результате чего были выявлены

**Таблица 1.** Средние значения показателей предикторов сердечно-сосудисто-дыхательной недостаточности

**Table 1.** Average values of indicators of predictors of cardiovascular and respiratory failure

Название предиктора	Значения нормы	Основная группа (n=78)			Контрольная группа (n=90)			P
		min	среднее	max	min	среднее	max	
proBNP	<225 пг/мл	207	315	346	215	326	365	0,42
Δ ОПСС	<11%	8	13	15	9	13	15	0,76
Δ СИ	< 31%	27	33	34	25	32	35	0,78

дельта сердечного индекса (СИ) и дельта общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) (табл. 1).

Учитывая высокий уровень proBNP, повышенные Δ ОПСС и Δ СИ, было рекомендовано уменьшение объема операции для снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений в послеоперационном периоде.

Пациенты поступали в стационарное отделение. Во время операции, первым этапом у пациентов основной группы все выявленные метастатические очаги подвергались РЧА на аппарате Cool-Tip (рис. 1).

Длительность и мощность воздействия устанавливались в соответствии с техническими рекомендациями: 12 минут в автоматическом режиме под контролем сопротивления тканей, «импеданс», мощность 160-200 Вт. При удалении электрода из метастатического очага про-

водилась термоабляция пункционного канала в режиме ручного управления с мощностью тока 90-100 Вт.

Контроль радикальности выполнения абляции проводился по оценке УЗИ-скана после выполнения процедуры. На представленных УЗИ-сканах на рисунке 2 размер зоны деструкции превышает размер первоначального метастатического очага.

У пациентов контрольной группы воздействие на метастатические очаги в печени во время операции не осуществлялось.

Следующим этапом выполнялась операция на толстой или прямой кишке с соблюдением онкологических принципов, с удалением регионального лимфоколлектора.

В послеоперационном периоде пациентам обеих групп проводилась одинаковая химиотерапия по схеме FOLFOX/FOLFIRI. Проводился по-



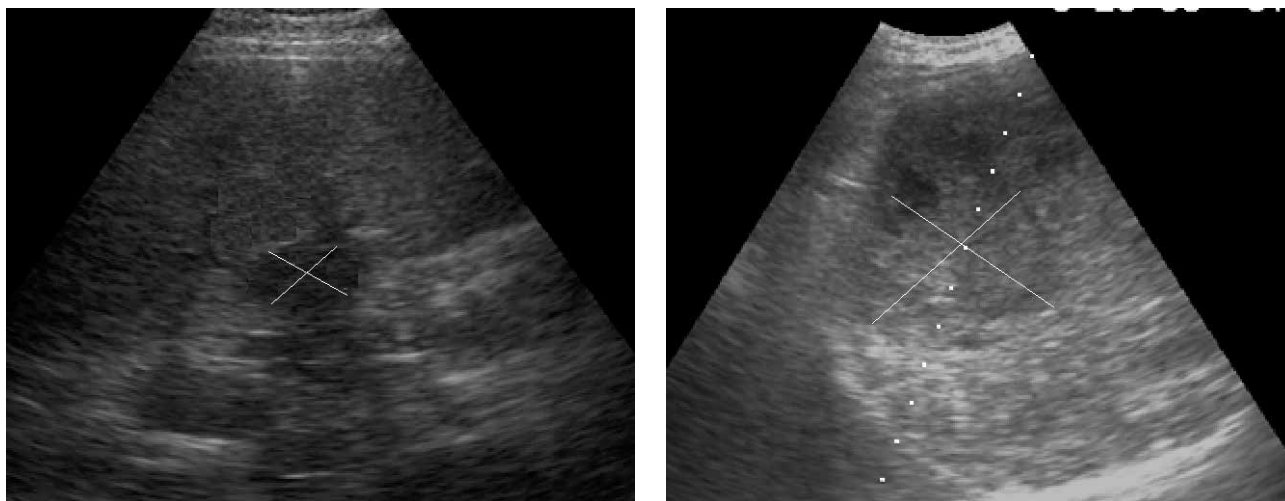
**А**



**Б**

**Рис. 1.** Система для выполнения РЧА метастазов печени: А — генератор высокочастотных колебаний; Б — активный кластерный электрод для проведения РЧА

**Fig. 1.** System for performing radiofrequency ablation of liver metastases: A — high-frequency oscillator; B — active cluster electrode for radiofrequency ablation



**Рис. 2.** УЗИ-картина РЧА метастаза в печень: А — размер метастаза до выполнения РЧА 2х1,8 см; Б — размер зоны деструкции после РЧА 4,2х4,5 см

**Fig. 2.** Ultrasound picture of radio-frequency ablation of liver metastasis: A — size of metastasis before radiofrequency ablation is 2x1,8 cm; B — the size of the destruction zone after radiofrequency ablation is 4,2x4,5 cm

стоянный мониторинг больных в течение пяти лет после операции.

Метастазы у всех пациентов, вошедших в исследование, располагались в печени билобарно. Общее число выявленных метастазов в основной группе составило 402, в контрольной — 474 ( $p=0,13$ ). По числу метастазов пациенты распределились как показано в таблице 2.

Число метастатических очагов в основной и контрольной группах было от 4 до 7, средний показатель составил  $5,15 \pm 1,09$  и  $5,26 \pm 0,94$  соответственно ( $p=0,38$ ). Размеры метастазов в печень

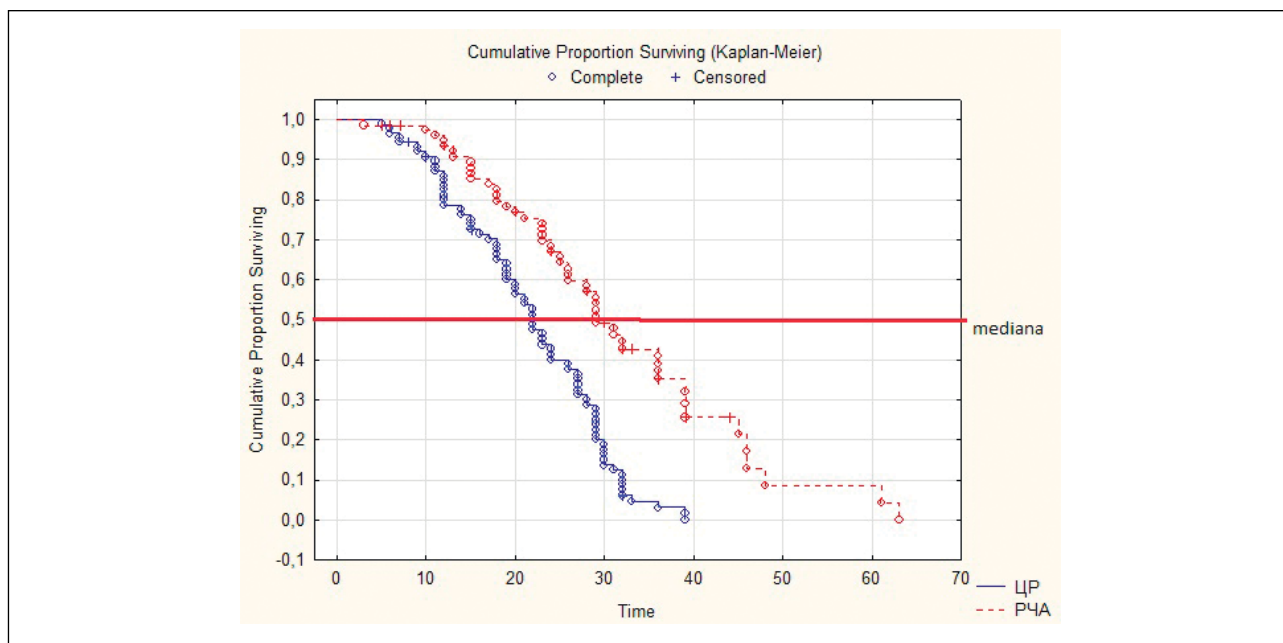
колебались от 1 до 4 см, преобладали метастатические образования размером до 3 см — 97,5% и 95,1% соответственно. По числу и размерам выявленных метастатических образований группы сравнения значимо не отличались ( $p=0,09$ ).

В группах сравнения исследовались ближайшие и отдаленные результаты лечения. К ближайшим результатам лечения были отнесены такие показатели, как интраоперационные и послеоперационные осложнения, объем интраоперационной кровопотери, летальность, длительность операции, продолжительность нахождения

**Таблица 2.** Распределение пациентов групп сравнения по числу метастазов в печени  
**Table 2.** Distribution of patients in the comparison groups by the number of liver metastases

Число метастазов, n	Основная группа (n=78)		Контрольная группа (n=90)	
	Число пациентов	%	Число пациентов	%
4	20	25,6%	22	24,4%
5	29	37,2%	31	34,4%
6	17	21,8%	28	31,2%
7	12	15,4%	9	10,0%
Всего	78	100	90	100

Критерий Пирсона 5,62,  $df=3$ ;  $p=0,13$   
Pearson's criterion 5,62,  $df=3$ ;  $p=0,13$



**Рис. 3.** Общая выживаемость (Каплан — Мейер) в группах сравнения  
**Fig. 3.** Overall survival (Kaplan — Meier) in comparison groups

дения в стационаре. К отдаленным результатам относились показатели общей и бессобытийной выживаемости. Бессобытийная выживаемость рассчитывается от даты начала лечения до даты «отрицательного» события, под которым понимают прогрессирование, осложнения лечения, вызвавшие его прекращение, рецидив.

### Результаты исследования

Длительность операции в основной группе составила  $169,17 \pm 35,61$  мин., в контрольной —  $107,44 \pm 39,76$  мин. ( $p=0,03$ ). Общее время операции в основной группе увеличилось за счет этапа РЧА метастазов в печень.

Средний объем интраоперационной кровопотери в основной группе составил  $208,33 \pm 86,90$  мл, в контрольной —  $189,11 \pm 86,22$  мл, различия так же статистически незначимы ( $T=1,40$ ;  $p=0,07$ ). Следовательно, применение РЧА при выполнении циторедуктивной операции значимо не увеличивает объем интраоперационной кровопотери.

Важным критерием оценки любой хирургической операции является число и частота возникших после нее осложнений. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались у 8 (10,2%) пациентов, в контрольной — у 10

(11,1%) пациентов ( $p=0,14$ ). Возникшие осложнения были как общехирургическими, так и связанными с операцией на толстой кишке и печени. Осложнения, связанные с РЧА метастазов печени выявлены у 2 пациентов, однако значимой разницы по общему числу осложнений в группах сравнения получено не было. Таким образом, применение РЧА значимо не повлияло на число послеоперационных осложнений.

В основной группе развитие острой сердечной недостаточности привело к летальному исходу у одного пациента (1,3%). В контрольной группе летальность составила 3,3% (2 пациента), причиной смерти в одном случае стала тромбоэмболия ветвей легочных артерий, в другом случае — острая сердечно-сосудистая недостаточность ( $p=0,136$ ).

Таким образом, применение РЧА не ухудшает ближайших результатов хирургического лечения, по сравнению с пациентами, воздействие на метастазы в печень у которых не проводилось.

Отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных КРП с синхронными множественными билобарными метастазами в печень оценивались показателями бессобытийной и общей выживаемости. Показатели бессобытийной выживаемости были выше в основной группе по

сравнению с контрольной. В основной группе были достигнуты следующие показатели бессобытийной выживаемости: однолетняя — 57,1%, двухлетняя — 37,6%, трехлетняя — 22,7%. В то время как в контрольной группе получены лишь результаты однолетней выживаемости — 9,4%. Медиана бессобытийной выживаемости в основной группе достигла 17 месяцев, в контрольной — 9 месяцев. Кривые бессобытийной выживаемости в исследуемых группах различались статистически значимо ( $T=7,21$ ;  $p=0,000$ ).

Показатели общей выживаемости представлены на рисунке 3.

В основной группе были достигнуты следующие показатели общей выживаемости: однолетняя — 93,3%, двухлетняя — 67,1%, трехлетняя — 35,3%, четырехлетняя — 8,6%, пятилетняя общая выживаемость достигла 4,3%. В контрольной группе были достигнуты показатели однолетней выживаемости — 78,7%, двухлетней — 40,1%, трехлетние результаты составили 3,1%. Медиана общей выживаемости в основной и контрольной группах составила 29 и 22 месяца соответственно (рис. 3). Кривые выживаемости различались статистически значимо ( $T=5,20$ ;  $p=0,000$ ).

### Обсуждение

Важной оценкой хирургического вмешательства является число и частота осложнений. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались у 8 (10,2%) пациентов, в контрольной — у 10 (11,1%) пациентов ( $p=0,14$ ), что соответствует литературным данным. По данным Барсукова Ю.А. с соавт. (2015) из 188 больных, подвергшихся циторедуктивным операциям по удалению первичной опухоли толстой кишки с резекцией печени различных объемов, осложнения в послеоперационном периоде возникли у 18,6% пациентов [12]. Применение РЧА позволило увеличить показатели выживаемости, не увеличивая число осложнений. Благодаря выполнению РЧА пятилетняя общая выживаемость достигла 4% в основной группе, в то время как в контрольной были достигнуты только трехлетние результаты — 3%. Медиана общей выживаемости в основной и контрольной группах составила 29 и 22 месяца соответственно. Полученные результаты общей и безрецидивной выживаемости соответствуют аналогичным показателям,

представленным в отечественной и зарубежной литературе [13].

### Выводы

Выполнение радиочастотной термоабляции синхронных билобарных метастазов колоректального рака в печень во время операции по удалению первичной опухоли не ухудшает ближайшие результаты хирургического лечения по сравнению с пациентами без воздействия на метастазы в печень.

Использование РЧА синхронных множественных билобарных метастазов в печени во время циторедуктивной операции позволяет достичь 22,7% трехлетней бессобытийной и 4,3% пятилетней общей выживаемости, а также увеличить медианы бессобытийной и общей выживаемости с 9 и 22 месяцев до 17 и 29 месяцев соответственно ( $p=0,000$ ), по сравнению с группой пациентов, воздействия на метастазы в печень у которых не осуществлялось.

### Литература

1. Каприн А.Д., Воздвиженский М.О. Хирургическая резекция метастазов колоректального рака в печени // Онкология. — 2013. — 8. — С. 14-17. doi:10.17116/terarkh201688160-66
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. — М., 2005.
3. Воздвиженский М.О. Современные подходы к хирургическому лечению метастазов колоректального рака в печень // Вопросы онкологии. — 2012. — 6 (58). — С. 808-811.
4. Jones R., Tang J., Pathak S. et al. Systematic review of ablation therapies for the treatment of unresectable colorectal liver metastases // HPB. — 2011. — 13 (2). — P. 83-84. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02695
5. Karoui M., Roudot-Thoraval F., Mesli F. Primary colectomy in patients with stage IV colon cancer and unresectable distant metastases improves overall survival: results of a multicentric study // Dis. Colon. Rectum. — 2011. — 54 (8). — P. 930-938. doi:10.1097/dcr.0b013e31821cccd0
6. Каганов О.И., Козлов С.В., Кутырева Ю.Г. и др. Результаты радиочастотной абляции при паллиативном лечении колоректальных метастазов печени // Врач скорой помощи. — 2011. — 10. — С. 46-49.

7. Ионкин Д.А., Кунгурцев С.В., Чжао А.В. Этапы развития криохирургии // Высokотехнологическая медицина. — 2014. — 1. — С. 4-15.
8. Скипенко О.Г., Беджанян А.Л., Полищук Л.О. Роль прогностических моделей в хирургии метастатического колоректального рака печени // Хирургия. — 2015. — 12. — С. 56-64. doi: 10.17116/hirurgia20151256-71
9. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Мамонтов К.Г. и др. Гемигепатэктомия в лечении больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом // Вопросы онкологии. — 2015. — 3. — С. 439-447.
10. Каганов О.И., Козлов С.В. Радиочастотная термоабляция в лечении множественных билобарных метастазов колоректального рака в печени // Колопроктология. — 2015. — S1. — С. 73a-73b.
11. Сидоров Д.В., Ложкин М.В., Петров Л.О. и др. Методы оценки функционального статуса печени при планировании анатомических резекций по поводу первичных и метастатических опухолей: современное состояние проблемы, собственный опыт и перспективы // Исследования и практика в медицине. — 2015. — 2 (1). — С. 13-20. doi: 10.17709/2409-2231-2015-2-1-13-20
12. Барсуков Ю.А., Алиев В.А., Расулов А.О., Маргарян А.Г. Современные возможности лечения метастатического колоректального рака // Вестник ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». — 2015. — Т. 26, №1.
13. Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. Радиочастотная термоабляция в лечении больных с гепатоцеллюлярным раком и метастазами колоректального рака в печени // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2011. — 2. — С. 68-81.



© М.А. Старостина, З.А. Афанасьева, Р.А. Старостин, 2021  
УДК 616.34/.35-006.04-07

## КОМПЛЕКСНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ МАРКЕРОВ TIMP-1, MMP-9, FTU M2-PK И ТЕСТА НА СКРЫТУЮ КРОВЬ HEXAGON OBTI В ДИАГНОСТИКЕ И СКРИНИНГЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

М.А. Старостина<sup>1</sup>, З.А. Афанасьева<sup>2</sup>, Р.А. Старостин<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

## COMPLEX APPLICATION OF MOLECULAR MARKERS TIMP-1, MMP-9, FTU M2-PK AND HEXAGON OBTI FAECAL OCCULT BLOOD TEST IN COLORECTAL CANCER DIAGNOSIS AND SCREENING

М.А. Starostina<sup>1</sup>, Z.A. Afanaseva<sup>2</sup>, R.A. Starostin<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

<sup>3</sup>Kazan State Medical University, Kazan

**Афанасьева Зинаида Александровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, тел. +7-917-886-29-23, e-mail: z-afanasieva@mail.ru

**Afanaseva Zinaida A.** — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of oncology, radiology and palliative medicine of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia 36 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-917-886-29-23, e-mail: z-afanasieva@mail.ru

### Реферат

**Цель** — в рамках данного анализа провести сравнение результатов собственных исследований по применению неинвазивных тестов MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK, гемокульттеста Hexagon OBTI, определяемых в копрофильтратах, и их комбинаций при диагностике и скрининге рака толстого кишечника.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили образцы кала, взятые до начала лечения у 63 больных колоректальным раком. Контрольная группа представлена 20 здоровыми. Скринингу были подвергнуты 1071 человек. В качестве тестов использовались MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK, Hexagon OBTI. Уровень MMP-9 и TIMP-1 определяли методом ИФА с помощью наборов Quantikine ELISA (R&D Systems, USA), fTu M2-PK определяли иммуноферментными тест-системами ScheBo Tu M2-PKTM ELISA Stool Test (ScheBo Biotech AG, Германия), скрытую кровь в кале — экспресс-анализом Hexagon OBTI (HUMAN, Германия). Определяли чувствительность, специфичность, точность данных тестов и их комбинации.

**Результаты.** В группе больных раком толстого кишечника уровни MMP-9 и TIMP1 в копрофильтратах были выше по сравнению с таковыми в группе здоровых и не зависели от стадии заболевания и локализации опухоли. Значение fTu M2-PK в копрофильтратах больных раком толстого кишечника не отличалось от значения данного маркера группы контроля. Данный тест оказался неинформативным. TIMP-1 и Hexagon OBTI с чувствительностью, специфичностью и точностью 76,2%, 95%, 80,7% и 86,2%, 93,8%, 87,7% соответственно оказались наиболее информативными тестами при диагностике колоректального рака. Комплексное применение молекулярного маркера TIMP-1 и гемокульттеста Hexagon OBTI позволило повысить их информативность при скрининге колоректального рака: чувствительность — 100%, специфичность — 97,3%, точность — 97,3%.

**Вывод.** Информативность применения гемокульттеста Hexagon OBTI в комбинации с TIMP-1 возрастает, что делает актуальным их совместное применение при скрининге рака толстого кишечника в качестве неинвазивных тестов.

**Ключевые слова:** рак толстого кишечника, молекулярные маркеры, Hexagon OBTI, диагностика, скрининг.

### Abstract

**Aim** — in this analysis, we compare the results of our own research on the use of non-invasive tests MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK, Hexagon OBTI hemocultest, determined in coprofiltrates, and their combinations in the diagnosis and screening of colorectal cancer.



**Material and methods.** As a material, we used 63 colorectal cancer patients' stool samples taken prior to treatment. The control group represented by 20 healthy comparison subjects. 1071 persons underwent colorectal cancer screening.

MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK, Hexagon OBTI were used as diagnostic tests, Hexagon OBTI and TIMP-1 - as screening tests. ELISA using Quantikine ELISA kits (R&D Systems, USA) estimated MMP-9 and TIMP-1 levels in coprofiltrates, fTu M2-PK were estimated using enzyme immunoassay test systems: ScheBo Tu M2-PKTM ELISA Stool Test (ScheBo Biotech AG, Germany), quick fecal occult blood analysis — Hexagon OBTI (HUMAN, Germany). Sensitivity, specificity, accuracy of these tests and their combinations were estimated.

**Results.** MMP-9 and TIMP-1 levels in coprofiltrates of colorectal cancer patients were significantly higher than those of the control group were and did not depend on the stage of the disease and the tumor localization. TIMP-1 and Hexagon OBTI turned out as informative tests for colorectal cancer diagnosis with sensitivity, specificity and accuracy of 76,2%, 95%, 80,7% and 86,2%, 93,8%, 87,7%, respectively. The level of fTu M2-PK in coprofiltrates of patients with colorectal cancer did not differ from the level of fTu M2-PK of the control group, which prevents the use of it as a non-invasive diagnostic test. The use of a combination of TIMP-1 and Hexagon OBTI tests for colorectal cancer screening increased their informativity: sensitivity increased to 100%, specificity to 97,3%, accuracy to 97,3%.

**Conclusion.** The informativity of application of Hexagon OBTI faecal occult blood test increases when applied in combination with TIMP-1, thus it is relevant to use their combination as non-invasive tests for colorectal cancer screening.

**Key words:** colorectal cancer, molecular markers, Hexagon OBTI, diagnosis, screening.

## Введение

Во всем мире отмечается устойчивая тенденция к увеличению заболеваемости и смертности от колоректального рака [1]. Неуклонно растет и доля больных с распространенными формами колоректального рака. В 2018 году в России у 49,6% больных рак ободочной кишки был выявлен в III-IV стадии, а рак прямой кишки в той же стадии — у 46,4% [2], поэтому является актуальным выявление ранних, клинически бессимптомных случаев колоректального рака с применением неинвазивных диагностических тестов. Поиск неинвазивных высокоинформативных тестов для раннего выявления колоректального рака остается важной проблемой молекулярной онкологии [3].

Большим достижением современной онкологии является открытие ряда маркеров прогрессирования колоректального рака [4-6].

Имеются немногочисленные работы, в которых авторы изучали MMP и TIMP в опухоли и здоровой слизистой толстой кишки, в сыворотке крови у больных колоректальным раком [7]. Обсуждается роль MMP-9 и TIMP-1 в опухолевой инвазии и метастазировании. Однако мы не встретили работ, в которых MMP и TIMP, определяемые в копрофильтратах, использовались бы в качестве диагностических маркеров колоректального рака.

По данным литературы, опухолевую пируваткиназу (fTu M2-PK) считают чувствительным маркером при раке толстой кишки [8, 9]. Другие

авторы считают определение скрытой крови в кале иммунохимическим методом более информативным [10, 11]. Копро-тесты (гемокульттест, криптогемтест, гемафантест) отличаются различной степенью информативности, но их недостатком являются ложноположительные результаты [4, 12]. По мнению В.С. Kim и соавт., высокоинформативным является комплекс тестов calgranulin и теста на скрытую кровь (OC-sensor kit) [13].

**Цель** — в рамках данного анализа провести сравнение результатов собственных исследований по применению неинвазивных тестов MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK, гемокульттеста Hexagon OBTI, определяемых в копрофильтратах, и их комбинаций при диагностике и скрининге рака толстого кишечника.

## Материал и методы

Материалом исследования послужили образцы кала, взятые до начала лечения у 63 больных колоректальным раком с гистологически верифицированной аденокарциномой для определения информативности тестов, которые в дальнейшем планировалось использовать при скрининге. Контрольная группа представлена 20 здоровыми добровольцами из числа сотрудников ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» и родственников исследователей, прошедших диспансеризацию.

Средний возраст больных —  $64,7 \pm 1,1$  лет. У 18 больных была I стадия заболевания, у 22 — II, у 19 — III, у 4 больных — IV стадия. Здоровые до-

бровольцы в возрасте от 18 до 64 лет [4]. Основная группа и группа контроля сравнимы по возрасту ( $p=0,08$ ) и полу.

Скрининг на базе ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» и ООО «Поликлиника профилактической медицины» в 2010 году прошли 1071 человек. К скринингу допускались лица от 45 лет, исключались — с кровотечением [3]. Средний возраст  $59,6 \pm 1,1$  лет.

Материалом исследования TIMP-1 при скрининге послужили образцы кала 73 обследуемых из 1071 с положительным Hexagon OBTI-тестом. Хронические заболевания прямой кишки выявлены у 39 человек, доброкачественные опухоли — у 11, рак прямой кишки — у 3, рак ободочной кишки — у 1, патология не обнаружена — у 21 [3].

Образцы кала собирали в пластиковую посуду, тщательно закрывали и хранили при  $-20^{\circ}\text{C}$  до постановки анализа до 20 дней. Их размораживали не более одного раза для исследования уровня ферментов. В качестве диагностических тестов у больных колоректальным раком использовались MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK, Hexagon OBTI, в качестве скрининговых — Hexagon OBTI, TIMP-1 и их комбинация.

Методика определения MMP-9, TIMP-1, fTu M2-PK и скрытой крови в кале Hexagon OBTI. Навеску свежего или замороженного кала, равную 1,0 грамму, разводили в 9,0 мл 0,9% раствора хлористого натрия ( $T +2\text{--}+4^{\circ}\text{C}$ ), тщательно перемешивали и центрифугировали при 3000 об./мин. в течение 15 минут при охлаждении. Центрифугат отбирали и использовали для анализа. При необходимости образцы копрофильтратов хранили в холодильнике в течение 7 дней при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Уровень MMP-9 и TIMP-1 в копрофильтратах определяли методом ИФА с помощью наборов Quantikine ELISA (R&D Systems, USA) согласно инструкции по применению, с нашей модификацией. Суть модификации состояла в том, что на первом этапе инкубирование образцов копрофильтратов в лунках планшета мы проводили не при комнатной температуре, а при  $+4^{\circ}\text{C}$ , поскольку в кале содержится большое количество микробных протеиназ, способных расщеплять белки, в том числе и MMP, и TIMP-1. Дальнейшие процедуры проводили согласно инструкции. Расчет уровня MMP-9 и TIMP-1 производили в нг по

калибровочным кривым относительно стандарта. Окончательный пересчет делали на 1 г кала. Для определения уровня fTu M2-PK использовалась иммуноферментная тест-система ScheBo Tu M2-PKTM ELISA Stool Test (ScheBo Biotech AG, Германия) с моноклональными антителами, специфическими к димерной форме. Результаты выражали в Ед/г кала. За дискриминационный уровень были приняты средние значения тестов  $+ 2\sigma$ . Для MMP-9 дискриминационный уровень составил 18,22 Ед/г кала, для TIMP-1 — 1,2 Ед/г кала, fTu M2-PK — 4,16 Ед/г кала. Скрытую кровь в кале определяли экспресс-анализом Hexagon OBTI (HUMAN, Германия). При проявлении двух полосок результат считался положительным. Наиболее информативные тесты при диагностике рака толстого кишечника (Hexagon OBTI и TIMP-1) использовались при скрининге данной патологии [4]. Исследование кала на перечисленные выше маркеры проводилось в рамках рутинного клинического обследования пациентов на скрытую кровь в кале.

Статистический анализ был проведен с использованием программ Excel 8 и Biostatistica [4]. Сравнение показателей групп пациентов и здоровых проводилось с помощью критерия Стьюдента. Отличия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $m$  — ошибка средних.

#### **Результаты исследования и их обсуждение**

В группе больных колоректальным раком уровни MMP-9 и TIMP-1 в копрофильтратах ( $60,1 \pm 15,4$  ед/г,  $27,9 \pm 6,7$  ед/г) были выше по сравнению с таковыми в группе здоровых ( $3,9 \pm 1,6$  ед/г,  $0,3 \pm 0,1$  ед/г) ( $p=0,027$  и  $p=0,016$ ). У больных колоректальным раком уровень MMP-9 в копрофильтратах при 1-й стадии составил  $34,9 \pm 13,0$  ед/г, при 2-й —  $49,4 \pm 18,0$  ед/г, при 3-й —  $50,6 \pm 27,8$  ед/г, при 4-й стадии —  $70,4 \pm 64,9$  ед/г. У больных уровень MMP-9 не зависел от стадии заболевания ( $p > 0,05$ ). Уровень TIMP-1 в копрофильтратах больных колоректальным раком при 1-й стадии составил  $20,5 \pm 10,4$  ед/г, при 2-й —  $11,77 \pm 9,3$  ед/г, при 3-й —  $30,6 \pm 14,0$  ед/г, при 4-й стадии —  $30,0 \pm 25,0$  ед/г. У больных уровень TIMP-1 также не зависел от стадии заболевания ( $p > 0,05$ ).

Уровень MMP-9 ( $58,9 \pm 18,6$  ед/г) и уровень TIMP-1 ( $27,9 \pm 8,2$  ед/г) у больных раком прямой кишки достоверно не отличались ( $p > 0,05$ ) от таковых у больных раком ободочной кишки ( $37,0 \pm 13,3$  ед/г и  $28,0 \pm 12,7$  ед/г) [14].

Значение fTu M2-РК в копрофилтрататах больных колоректальным раком составило  $1,66 \pm 0,38$  ед/г, здоровых —  $0,84 \pm 0,38$  ед/г, разница оказалась недостоверной ( $p = 0,293$ ) [14].

Гемокульттест Нехагон ОБТІ у 54 (85,7%) пациентов с колоректальным раком был положительным, у 9 (14,3%) человек — отрицательным [14].

Информативность молекулярных маркеров в диагностике колоректального рака была следующей. Чувствительность: гемокульттеста Нехагон ОБТІ — 86,2%, TIMP-1 — 76,2%, MMP-9 — 55,6%, fTu M2-РК — 36,2%. Специфичность: гемокульттеста Нехагон ОБТІ — 93,8%, TIMP-1 — 95%, MMP-9 — 100%, fTu M2-РК — 66,6%. Точность: гемокульттеста Нехагон ОБТІ — 87,7%, TIMP-1 — 80,7%, MMP-9 — 66,3%, fTu M2-РК — 42,5%. Таким образом, TIMP-1 и Нехагон ОБТІ являются наиболее информативными тестами при диагностике рака толстого кишечника.

Учитывая высокую информативность TIMP-1 и Нехагон ОБТІ в диагностике рака толстого кишечника, эти маркеры были применены при скрининге данной патологии [14], причем, TIMP-1, учитывая его дороговизну, применяли у обследуемых лиц (73 человека) с положительным Нехагон ОБТІ-тестом. Максимальный уровень TIMP-1 выявлен при раке прямой кишки и тубулярной аденоме; он достоверно отличался от такового при других заболеваниях толстой кишки и от уровня в группе контроля ( $p < 0,05$ ) [3]. При скрининге рака толстого кишечника гемокульттест Нехагон ОБТІ был положительным во всех трех случаях рака прямой кишки и ложно отрицательным при раке ободочной кишки. Чувствительность при раке толстого кишечника — 75%. Ложноположительный результат был у 22 (2,05%) человек: у 17 человек — с геморроем, у 1 — с ворсинчатым полипом прямой кишки и у 4 здоровых лиц. Информативность теста Нехагон ОБТІ при скрининге: чувствительность — 75%, специфичность — 97,9%, точность — 97,9% [3]. Информативность при скрининге колоректального рака TIMP-1

оказалась следующей: чувствительность — 100%, специфичность — 70,8%, точность — 76%. При комплексном применении Нехагон ОБТІ и TIMP-1 информативность возросла и составила: чувствительность — 100%, специфичность — 97,3%, точность — 97,3%, т.е. комбинация двух тестов при скрининге колоректального рака показала большую информативность.

Ложноположительными оба маркера были у одного пациента с тубулярной аденомой и у одного с ворсинчатым полипом (данные заболевания — облигатные предраки, требующие оперативного лечения) [3].

В немногочисленных исследованиях MMP-9 и TIMP-1 у больных колоректальным раком определяли в опухоли, окружающей опухоль здоровой ткани, плазме крови и использовали как прогностические тесты течения колоректального рака [7] или как фактор прогностического ответа опухоли на лучевую терапию [15].

Нами впервые был применен TIMP-1 в копрофилтрататах больных колоректальным раком и использован как неинвазивный маркер при скрининге данной патологии. Уровень маркера у больных был достоверно выше уровня у здоровых. Чувствительность TIMP-1 при скрининге колоректального рака составила 100% [3].

Гемокульттест Нехагон ОБТІ показал высокую специфичность (97,9%) и точность (97,9%). Недостатком данного теста является низкая чувствительность, равная 75% [3].

Информативность применения гемокульттеста Нехагон ОБТІ в комбинации с TIMP-1 возрастает, что делает актуальным их совместное применение при скрининге колоректального рака в качестве неинвазивных тестов [3].

### **Выводы**

1. Маркеры MMP-9 и fTu M2-РК оказались малоинформативными при диагностике рака толстого кишечника.

2. Гемокульттест Нехагон ОБТІ и TIMP-1 проявили себя как наиболее информативные тесты с чувствительностью, специфичностью и точностью 76,2%, 95%, 80,7% и 86,2%, 93,8%, 87,7% соответственно при диагностике рака толстого кишечника.

3. Комплексное применение молекулярного маркера TIMP-1 и гемокульттеста Нехагон ОБТІ

повысило информативность данных тестов при скрининге рака толстого кишечника: чувствительность — 100%, специфичность — 97,3%, точность — 97,3%.

Таким образом, проведенный сравнительный анализ результатов собственных исследований по применению маркеров в диагностике и скрининге рака толстой кишки, которые ранее были представлены в двух наших статьях [3, 4], выявил, что наиболее информативными являются молекулярный маркер TIMP-1 и гемокульттест Нехагон ОБТ1, и их информативность при скрининге колоректального рака возрастает при их совместном применении.

*Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой поддержки.*

#### Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред). Состояние онкологической помощи населению в России в 2018 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — 236 с.
- Старостина М.А., Афанасьева З.А. Информативность комплексного применения TIMP-1 и гемокульттеста Нехагон ОБТ1 при скрининге колоректального рака // Практическая медицина. — 2013. — №2 (67). — С. 146-9.
- Старостина М.А., Афанасьева З.А., Зинкевич О.Д. Информативность методов скрининга у больных раком толстого кишечника // Казанский медицинский журнал. — 2011. — 92 (1). — С. 20-1.
- Romain Villéger, Amélie Lopès, Julie Veziat. Microbial markers in colorectal cancer detection and/or prognosis // World J. Gastroenterol. — 2018. — 24 (22). — P. 2327-47. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i22.2327>
- Duffy M.J., van Rossum L.G.M., van Turenhout S.T. Use of faecal markers in screening for colorectal neoplasia: a European group on tumour markers position paper // Int. J. Cancer. — 2011. — 128. — P. 3-11. Available from: <https://doi.org/10.1002/ijc.25654>.
- Кушлинский Н.Е., Герштейн Е.С. Исследование матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови онкологических больных. Клинические перспективы // Лабораторная служба. — 2013. — №1. — С. 25-38.
- Огнерубов Н.А., Милованов В.В., Иванников А.А., Ежова Е.Н. Исследование уровня фекальной пироваткиназы типа М2 при некоторых злокачественных новообразованиях // Вестник ТГУ. — 2013. — 18 (5-3). — С. 2864-6.
- Tonus C., Sellinger M., Koss K., Neupert G. Faecal pyruvate kinase isoenzyme type M2 for colorectal cancer screening: A meta-analysis // World J. Gastroenterol. — 2012. — 18 (30). — P. 4004-11. Available from: <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v18.i30.4004>
- Pamudurthy V., Bissonnette M. and Konda V. Biomarkers in colorectal cancer screening // J. Gastrointest. Dig. Syst. — 2016. — 6. — P. 389. Available from: <https://dx.doi.org/10.4172/2161-069X.1000389>
- Faivre J., Dancourt V., Denis B., et al. Comparison between a guaiac and three immunochemical faecal occult blood tests in screening for colorectal cancer // European journal of cancer. — 2012. — 48 (16). — P. 2969-76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.04.007>
- Binefa G., Rodríguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine // World J. Gastroenterol. — 2014. — 20 (22). — P. 6786-808. Available from: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i22.6786>
- Kim B.C., Joo J., Chang H.J., et al. A Predictive Model Combining Fecal Calgranulin B and Fecal Occult Blood Tests Can Improve the Diagnosis of Colorectal Cancer // PLOS ONE. — 2014. — 9 (9). — e106182. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106182>
- Старостина М.А., Афанасьева З.А., Зинкевич О.Д. Металлопротеиназы MMP-9 и их тканевые ингибиторы TIMP-1 в копрофильтратах у больных раком толстой кишки // Российский онкологический журнал. — 2011. — 6. — С. 38-9.
- Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., и др. Связь уровня матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови с эффективностью лучевой терапии больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Медицинская радиология и радиационная безопасность. — 2012. — 6. — С. 51-7.

© Р.Т. Валеева, М.Г. Шарафутдинов, С.В. Панченко, 2021  
УДК 616-006.04:616.89-008

## ВЛИЯНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ЭФФЕКТА «ХИМИЧЕСКИЙ ТУМАН» У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

*Р.Т. Валеева<sup>1</sup>, М.Г. Шарафутдинов<sup>1</sup>, С.В. Панченко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск  
<sup>2</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

## THE EFFECT OF DRUG ANTITUMOR THERAPY ON THE OCCURRENCE OF THE «CHEMICAL FOG» EFFECT IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS

*R.T. Valeeva<sup>1</sup>, M.G. Sharafutdinov<sup>1</sup>, S.V. Panchenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk  
<sup>2</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk

**Валеева Регина Тагировна** — студентка 6-го курса медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова Института медицины экологии и физической культуры ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»

432970, г. Ульяновск, ул. Льва Толстого, д. 42, тел. +7-908-484-43-11, e-mail: reginavag6@yandex.ru

**Valeeva Regina T.** — 6th year student of the T.Z. Biktimirov medical faculty of the Institute of medicine ecology and physical culture of Ulyanovsk State University

42 Lev Tolstoy Str., Ulyanovsk, 432970, Russian Federation, tel. +7-908-484-43-11, e-mail: reginavag6@yandex.ru

### Реферат

**Введение.** Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований является одной из основных проблем здравоохранения, как в России, так и в мире. Причем неутешительные показатели неуклонно растут. Безусловно, увеличивается и необходимость в качественном лечении, в том числе и лекарственной противоопухолевой химиотерапии. В связи с системным воздействием на организм, она сопряжена с большим количеством побочных эффектов, в том числе и когнитивных нарушений. Именно данное состояние вследствие проведения лекарственной противоопухолевой терапии получило название эффект «химический туман» или «химический мозг».

**Цель исследования** — оценить влияние лекарственной противоопухолевой терапии на когнитивные функции у пациентов со злокачественными новообразованиями.

**Материал и методы.** База проведения исследования — химиотерапевтическое отделение №2 ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска. Всего обследовано 150 пациентов в возрасте от 22 до 79 лет со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, которым проводилась лекарственная противоопухолевая терапия. Средний возраст пациентов составил 60,40 (10,95) лет. Оценка когнитивных функций производилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений (MoCA-тест). Для сравнения групп пациентов применен непараметрический статистический критерий Mann — Whitney U-test. В рамках исследования были использованы две группы пациентов. Группа №1: пациенты, перенесшие менее 10 курсов лекарственной противоопухолевой терапии. Группа №2: пациенты, перенесшие более 10 курсов лекарственной противоопухолевой терапии. Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения (M(SD)).

**Результаты.** По данным проведенных исследований было получено, что у пациентов, перенесших лекарственную противоопухолевую терапию, наблюдаются признаки когнитивных нарушений. У пациентов, перенесших менее 10 курсов противоопухолевой терапии, наблюдаются когнитивные нарушения легкой степени выраженности. Наиболее сильно подвержены расстройствам такие блоки, как воспоминание, внимание и концентрация. У пациентов, перенесших более 10 курсов химиотерапии — когнитивные нарушения умеренной степени выраженности. Помимо расстройств памяти, внимания и концентрации, у них наблюдаются нарушения ориентировки в пространстве и времени, а также кратковременная память.

**Ключевые слова:** онкология, «химический туман», лекарственная противоопухолевая терапия, химиотерапия, когнитивные нарушения, осложнения.

### Abstract

**Introduction.** Morbidity and mortality from malignant neoplasms is one of the main health problems, both in Russia and in the world. Moreover, the disappointing indicators are steadily growing. Of course, the need for high-quality treatment, including medicinal antitumor chemotherapy, is also increasing. Due to the systemic effects on the body, it is associated with a large number of side effects, including cognitive impairment. It is this condition that, as a result of drug antitumor therapy, has been called the «chemical fog» or «chemical brain» effect.

**Objective** — to evaluate the effect of drug antitumor therapy on cognitive functions in patients with malignant neoplasms.

**Material and methods.** The base of the study is the chemotherapeutic department №2 of the Regional Clinical Oncology Dispensary of the city of Ulyanovsk. A total of 150 patients aged 22 to 79 years with malignant neoplasms of the gastrointestinal tract, who underwent drug antitumor therapy, were examined. The average age of the patients was 60.40 (10.95) years. Cognitive function was assessed using the Short Mental Status Assessment Scale (MMSE) and the Montreal Cognitive Impairment Assessment Scale (MoCA Test). The nonparametric statistical criterion Mann-Whitney U-test was used to compare groups of patients. Two groups of patients were used in the study. Group 1: patients who underwent less than 10 courses of drug antitumor therapy. Group 2: patients who have undergone more than 10 courses of drug antitumor therapy. The results are presented as the arithmetic mean and standard deviation (M (SD)).

**Results.** According to the data of the conducted studies, it was found that patients who underwent drug antitumor therapy show signs of cognitive impairment. Patients who have undergone less than 10 courses of antitumor therapy have mild cognitive impairment. The most severely affected blocks are such as recall, attention, and concentration. Patients who have undergone more than 10 courses of chemotherapy have moderate cognitive impairment. In addition to disorders of memory, attention and concentration, they have impaired orientation in space and time, as well as short-term memory.

**Key words:** oncology, «chemical fog», drug antitumor therapy, chemotherapy, cognitive disorders, complications.

### Введение

Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований является одной из основных проблем здравоохранения, как в России, так и в мире. Причем неутешительные показатели неуклонно растут. В Российской Федерации за 2019 год по данным ВОЗ выявлено более 640 тысяч новых случаев рака, что на 2,5% больше, чем в 2018 году. Общий уровень заболеваемости составил 436,3 случая на 100 тыс. населения [1].

Безусловно, увеличивается и необходимость в качественном лечении, в том числе и лекарственной противоопухолевой химиотерапии. В связи с системным воздействием на организм, она сопряжена с большим количеством побочных эффектов, таких как кровопотери, инфекции, сосудистые нарушения; печеночная и легочная недостаточность, нарушения в мочеполовой системе, неврологические нарушения, аллергии, метаболические и эндокринные нарушения, а также когнитивные нарушения и другие [2].

Когнитивные нарушения — это снижение умственной работоспособности и таких познавательных функций пациента, как память, внимание, восприятие, речь, ориентировка в пространстве и времени. Именно данное со-

стояние вследствие проведения лекарственной противоопухолевой терапии получило название эффект «химический туман» или «химический мозг».

Изучение данного вопроса началось сравнительно недавно. В начале 2000-х годов в Калифорнии детский нейроонколог Мишель Монье ставила опыты на мышах с использованием Метотрексата. Животные начали испытывать нарушения внимания и кратковременной памяти, а в динамике эксперимента и при более детальном изучении врач наблюдала истончение миелиновых оболочек мозга мышей. «Химический мозг» до сих пор остается загадкой и одной из важнейших проблем проведения лекарственной противоопухолевой терапии [3]. К слову, подобные состояния могут наблюдаться не только как осложнения проведенной химиотерапии, но даже вследствие заболевания распространенной в наше время новой коронавирусной инфекции (COVID-19), где данный феномен получил название «мозговой туман» [4].

**Цель исследования** — оценить влияние лекарственной противоопухолевой терапии на когнитивные функции у пациентов со злокачественными новообразованиями.

### Материал и методы

База проведения исследования — химиотерапевтическое отделение №2 ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» г. Ульяновска. Всего обследовано 150 пациентов в возрасте от 22 до 79 лет со злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта, которым проводилась лекарственная противоопухолевая терапия. Средний возраст пациентов составил 60,40 (10,95) лет.

Постановка диагноза была основана на сборе анамнеза, данных рентгенологического исследования, биопсии, лабораторных анализов, в том числе исследования на онкомаркеры.

В исследовании приняли участие пациенты, в лечении которых использовались такие схемы лекарственной противоопухолевой терапии, как FLOT: 4 курса до операции, 4 — после (доцетаксел 50 мг/м<sup>2</sup> + оксалиплатин 85 мг/м<sup>2</sup> + лейковорин 200 мг/м<sup>2</sup> в/в кап д.1 + 5-фторурацил 2600 мг/м<sup>2</sup> инфузия 24 часа — 1 день 1 раз в 14 дней); FOLFIRI: иринотекан 180 мг/м<sup>2</sup> в 1 день + лейковорин 400 мг/мг 2-часа в/в инфузия в 1 день + 5-фторурацил 400 мг/м<sup>2</sup> в/в струйно + 5-фторурацил 2000-2600 мг/м<sup>2</sup> x 48 час в/в инфузия 1 день; CF: цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно в день 1 на фоне гипергидратации и антиэметиков + 5-фторурацил по 1000 мг/м<sup>2</sup>/сут. 24-часовая в/в инфузия в 1–5-й день.

Оценка когнитивных функций производилась при помощи краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) и Монреальской шкалы оценки когнитивных нарушений (MoCA-тест).

MMSE — это краткий опросник из 30 пунктов. Его используют для скрининга возможных когнитивных нарушений, для оценки изменений, произошедших при развитии болезни, либо под воздействием терапии. Время прохождения теста около 10 минут, в ходе которых происходит краткая оценка арифметических способностей человека, его памяти и ориентирования в пространстве и времени. Максимально можно набрать 30 баллов, что соответствует оптимальному состоянию когнитивных функций. Чем ниже итоговый балл, тем более выражен когнитивный дефицит [5].

MoCA-тест также представляет собой опросник из 30 пунктов, выполняемых в среднем за 10 минут. Шкала оценивает такие когнитивные

функции, как кратковременная память и вспоминание, пространственно-зрительные способности, множественные аспекты исполнительных функций, внимание, концентрация и рабочая память, языковые функции, абстрактное мышление и ориентация во времени и пространстве. Результаты варьируют между 0 и 30 баллами [6].

Все исследуемые пациенты выразили свое добровольное согласие на проведение анкетирования.

Для сравнения групп пациентов применен непараметрический статистический критерий Mann — Whitney U-test. Именно этот метод статистической обработки был выбран в связи с тем, что он используется для сравнения двух независимых по уровню признака групп пациентов.

В рамках исследования были использованы две группы пациентов. Группа №1: пациенты, перенесшие менее 10 курсов лекарственной противоопухолевой терапии. Группа №2: пациенты, перенесшие более 10 курсов лекарственной противоопухолевой терапии. Чем меньше значение критерия, тем вероятнее, что различия между значениями параметра в выборках достоверны. Различия считаются достоверными при достигнутом уровне значимости  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M(SD)$ ).

### Результаты

По данным проведенных исследований были получены статистически значимые результаты ( $p < 0,05$ ) того, что у пациентов, перенесших лекарственную противоопухолевую терапию, наблюдаются признаки когнитивных нарушений — 21,6 (5,50) баллов по MoCA-тесту, при норме более 26 баллов.

У пациентов, перенесших менее 10 курсов противоопухолевой терапии, наблюдаются когнитивные нарушения легкой степени выраженности — 21,69 (5,78) балла по шкале MMSE. Наиболее сильно подвержены расстройствам такие блоки, как вспоминание, внимание и концентрация.

У пациентов, перенесших более 10 курсов химиотерапии — когнитивные нарушения умеренной степени выраженности — 16,6 (8,87) баллов по шкале MMSE. Помимо расстройств памяти, внимания и концентрации, у них наблюдаются

нарушения ориентировки в пространстве и времени, а также кратковременная память.

### Обсуждение

Выявлено влияние лекарственной противоопухолевой терапии на когнитивные функции пациентов с онкологическими заболеваниями. Обнаружена зависимость степени выраженности нарушений когнитивных функций от количества курсов химиотерапии: чем больше курсов химиотерапии было пройдено пациентами, тем более выражены когнитивные нарушения.

### Заключение

Данное исследование показало, что применение лекарственной противоопухолевой терапии оказывает влияние на когнитивные и психические функции пациентов. Это значит, что врачам стоит обратить внимание на коррекцию данных недугов в реабилитационный период, так как они снижают качество жизни онкологических пациентов, мешают им вернуться в привычный образ жизни.

### Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

### Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Литература

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Департамент мониторинга, анализа и стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России. Социально-значимые заболевания населения России в 2019 году: статистические материалы. — Москва, 2020.
2. Жуковская Е.В. О механизмах формирования осложнений противоопухолевой терапии // Педиатрический вестник Южного Урала. — 2017. — №2. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-mehanizmah-formirovaniya-oslozhneniy-protivoopuholevoy-terapii> (дата обращения: 11.10.2020).
3. Venkatesh H.S., Morishita W., Geraghty A.C. et al. Electrical and synaptic integration of glioma into neural circuits // Nature. — 2019. — P. 573, 539-545. — <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1563-y>
4. Hampshire A., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. medRxiv, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>, <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.20.20215863v1>
5. Курушина О.В., Барулин А.Е., Рязанцева С.В., Сарай Р.С. Диагностика и лечение нарушений когнитивных функций // Вестник ВолГМУ. — 2014. — №3 (51). — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-i-lechenie-narusheniy-kognitivnyh-funktsiy> (дата обращения: 24.10.2020).
6. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. — 2018. — №4. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kriterii-otsenki-kognitivnyh-narusheniy-v-klinicheskikh-issledovaniyah> (дата обращения: 23.10.2020).



© С.С. Пирмамедова, И.И. Антонева, 2021  
УДК 618.11-006.66-08

## ТОКСИЧНОСТЬ СТАНДАРТНОЙ СХЕМЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ ХИМИОПРЕПАРАТОВ

С.С. Пирмамедова<sup>1</sup>, И.И. Антонева<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

<sup>2</sup>ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск

## TOXICITY OF THE STANDARD SCHEME OF CHEMOTHERAPY IN OVARIAN CANCER DEPENDING ON THE METHOD OF INTRODUCTION OF CHEMICAL PREPARATIONS

S.S. Pirmamedova<sup>1</sup>, I.I. Antoneeva<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk

<sup>2</sup>Ulyanovsk State University, Ulyanovsk

**Пирмамедова Сабина Саидмагомед Кызы** — врач отделения онкогинекологии ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», SPIN-код: 3050-0178, ORCID ID: 0000-0003-3245-4472

432017, г. Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90, тел. (8422) 32-82-62, e-mail: sabina-doc@inbox.ru

**Pirmamedova Sabina S.** — doctor of the Department of Oncogynecology of Regional Clinical Oncology Dispensary, SPIN-code: 3050-0178, ORCID ID: 0000-0003-3245-4472

90, September 12 Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation, tel. (8422) 32-82-62, e-mail: sabina-doc@inbox.ru

### Реферат

**Введение.** Химиотерапия является основополагающим методом лечения рака яичников (РЯ), занимающего восьмое место по показателям заболеваемости и седьмое место по смертности от злокачественных заболеваний у женщин. Однако лечение цитостатиками прекращают у каждой четвертой больной РЯ из-за развития побочных эффектов. Предварительная инкубация химиопрепаратов с компонентами крови (аутогемохимиотерапия (АГХТ)) позволяет, по мнению авторов, пролонгировать терапевтические эффекты препарата и снизить дозозависимую токсичность.

**Целью исследования** была оценка токсичности химиотерапии по схеме AP при РЯ в зависимости от способа введения химиопрепаратов.

**Материал и методы.** Первичные больные РЯ на III-IV стадии по FIGO (n=126) в возрасте от 40 до 70 лет получали неoadъювантную химиотерапию по схеме AP: 50 пациенток в режиме АГХТ и 62 пациентки — на традиционных растворителях (ХТ). Оценка токсичности лечения выполнялась после 2-го курса химиотерапии по шкале ECOG-WHO PS. На момент начала лечения больные имели общий функциональный статус по ECOG от 0 до 3 и ожидаемую продолжительность жизни не менее 6 недель. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием точного критерия Фишера (Statistica 13.0).

**Результаты.** Установлено, что при использовании схемы АГХТ явления токсичности: лейкопения, снижение аппетита, тошнота, кардиотоксичность, нейтропения были более выражены (III степень) на фоне традиционного метода введения химиопрепаратов по сравнению с АГХТ.

**Заключение.** Таким образом, способ введения химиопрепаратов по схеме AP влияет на их токсичность у больных РЯ.

**Ключевые слова:** рак яичников, токсичность, схема AP, аутогемохимиотерапия.

### Abstract

**Introduction.** Chemotherapy is the basic method for the ovarian cancer (OC) treatment, which is the seventh largest in terms of incidence rates and the fifth leading cause of death from malignant diseases in women. However, treatment with cytotoxic drugs is stopped in every fourth OC patient due to the development of side effects. Preliminary incubation of cytostatic drugs with blood components (autohemochemotherapy (AHCT)) allows to prolong the therapeutic effects of a drug and reduce dose-related toxicity.

**The aim of the study** was to evaluate the toxicity of OC chemotherapy according to the AP scheme, depending on the method of administration of cytostatic drugs.

**Material and methods.** 112 primary patients with ovarian cancer in stage III-IV FIGO at the age of 40 to 70 years received neoadjuvant chemotherapy according to the AP scheme: 50 patients in the AHCT mode and 62 patients with traditional solvents (CT). Assessment of the treatment toxicity was performed after the 2nd course of chemotherapy according to a scale ECOG-WHO PS. At the time of treatment starting, all the patients had a ECOG status from 0 to 3 and an life expectancy of at least 6 weeks. It was found that when using the AHCT scheme, the toxicity phenomena: leukopenia, decreased appetite, nausea, cardiotoxicity, neutropenia were less pronounced in comparison with grade III toxicity in the traditional method of chemotherapy administration.

**Conclusion.** Thus, the method of administration of chemodrugs in the AP scheme affects their toxicity in patients with OC.

**Key words:** ovarian cancer, toxicity, AP scheme, autohemochemotherapy.

### Введение

Седьмое место по показателям заболеваемости и пятое место по смертности от злокачественных заболеваний у женщин занимает рак яичников (РЯ) [1]. Ежегодно в мире регистрируется 225 500 новых случаев РЯ: 100 300 из них приходится на развитые страны; 140 200 больных погибает ежегодно. В России прирост заболеваемости с 2008 по 2018 гг. составил 4,5% и пятилетняя выживаемость не превышает 35-46% [2, 3].

Химиотерапия (ХТ) является наряду с хирургией основополагающим методом лечения РЯ. Только в случае высокодифференцированных опухолей IA, B стадий ограничиваются оперативным вмешательством. При этих же стадиях, но с высоким риском рецидивирования после оперативного лечения проводится адъювантная химиотерапия [4, 5]. И начиная с IC стадии, в связи с заведомой нерадикальностью хирургического лечения, всем больным показана индукционная ХТ [6-8].

Одним из наиболее эффективных при РЯ цитостатиков является цисплатин. Стандартом первой линии индукционной ХТ при Ic-IV стадиях является также производные платины и комбинации на их основе, позволяющие значительно улучшить результаты лечения (непосредственные и отдаленные) по сравнению с бесплатиновыми режимами [9, 10]. Однако, цисплатин обладает нефро- и нейротоксичностью и выраженной эметогенностью [11, 12]. В спектре токсичности карбоплатина преобладает миелосупрессия. Доксорубицин также входит в комбинации при проведении индукционной химиотерапии при РЯ. Препарат обладает выраженной кардиотоксичностью. Метод аутогемохимиотерапии (АГХТ) предполагает реинфузию клеток крови после инкубации их с химиопрепаратами [13, 14].

Полагают, что при этом увеличивается время циркуляции препарата в крови, снижается его токсичность и повышается противоопухолевая активность по сравнению с ХТ на традиционных растворителях [15, 16].

**Целью исследования** была оценка токсичности стандартной схемы ХТ при раке яичников в зависимости от способа введения химиопрепаратов.

### Материал и методы

В исследование были включены 112 первичных больных РЯ с распространенной III-IV стадией заболевания по FIGO в возрасте от 40 до 70 лет, получавшие комплексное лечение в Ульяновском областном клиническом онкологическом диспансере с 2012 по 2016 гг. Больные были разделены на 2 группы: 1-я группа (n=50) получали неоадъювантную ХТ в режиме АГХТ (НАГХТ), и 2-я группа (n=62) получали неоадъювантную ХТ на традиционных растворителях. В обеих группах ХТ проводили по схеме AP (цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> и доксорубицин 50 мг/м<sup>2</sup> в/в капельно с интервалом 21 день). Оценка токсичности лечения выполнялась после 2-го курса ХТ по шкале Eastern Cooperative Oncology Group/World Health Organization Performance Status (ECOG-WHO PS) и Карновского. Оценка гематологической токсичности проводилась по результатам еженедельного обследования больных, а также перед каждым курсом ХТ. Контроль негематологической токсичности осуществлялся перед введением препаратов.

При использовании количественных показателей между группами использовали критерий Манна — Уитни, нормальность распределения определяли по критерию Шапиро — Уилка. Для

**Таблица 1.** Разделение больных РЯ по возрасту в зависимости от способа введения  
**Table 1.** The division of patients with ovarian cancer by age, depending on the route of administration

Исследуемые группы — больные, получавшие неoadъювантную	Число больных	Возраст					
		40-49 лет		50-59 лет		60-70 лет	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полихимиотерапию	62	9	14,5	38	61,2	15	24,1
Аутогемохимиотерапию по схеме AP	50	7	14	31	62	12	24
Всего	112	16	14,2	69	61,6	27	24,1

сравнения распространенности качественного признака в группах использовали точный критерий Фишера. Поскольку в некоторых случаях ожидаемое число наблюдений в ячейке таблицы было менее 5. Статистически значимыми считали значения двустороннего  $p \leq 0,05$ . Для статистической обработки использовали Statistica 13.0. На момент начала ХТ больные имели общий функциональный статус по ECOG от 0 до 3 и ожидаемую продолжительность жизни не менее 6 недель. У всех обследуемых были удовлетворительные показатели крови и отсутствовали декомпенсированные хронические заболевания.

**Результаты и обсуждение**

Клиническая характеристика больных представлена в таблицах 1-5.

Группы пациентов, получавших ПХТ и АГХТ, достоверно не отличались по возрасту ( $p=0,213$ , критерий Манна — Уитни).

Группы пациентов, получавших ПХТ и АГХТ, достоверно не отличались по стадии заболевания.

Группы пациентов, получавших ПХТ и АГХТ, достоверно не отличались по степени дифференцировки в первичной опухоли.

Индекс Карновского или шкала ECOG в онкологии представляют систему отслеживания

**Таблица 2.** Разделение больных в зависимости от стадии заболевания по классификации TNM и FIGO (7-й пересмотр классификации TNM)

**Table 2.** Division of patients depending on the stage of the disease according to the TNM and FIGO classification (7<sup>th</sup> revision of the TNM classification)

Исследуемые группы — больные, получавшие неoadъювантную	Стадии заболевания			
	III C T3cN0-1M0		IV T3cN0-1M1	
	абс.	%	абс.	%
Полихимиотерапия (n=62)	46	74,1	16	25,8
Аутогемохимиотерапию по схеме AP (n=50)	39	78	11	22,5
p	0,22		0,281	

**Таблица 3.** Разделение больных по степени дифференцировки опухоли

**Table 3.** Division of patients according to the degree of tumor differentiation

Исследуемые группы — больные, получавшие неoadъювантную	Степень дифференцировки опухоли			
	G2		G3	
	абс.	%	абс.	%
Полихимиотерапия (n=62)	11	17,7	51	82,2
Аутогемохимиотерапию по схеме AP (n=50)	8	16	42	84
p	0,420		0,219	

**Таблица 4.** Распределение больных по общему состоянию по шкале ECOG-WHO и Карновского  
**Table 4.** Distribution of patients by general condition according to the ECOG-WHO and Karnovsky scale

Группы больных, получавших неoadъювантную	ECOG-WHO (баллы)	Шкалы				
		0	1	2	3	4
	Карновского (активность,%)	100 абс. abs. (%)	90-80 абс. abs. (%)	70-60 абс. abs. (%)	50-40 абс. abs. (%)	30-10 абс. abs. (%)
Полихимиотерапия	n=62	0	7 (6,2)	42 (67,7)	13 (20,9)	0
Аутогемохимиотерапию по схеме AP	n=50	0	5 (10)	34 (68)	11 (22)	0
p			0,320	0,4	0,219	

функционального состояния онкологических больных. Качество жизни можно оценить при помощи ряда параметров, отражающих состояние больного. Параметры эти будут изменяться во времени в зависимости от течения злокачественного процесса.

Индекс Карновского представлен следующим образом:

100% — жалобы у пациента отсутствуют. Патология не обнаружена.

90% — суточная активность нормальная, симптомы болезни проявляются слабо.

80% — поддержание активности затруднено, симптоматика умеренная.

70% — пациент себя обслуживает, но сложно выполнять активную работу.

60% — способность себя обслуживать сохранена, но при определенных ситуациях требуется помощь.

50% — больной обслуживает себя не полностью.

40% — нужен специальный уход.

30% — пациент не способен себя обслуживать. Угрозы для жизни нет.

20% — болезнь протекает в тяжелой форме. Необходимо активное поддерживающее лечение.

10% — терминальный период заболевания.

0% — смерть, исход.

При оценке качества жизни онкологического больного по системе ECOG:

ECOG 0 — это 90-100% по шкале Карновского.

ECOG 1 — это 70-80% по шкале Карновского.

Пациент может выполнять легкую или сидячую работу.

ECOG 2 — это 50-60% по шкале Карновского. Амбулаторная терапия. Пациент способен к самостоятельному обслуживанию.

**Таблица 5.** Характеристика больных РЯ по наличию экстрагенитальной патологии  
**Table 5.** Characteristics of patients with ovarian cancer by the presence of extragenital pathology

Сопутствующие заболевания	Количество больных, получавших				p
	Полихимиотерапию (n=62)		Аутогемохимиотерапию по схеме AP (n=50)		
	абс. (abs.)	%	абс. (abs.)	%	
ИБС, Артериальная гипертензия	19	30,6	16	32	0,621
Хронический гастрит	15	24,1	13	30	0,490
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	3	4,8	2	4	0,210
Хронический холецисто-панкреатит	14	22,5	11	22	0,180
Хронический пиелонефрит	2	3,2	1	2	0,060
Хронический бронхит	3	4,8	2	4	0,090
Ожирение	4	6,4	3	6	0,205
Сахарный диабет	2	3,2	2	4	0,999

**Таблица 6.** Токсичность режима AP у больных раком яичников при использовании различных методов введения химиопрепаратов

**Table 6.** Toxicity of the AR regimen in patients with ovarian cancer when using various methods of administration of chemotherapy drugs

Вид токсичности	Степень токсичности по критериям ВОЗ, абс.ч. (%)							
	I		II		III		IV	
	АГХТ	ПХТ	АГХТ	ПХТ	АГХТ	ПХТ	АГХТ	ПХТ
Лейкопения	30%	45%	8%	12%	-	6%	-	-
Нейтропения	4%	8%	-	4%	-	3%	-	-
Анемия	6%	12%	4%	10%	-	7%	-	-
Кардиотоксичность	-	5%	-	-	-	2%	-	-
Щелочная фосф.	3%	7%	2%	7%	-	-	-	-
АЛТ	2%	9%	-	8%	-	-	-	-
АСТ	3%	5%	-	9%	-	-	-	-
Билирубин	2%	5%	-	7%	-	-	-	-
Анорексия	8%	9%	1%	8%	-	-	-	-
Ухудш. аппетит	15%	-	10%	40%	-	10%	-	-
Диарея	6%	8%	12%	28%	-	3%	-	-
Тошнота	15%	20%	10%	40%	-	10%	-	-
Рвота	4%	-	-	5%	-	3%	-	-
Боль в животе	5%	6%	-	-	-	-	-	-
Стоматит	-	2%	-	-	-	-	-	-
Алопеция	7%	9%	4%	9%	-	2%	-	-

ECOG 3 — 30-40% по шкале Карновского. 50% времени пациент находится в вертикальном положении.

ECOG 4 — присваивается инвалидность. Не способен себя обслуживать. По Карновскому это 10-20%.

Анализ данных (табл. 4) позволяет говорить об отсутствии значимых различий параметров, отражающих состояние больного при ХТ на традиционных растворителях и при АГХТ.

Наличие пациентов с рассмотренными случаями экстрагенитальной патологии значимо не различалось в группах ПХТ и АГХТ.

При сравнительном анализе токсичности химиотерапии наиболее часто наблюдались лейко-

пения, ухудшение аппетита, тошнота, анорексия, в большей степени выраженные на фоне традиционного введения химиопрепаратов (табл. 6).

Токсичность 5 степени (летальный исход) не наблюдалась ни в одном исследованном случае. Ототоксичность и иные виды побочных эффектов, встречающиеся при применении данной схемы лечения и не указанные в таблице, не наблюдались.

Из других видов токсичности наблюдалась тошнота, I степень АГХТ — 15%; ПХТ — 20%,  $p=0,030$ ; II степень АГХТ — 10%; ПХТ — 40%,  $p=0,012$ .

Кардиотоксичность у небольшого количества больных (5% — II степень и 2% — III степень) от-

мечена только у пациентов на фоне традиционного введения химиопрепаратов. Диарея II степени значительно более выражена у пациенток на фоне ПХТ 28% против 12%,  $p=0,009$ . Обращает внимание большая выраженность лейкопении на фоне ПХТ: I степень АГХТ — 30%; ПХТ — 45%,  $p<0,021$ ; II степень АГХТ — 8%, ПХТ — 12%, III степень ПХТ — 6%,  $p<0,030$ .

Нейтропения I-III степени имела место на фоне ПХТ и только I степени на фоне АГХТ. Анемия I-III степени также была более выражена на фоне ПХТ по сравнению с АГХТ ( $p=0,024$  и  $p=0,018$  соответственно), токсичность III степени отсутствовала на фоне АГХТ.

В двух случаях (3%) в связи с высокими показателями креатинина на фоне ПХТ больным потребовалась редукция дозы цисплатина на 50%. Данные пациентки находились в возрасте 64-66 лет с выраженными сопутствующими заболеваниями, а именно ожирение, сахарный диабет, хронический пиелонефрит, гипертоническая болезнь, что в свою очередь привело к нарушению функции почек, развитию нефротоксичности с ренальным уровнем поражения на фоне ПХТ.

4 больным (6%) были назначены колониестимулирующие факторы, учитывая риск развития фебрильной нейтропении. Данные пациентки находились в возрасте 62-68 лет, по шкале ECOG-WHO 3 балла, с наличием сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца, метаболические нарушения). Ни у кого из пациенток лечение не было прекращено из-за побочных эффектов химиотерапии.

### Заключение

Результаты нашего исследования позволяют предполагать меньшую токсичность режима AP у больных РЯ при использовании АГХТ.

### Литература

1. [http://www.Cancer.org/acs/groups/content/epidemiology\\_surveillance/documents/document/acspc-027766](http://www.Cancer.org/acs/groups/content/epidemiology_surveillance/documents/document/acspc-027766). Pdf (GLOBOCAN 2008 (JARC) Section of Cancer Information (6/3/2011)/P/3-7
2. Артамонова Е.В., Манзюк Л.В., Паниченко И.В. Эволюция химиотерапии первичного рака яичников по данным клинических исследований паклитаксела // Онкогинекология. — 2012. — №3. — С. 22-23

3. Ашрафян Л.А., Новикова Е.Г. Гинекологические аспекты в тенденциях заболеваемости и смертности от рака органов репродуктивной системы // Журн. акуш. и женских бол. — 2001. — Т. XLX, №1. — С. 27-33.
4. Hartl C.A., Bertschi A., Puerto R.B., et al. Combination therapy targeting both innate and adaptive immunity improves survival in a pre-clinical model of ovarian cancer // *J. Immunother Cancer*. — 2019. — Vol. 7, №1. — P. 199. doi: 10.1186/s40425-019-0654-5.
5. Thigpen J.T. Recent progress and new approaches in the management of celomic epithelial carcinoma of the ovary. The GOG experience. *Int. Conf. on Ovarian Cancer (June 22–24, 2000). The Second Ann.* — N.Y., 2000. — P. 129-133.
6. Lawrie T.A., Winter-Roach B.A., Heus P., Kitchener H.C. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer // *Cochrane Database Syst Rev*. — 2015. — Vol. 2015, №12. — P. CD004706. doi: 10.1002/14651858.CD004706.pub5.
7. Colombo N. On behalf of the ICON Collaborators. Randomized Trial of Paclitaxel (PTX) and Carboplatin (CBDCA) Versus a Control Arm of Carboplatin or CAP (Cyclophosphamide, Doxorubicin & Cisplatin): The Third International Collaborative Ovarian Neoplasm Study (ICON3). *Proc. ASCO 2000*; 19:379a (abstract 1500).
8. du Bois A., Weber B., Pfisterer J. et al. Epirubicin/Paclitaxel/Carboplatin (TEC) vs First-line Treatment of Ovarian Cancer FIGO Stages Iб–IV. Intergroup Phase III Trial. *Proc. ASCO 2001*; 20:805.
9. Neijt J.P. Treatment of advanced epithelial ovarian cancer, in Blackledge GRP, Jordan J.A., Shingleton H.M. (eds): *Textbook of Gynecologic Oncology*. London, WB Saunders. — 1991. — P. 176-190.
10. Горбунова В.А. Химиотерапия рака яичников. // *Русский медицинский журнал*. — 2001. — Т. 9, №22. — С. 974.
11. Vasey P. On behalf of the Scottish Gynecologic Cancer Trials Group. Preliminary results of the SCOTROC Trial: a Phase III Comparison of Paclitaxel–Carboplatin (PC) and Docetaxel–Carboplatin (DC) as First-line chemotherapy for stage Ic–IV Epithelial Ovarian Cancer. *Proc. ASCO 2001*; 20:804.
12. Engelholm S., Hovarth G. Reverse-schedule oral topotecan, paclitaxel and carboplatin in primary advanced ovarian cancer: A phase I dose-ranging study. 25th ESMO Congress. 13-17 Oct. 2000. Hamburg. Germany. — *Ann. Oncol.*, October 2000, Vol. 11, suppl. 4, P. 81, abstr. 3610.

13. Сидоренко Ю.С. Экстракорпоральное инкубирование цитостатиков в естественных средах организма. Новые методы эффективной и щадящей химиотерапии рака // Сибирский онкологический журнал. — 2004. — №2-3. — С. 35-39.
14. Сидоренко Ю.С. Аутогемохимиотерапия. — Ростов-на Дону: изд. РГМУ, 2002. — 304 с.
15. Переводчикова Н.И. Место химиотерапии в системе лечения онкологических больных и выбор терапевтической тактики // Современная онкология. — 2001. — Т. 3, №2. — С. 51-55.
16. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. — М., 2005. — С. 245-267.

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, И.А. Меньшикова, Д.О. Липатов, Н.И. Султанбаева, Р.Б. Валиахмедов, 2021  
УДК 618.145-006.6-08

### СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЭНДОМЕТРИЯ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>, Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, И.А. Меньшикова<sup>2</sup>, Д.О. Липатов<sup>2</sup>,  
Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>, Р.Б. Валиахмедов<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

### SYSTEMIC THERAPY FOR ADVANCED ENDOMETRIAL CANCER. LITERATURE REVIEW

*K.V. Menshikov<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbaev<sup>1</sup>, Sh.I. Musin<sup>1</sup>, I.A. Menshikova<sup>2</sup>, D.O. Lipatov<sup>2</sup>,  
N.I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, R.B. Valiakhmedov<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

**Меньшиков Константин Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Menshikov Konstantin V.** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with courses on oncology and pathological anatomy of IAPE of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncology Dispensary, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: kmenshikov80@bk.ru

**Реферат.** Рак эндометрия (РЭ) является достаточно актуальной проблемой и в настоящее время. Карцинома эндометрия (или рак эндометрия) — наиболее распространенный тип рака матки. В структуре онкогинекологической патологии РЭ занимает первое место, эта ситуация возможно связана с так называемой «глобальной эпидемией» ожирения. В Российской Федерации в 2019 году всего взято на учет с впервые выявленными злокачественными новообразованиями 552 166 пациентов. Системная химиотерапия распространенного РЭ в настоящее время представлена несколькими комбинациями препаратов. Чаще всего используется режим паклитаксел, карбоплатин. В отличие от первой линии химиотерапии распространенного РЭ, вторая линия демонстрирует более худшие результаты. Частота общих ответов на химиотерапию второй линии намного ниже, чем при первой линии. По данным исследований наилучший результат получен в группе паклитаксела в монорежиме, где частота общих ответов составляла — 26,7 и 20,09% соответственно. Для таких препаратов, как циклофосфан, этопозид, ифосфомид, частота общих ответов равнялась 0. При РЭ наиболее изученными на данный момент препаратами являются ингибиторы mTOR. В целом, они демонстрируют умеренную эффективность у пациентов с прогрессией на системной химиотерапии. Особое значение для терапии распространенного РЭ имеет микросателлитная нестабильность. Комбинация левватиниба и пембролизумаба в настоящее время изучается в двух текущих исследованиях III фазы. Левватиниб с пембролизумабом в сравнении с доксорубицином или еженедельным введением паклитаксела для распространенного РЭ во второй линии после платиносодержащих режимов химиотерапии. Для второй линии терапии РЭ остается много не решенных вопросов. В целом монотерапия ингибиторами контрольных точек привела к умеренному улучшению частоты общих ответов и медиане выживаемости без прогрессирования при распространенном РЭ.

**Ключевые слова:** распространенный рак эндометрия, эндометриальная карцинома, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия, ингибиторы контрольных точек, ингибиторы тирозинкиназ.

**Abstract.** Endometrial cancer (ER) is a fairly urgent problem at the present time. Endometrial carcinoma (or endometrial cancer) is the most common type of cancer of the uterus. In the structure of oncogynecological pathology, RE takes the first place; this situation



is possibly associated with the so-called «global epidemic» of obesity. In the Russian Federation in 2019, a total of 552 166 patients were registered with newly diagnosed malignant neoplasms. Systemic chemotherapy for advanced ER is currently represented by several drug combinations. The most commonly used regimen is paclitaxel, carboplatin. Unlike the first line of chemotherapy for advanced ER, the second line shows poorer results. The overall response rate to second-line chemotherapy is much lower than first-line chemotherapy. According to research, the best result was obtained in the mono paclitaxel group, where the overall response rate was 26,7% and 20,09%, respectively. For drugs such as cyclophosphamide, etoposide, ifosfomide, the overall response rate was 0. In EC, the most studied drugs at the moment are mTOR inhibitors. In general, they show moderate efficacy in patients with progression on systemic chemotherapy. Microsatellite instability is of particular importance for the treatment of advanced ER. The combination of lenvatinib and pembrolizumab is currently being studied in two ongoing phase III trials. Lenvatinib with pembrolizumab versus doxorubicin or weekly paclitaxel for advanced second-line EC after platinum-containing chemotherapy regimens. There are many unresolved issues for the second line of ER therapy. Overall, monotherapy with checkpoint inhibitors resulted in moderate improvements in overall response rates and median progression-free survival in advanced ER.

**Key words:** advanced endometrial cancer, endometrial carcinoma, chemotherapy, targeted therapy, immunotherapy, checkpoint inhibitors, tyrosine kinase inhibitors.

**Введение.** Рак эндометрия (РЭ) является достаточно актуальной проблемой и в настоящее время. Карцинома эндометрия (или рак эндометрия) — наиболее распространенный тип рака матки [1]. По данным GLOBOCAN в 2018 году во всем мире было зарегистрировано 382 069 новых случаев рака матки и 89 929 смертей, связанных с этой патологией [2]. Данные по заболеваемости РЭ представлены на рисунке 1.

В структуре онкогинекологической патологии РЭ занимает первое место, эта ситуация возможно связана с так называемой «глобальной эпидемией» ожирения [3, 4]. В Российской Федерации в 2019 году всего взято на учет с впервые выявленными злокачественными новообразо-

ваниями 552 166 пациентов. Из них с диагнозом «С 54», что соответствует злокачественным новообразованиям тела матки, 26 440 пациенток. В 98,9% случаев диагноз подтвержден морфологически, с III-IV стадией заболевания выявлено 14,3%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 7,9%. В Республике Башкортостан взято на учет 514 пациенток с диагнозом злокачественное новообразование тела матки, из них с III-IV стадией заболевания выявлено 15,2%, что выше общероссийского показателя. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 10,6%, выше, чем в РФ и на первом месте в Приволжском федеральном округе [5]. Исходя из вышеизложенного, 15,2% пациенток с впервые установленным диагнозом РЭ потребовалась системная терапия.

**Цель исследования** — обобщение данных о возможностях системной терапии распространенной эндометриальной карциномы.

#### Материал и методы

Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, включались публикации, характеризующие современные и исторические аспекты, отражающие состояние и возможности химиотерапии, таргетной и иммунотерапии распространенного РЭ, 72 из которых были использованы для написания данного обзора.

#### Обзор литературы

Системная химиотерапия распространенного РЭ в настоящее время представлена несколькими

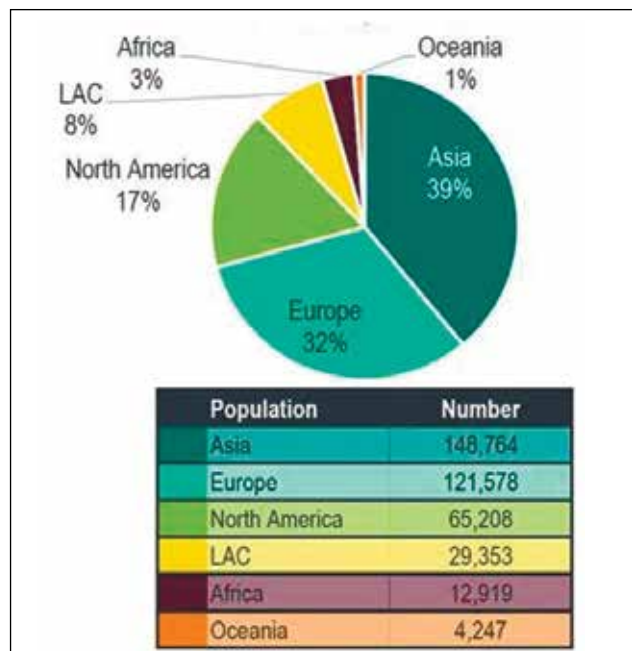


Рис. 1. Заболеваемость РЭ в мире [2]

Fig. 1. The incidence of RE in the world [2]

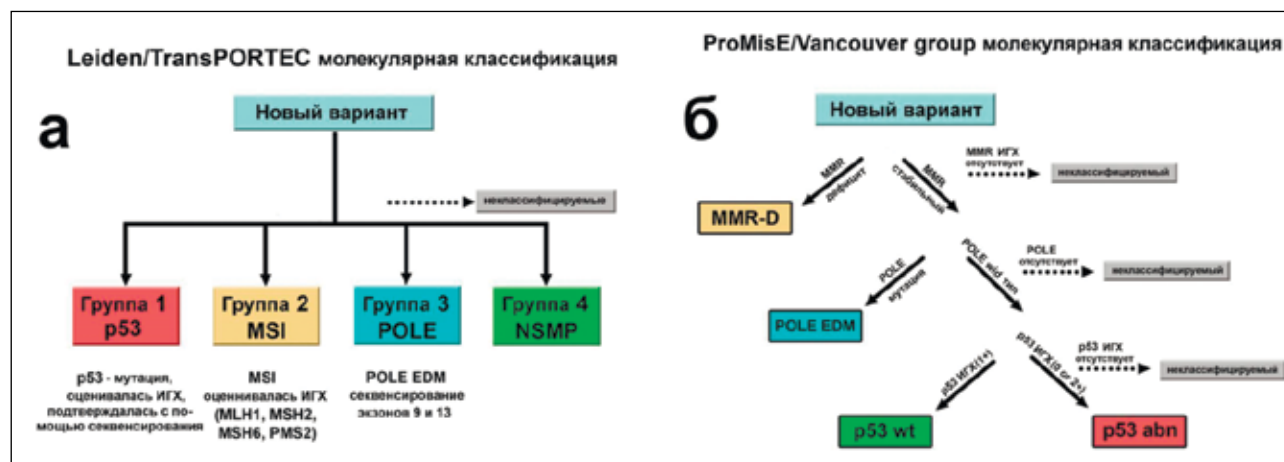
**Таблица.** Основные исследования ионотерапии второй линии распространенного РЭ [29]  
**Table.** Basic research on second-line ionotherapy for advanced ER [29]

Исследование	Препарат	Количество пациентов	Частота ответов, %
Pawinski et al. [23]	Циклофосфан	15	0
Rose et al. [22]	Этопозид	22	0
Tait et al. [24]	Гемцитабин	23	4
Sutton et al. [25]	Ифосфомид	40	15
Pawinski et al. [23]	Ифосфомид	16	0
Dizon et al. [26]	Иксабепилон	50	12
McMeekin et al. [27]	Иксабепилон	223	15
Muggia et al. [21]	Липосомальный доксорубицин	42	9,5
Fracasso et al. [18]	Оксалиплатин	52	13,5
Lissoni et al. [16]	Паклитаксел	19	37
Lincoln et al. [15]	Паклитаксел	44	27
Markman et al. [17]	Паклитаксел	48	20,09
Homesley et al. [14]	Паклитаксел	15	26,7
Miller et al. [28]	Пеметрексед	25	4
Miller et al. [20]	Топотекан	22	9

ми комбинациями препаратов. Чаще всего используется режим паклитаксел, карбоплатин. Рандомизированное исследование III фазы (GOG 209), где сравнивался режим паклитаксел, карбоплатин с предыдущей стандартной химиотерапией — цисплатин/доксорубицин/паклитаксел, наряду с результатами ряда нерандомизированных исследований II фазы показали преимущество первого режима. Удобство и удовлетворительная переносимость комбинации карбоплатин/паклитаксел, привели к его широкому распространению в качестве режима первой линии системной терапии распространенного РЭ [6]. Несколько исследований, проведенных для изучения эффективности цитостатиков в монорежиме, продемонстрировали следующие результаты: лучший эффект у препаратов платины (частота ответов 20-33%), таксаны (частота ответов 21-36%), антрациклины (частота ответов 17-37%) [6]. Рандомизированные исследования III фазы сравнивали монотерапию доксорубици-

ном с комбинацией доксорубицин/циклофосфамид, а также доксорубицин/цисплатин. Показатели частоты ответов улучшились от 17-25% с доксорубицином в монорежиме, до 33-43% для группы комбинированной терапии. Но в целом, такой показатель, как общая выживаемость, не улучшился [7-9]. Только с введением в практику препаратов таксанового ряда наметилась тенденция к улучшению частоты общих ответов и общей выживаемости. Результаты исследования III фазы, опубликованные в 2004 г., где проводилось сравнение комбинации доксорубицин/цисплатин с режимом паклитаксел/доксорубицин/цисплатин, показали увеличение общего ответа до 57% против 34%. Также отмечено увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания (8,3 месяцев против 5,3 месяца) и общей выживаемости (15,3 месяца против 12,5 месяцев;  $p = 0,037$ ) [10-12].

Также следует отметить исследование GOG 86P. В это рандомизированное исследование II фазы



**Рис. 2.** Ванкуверская система молекулярной классификации, включающая определение молекулярных подгрупп [35]

**Fig. 2.** Vancouver system of molecular classification, including the definition of molecular subgroups [35]

было включено 349 пациенток с распространенным РЭ, ранее не получавших системной химиотерапии. В исследовании рассматривалось три рукава — карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом; карбоплатин/паклитаксел/темсиролимус с последующей поддерживающей терапией темсиролимусом и карбоплатин/иксабепилон/бевацизумаб с последующей поддерживающей терапией бевацизумабом. На ASCO 2015 представлены результаты исследования, частота общих ответов составляла 60%, 55% и 53% соответственно. Общая выживаемость, по сравнению с ретроспективным контролем, была значительно увеличена только в группе карбоплатин/паклитаксел/бевацизумаб [13].

В отличие от первой линии химиотерапии распространенного РЭ, вторая линия демонстрирует более худшие результаты. Частота общих ответов на химиотерапию второй линии намного ниже, чем при первой линии. Большинство данных для второй линии химиотерапии было получено в результате нерандомизированных исследований II фазы у пациенток ранее получавших химиотерапию по поводу метастатического процесса. Паклитаксел показал лучшие результаты, с частотой общих ответов более 20%, хотя этот препарат применялся в первой линии терапии [14-17]. Такие препараты, как оксалиплатин, топотекан, липосомальный доксорубин, этопозид, циклофосфамид, пеметрексед, гемцитабин и ифосфамид, в проведенных исследованиях

продемонстрировали более худшие результаты в сравнении с паклитакселом в монорежиме в качестве терапии второй линии распространенного РЭ [18-29]. Данные исследований представлены в таблице.

Таким образом, из приведенной таблицы по обзору исследований химиотерапии второй линии распространенного РЭ становится очевидным, что результаты не удовлетворительные. Наилучший результат получен в группе паклитаксела в монорежиме, где частота общих ответов составляла — 26,7 и 20,09% соответственно. Для таких препаратов, как циклофосфан, этопозид, ифосфамид, частота общих ответов равнялась 0.

Достаточно очевидным становится тот факт, что можно провести аналогию с химиотерапией рака яичников, где учитывается интервал между окончанием платиновой терапии и прогрессированием заболевания. Многоцентровое ретроспективное когортное исследование оценили применимость концепции «платиновый чувствительности» к РЭ. Частота ответа для пациентов с безплатиновым интервалом менее 6 месяцев составила 25%, тогда как для группы пациентов, у кого интервал без платины превышает 24 месяца — 65% [30].

В настоящее время много внимания уделяется молекулярно-генетическим аспектам злокачественных опухолей, в том числе и при РЭ. В 2013 году проект Cancer Genome Atlas опубликовал данные о характеристиках экспрес-

сии ДНК, РНК, белков, основанных на изучении 343 образцов опухоли, имеющих следующие морфологические варианты — эндометриодная карцинома, серозная карцинома и смешанная. Выделено четыре прогностические подгруппы (рис. 2) [32-34]. Для серозной карциномы и примерно для 25% эндометриальных карцином высокой степени злокачественности характерно наличие мутации TP53, значительные изменения числа копий, незначительные изменения метилирования, и низкая экспрессия ER и PR. В свою очередь, большинство эндометриодных карцином имели частые мутации в генах PTEN, PIK3CA, CTNNB1, ARID1A и KRAS [31].

В работе Чам К.Г. освещены данные о значимости микросателлитной нестабильности у пациентов с РЭ.

При РЭ наиболее изученными на данный момент препаратами являются ингибиторы mTOR. В целом, они демонстрируют умеренную эффективность у пациентов с прогрессией на системной химиотерапии. Например, темсиролимус показал 14% общих ответов у пациентов, ранее не получавших химиотерапию, и только 4% общих ответов в группе пациентов, ранее получавших химиотерапию [36]. Во многих исследованиях ингибиторов mTOR имеются данные о немногочисленной группе пациенток с достаточно длительным ответом на терапию. Несколько исследований не выявили связи между мутацией в гене PTEN или мутации PIK3CA и клинической эффективности ингибиторов mTOR. В одном исследовании описано увеличение частоты общих ответов у пациентов с активирующей мутацией AKT на фоне терапии темсиролимусом, что позволяет предположить, что эта популяция, хотя и небольшая, может отвечать на терапию ингибиторами mTOR [37].

Исследования, посвященные комбинациям гормонотерапии и таргетным препаратам, проводились неоднократно. Исследование комбинации темсиролимуса, мегестрола ацетата и тамоксифена завершено преждевременно из-за большого количества венозных тромбозов — 12,5%: тромбоз глубоких вен, тромбоз эмболия легочной артерии, нарушение мозгового кровообращения. При применении только мегестрола ацетата зарегистрированных случаев венозного тромбоза — 5% [38].

Комбинация эверолимуса и летрозолола была признана более перспективной, с частотой общих ответов 32%. Терапия ни у одного пациента не была прекращена из-за токсичности [39]. Авторы отметили, что пациенты, получавшие метформин, имели более частые ответы на проводимую противоопухолевую терапию. Причина этого не выяснена.

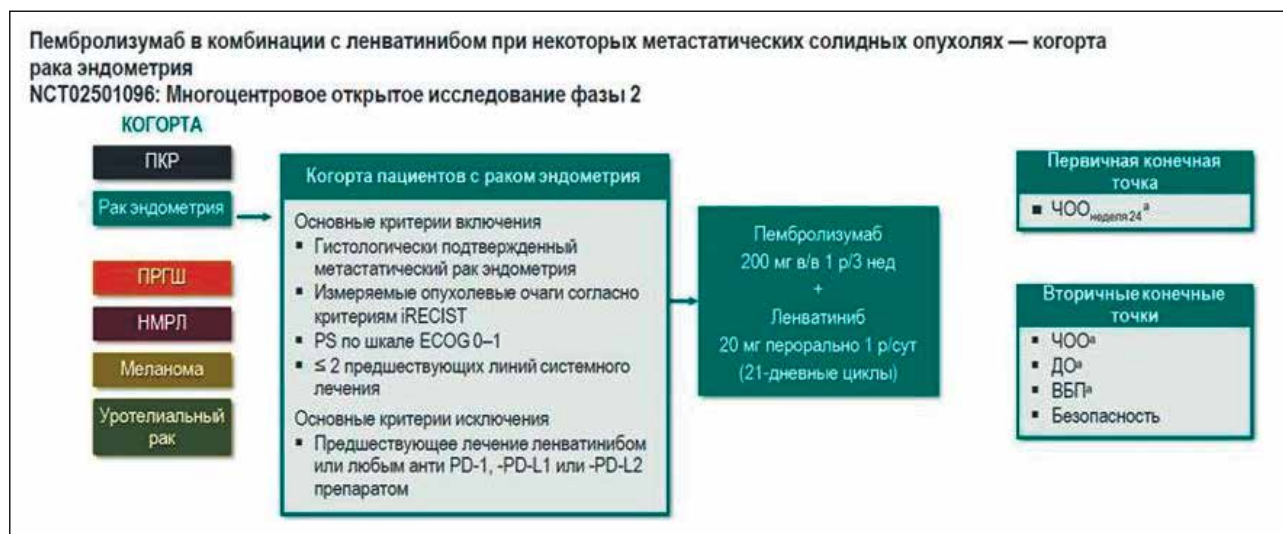
II фаза клинического исследования комбинации бевацизумаба и темсиролимуса продемонстрировала частоту общих ответов 24,5%. Однако токсические эффекты, включавшие желудочно-кишечные и вагинальные свищи, перфорацию кишечника и венозную тромбоз эмболию, оказались неприемлемыми [40].

Экспрессия HER2 обнаружена в 17% серозных и 16% эндометриальных карцином [41]. Изучалась таргетная терапия трастузумабом. К сожалению, частота общих ответов в монотерапии у 33 пациенток составила 0% [42].

Особое значение для терапии распространенного РЭ имеет микросателлитная нестабильность. В опухолевых клетках появляются дополнительные аллели микросателлитов, варьирующих локусов ДНК, состоящих из повторяющихся фрагментов и образующих в результате нарушений репликации ДНК. Как правило, причиной этого является инактивация MLH1, отвечающего за репарацию ДНК, связанную с гиперметилированием участка CpG в промоторе [35, 43, 44]. Микросателлиты — это tandemные повторы коротких последовательностей (1-5 оснований) ДНК. В процессе митоза могут происходить изменения в размере микросателлитов в дочерних клетках — это микросателлитная нестабильность. Данный процесс регулируется системой репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR). Если идет повреждение MMR, то это приводит к MSI [45].

На базе исследований MMR в 12 019 опухолях получены следующие результаты — при эндометриальной карциноме высокая частота нарушения репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (dMMR) [46].

Достаточно интересные исследования посвящены иммунному ландшафту РЭ. Было показано, что клетки эндометриальной карциномы и микроокружение опухоли модулируют иммунный ответ. Во-первых, клетки эндометриальной



**Рис. 3.** Дизайн исследования KEYNOTE-146 (ЧОО — частота объективного ответа; ВБП — выживаемость без прогрессирования; ДО — длительность ответа) [67-69]

**Fig. 3.** KEYNOTE-146 study design (ORR — objective response rate; PFS — progression-free survival; DR — duration of response) [67-69]

карциномы обладают способностью активировать путь PD-1. Иммуногистохимические исследования детально показали уровни экспрессии PD-L1: 40-80% в эндометриоидной карциноме, 10-68% при серозной карциноме и 23-69% для светлоклеточных подтипов РЭ [47-49].

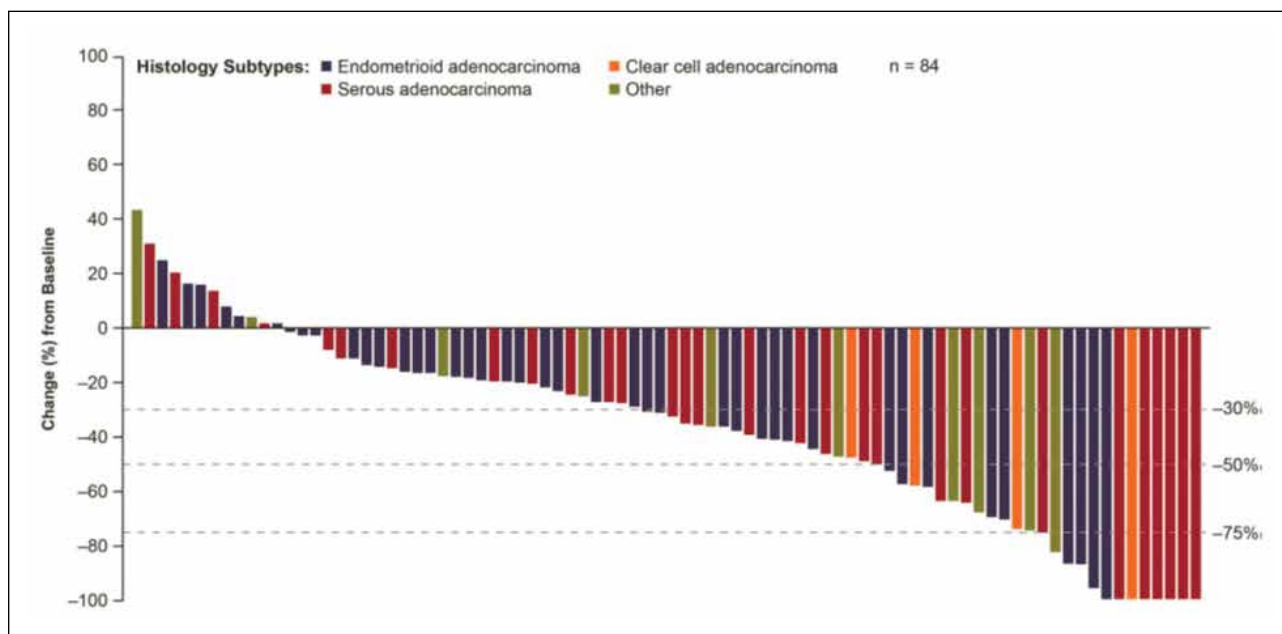
PD1 впервые был описан в 1992 году как предполагаемый медиатор апоптоза, хотя последние данные свидетельствуют о его роли в подавлении гиперактивации иммунитета, как это делает, например, CTLA4 [50]. Являясь трансмембранным гликопротеином I типа в суперсемействе иммуноглобулинов, PD1 обладает аминокислотной последовательностью, идентичной таковой у CTLA4 и CD28 на 20% и 15% соответственно [51]. Человеческий PD1 экспрессируется на Т-лимфоцитах после стимуляции TCR и связывает гомологи B7 PDL1 (также известный как B7 H1) и PDL2 (также известный как B7-DC), которые постоянно присутствуют на поверхности АПК и в негематопоэтических тканях могут быть индуцированы провоспалительными цитокинами [52-54].

Подтипы РЭ с высокой мутационной нагрузкой опухоли (например, мутантный/гипермутированный POLE и MSI-H) обладают высокой иммуногенностью и более специфичны для опухолей неоантигены, что приводит к увеличению коли-

чества CD3 + и CD8 + лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и к компенсаторной активации иммунных контрольных точек и последующего цитотоксического ответа [55-60]. Эта комбинация повышенной мутационной нагрузки, наличия лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, и повышенный уровень экспрессии PD-1/PD-L1 делает РЭ идеальной мишенью для иммунотерапии.

Клиническая эффективность монотерапии пембролизумабом была доказана по данным исследования II фазы, результаты которого были опубликованы в 2017 году [61]. Исследование проведено на 86 пациентах с 12 типами опухолей с dMMR. Частота общих ответов составила 53% (46 пациентов), в том числе 21% с полным ответом (18 пациентов). Когорта пациентов с РЭ продемонстрировала аналогичный результат с частотой объективных ответов 53%. Это исследование также подтвердило гипотезу о том, что опухоли dMMR чувствительны к иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, независимо от локализации опухоли. Данные исследования II фазы KEYNOTE-158 по 27 видам солидных опухолей с MSI-H или dMMR, опубликованные в январе 2020 года, также соответствовали полученным ранее результатам [62]. В исследование KEYNOTE-158 включено 49 пациентов с РЭ, частота общих ответов составила 57%, в том числе у





**Рис. 4.** Изменение суммы диаметров таргетных очагов от исходного уровня до низшей точки (n=количество ранее получавших лечение пациентов без MSI-H или dMMR, которым была проведена оценка таргетного очага как на исходном уровне, так и по меньшей мере 1 раз после измерения на исходном уровне) [71]

**Fig. 4.** Change in the sum of diameters of targeted lesions from baseline to trough (n=number of previously treated patients without MSI-H or dMMR who underwent target lesion assessment both at baseline and at least once after measurement at baseline level) [71]

16% (8 пациентов) был зарегистрирован полным ответом и 41% (20 пациентов) зарегистрирован частичный ответ. Самыми частыми нежелательными явлениями были слабость, кожная токсичность, и диарея. В общей сложности 22 пациента (9%) прекратили лечение ввиду токсичности. У 3 пациентов зарегистрирована токсичность 4 степени тяжести (синдром Гийена — Барре, печеночная токсичность и энтероколит с явлениями нейтропении) [62]. Ингибиторы PD-L1 авелумаб и дурвулумаб продемонстрировали частоту общих ответов 26,7% и 43% соответственно при РЭ с dMMR и 6,25%, 3% при РЭ MMR [63-64].

FDA недавно одобрило ингибитора тирозинкиназ ленватиниба (VEGFR1-3, FGFR 1-4, KIT, RET, PDGFRa) и пембролизумаба в качестве второй линии РЭ без MSI-H или dMMR [65]. В доклинических исследованиях ленватиниб уменьшал популяцию макрофагов, связанных с опухолью, и увеличивал количество клеток CD8 T, вызывая иммунную активацию. Таким образом, комбинация анти-VEGF препарата ленватиниба и

анти-PD-1 препарата пембролизумаба обладает противоопухолевым эффектом [66]. В экспериментальных исследованиях у перевиваемых опухолях у мышей, комбинация моноклонального антитела к PD-1/PD-L1 с ленватинибом продемонстрировала более высокую противоопухолевую активность в сравнении с монотерапией анти PD-1/PD-L1.

Исследование KEYNOTE-146 I/II фазы по изучению комбинации пембролизумаба с ленватинибом при метастатическом РЭ. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

Исследование KEYNOTE-146 (NCT02501096) проведено для изучения безопасности и оценки предварительной эффективности комбинации ленватиниба и пембролизумаба при некоторых солидных опухолях (немелкоклеточный рак легкого, почечно-клеточный рак, уроэпителиальный рак, меланома, рак эндометрия, плоскоклеточный рак головы и шеи). В фазе Ib этого исследования определена максимальная переносимая и рекомендуемая доза ленватиниба в

20 мг. Во II фазе ленватиниб по 20 мг внутрь ежедневно в сочетании с 200 мг пембролизумаба внутривенно один раз в 3 недели [70]. Полученные результаты по эффективности и профилю безопасности потребовали расширения когорты участников для почечно-клеточного рака и РЭ.

Процентное изменение суммы диаметров целевых очагов от исходного уровня до нижней точки в зависимости от гистологического подтипа (независимая экспертиза изображений; RECISTv1.1) продемонстрировано на рисунке 4.

Во II фазе исследования KEYNOTE-146, опубликованного в 2019 году, дополнительно исследована эффективность комбинации ленватиниба и пембролизумаба у пациентов с первичным прогрессирующим или рецидивирующим РЭ, независимо от статуса MMR. В окончательном анализе эффективности, частота общих ответов среди 108 включенных в исследование пациентов была 38% (41 пациент) на 24 неделе по iRECIST. Среднее время до прогрессирования составило 7,5 месяцев [72]. Частота общих ответов для пациентов с MMR (94 пациентки) и dMMR (11 пациенток) была 36% и 64%, соответственно, и частота ответов не зависела от статуса MSI, PD-L1, или гистологического варианта. Нежелательные явления были достаточно часто встречающимися, в результате чего редукция дозы или перерыв в терапии потребовался для 70 пациентов (65%) и 78 пациентов (72%), соответственно. Наиболее распространенными побочными явлениями любой степени тяжести были артериальная гипертония, диарея, снижение аппетита, слабость и гипотиреоз. Нежелательные явления 3/4 степени выявлены у 75 пациентов (69%). Два случая смерти были связаны и с проводимой терапией. Частота общих ответов в этом исследовании была выше, чем при терапии ленватинибом в монорежиме.

Комбинация ленватиниба и пембролизумаба в настоящее время изучается в двух текущих исследованиях III фазы. Ленватиниб с пембролизумабом в сравнении с доксорубицином или еженедельным введением паклитаксела для распространенного РЭ во второй линии после платиносодержащих режимов химиотерапии. Также эта комбинация исследуется для первой линии терапии в сравнении со стандартным режимом паклитаксел/карбоплатин для распространенного РЭ.

### **Заключение**

Актуальность терапии распространенного РЭ не вызывает сомнений. Терапия первой линии в настоящее время представлена в основном комбинациями таксанов и препаратов платины, как наиболее эффективная.

Для второй линии терапии РЭ остается много нерешенных вопросов. В целом монотерапия ингибиторами контрольных точек привела к умеренному улучшению частоты общих ответов и медиане выживаемости без прогрессирования при распространенном РЭ. Однако многочисленные исследования комбинированных подходов в том числе с таргетными препаратами, ингибиторами контрольных точек, лучевой терапией продолжают. Молекулярно-генетические свойства опухоли (мутационная нагрузка опухоли, статус MMR, статус PD-L1) являются предикторами ответа на различные виды терапии. Существует интерес к комбинациям иммунотерапии с другими методами лечения с целью усиления противоопухолевого эффекта. Есть данные, что ингибиторы mTOR обладают стимулирующим действием на Т-клетки посредством увеличения дифференцировки, функции и выживаемости Т-клеток памяти. Также перспективно изучение комбинации антиангиогенных средств и иммунотерапии.

Усилия, прилагаемые к изучению молекулярно-генетических подтипов РЭ в будущем, несомненно, приведут к прорыву в этой области.

### **Информация о спонсорстве**

Данная работа не спонсировалась.

### **Информация о конфликте интересов**

Конфликт интересов отсутствует.

### **Литература**

1. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/uterine-sarcoma/about/what-is-uterine-sarcoma.html>. Accessed 31 May 2019.
2. GLOBOCAN International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed 31 May 2019.
3. Resnick K.E. Current and emerging trends in Lynch syndrome identification in women with endometrial cancer / K.E. Resnick, H. Hampel, R. Fishel et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — №114 (1). — С. 128-34.

4. Sheikh M.A. USA Endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned / M.A. Sheikh, A.D. Althouse, K.E. Freese et al. // *Future Oncol.* — 2014. — №10 (16). — P. 2561-2568;
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с.
6. Fleming G.F. Systemic chemotherapy for uterine carcinoma: Metastatic and adjuvant // *J. Clin. Oncol.* — 2007. — 25. — P. 2983-2990.
7. Thigpen J.T., Blessing J.A., DiSaia P.J. et al. A randomized comparison of doxorubicin alone versus doxorubicin plus cyclophosphamide in the management of advanced or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 1994. — 12. — P. 1408-1414.
8. van Wijk F.H., Aapro M.S., Bolis G. et al. Doxorubicin versus doxorubicin and cisplatin in endometrial carcinoma: Definitive results of a randomized study (55872) by the EORTC Gynaecological Cancer Group // *Ann. Oncol.* — 2003. — 14. — P. 441-448.
9. Thigpen J.T., Brady M.F., Homesley H.D. et al. Phase III trial of doxorubicin with or without cisplatin in advanced endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 2004. — 22. — P. 3902-3908.
10. Dimopoulos M.A., Papadimitriou C.A., Georgoulas V. et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: Long-term results of a phase II multicenter study // *Gynecol. Oncol.* — 2000. — 78. — P. 52-57.
11. Hoskins P.J., Swenerton K.D., Pike J.A. et al. Paclitaxel and carboplatin, alone or with irradiation, in advanced or recurrent endometrial cancer: A phase II study // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — 19. — P. 4048-4053.
12. Pignata S., Scambia G., Pisano C. et al. A multicentre phase II study of carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line chemotherapy for patients with advanced or recurrent endometrial carcinoma: the END-1 study of the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) group // *Br. J. Cancer.* — 2007. — 96. — P. 1639-1643.
13. Aghajanian C., Filiaci V.L., Dizon D.S. et al. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin/bevacizumab, paclitaxel/carboplatin/temsirolimus and ixabepilone/carboplatin/bevacizumab as initial therapy for measurable stage III or IVA, stage IVB or recurrent endometrial cancer, GOG-86P // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — 33(suppl). — abstr 5500.
14. Homesley H.D., Meltzer N.P., Nieves L. et al. A phase II trial of weekly 1-hour paclitaxel as secondline therapy for endometrial and cervical cancer // *Int. J. Clin. Oncol.* — 2008. — 13. — P. 62-65.
15. Lincoln S., Blessing J.A., Lee R.B. et al. Activity of paclitaxel as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2003. — 88. — P. 277-281.
16. Lissoni A., Zanetta G., Losa G. et al. Phase II study of paclitaxel as salvage treatment in advanced endometrial cancer // *Ann. Oncol.* — 1996. — 7. — P. 861-863.
17. Markman M., Blessing J., Rubin S.C. et al. Phase II trial of weekly paclitaxel (80 mg/m<sup>2</sup>) in platinum and paclitaxel-resistant ovarian and primary peritoneal cancers: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — 101. — P. 436-440.
18. Fracasso P.M., Blessing J.A., Molpus K.L. et al. Phase II study of oxaliplatin as second-line chemotherapy in endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2006. — 103. — P. 523-526.
19. Gupta D., Owers R.L., Kim M. et al. A phase II study of weekly topotecan and docetaxel in heavily treated patients with recurrent uterine and ovarian cancers // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — 113. — P. 327-330.
20. Miller D.S., Blessing J.A., Lentz S.S. et al. A phase II trial of topotecan in patients with advanced, persistent, or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2002. — 87. — P. 247-251.
21. Muggia F.M., Blessing J.A., Sorosky J. et al. Phase II trial of the pegylated liposomal doxorubicin in previously treated metastatic endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — 20. — P. 2360-2364.
22. Rose P.G., Blessing J.A., Lewandowski G.S. et al. A phase II trial of prolonged oral etoposide (VP-16) as second-line therapy for advanced and recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 1996. — 63. — P. 101-104.
23. Pawinski A., Tumolo S., Hoesel G. et al. Cyclophosphamide or ifosfamide in patients with advanced and/or recurrent endometrial carcinoma: A randomized phase II study of the EORTC Gynecological Cancer 1258 Endometrial Cancer



- Chemotherapy Cooperative Group // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* — 1999. — 86. — P. 179-183.
24. Tait D.L., Blessing J.A., Hoffman J.S. et al. A phase II study of gemcitabine (gemzar, LY188011) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2011. — 121. — P. 118-121.
25. Sutton G.P., Blessing J.A., Homesley H.D. et al. Phase II study of ifosfamide and mesna in refractory adenocarcinoma of the endometrium. A Gynecologic Oncology Group study // *Cancer.* — 1994. — 73. — P. 1453-1455.
26. Dizon D.S., Blessing J.A., McMeekin D.S. et al. Phase II trial of ixabepilone as second-line treatment in advanced endometrial cancer: Gynecologic Oncology Group trial 129-P // *J. Clin. Oncol.* — 2009. — 27. — P. 3104-3108.
27. McMeekin S., Dizon D., Barter J. et al. Phase III randomized trial of second-line ixabepilone versus paclitaxel or doxorubicin in women with advanced endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — 138. — P. 18-23.
28. Miller D.S., Blessing J.A., Drake R.D. et al. A phase II evaluation of pemetrexed (Alimta, LY231514, IND #40061) in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A phase II study of the Gynecologic Oncology // *Gynecol. Oncol.* — 2009. — 115. — P. 443-446.
29. Christine M. Bestvina, Gini F. Fleming. Chemotherapy for Endometrial Cancer in Adjuvant and Advanced Disease Settings // *The Oncologist.* — 2016. — 21. — P. 1250-1259. <http://dx.doi.org/10.1634/theoncologist.2016-0062>.
30. Nagao S., Nishio S., Michimae H. et al. Applicability of the concept of «platinum sensitivity» to recurrent endometrial cancer: The SGSG-012/GOTIC-004/Intergroup study // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — 131. — P. 567-573.
31. Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature.* — 2013. — 497. — P. 67-73.
32. Talhouk A. A clinically applicable molecular-based classification system for endometrial cancers / A. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — №113 (2). — P. 299-310.
33. Talhouk A. Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer / A. Talhouk, M.K. McConechy, S. Leung et al. // *Cancer.* — 2017. — №123. — P. 802-813.
34. Talhouk A. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: earlier prognostic information to guide treatment / A. Talhouk, L.N. Hoang, M.K. McConechy et al. // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — №143 (1). — P. 46-53.
35. Чам К.Г. Оценка диагностической и прогностической значимости микросателлитной нестабильности у больных раком эндометрия: автореферат дис. ... канд. мед. наук. — Санкт-Петербург, 2020.
36. Oza A.M., Elit L., Tsao M.S. et al. Phase II study of temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer: A trial of the NCIC Clinical Trials Group // *J. Clin. Oncol.* — 2011. — 29. — P. 3278-3285.
37. Myers A.P., Filiaci V.L., Zhang Y. et al. Tumor mutational analysis of GOG248, a phase II study of temsirolimus or temsirolimus and alternating megestrol acetate and tamoxifen for advanced endometrial cancer (EC): An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — 141. — P. 43-48.
38. Fleming G.F., Filiaci V.L., Marzullo B. et al. Temsirolimus with or without megestrol acetate and tamoxifen for endometrial cancer: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2014. — 132. — P. 585-592.
39. Slomovitz B.M., Jiang Y., Yates M.S. et al. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2015. — 33. — P. 930-936.
40. Alvarez E.A., Brady W.E., Walker J.L. et al. Phase II trial of combination bevacizumab and temsirolimus in the treatment of recurrent or persistent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2013. — 129. — P. 22-27.
41. Konecny G.E., Santos L., Winterhoff B. et al. HER2 gene amplification and EGFR expression in a large cohort of surgically staged patients with nonendometrioid (type II) endometrial cancer // *Br. J. Cancer.* — 2009. — 100. — P. 89-95.
42. Fleming G.F., Sill M.W., Darcy K.M. et al. Phase II trial of trastuzumab in women with advanced or recurrent, HER2-positive endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* — 2010. — 116. — P. 15-20.
43. Bansal N. The molecular biology of endometrial cancers and implications for pathogenesis, classification, and targeted therapies / N. Bansal, V. Yendluri, R. Wenham. // *Cancer Control.* — 2009. — №16. — P. 8-13.
44. Chernuha G.E. Expression of genes which regulate apoptosis in different types of endometrial hyperplasia

- and endometrial carcinoma / G.E. Chernuha, M.R. Dumanovskaya, O.V. Burmenskaya et al. // *Obstetrics and Gynecology*. — 2013. — №1. — P. 63-69.
45. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach // *Annals of Oncology*. — 2019. — 30. — P. 1232-1243.
46. Dung T.Le. et al. — 2017.
47. Vanderstraeten A., Tuybaerts S., Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development // *J. Reprod. Immunol.* — 2015. — 109. — P. 7-16.
48. Herzog T.J., Arguello D., Reddy S.K., et al. PD-1, PD-L1 expression in 1599 gynecological cancers: implications for immunotherapy // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — 137 (suppl 1). — P. 204-205.
49. Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow LQ., et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — 366. — P. 2455-2465.
50. Ishida Y., Agata Y., Shibahara K. & Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death // *EMBO J.* — 1992. — 11. — P. 3887-3895.
51. Carreno B.M. & Collins M. The B7 family of ligands and its receptors: new pathways for costimulation and inhibition of immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — 20. — P. 29-53.
52. Latchman Y. et al. PD-L2 is a second ligand for PD-1 and inhibits T cell activation // *Nat. Immunol.* — 2001. — 2. — P. 261-268.
53. Francisco L.M., Sage P.T. & Sharpe A.H. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity // *Immunol. Rev.* — 2010. — 236. — P. 219-242.
54. Freeman G.J. et al. Engagement of the PD-1 immunoinhibitory receptor by a novel B7 family member leads to negative regulation of lymphocyte activation // *J. Exp. Med.* — 2000. — 192. — P. 1027-1034.
55. Howitt B.E., Shukla S.A., Sholl L.M, et al. Association of polymerase e-mutated and microsatellite-Instable endometrial cancers with neoantigen load, number of tumor-infiltrating lymphocytes, and expression of PD-1 and PD-L1 // *JAMA Oncol.* — 2015. — 1. — P. 1319-1323.
56. Gargiulo P., Della Pepa C., Berardi S., et al. Tumor genotype and immune microenvironment in POLE-ultramutated and MSI-hypermuted endometrial cancers: new candidates for checkpoint blockade immunotherapy? // *Cancer Treat Rev.* — 2016. — 48. — P. 61-68.
57. Nelson B.H., McAlpine J.N. The more tumors change, the more they stay tame: do T cells keep POLE ultramutated endometrial carcinomas in check? // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — 138. — P. 1-2.
58. Bellone S., Centritto F., Black J., et al. Polymerase (POLE) ultra-mutated tumors induce robust tumor-specific CD4+ T cell responses in endometrial cancer patients // *Gynecol. Oncol.* — 2015. — 138. — P. 11-17.
59. van Gool I.C., Eggink F.A., Freeman-Mills L., et al. POLE proofreading mutations elicit an antitumor immune response in endometrial cancer // *Clin. Cancer Res.* — 2015. — 21. — P. 3347-3355.
60. Eggink F.A., Van Gool I.C., Leary A., et al. Immunological profiling of molecularly classified high-risk endometrial cancers identifies POLE-mutant and microsatellite unstable carcinomas as candidates for checkpoint inhibition // *Oncolimmunology.* — 2017. — 6. — e1264565.
61. Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade // *Science.* — 2017. — 357. — P. 409-413.
62. Marabelle A., Le D.T., Ascierto P.A., et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study // *J. Clin. Oncol.* — 2020. — 38. — P. 1-10.
63. Konstantinopoulos P.A., Luo W., Liu J.F., et al. Phase II study of avelumab in patients with mismatch repair deficient and mismatch repair proficient recurrent/persistent endometrial cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — 37. — P. 2786-2794.
64. Antill Y.C., Kok P.S., Robledo K., et al. Activity of durvalumab in advanced endometrial cancer (AEC) according to mismatch repair (MMR) status: the phase II PHAEDRA trial (ANZGOG1601) // *J. Clin. Oncol.* — 2019. — 37. — 15s (suppl; abstr 5501).
65. U.S. Food and Drug Administration. Simultaneous review decisions for pembrolizumab plus lenvatinib in Australia, Canada and US. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/simultaneous-review-decisions-pembrolizumab-plus-levatinib-australia-canada-and-us>. Accessed March 18, 2020.

66. Mittica G., Ghisoni E., Giannone G., et al. Checkpoint inhibitors in endometrial cancer: preclinical rationale and clinical activity // *Oncotarget*. — 2017. — 8. — P. 90532-90544.
67. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02501096>. По состоянию на 20 мая 2019 г.
68. Makker V. et al. // *Lancet Oncol.* — 2019. — 20. — P. 711-718.
69. Taylor M.H. et al. // *J. Clin. Oncol.* — 2020. doi: 10.1200/JCO.19.01598.
70. Taylor M., Dutcus C.E., Schmidt E., et al. A phase 1b trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with selected solid tumors // *Ann. Oncol.* — 2016. — 25. — 776PD.
71. Makker V. et al. Presented at ESMO 2019; abstract 9940.
72. Makker V., Taylor M.H., Aghajanian C., et al. Lenvatinib and pembrolizumab in patients with advanced endometrial cancer // *Ann. Oncol.* — 2019. — 30 (suppl 5; abstr 9920).

© А.В. Пушкарёв, В.А. Пушкарёв, М.Г. Галеев, А.А. Измайлов, Н.И. Султанбаева, Ш.И. Мусин, А.Ф. Насретдинов, К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, 2021  
УДК [618.19-006.6:618.11-006.6]-033.2-07:575.224.2

### **ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫЙ МЕТАХРОННЫЙ РАК, АССОЦИИРОВАННЫЙ С МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ BRCA-1 (СЛУЧАЙ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ)**

*А.В. Пушкарёв<sup>1</sup>, В.А. Пушкарёв<sup>1,2</sup>, М.Г. Галеев<sup>1</sup>, А.А. Измайлов<sup>1,2</sup>, Н.И. Султанбаева<sup>1</sup>,  
Ш.И. Мусин<sup>1</sup>, А.Ф. Насретдинов<sup>1</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>, А.В. Султанбаев<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

### **PRIMARY-MULTIPLE METACHRONIC CANCER ASSOCIATED WITH MUTATION IN THE BRCA-1 GENE (CASE IN CLINICAL PRACTICE)**

*A.V. Pushkarev<sup>1</sup>, V.A. Pushkarev<sup>1,2</sup>, M.G. Galeev<sup>1</sup>, A.A. Izmailov<sup>1,2</sup>, N.I. Sultanbaeva<sup>1</sup>, Sh.I. Musin<sup>1</sup>,  
A.F. Nasretdinov<sup>1</sup>, K.V. Menshikov<sup>1,2</sup>, A.V. Sultanbaev<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

---

**Пушкарёв Алексей Васильевич** — врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, ORCID ID: 0000-0002-0931-997X

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, e-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru

**Pushkarev Aleksey V.** — oncologist of the Republican Clinical Oncology Dispensary, ORCID ID: 0000-0002-0931-997X  
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, e-mail: lesha-pushkaryov@mail.ru

---

**Реферат.** Наследственные формы злокачественных опухолей, ассоциированных с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, представляют особый интерес в онкологической практике, как со стороны особенностей лечения уже развившегося рака, так и в плане профилактических мероприятий, способных предотвратить нежелательные исходы болезни. Важным является понимание особенностей и механизмов опухолевой прогрессии, полученное, в том числе, из клинического опыта ведения пациентов с наследственными онкозаболеваниями.

Основной **задачей** публикации стал разбор клинического случая лечения наследственного первично-множественного BRCA 1 ассоциированного рака молочной железы и рака яичников у пациентки Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД), анализ ведения и тактики лечения на основе данных медицинских карт амбулаторного и стационарного лечения.

**Результаты.** Носители мутаций генов BRCA 1 и BRCA 2 — это сложная группа пациентов, требующая особого подхода в лечении и оценке рисков прогрессирования болезни в течение всей жизни. Исследования мутаций в генах BRCA 1 и BRCA 2 дают возможность применять PARP ингибиторы, показавшие эффективность в лечении пациентов с наследственными формами злокачественных заболеваний. Сложность может представлять также дифференциальный диагноз манифестирующих патологий, при котором важно не допустить ошибку при формировании общей тактики лечения: паллиативной или радикальной.

**Ключевые слова:** первично-множественное злокачественное новообразование, рак молочной железы, рак яичников, наследственный рак, BRCA1, BRCA2, мутации, PARP ингибиторы.

**Abstract.** Hereditary forms of malignant tumors associated with mutations in the genes BRCA1 and BRCA2 are of particular interest in oncological practice, both in terms of the treatment of already developed cancer and in terms of preventive measures that can pre-vent undesirable outcomes of the disease. It is important to understand the features and mechanisms of tumor progression which are obtained also from the clinical experience of managing patients with hereditary oncological diseases.

The main **objective** of the publication was to analyze a clinical case of treatment of hereditary primary multiple BRCA1 associated breast and ovarian cancer in a patient of the Republican Clinical Oncology Dispensary (RCOD), to analyze the management and tactics of treatment based on data from medical records of outpatient and inpatient treatment.

**Results.** Carriers of BRCA1 and BRCA2 gene mutations are a complex group of patients that requires a special approach in treatment and assessment of the risks of disease progression throughout life. Studies of mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes make it possible to use PARP inhibitors, which have been shown to be effective in the treatment of patients with hereditary forms of malignant diseases. Difficulty may also lie in the differential diagnosis of manifesting pathologies, in which it is important not to make a mistake in the formation of the general treatment tactics: palliative or radical.

**Key words:** primary-multiple malignancy, breast cancer, ovarian cancer, hereditary cancer, BRCA1, BRCA2, mutations, PARP inhibitors.

### Введение

В настоящее время в мире наблюдается увеличение количества больных как с впервые установленными злокачественными новообразованиями (ЗНО), так и с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМ ЗНО).

Так, на конец 2019 года в Российской Федерации число больных с ПМ ЗНО насчитывало 221 957 человек, что составляло 5,7% от общего количества пациентов, находящихся на диспансерном учете по поводу ЗНО (в 2018 году эта цифра составляла 5,4%; в 2017 году — 5,3%; в 2016 году — 4,7%) [1]. Данные заболевания являются ведущей причиной смерти и инвалидизации населения, ведут к значительной утрате трудоспособности части общества. Поэтому изучение этиологии и патогенеза развития первично-множественного рака является актуальным, имеет большое практическое значение и в клинической онкологии, и в профилактической медицине [1, 2].

Согласно статистическим данным наиболее часто из ПМ ЗНО встречаются рак молочной железы (РМЖ) в сочетании со ЗНО других органов (яичники, вторая молочная железа, эндометрий, толстая кишка, желудок) [2-5].

Развитие ЗНО, в том числе РМЖ и рака яичников (РЯ), обусловлено гетерогенной природой их развития. Важную роль в патогенезе этих заболеваний играют как соматические мутации, так и герминальные мутации у пробандов. В последние годы в практической онкологии при РМЖ и РЯ большое внимание уделяется наследственным синдромам [5], которые часто являются причиной развития ПМ ЗНО.

РМЖ в 5-10% случаев имеет наследственные факторы возникновения заболевания, из которых до 20-50% случаев развитие этой опухоли обусловлено наличием мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [5-7]. Существенным является то, что у больных раком одной молочной железы при

наличии BRCA-мутации имеется высокий риск развития заболевания второй молочной железы [2, 5, 8], а также РЯ [2, 5, 9].

Носительницы мутаций BRCA1 и BRCA2 имеют пожизненный риск развития РМЖ от 50 до 85%, и РЯ от 15 до 65% [2, 5, 8-10].

Таким образом, ПМ ЗНО представляют сложную и многогранную проблему в онкологии. Одной из важных проблем при генерализованных формах этих заболеваний является сложность подбора системной лекарственной терапии, которой необходимо воздействовать на гистологические типы опухолевой ткани. При метастатических ПМ ЗНО при применении противоопухолевой лекарственной терапии возможно развитие резистентности опухоли, что приводит к прогрессированию болезни.

В случаях появления метастатических очагов, когда использованы имеющиеся методы лекарственной терапии, необходима биопсия опухолевой ткани для морфологической верификации опухоли. Исследования мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 позволили разработать PARP ингибиторы, показавшие эффективность в лечении пациентов с наследственными формами ЗНО, ассоциированными с данными мутациями [11-13].

На представленном нами клиническом случае показаны сложности диагностики и лечения больной с наследственной формой ПМ ЗНО РМЖ и РЯ.

Пациентка Ж., 65 лет, заболела в августе 1998 года, когда в возрасте 43 лет самостоятельно обнаружила у себя опухолевое образование в правой молочной железе. Через месяц обратилась в РКОД города Уфы, где в результате обследования — пункции патологического очага, получен цитологический ответ — цистаденокарцинома. Был выставлен клинический диагноз: рак правой молочной железы ст. IIA (T2N0M0) гр. II. 30.09.1998 года произведена операция — радикальная мастэктомия по Маддену справа

(гистологическое заключение: медуллярный рак; в лимфоузлах — гиперпластический процесс). В дальнейшем находилась под наблюдением онколога по месту жительства в течение 15 лет.

В возрасте 58 лет повторно обратилась в РКОД с жалобами на одышку и слабость. На обзорной рентгенограмме от 30.10.2013 года — картина правостороннего плеврита. При развитии плеврита у больных РМЖ следует учитывать, что они возникают почти у 30% пациенток и имеют вторичный характер [14]. Для выбора схемы противоопухолевой лекарственной терапии необходима морфологическая верификация, что возможно при цитологическом исследовании плевральной жидкости [2]. Однако имеются определенные сложности цитологического распознавания выпота в серозные полости и вероятность ошибочных заключений [15].

Диагностическая эффективность цитологического исследования плеврального экссудата составляет от 15 до 50% и, ввиду отсутствия специфичности морфологии метастаза выявить органную принадлежность не представляется возможным [15, 16].

В представленном случае, с целью морфологической верификации процесса 06.11.2013 года выполнена плевральная пункция справа, было эвакуировано 2000 мл жидкости соломенно-желтого цвета. Цитологическое заключение — элементы хронического воспаления, выраженная пролиферация мезотелия. Проведено иммуногистохимическое исследование (ИГХ) послеоперационных микропрепаратов от 30.09.1998 года. Заключение — базальноподобный молекулярно-биологический подтип (РЭ, РП, Her2 — отрицательные, Ki67 — 8%).

07.11.2013 года выполнено УЗИ ОМТ, на котором было выявлено объемное образование яичника размерами 4x5 см, не исключающее его первичное или метастатическое поражение.

Для пациенток, имеющих в анамнезе РМЖ, нельзя однозначно утверждать, что источником метастазирования в легкие или яичники является первичная опухоль. Тем не менее, для РМЖ и РЯ характерны особенности развития вторичных опухолей и относительно частая локализация в довольно ограниченном количестве тканей и органов [17]. Известно, что для РЯ наиболее характерно изолированное поражение плевры и кар-

тина плеврита, а для РМЖ диссеминированное поражение легочной ткани с очаговыми образованиями различных размеров с четкими контурами, располагающимися в легочной ткани [18]. Согласно данным разных авторов, метастатическое поражение легких при РМЖ составляет от 15 до 29,4% [19-23], а при РЯ — в 52% случаев наблюдается изолированное поражение плевры с развитием плеврита [24, 25]. Поэтому, несмотря на то, что спустя годы циркулирующие опухолевые клетки РМЖ могли дать картину метастатического поражения легких, манифестацию первичного РЯ однозначно исключить нельзя.

Необходимо отметить, что у пациентки Ж. через 15 лет после мастэктомии развились клинические и диагностические признаки, которые не исключали метастазирование РМЖ в яичники и легкие. Метастазы РМЖ в яичники по клиническим признакам соответствуют РЯ, что вызывает сложности дифференциальной диагностики [26-28]. Согласно данным разных авторов, в структуре РЯ метастатические опухоли составляют от 14,7 до 21,1% [17-19], причем РМЖ чаще других злокачественных новообразований метастазирует в яичники — до 20% [29-31].

Значение онкомаркеров в сыворотке крови от 06.11.2013 года составляли: СА-125 — 612 Ед/мл; СА-15.3 — 12 нг/мл. Учитывая наличие плеврита, а также давность развития РМЖ, первая линия противоопухолевой лекарственной терапии была выбрана с учетом чувствительности как РМЖ, так и РЯ. Со 02.12.2013 года по 14.04.2014 года проведено 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии по схеме TP (Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + Карбоплатин АУС 6, 1 раз в 21 день).

По данным КТ ОМТ от 24.04.2014 года — картина образования малого таза, исходящее из яичников. Онкомаркер СА 125 — 310.0 Ед/мл от 05.03.2014 года.

13.05.2014 года после предоперационной подготовки пациентке была выполнена операция — субтотальная гистерэктомия, резекция большого сальника, дренирование брюшной полости (гистологическое заключение — низкодифференцированная аденокарцинома яичников. Оценка степени лечебного патоморфоза опухоли не произведена). На основании проведенного лечения и обследований выставлен ди-



**Рис. 1.** ПЭТ КТ от 04.10.2016 года. Объемное образование левой молочной железы, метаболически активные лимфатические узлы в подмышечной области слева, в малом тазу рецидивная опухоль

**Fig. 1.** PET CT from 04.10.2016. Volumetric formation of the left mammary gland, metabolically active lymph nodes in the axillary region on the left, recurrent tumor in the small pelvis

агноз: первично-множественный метакронный рак правой молочной железы ст. IIA (T2N0M0) гр. III, рак яичников ст. III (T3N0M0) гр. II.

С 05.06.2014 года по 24.07.2014 года проведено 3 курса адъювантной полихимиотерапии по схеме TP (Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + Карбоплатин АУС 6, 1 раз в 21 день). Получен полный ответ после проведенной терапии.

В январе 2015 года выявлен рецидив заболевания. По данным МРТ ОМТ от 25.01.15 года диагностирована рецидивная опухоль яичника размерами 4,5х3,8 см. Уровень онкомаркера СА-125 от 22.01.15 года соответствовал 134,5 Ед/мл. Таким образом, на основании данных обследований у пациентки через 6 месяцев зарегистрирован первый платиночувствительный рецидив

РЯ. С 03.02.2015 года по 22.05.2015 год было проведено 6 курсов противорецидивной противоопухолевой лекарственной терапии по схеме TP (паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + карбоплатин АУС 6, 1 раз в 21 день).

По данным УЗИ ОМТ от 13.05.2015 года эхографически отмечалась положительная динамика — объемное образование в малом тазу не определялось; по данным МРТ ОМТ от 29.05.15 года отмечена полная резорбция опухолевой ткани. Таким образом, получен полный положительный ответ.

Согласно данным УЗИ ОМТ и ОБП от 25.11.2015 года эхографически выявлено объемное образование в малом тазу с инвазией в заднюю стенку влагалища, диффузные изменения в печени, жировой гепатоз. Уровень онкомаркера СА-125 от 25.11.2015 года равнялся 206,8 Ед/мл. По данным МРТ ОМТ от 01.12.2015 года диагностировано образование кистозно-солидной структуры позади культи шейки матки диаметром 43 мм. У пациентки зарегистрирован второй платиночувствительный рецидив РЯ.

С 02.12.2015 года по 16.03.2016 года было проведено 6 курсов противоопухолевой лекарственной терапии по схеме TP (Паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> + Карбоплатин АУС 6 + бевацизумаб 15 мг/кг, 1 раз в 21 день). По данным МРТ ОМТ от 27.06.2016 года отмечалось незначительное уменьшение размеров опухоли позади культи влагалища до 38 мм.

При МРТ ОМТ от 28.08.2016 года зарегистрировано уменьшение размеров образования в малом тазу до 28х30 мм. Таким образом, на данном этапе был получен частичный ответ опухоли на проведенную терапию.

При контрольном ПЭТ КТ обследовании от 04.10.2016 года выявлено объемное образование левой молочной железы размерами до 2 см, метаболически активные очаги в подмышечной области слева (mts в лимфоузлы), рецидив в малом тазу (рис. 1).

В октябре 2016 года консультирована маммологом, пациентке выполнена трепанобиопсия. По данным гистологии констатирована аденокарцинома левой молочной железы, ИГХ исследование опухоли от 31.10.2016 года — базально-подобный молекулярно-биологический подтип (РЭ, РП, Her2 — отрицательные, Ki67 — 30%).

В дальнейшем пациентка проходила лечение с диагнозом: ПММ рак левой молочной железы ст. IV (T2N1M1); рак правой молочной железы ст. IIA (T2N0M0); рак яичников ст. III (T3N0M0).

С учетом клинического течения заболевания пациентке 23.05.2017 года проведено обследование на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Выявлено наличие герминальной мутации c.5382 insC в гене BRCA1 (геномные координаты: chr17:41209079 T>TG). Генеалогические исследования не проведены в связи с отсутствием контактов пациентки с кровными родственниками.

В период с 08.11.2016 года по 14.06.2017 года проведено 11 курсов ПХТ по схеме: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup> +карбоплатин AUC5.

По ПЭТ КТ обследованию от 27.06.2017 года отмечена умеренно положительная динамика: снижение метаболической активности очагов в левой молочной железе, подмышечных лимфоузлах, малом тазу (рис. 2). Констатирован частичный ответ.

Далее с 25.06.2017 года по март 2019 года пациентке назначена терапия олапарибом. Терапия назначена в соответствии с клиническими рекомендациями RUSSCO с учетом:

- 1) серозной карциномы высокой степени злокачественности;
- 2) патогенной мутации c.5382 insC в гене BRCA1;
- 3) объективного эффекта в результате последней платиносодержащей ХТ, назначенной по поводу платиночувствительного рецидива.

На фоне терапии олапарибом у пациентки клинически значимые побочные явления не отмечены.

По данным ПЭТ КТ в динамике от 20.10.2018 года отмечена стабилизация заболевания.

В последующем, на фоне лечения олапарибом в течение 20 месяцев, в марте 2019 года у пациентки появились жалобы на слабость, распадающуюся опухоль в области левой груди, отмечался болевой синдром. В связи с прогрессией заболевания терапия олапарибом отменена. С марта по май 2019 года больная находилась на симптоматической и поддерживающей терапии с функциональным статусом ECOG — 3 балла. В мае 2019 года пациентка скончалась.



**Рис. 2.** ПЭТ КТ от 27.06.2017 года. Снижение метаболической активности очагов в левой молочной железе, подмышечных лимфоузлах, рецидивной опухоли в малом тазу

**Fig. 2.** PET CT from 27.06.2017. Decreased metabolic activity of foci in the left mammary gland, axillary lymph nodes, recurrent tumors in the small pelvis

Таким образом, на момент постановки диагноза рака правой молочной железы возраст пациентки составил 43 года, РЯ был установлен в возрасте 58 лет, рак левой молочной железы диагностирован в возрасте 61 год. Согласно данным литературы, при мутациях в гене BRCA1 кумулятивный риск развития РМЖ к возрасту 70 лет составляет 55%, РЯ — 39%. При этом средний риск манифестации РМЖ с 40 до 50 лет составляет 20%, с 60 до 70 лет — 19%, а средний риск манифестации РЯ в возрасте с 50 до 60 лет составляет 15% [32].

Эти показатели доказывают необходимость расширить применения профилактических ме-



роприятий в виде двусторонних мастэктомий и овариэктомий, тем самым снизить риск развития ассоциированных с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 злокачественных опухолей в течение жизни пациента [33, 34].

### **Заключение**

Носители мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 — это сложная группа пациентов, требующих особого подхода к лечению и оценке рисков прогрессирования болезни в течение всей жизни. Сложность представляет также дифференциальный диагноз манифестирующих патологий, при котором важно не допустить ошибку при формировании общей тактики лечения: паллиативной или радикальной.

Одним из необходимых этапов при обследовании пациентов со злокачественными новообразованиями является медико-генетическое консультирование. Данный этап позволяет выявить признаки наследственной формы заболевания. Выявление BRCA-ассоциированного РМЖ и РЯ позволяет персонализировать подход к лечению. Применение PARP ингибиторов улучшает результаты как безрецидивной, так и общей выживаемости у этой группы пациенток.

Скрининговые мероприятия, направленные на поиск носителей данных мутаций у родственников пациентки, в частности ее детей, в свою очередь могут улучшить выявляемость таких злокачественных новообразований, как РМЖ, РЯ на ранних стадиях.

### **Финансирование**

Исследование не имело спонсорской поддержки.

### **Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### **Литература**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. — МНИОИ им. П.А. Герцена, 2020. — 239 с.
2. Сакаева Д.Д., Султанбаев А.В., Попова Е.В., Султанбаева Н.И. Первично-множественный рак молочной железы и рак яичников: диагностика и лечение // Эффективн. фармакотерап. — 2019. — 15 (3). — С. 10-17.
3. Morris C.R., Perkins C.I., Wright W.W., et al. Impact of inclusion of subsequent primary cancer on estimates of rise of developing cancer // J. Natl. Cancer. — 1996. — 88. — P. 452-456.
4. Van Leewen F.E., Rookus M.A., Benraadt J. et al. Risk Factor for contralateral breast cancer. Dir. On-going Cancer epidemiology. — 1992 IARC, DKFZ. — P. 241-242. — Lyon, 1992.
5. Пушкарев А.В., Султанбаева Н.И., Пушкарев В.А., и др. Спектр и частота мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, PALB2 и RAD50 у пациенток с раком молочной железы в Республике Башкортостан // Казанский медицинский журнал. — 2020. — Т. 101, №5. — С. 691-697.
6. Бочкова Н.П., Гинтер Е.К., Пузырева Е.П. Наследственные болезни. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 936 с.
7. Онкология / под ред. Д. Касчиато. — М.: Практика, 2008. — 1039 с.
8. Сытенкова К.В. и др. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы // Современная онкология. — 2011. — №3. — С. 22-26.
9. Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия (клиническая лекция) // Проблемы репродукции. — 2004. — №6. — С. 20-27.
10. Новикова Е.И., Снигирева Г.П., Тельшева Г.Н. и др. Молекулярно-генетическая диагностика наследственного рака молочной железы и рака яичников. В кн.: Опухолевые маркеры: молекулярно-генетические и клинические аспекты. — Новосибирск: Новосибирский нац. исслед. гос. ун-т, 2019. — С. 39-41.
11. Farmer H., Caber N., Lord C.J. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy // Nature. — 2005. — 434. — 7035. — P. 917-921. DOI: 10.1038/nature 03445.
12. Robson M., Seock-Ah Im., Senkus E. et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation // N. Engl. J. Med. — 2017. — 377. — P. 523-533. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450.
13. Turk A.A., Wisinski K.B. PARP inhibitors in breast cancer: Bringing synthetic lethality to the bedside // Cancer. — 2018 Jun 15. — 124 (12). — P. 2498-2506. doi: 10.1002/cncr.31307. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29660759; PMCID: PMC5990439.

14. Волобуев А.В. Видеоторакокопия в диагностике опухолевых заболеваний легких и плевры: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — 24 с.
15. Григорук О.Г., Лазарев А.Ф., Богатырев В.Н. Дифференциальная цитологическая диагностика плевритов: монография. — Барнаул: Алтай. филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2012. — 258 с.
16. Переводчикова Н.И., Алексеева Т.Р. Опухолевые плевриты: диагностика и выбор терапевтической тактики // *Международ. мед. журн.* — 2003. — №4. — С. 88-93.
17. Fidler I.J., Yano S., Zhang R.D., Fujimaki T., and Bucana C.D. // *Lancet Oncol.* — 2002. — 3. — P. 53-57.
18. Друзина И.Г. Метастатические опухоли легких // *Главный врач юга России.* — 2016. — №3 (50). — С. 52-54.
19. Атанасян Л.А., Рыбакова Н.И., Поддубный Б.К. Метастатические опухоли легких. — М.: Медицина, 1997. — С. 57-61.
20. Запиров Г.М. Лучевая диагностика и лечение слитарных метастазов в легкие. — М.: Медицина, 2001. — С. 21-25.
21. Gale K.E., Anderson J.W. Hormonal treatment for metastatic breast cancer // *Cancer.* — 2006. — Vol. 16. — P. 12-13.
22. Абдурасулов Д.М. Множественные опухолевые поражения. Вопросы лечения, прогнозирования и реабилитация больных с метастатическими опухолями. — Ташкент: Медицина, 1985. — 351 с.
23. Ахмедов Б.П. Метастатические опухоли. — М.: Медицина, 1984. — 188 с.
24. Berek J.S., Bertelsen K., du Bois A. et al. Advanced epithelial ovarian cancer: 1998 consensus statements // *Ann. Oncol.* — 1999. — Vol. 10, №1. — P. 87-92.
25. Мелько А.И. Прогностическое значение локализации отдаленных метастазов при раке яичников IV стадии // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* — 2006. — Т. 17, №1. — С. 26-28.
26. Антошечкина Е.Т. Особенности клиники и факторы прогноза при злокачественных опухолях яичников у женщин молодого возраста. В кн.: *Диагностика и лечебная тактика при ранних формах злокачественных опухолей яичников.* — М., 1984. — С. 121-124.
27. Alvarado-Cabrero I., Rodriguez-Gomez A., Castelan-Pedraza J., Valencia-Cedillo R. Metastatic ovarian tumors: a clinicopathologic study of 150 cases // *Anal Quant Cytopathol Histopathol.* — 2013 Oct. — 35 (5). — P. 241-8. DOI: 10.1109/chicc.2006.4347343. PMID: 24282903.
28. Yada-Hashimoto N., Yamamoto T., Kamiura S. et al. Metastatic ovarian tumors: a review of 64 cases // *Gynecol Oncol.* — 2013. — 89 (2). — P. 314-7. DOI:10.1016/s0090-8258(03)00075-1. PMID: 12713997.
29. Sokalska A., Timmerman D., Testa A.C. et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2009 Oct. — 34 (4). — P. 462-70. DOI: 10.1002/uog.6444. PMID: 19685552.
30. Sung-Jong Lee, Jeong-Hoon Bae, A-Won Lee et al. Clinical Characteristics of Metastatic Tumors to the Ovaries // *J. Korean Med Sci.* — 2009. — Feb. 24 (1). — P. 114-119. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.1.114. PMID: 19270823.
31. Kondi-Pafiti A., Kairi-Vasilatou E., Iavazzo C. et al. Metastatic neoplasms of the ovaries: a clinicopathological study of 97 cases // *Arch Gynecol Obstet.* — 2011. — 284 (5). — P. 1283-8. DOI: 10.1007/s00404-011-1847-4. PMID: 21311903.
32. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance // *Journal of Clinical Oncology.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1329-33. doi:10.1200/JCO.2006.09.1066.
33. Jakub J.W., Peled A.W., Gray R.J., et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With BRCA Mutations: A Multi-institutional Study // *JAMA surgery.* — 2018. — 153 (2). — P. 123-129. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.3422>.
34. Ludwig K.K., Neuner J., Butler A., Geurts J.L. & Kong A.L. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review // *American journal of surgery.* — 2016. — 212 (4). — P. 660-669. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2016.06.010>

© Р.Ш. Хасанов, И.Р. Сафин, Д.В. Рукавишников, А.Ю. Родионова, 2021  
УДК 616.713-006.33.04-089.844

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ РЕЦИДИВА ХОНДРОСАРКОМЫ ГРУДИНЫ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

*Р.Ш. Хасанов<sup>1</sup>, И.Р. Сафин<sup>1,2</sup>, Д.В. Рукавишников<sup>2</sup>, А.Ю. Родионова<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

## SURGICAL TREATMENT OF RELAPSED STERNUM CHONDROSARCOMA. CLINICAL CASE

*R.Sh. Khasanov<sup>1</sup>, I.R. Safin<sup>1,2</sup>, D.V. Rukavishnikov<sup>2</sup>, A.Yu. Rodionova<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

<sup>2</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan

**Сафин Ильдар Рафаилевич** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии и ортопедии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Researcher ID: E-6654-2019, ORCID ID: 0000-0001-7728-4863, Author ID: 846356 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-903-343-38-37, e-mail: safin74@bk.ru

**Safin Ildar R.** — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Traumatology and Orthopedics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, oncologist of the Tatarstan Cancer Center, Researcher ID: E-6654-2019, ORCID ID: 0000-0001-7728-4863, Author ID: 846356 29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. +7-903-343-38-37, e-mail: safin74@bk.ru

**Реферат.** По распространенности среди костных сарком хондросаркома занимает второе место после остеосаркомы и составляет 10-15% всех случаев первичных злокачественных опухолей костей (на долю первичной хондросаркомы из этого числа приходится 90%). Ребра и грудина являются достаточно частым вариантом локализации хондросаркомы (около 12% случаев). Основным методом лечения хондросаркомы грудины и ребер является хирургический метод. Однако при мезенхимальном варианте хондросаркомы и хондросаркоме high-grade лечение проводится по протоколу остеосаркомы (неoadъювантная химиотерапия — хирургическое лечение — адъювантная химиотерапия). Рецидивы после оперативного лечения хондросаркомы с поражением грудины или ребер могут достигать 50%.

**Ключевые слова:** хондросаркома, рецидив, реконструктивный этап.

**Abstract.** According to the prevalence of bone sarcomas, chondrosarcoma ranks second after osteosarcoma and accounts for 10-15% of all cases of primary malignant bone tumors (90% of this number accounts for primary chondrosarcoma). Ribs and sternum are a fairly common localization of chondrosarcoma (about 12% of cases). The main method of treatment for chondrosarcoma of the sternum and ribs is the surgical method. However, in mesenchymal variant of chondrosarcoma and high-grade chondrosarcoma treatment is carried out according to the osteosarcoma protocol (neoadjuvant chemotherapy — surgical treatment — adjuvant chemotherapy). Relapses after surgical treatment of chondrosarcoma with lesions of the sternum or ribs can reach 50%.

**Key words:** chondrosarcoma, relapse, reconstructive stage.

Хондросаркома является злокачественной опухолью хрящевого строения и составляет 10-15% всех случаев первичных злокачественных опухолей костей. Опухоль встречается у лиц в возрасте от 5 до 85 лет, однако чаще пик заболеваемости приходится на возраст 40-50 лет. Впервые, как самостоятельную нозологическую единицу, хондросаркому выделили в 1930 году,

а в 1939 году D.R. Phemister, проанализировав 10 случаев костных сарком с выраженным хрящевым компонентом, предложил включить ее в классификацию Американского комитета по регистрации костных опухолей. Хондросаркомы разделяются на первичную, развивающуюся в исходно неизменной кости, и вторичную, формирующуюся из ранее существовавшего добро-

**Таблица 1.** Локализация хондросаркомы  
**Table 1.** Localization of chondrosarcoma

Локализация	Частота поражения, %
Длинные трубчатые кости	45
Таз	25
Лопатка	5
Ребра, грудина	12
Череп	2
Позвонки	5
Короткие кости стопы, кисти	1

качественного новообразования. Данное подразделение имеет прогностическое значение. Первичные хондросаркомы развиваются чаще у лиц в возрасте 40-60 лет и характеризуются более злокачественным течением. Вторичные хондросаркомы развиваются у более молодых пациентов, имеют более длительное течение. Фоновыми процессами для развития вторичной хондросаркомы являются: хондрома, остеохондрома (костно-хрящевой экзостоз), дисхондроплазия, синдром Мафуччи, синдром Олье, хондромиксоидная фиброма. Вторичная хондросаркома на фоне солитарного экзостоза развивается в 1-2% случаев, на фоне множественных — в 5-25% случаев [1]. Наиболее часто хондросаркома поражает длинные трубчатые кости, кости таза, ребра, грудину. Крайне редким является поражение позвонков, костей черепа (табл. 1).



**Рис. 1.** Второй рецидив опухоли грудины с прорастанием кожи грудной стенки

**Fig. 1.** The second recurrence of a tumor of the sternum with invasion of the skin of the chest wall

Гистологически хондросаркомы делятся на три степени злокачественности (I степень — low grade, II-III степень — high grade). Также среди хондросарком, в связи с особенностями клинического течения и подходов в лечении, выделяют дедифференцированную хондросаркому, светлоклеточную хондросаркому, мезенхимальную хондросаркому. Для высокодифференцированных опухолей характерен длительный (4-5 лет) анамнез. Дифференциальная диагностика проводится с хондромой, хондромиксоидной фибромой, хондробластическим вариантом остеосаркомы. Диагностика хондросаркомы грудины, ребер является комплексной, основным методом является рентгеновская компьютерная томография. Данный метод исследования позволяет оценить топик поражения, отношение опухоли к органам грудной клетки, наличие метастатического поражения легких, а также спланировать оперативное вмешательство. Основным методом лечения хондросарком низкой степени злокачественности — хирургический. При опухолях высокой степени злокачественности хирургическое лечение сочетается с химиотерапией. Однако, хондросаркома считается радиорезистентной опухолью с достаточно низкой чувствительностью к цитостатикам. Пятилетняя выживаемость в среднем 45-60%, при хондросаркоме low grade — 90%, high grade — 29%. Рецидивы после оперативного лечения хондросаркомы с поражением грудины или ребер могут достигать 50%. Предикторами развития рецидива являются высокая степень злокачественности опухоли и нерадикальность оперативного вмешательства. Основной причиной смерти больных с хондросаркомой являются метастазы в легкие. По данным клиники Мейо, метастатическое поражение легких развилось у 13,7% больных, причем риск метастазирования в легкие был в 5-6 раз выше у пациентов, которые уже перенесли локальный рецидив заболевания. Как отмечено выше, основной метод лечения хондросаркомы — хирургический [2]. По классификации W.F. Enneking оперативные вмешательства подразделяются на три типа: 1. Внутриочаговые вмешательства — линия резекции проходит через опухоль; 2. Краевая резекция — удаление опухоли в капсуле/псевдокапсуле; 3. Радикальная резекция — удаление опухоли единым блоком в

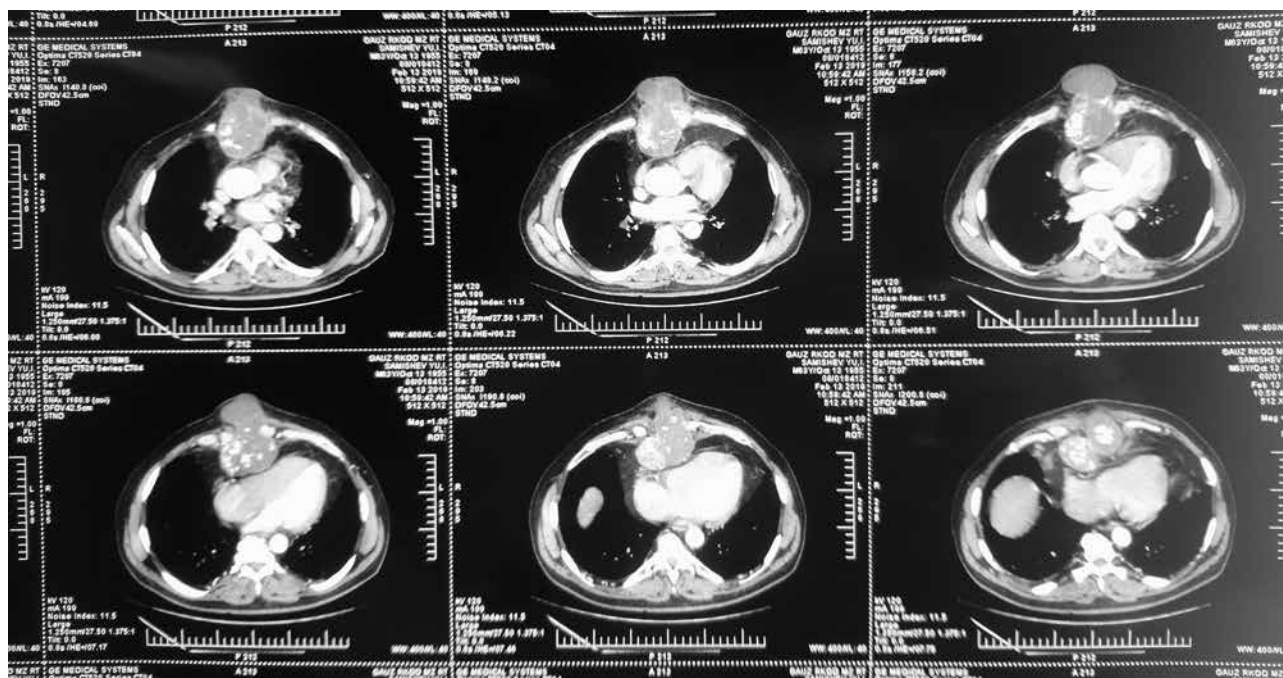


Рис. 2. РКТ ОГК

Fig. 2. X-ray computed tomography of chest organs

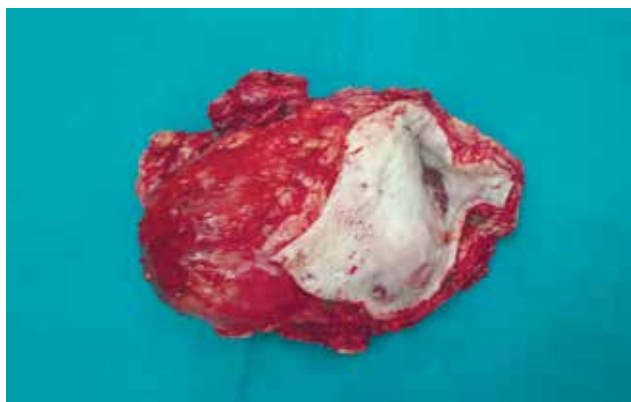
пределах анатомического образования. Хондросаркома с поражением ребер или грудины является анатомически сложной локализацией для оперативного лечения, что связано с близостью жизненно важных органов (сердце, магистральные сосуды, легкие) и послеоперационной дыхательной недостаточностью при отсутствии реконструктивно-пластического этапа с целью восстановления каркасности грудной стенки [3]. Это, в свою очередь, требует от оперирующего онколога обязательной подготовки в области реконструктивно-пластической хирургии, а также возможности анестезиолога обеспечить полноценное вмешательство на грудной стенке. В случае резекции грудины реконструктивный этап требуется при дефекте грудины от 50% ее площади и более, комбинированном дефекте грудины и ребер [4, 5]. При резекции нижней трети грудины реконструкция не требуется. Для реконструктивного этапа могут быть использованы металлические пластины, синтетические эндопротезы, а также композитные материалы (полипропиленовая сетка + костный цемент). Обязательным условием использования жестких имплантов является их обязательное укрытие мышцей [6, 7].

Пациент С., 1955 г.р., ХондроСа тела грудины T1N0M0. G1. Анамнез — с 2009 года. В 2009 году была выполнена краевая резекция опухоли грудины. Далее проводилось динамическое наблюдение. В 2011 г. прогрессирование заболевания: локальный рецидив, по поводу чего пациент получил курс ДЛТ на очаг. В апреле 2012 года



Рис. 3. Разрез кожи, подкожной клетчатки, окаймляющий с отступом рецидивную опухоль  
Fig. 3. Incision of skin, subcutaneous fiber, indented-bordering recurrent tumor





А



Б

**Рис. 4.** Препарат удален  
**Fig. 4.** Drug removed

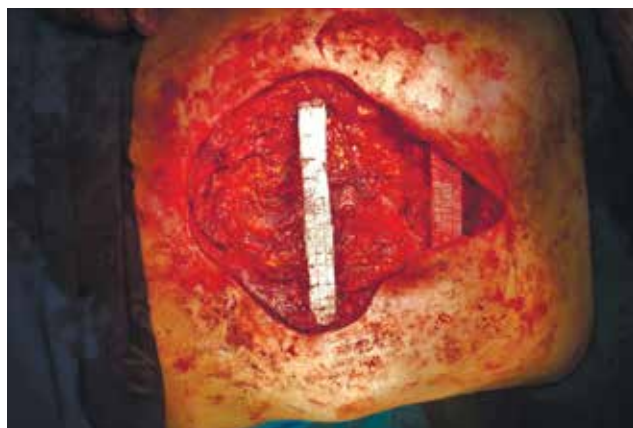
по поводу продолженного роста рецидивной опухоли после ДЛТ выполнена повторная резекция грудины с удалением рецидива, с пластикой аллотрансплантантом (полипропиленовая сетка). В августе 2012 года произведено удаление трансплантата, некрэктомия в связи с развившимся воспалительным процессом в послеоперационной области. В 2018 году выявлен рецидив 2 с прорастанием кожи грудной стенки (рис. 1). В январе 2019 года пациент направлен в отделение маммологии и пластической хирургии РКОД МЗ РТ. Выполнено РКТ ОГК (рис. 2). На томограммах грудная клетка с умеренной деформацией спереди вследствие резекции тела грудины. В проекции мечевидного отростка выявляется многоузловое объемное образование (113x77x130 мм) неоднородной структуры с очагами обызвествлений, с выходом в мягкие ткани

передней грудной стенки. Нижним полюсом образование спаяно с перикардом. Сердце несколько смещено назад образованием грудины. В легких без очаговых и инфильтративных изменений. В нижних долях выявляется пневмофиброз преимущественно в виде тяжей. Выпот в плевральной полости не определяется. Патологических образований в средостении не выявлено. Визуализируется единичный аортопульмональный лимфоузел (d-12 мм). Аксиллярные лимфоузлы слева до 13 мм. Границы сердца не расширены. Данных за диссеминацию опухолевого процесса не выявлено. Учитывая распространенность опухолевого процесса, протяженное поражение покровных тканей, запланировано оперативное лечение с реконструктивно-пластическим этапом, сочетающим восстановление каркасности грудной клетки и реконструкцию мягких тканей. Оперативное вмешательство выполнено в феврале 2019 года.



**Рис. 5.** Проксимальный отдел рукоятки грудины с грудино-ключичными сочленениями сохранены  
**Fig. 5.** The proximal part of the sternum handle with the sternoclavicular joints is preserved

Под комбинированной анестезией в условиях ИВЛ после обработки операционного поля раствором антисептика выполнен разрез кожи, подкожной клетчатки, окаймляющий с отступом рецидивную опухоль (рис. 3). Кожные лоскуты отсепарированы в стороны. Пересечены волокна больших грудных мышц у места прикрепления к передним отделам 1-7 ребер, пересечены волокна прямых мышц живота у мест прикрепления передних отрезков 7 ребер. Далее при помощи реберных кусачек пересечены ребра с 1 по 7 на границе хрящевой и костной части. При мобилизации грудины с рецидивной опухолью отмечено интимное прилегание перикарда, произведена



**Рис. 6.** Восстановление каркасности передней грудной стенки с помощью эндопротеза ребер Codubix RIBS. Сформированы полоски и прикреплены к резецированным ребрам (3 и 6 ребра)

**Fig. 6.** Restoration of the skeleton of the anterior chest wall using the Codubix RIBS endoprosthesis. Strips are formed and attached to the resected ribs (ribs 3 and 6)

краевая резекция перикарда. Также резецирована плевра слева, по поводу чего выполнено дренирование плевральной полости. Препарат удален (рис. 4А, Б). При этом проксимальный отдел рукоятки грудины с грудино-ключичными сочленениями интактны, сохранены (рис. 5). Гемостаз. Каркасность передней грудной стенки восстановлена за счет эндопротеза ребер Codubix RIBS, из которого сформированы полоски и прикреплены к резецированным ребрам (3 и 6 ребра). Всего две полоски (рис. 6). Далее для укрытия эндопротеза принято решение о пластике перемещенным кожно-мышечным торакодоразальным лоскутом. Пациент повернут на левый бок, после обработки операционного поля раствором антисептика произведена разметка, по которой выполнен разрез кожи, подкожной клетчатки, широчайшей мышцы спины с формированием кожно-мышечного лоскута на питающей ножке. Данный лоскут проведен через сформированный в подкожной клетчатке туннель на переднюю грудную стенку к области дефекта грудины (рис. 7). Дренирование и ушивание донорской зоны. Пациент возвращен в исходное положение на спину. После повторной обработки операционного поля, перемещенный торакодорзальный лоскут подшит отдельными узловыми швами по



**Рис. 7.** Пластика перемещенным кожно-мышечным торакодоразальным лоскутом для укрытия эндопротеза

**Fig. 7.** Plastic surgery with a displaced musculocutaneous thoracodorsal flap to cover the endoprosthesis

краям операционного дефекта (рис. 8). Дренирование операционной раны — средостения.

Послеоперационный период прошел без осложнений. Пациент активизирован на 3 сутки после оперативного вмешательства. Дыхательной недостаточности отмечено не было. На 14 сутки пациент выписан в удовлетворительном состоянии на амбулаторное наблюдение (рис. 9). Период наблюдения за пациентом составляет 22 месяца — без признаков локального и системного прогрессирования заболевания.



**Рис. 8.** Дренирование и ушивание донорской зоны

**Fig. 8.** Drainage and suturing of the donor area

### Выводы

Основным методом лечения хондросаркомы с поражением грудины и ребер, включая рецидивные опухоли, является хирургический метод. Частота развития рецидивов после хирургического лечения зависит, в первую очередь, от степени радикальности оперативного вмешательства. Широкая радикальная резекция значительно уменьшает риск рецидивирования. При поражении грудины и ребер широкие резекции грудной стенки, при сохранении радикальности вмешательства, значительно ухудшают функциональный результат за счет нарушения каркасности грудной клетки, что приводит к развитию дыхательной недостаточности. Однако в настоящее время возможности реконструктивно-пластической хирургии позволяют решить данную проблему, сохранив радикальность оперативного вмешательства в полном объеме.

### Литература

1. Алиев М.Д., Соловьев Ю.Н., Харатишвили Т.К., Соколовский В.А., Мусаев Э.Р. Хондросаркома кости. — М.: ИНФРА-М, 2006. — С. 24-30.
2. Нохрин А.В., Чеботарь А.В., Друкин Э.Я., Карасева Н.А. Особенности хирургического лечения местнораспространенных опухолей грудной стенки с поражением грудины. — 2012.
3. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Мамонтова А.С. Торакальная онкохирургия. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1994. — 156 с.
4. Carbognani P, Vagliasindi A., Costa P. et al. Surgical treatment of primary and metastatic sternal tumours // *Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 42, №3. — P. 411.
5. Адамян А.А. Атлас пластических операций на грудной стенке с использованием эндопротезов. — М.: Мир искусства, 1994. — 136 с.
6. Granone P., Margaritoria S., Marra A. et al. Myocutaneous flap in chest wall reconstruction // *Int. Congress of Thorax surg.* — Greece, 1997. — P. 533-540.
7. Жеравин А.А., Гюнтер В.Э., Анисеня И.И., Гарбуков Е.Ю., Жамгарян Г.С., Богоутдинова А.В. Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных. — 2015.



**Рис. 9.** Состояние пациента на 14-е сутки  
**Fig. 9.** The patient's condition on the 14<sup>th</sup> day



© А.З. Альмяшев, В.В. Радовский, Р.А. Ульянкина, А.А. Ивашин, 2021  
УДК 616.414-006.44.03

## ПЕРВИЧНЫЙ СКЛЕРОЗИРУЮЩИЙ АНГИОМАТОЗ СЕЛЕЗЕНКИ. «НОВАЯ ОПУХОЛЬ» ИЛИ «СТАРЫЙ» ЗНАКОМЫЙ? ОПИСАНИЕ РЕДКОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ

А.З. Альмяшев<sup>1</sup>, В.В. Радовский<sup>2</sup>, Р.А. Ульянкина<sup>1</sup>, А.А. Ивашин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», г. Нижний Новгород

## PRIMARY SCLEROSING ANGIOMATOSIS OF THE SPLEEN. «NEW TUMOR» OR «OLD» FAMILIAR? DESCRIPTION OF A RARE CLINICAL OBSERVATION

A.Z. Almyashev<sup>1</sup>, V.V. Radovskiy<sup>2</sup>, R.A. Ulyankina<sup>1</sup>, A.A. Ivashin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ogarev Mordovia State University, Saransk

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Children's Regional Hospital, Nizhny Novgorod

**Ивашин Артем Александрович** — аспирант кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», SPIN-код: 1349-4515

430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 30, тел. +7-951-342-16-10, e-mail: a.iwashin2017@yandex.ru

**Ivashin Artem A.** — Postgraduate student of the Department of Oncology with a course of radiation diagnostics and radiation therapy of the Ogarev Mordovia State University, SPIN-code: 1349-4515

30, Ulyanov Str., Saransk, 430032, Russian Federation, tel. +7-951-342-16-10, e-mail: a.iwashin2017@yandex.ru

**Реферат.** Склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация селезенки: отчет о клиническом случае и обзор литературы.

**Ключевые слова:** склерозирующая ангиоматозная узловая трансформация, селезенка, клинический случай.

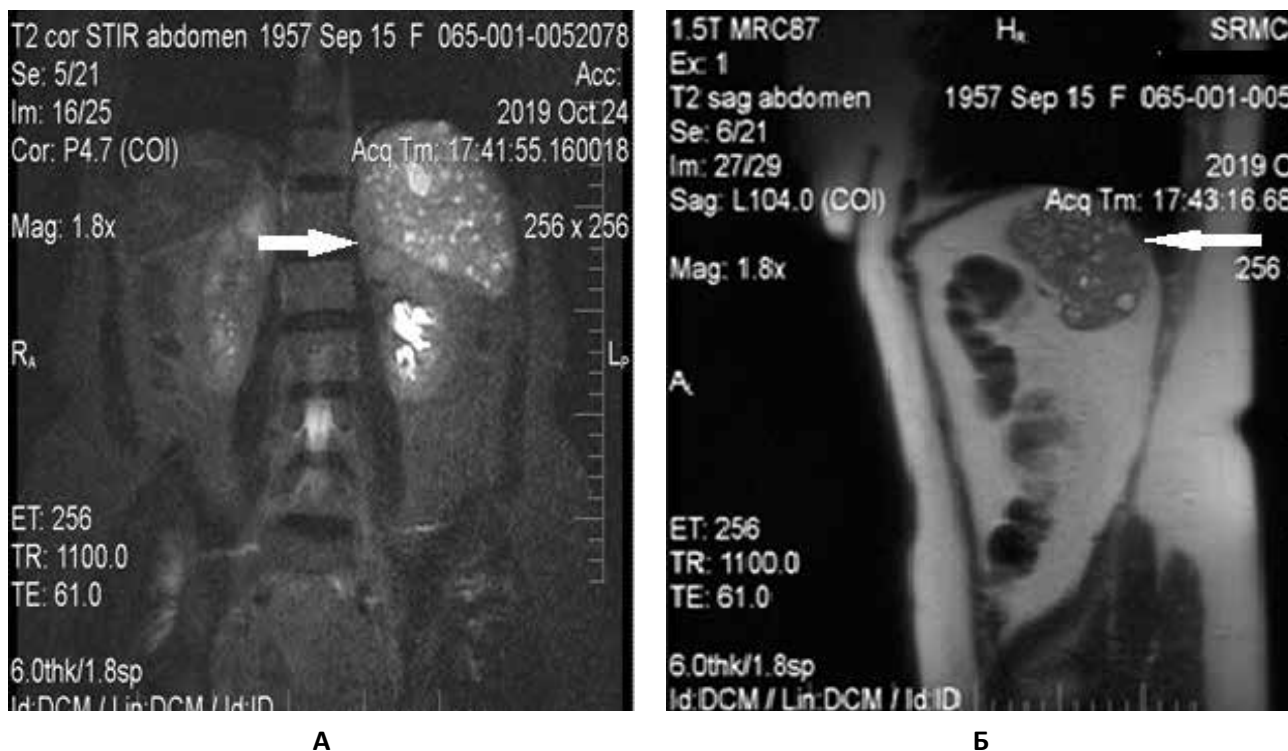
**Abstract.** Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: A case report and literature review.

**Key word:** sclerosing angiomatoid nodular transformation, spleen, case report.

### Введение

Склерозирующая ангиоматозная нодулярная трансформация (САНТ), или «Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT)» — это «новое» крайне редкое специфическое доброкачественное опухолеподобное сосудистое поражение, встречающееся исключительно в селезенке. Первое описание данного заболевания было сделано только в 2004 г. М. Martel с соавт. на основании анализа 25 наблюдений [1]. Авторы высказали предположение о том, что данное поражение селезенки — это реактивное неопухоловое заболевание, представляющее собой некую гамартому с необычным фиброзом и воспалением. Возможно, что до этого подобные

формы поражения селезенки были описаны как воспалительные «псевдоопухоли» или многоузловые «гемангиомы», возможно — эпителиоидные гемангиоэндотелиомы [2]. К лету 2016 г. в мировой англоязычной литературе всего было описано не более 133 новых случаев САНТ в 50 исследованиях [3]. Из них 59 — у мужчин, 74 — у женщин. Соотношение ж/м = 1,25:1. Медиана возраста на оба пола — 44 года, большинство пациентов (94/113) было в возрасте между 30 и 60 годами. У более чем 80% пациентов течение заболевания было асимптомным и выявлялось только при проведении инструментального (радиологического) обследования. У симптомных больных в дебюте преобладали: боли и дис-



**Рис. 1.** А) МРТ органов брюшной полости в Т2-взвешенном изображении, корональная проекция. Множественные очаговые гиперинтенсивные узлы в паренхиме селезенки (стрелка); Б) Т2-взвешенное изображение селезенки в сагиттальной плоскости: мультифокальная трансформация органа (стрелка)

**Fig. 1.** А) MRI of abdominal organs in T2-weighted image, coronal projection. Multiple focal hyperintense nodules in the spleen parenchyma (arrow); B) T2-weighted image of the spleen in the sagittal plane: multifocal organ transformation (arrow)

комфорт в животе, анемия, тромбоцитопения, субфебрилитет. Размеры выявленных очагов в селезенке варьировали в широких пределах: от 0,1 до 17 см [3]. Обычно описывают солитарный очаг, но могут быть и множественные фокусы в паренхиме селезенки. К апрелю 2020 г. в литературе было описано уже 230 САИТ [4]. Преобладали женщины (52,1%), средний возраст — 46 лет (от 9 нед. до 85 лет). «Открытые» лапаротомии и спленэктомии были выполнены у 166 больных (72,1 %), лапароскопические спленэктомии — 35 (15,2%), лапароскопические резекции селезенки — 15 (6,5%). Рецидивов заболевания после спленэктомии не описано [4].

#### Материал и методы

Пациентка 1957 г.р. (62 года), жительница г. Саранска, Республика Мордовия. Жалобы при поступлении в ГБУЗ РМ РОД: тяжесть в эпигастрии, постоянное чувство тошноты. Больна с февраля

2019 года, когда начала отмечать чувство тошноты по утрам, отсутствие аппетита. Обратилась к гастроэнтерологу. Было назначена противоязвенная терапия — без эффекта. Самостоятельно обратилась в платную клинику для проведения МРТ. При МРТ от 24.10.2019 г.: «МР-картина множественных очаговых изменений селезенки: гемангиоматоз? саркоидоз?» (рис. 1).

УЗИ органов брюшной полости от 30.09.2019 г.: «УЗ-признаки хронического бескаменного холецистита, хронического панкреатита, хронического 2-х стороннего пиелонефрита, спленомегалии». ЭГДС от 01.10.2019 г.: «Недостаточность кардии. Дуодено-гастральный рефлюкс. Хронический очагово-атрофический гастрит». ЦДС сосудов нижних конечностей от 18.11.2019 г.: «УЗ-признаки расширенных поверхностных вен нижних конечностей». РКТ-исследование брюшной полости от 24.10.2019 г.: «Определяются множественные разнокалиберные очаговые



А



Б

**Рис. 2.** А) Макропрепарат удаленной селезенки: визуально определяются множественные подкапсульные узловые образования, деформирующие наружную поверхность селезенки (стрелка); Б) Макропрепарат на разрезе: неинкапсулированные множественные не четко отграниченные овоидные красно-коричневые очаги в пульпе селезенки, выходящие над поверхностью (стрелки)  
**Fig. 2.** А) Macro-preparation of the removed spleen: visually determined multiple subcapsular nodular formations, deforming the outer surface of the spleen (arrow); В) Macro-specimen in the section: non-encapsulated multiple not clearly delimited ovoid red-brown lesions in the spleen pulp, protruding above the surface (arrows)

образования селезенки, с нечеткими неровными контурами, при контрастном усилении не накапливающие контраст, некоторые со слабым контрастированием по периферии». ФКС от 26.11.2019 г.: «Полип и единичные дивертикулы сигмовидной кишки». Консилиум онкологов №229 от 27.11.2019 г.: Лимфома селезенки? Госпитализация 02.12.2019 г. для оперативного лечения в объеме спленэктомии. Anamnesis vitae: Экстирпация матки с придатками (2007 г.). Хронический холецисто-панкреатит.

*Данные объективного обследования.* Общее состояние удовлетворительное. Сознание: ясное. Кожные покровы: светло-розовой окраски. Видимые слизистые: нормальной окраски. Питание: нормальное. Пастозность, отеки: нет. Лимфоузлы: не увеличены. Система органов дыхания. Дыхание через нос свободное, число дыханий 18 в мин. Аускультативно: дыхание везикулярное. Хрипов нет. Сердечно-сосудистая система. Пульс: частота 80 уд. в мин. удовлетворительного наполнения, ритм правильный. АД — 130/80 мм рт. ст. Тоны: приглушены. St. localis: Язык влажный, не

обложен. Живот не вздут, симметричный, при пальпации мягкий, безболезненный в эпигастриальной области. Опухоль через переднюю брюшную стенку не пальпируется. Симптомы раздражения брюшины отрицательные. Напряжения мышц передней брюшной стенки нет. Кишечная перистальтика аускультативно умеренная. Печень и селезенка не увеличена. Симптом поколачивания по поясничной области отрицательный. Мочеиспускание самостоятельное. Клинический диагноз: лимфома селезенки?

План лечения: оперативное лечение — спленэктомия. Операция 03.12.2019 г. в ГБУЗ РМ РОД — «открытая» спленэктомия без интраоперационных особенностей (рис. 2). Послеоперационный период протекал без осложнений. При световой микроскопии с окраской гематоксилином-эозином в селезеночной ткани были выявлены дилатированные сосуды, окруженные соединительной тканью — ангиомы. При ИГХ-исследовании в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ», г. Казань от 12.01.2020 г.: «в присланном материале фрагменты ткани селезенки с узлами, которые состоят из многочис-

ленных, расширенных сосудов без значительной атипии эндотелия. Тонкие прослойки фиброзной ткани с лимфоидным инфильтратом окружают сосудистые структуры. При ИГХ эндотелиальные клетки экспрессируют сосудистые маркеры CD34 и CD31, а экспрессия CD68 в них не обнаружена. Пролиферативный индекс Ki 67 низкий (3-4%). Заключение: Склерозирующая ангиоматозная (ангиоматоидная) узловатая трансформация селезенки (Sclerosing Angiomatoid Nodular Transformation (SANT)).

### Заключение

Доброкачественные очаговые изменения селезенки являются казуистикой. Ошибки диагностики САИТ во многом связаны с недостаточным знанием как практическими врачами, так диагностами особенностей обследования подобных больных. В работах, основанных на единичных наблюдениях, нет четкого описания признаков, характерных для САИТ селезенки, которые являются современными лучевыми методами исследования. Факторы риска, этиология данного редкого заболевания селезенки не известны, малигнизация не описаны. Только проведение тщательного иммуногистохимического послеоперационного исследования позволяет установить правильный диагноз САИТ. Обычно ангиоматозные фокусы состоят из капилляров, синусоидов и мелких вен, которые дают позитивную реакцию на CD8, CD34 и CD31 «+». Ядерная атипия, митозы и некрозы отсутствуют [5-10].

### Выводы

Мы привели свой первый случай диагностики САИТ селезенки в региональном онкологическом диспансере. Крайняя редкость данной опухолеподобной трансформации селезенки требует дальнейшего накопления опыта для выработки оптимальной тактики для диагностики и лечения.

### Литература

1. Martel M., Cheuk W., Lombardi L. et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT): Report

- of 25 cases of a distinctive benign splenic lesion // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2004. — 28. — P. 1268-1279.
2. Falk G.A., Nooli N.P., Morris-Stiff G. et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of the spleen: Case report and review of the literature // *Int. J. Surg. Case Rep.* — 2012. — 3. — P. 492-500.
3. Tian-Bao Wang, Bao-Guang Hu, Da-Wei Liu et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: A case report and literature review // *Oncol Lett.* — 2016 Aug. — 12 (2). — P. 928-932.
4. Mehmet Aziret, Fahri Yilmaz, Yasin Kalpakçı et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation presenting with thrombocytopenia after laparoscopic splenectomy — case report and systematic review of 230 patients // *Ann Med. Surg. (Lond.)*. — 2020 Oct 29. — 60. — P. 201-210.
5. Thipphavong S., Duigenan S., Schindera S.T. et al. Nonneoplastic, benign, and malignant splenic diseases: Cross-sectional imaging findings and rare disease entities // *AJR Am. J. Roentgenol.* — 2014. — 203. — P. 315-322.
6. Önder S., Kosemehmetoglu K., Himmetoglu Ç. et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of spleen: A case report describing cytology, histology, immunoprofile and differential diagnosis // *Cytopathology.* — 2012. — 23. — P. 129-132.
7. Diebold J., Le Tourneau A., Marmey B. et al. Is sclerosing angiomatoid nodular transformation (SANT) of the splenic red pulp identical to inflammatory pseudotumour? Report of 16 cases // *Histopathology.* — 2008. — 53. — P. 299-310.
8. Pradhan D., Mohanty S.K. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2013. — 137. — P. 1309-1312.
9. Raman S.P., Singhi A., Horton K.M. et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen (SANT): Multimodality imaging appearance of five cases with radiology-pathology correlation // *Abdom Imaging.* — 2013. — 38. — P. 827-834.
10. Thacker C., Korn R., Millstine J. et al. Sclerosing angiomatoid nodular transformation of the spleen: CT, MR, PET, and 99(m)Tc-sulfur colloid SPECT CT findings with gross and histopathological correlation // *Abdom Imaging.* — 2010. — 35. — P. 683-689.

© А.И. Хасанова, З.Ф. Гильфанова, З.А. Афанасьева, А.И. Билялов, С.В. Зинченко, 2021  
УДК 616.441-006.6-08

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ВАНДЕТАНИБОМ ПАЦИЕНТА С ДИССЕМИНИРОВАННЫМ МЕДУЛЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.И. Хасанова<sup>1,2</sup>, З.Ф. Гильфанова<sup>1</sup>, З.А. Афанасьева<sup>3</sup>, А.И. Билялов<sup>2</sup>, С.В. Зинченко<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

## CLINICAL CASE OF TREATMENT PATIENT WITH DISSEMINATED MEDULLARY THYROID CANCER BY VANDETANIB

A.I. Khasanova<sup>1,2</sup>, Z.F. Gilfanova<sup>1</sup>, Z.A. Afanasyeva<sup>3</sup>, A.I. Bilyalov<sup>2</sup>, S.V. Zinchenko<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Tatarstan Cancer Center, Kazan

<sup>2</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

**Билялов Айрат Ильдарович** — младший научный сотрудник ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, SPIN-код: 6474-9570

420012, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74, тел. (843) 525-73-82, e-mail BilyalovAir@yandex.ru

**Bilyalov Ayrat I.** — Junior Researcher of Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology 74 Karl Marks Str., Kazan, 420012, Russian Federation, (843) 525-73-82, e-mail BilyalovAir@yandex.ru

### Реферат

**Целью** данной статьи является представление клинического случая длительного применения препарата Вандетаниба, ингибитора протеинкиназы, у пациента с диссеминированным медуллярным раком щитовидной железы.

**Материал и методы.** Пациентка М., 48 лет, наблюдается в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан» с декабря 2012 г. с диагнозом С.73 — медуллярный рак правой доли щитовидной железы.

В декабре 2012 г. была проведена гемитиреоидэктомия справа с резекцией перешейка щитовидной железы. Патогистологическое заключение: Медуллярный рак щитовидной железы, инвазия опухоли в капсулу не определяется, pT2N0M0, стадия 2 (TNM 2009 г.).

В мае 2014 г. выставлен диагноз С83.3 — диффузная крупно-В-клеточная лимфома (CD30+). Была проведена терапия (6 курсов) по схеме R-CHOP-Мабтера.

В ноябре 2017 г. по данным РКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости множественные метастазы в печени. Была назначена терапия ингибиторами протеинкиназы

**Результаты.** Стабилизация метастатического процесса у данной пациентки составляет 36 месяцев. Было проведено 30 курсов таргетной терапии. Переносимость препарата остается удовлетворительной, нежелательные явления отсутствуют.

**Ключевые слова:** медуллярный рак щитовидной железы, Вандетаниб, метастазы рака щитовидной железы.

### Abstract

**The Aim** of this article is to present a clinical case of long-term use of the drug Vandetanib, a protein kinase inhibitor, in a patient with disseminated medullary thyroid cancer.

**Material and methods.** Patient M., 48 years old, has been observed in the Tatarstan Cancer Center since December 2012 with a diagnosis of C.73 — medullary cancer of the right thyroid lobe.

In December 2012, a right hemithyroidectomy was performed with resection of the isthmus of the thyroid gland. Pathohistological conclusion: Medullary thyroid cancer, tumor invasion into the capsule is not determined, pT2N0M0, stage 2 (TNM 2009).

In May 2014, C83.3 — diffuse large-B-cell lymphoma (CD30+) was diagnosed. Therapy was performed (6 courses) according to the R-CHOP-Mabter scheme.

In November 2017, according to the RCT of the chest and abdominal organs, multiple liver metastases occurred. Was assigned to therapy with inhibitors of protein kinases

**Results.** Stabilization of the metastatic process in this patient is 36 months. 30 courses of targeted therapy were conducted. The tolerability of the drug remains satisfactory, there are no adverse events.

**Key words:** thyroid medullar cancer, Vandetanib, thyroid cancer metastases.

В Российской Федерации рак щитовидной железы составляет 4,5% всех новых злокачественных новообразований. В 2019 г в стране было выявлено 13820 новых случаев данной патологии, в Республике Татарстан — 330 новых случаев [1]. Медуллярный рак составляет примерно 5-8% всех случаев рака щитовидной железы [2]. Большинство случаев медуллярного рака являются спорадическими, но в 25% случаев возникновение опухоли может быть результат аутосомно-доминантного наследования признака, причиной возникновения которого является результат мутации зародышевой линии в протоонкогене (тирозин-протеинкиназом рецепторе) гена RET [3, 4].

При подтверждении диагноза наиболее распространенным методом лечения данной патологии является оперативное вмешательство, включающее тиреоидэктомию и шейную лимфодиссекцию, с учетом распространенности метастатических очагов на группы шейных лимфатических узлов [5].

В случаях отдаленного метастазирования (чаще всего метастазы встречаются в легких, печени и костях) и при диссеминации процесса хирургический метод лечения является малоэффективным [6]. В данном случае пациент нуждается в системной терапии, однако при медуллярном раке традиционная химиотерапия и терапия радиоактивным йодом являются неэффективными методами лечения [7].

В настоящее время (на 2020 г.) по рекомендациям RUSSCO, NCCN, ESMO в качестве лекарственной терапии рекомендован ингибитор тирозинкиназы — Вандетаниб, который «работает» путем блокирования внутренних сигналов каскадов, участвующих в индукции ангиогенеза, в дозировке 300 мг/в сутки в течение 15 курсов [8-10].

Вандетаниб является одним из первых препаратов, прошедших клинические исследования у пациентов, страдающих медуллярным раком щитовидной железы, и одобренным FDA в 2011 году

и ЕМА в 2012 [7]. Основными мишенями вандетаниба являются RET, VEGFR-2 и рецепторы EGFR [6]. Препарат метаболизируется изоферментами системы цитохрома P4503A4 (СУР3А4) и выводится преимущественно через кал и мочу (44% и 25% соответственно) [7].

Приводим собственное клиническое наблюдение успешного лечения Вандетанибом пациентки с диссеминированным медуллярным раком щитовидной железы.

Пациентка М., 48 лет, наблюдается в ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан» с декабря 2012 г. с диагнозом С.73 — медуллярный рак правой доли щитовидной железы.

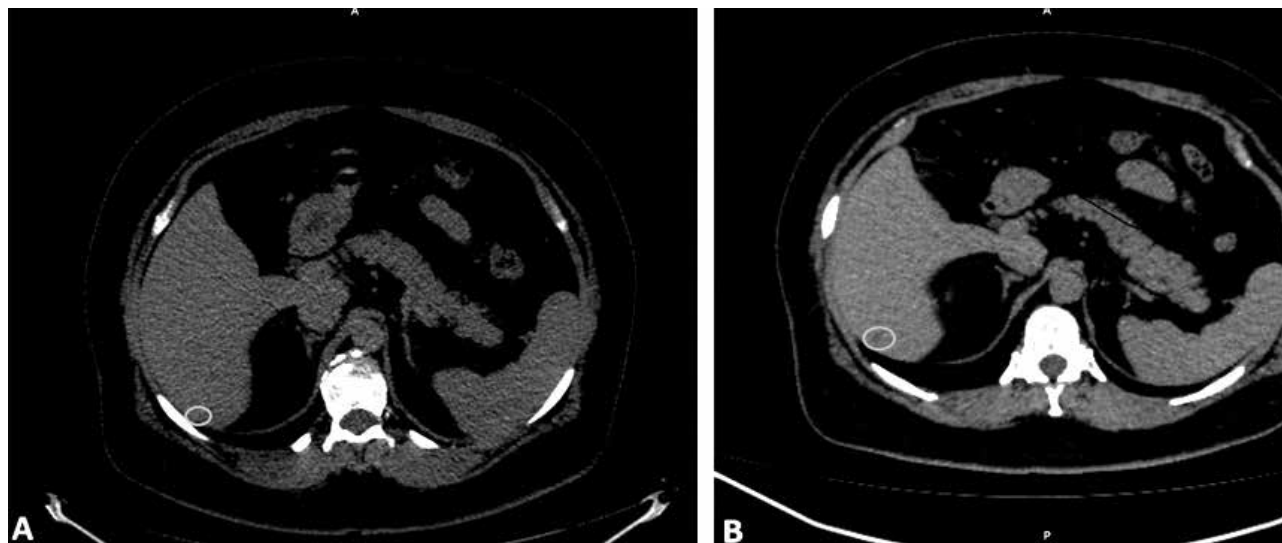
В декабре 2012 г. была проведена гемитиреоидэктомия справа с резекцией перешейка щитовидной железы. Патогистологическое заключение: Медуллярный рак щитовидной железы, инвазия опухоли в капсулу не определяется, pT2N0M0, стадия 2 (TNM 2009 г.).

В апреле 2014 г. по данным ПЭТ/КТ определяются признаки патологического метаболически активного процесса с поражением лимфатических узлов шеи и средостения, проведена их биопсия.

В мае 2014 г. выставлен диагноз С83.3 — диффузная крупно-В-клеточная лимфома (CD30+) на основании гистологии. Была проведена терапия (6 курсов) по схеме R-СНОР-Мабтера, ДЛТ на шейно-надключичные и внутригрудные лимфоузлы РОД 2 Гр, СОД 30 Гр. Наблюдалась положительная динамика.

В ноябре 2017 г. по данным РКТ органов грудной клетки и органов брюшной полости были обнаружены единичные метастазы медуллярного рака щитовидной железы в средостенных лимфатических узлах и множественные — в печени. Метастазы верифицированы цитологически из очага печени. На основании Клинических рекомендацией Ассоциации онкологов России и Практических рекомендаций RUSSCO по лечению рака щитовидной железы врачебным кон-





**Рис. 1.** Снимки КТ органов брюшной полости пациентки М., 48 лет: А — февраль 2019 г., В — сентябрь 2019 г.

**Fig. 1.** CT scans of the abdominal organs of patient M., 48 years old: A — February 2019, B — September 2019

силиумом Республиканского клинического онкологического диспансера было принято решение о проведении таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы — Вандетанибом, в дозе 300 мг/сутки до прогрессирования или непереносимой токсичности.

Оценка динамики на фоне лечения проводилась по критериям Recist 1.1.

В ходе лечения пациентка не предъявляет жалоб, отмечает удовлетворительную переносимость препарата.

#### **Динамика по РКТ**

Февраль 2016 г. На серии КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства — печень не увеличена, нормальной плотности, контуры ровные четкие, структура однородная. ВПЖП не расширены. Данных за увеличение забрюшинных л/узлов не выявлено.

Ноябрь 2017 г. Печень не увеличена, нормальной плотности, контуры ровные четкие, структура неоднородная за счет множественных умеренно гиперваскулярных (единичный с эффектом вымывания) мягкотканых очагов до 15 мм. ВПЖП не расширены. Отмечаются единичные метастазы в средостенные лимфатические узлы, множественные в печень.

Июнь 2019 г. Печень не увеличена, нормальной плотности, контуры ровные четкие, структура неоднородная: по краю С3, подкапсульно определяется гиподенсивный очаг 21x15 мм, с невыраженным накоплением КВ. На границе С7/6 имеется гиповаскулярный очаг 7 мм. ВПЖП не расширены.

Сентябрь 2019 г. Печень не увеличена, нормальной плотности, контуры ровные четкие, структура неоднородная: по краю С3, подкапсульно определяется гиподенсивный очаг 20x16 мм (без динамики), с невыраженным накоплением КВ. В С7/6 имеется гиповаскулярный очаг 7 мм (без динамики). ВПЖП не расширены.

По данным КТ от 17.01.2020 рост очага в печени до 27 мм. Достоверно за период наблюдения определяется единственный очаг, его рост на 17.01.20 — 35% (с 20 до 27 мм), по правилам RECIST для достоверного прогрессирования рост единственного очага должен быть более чем на 50% — стабилизация.

По данным РКТ от 16.04.2020 по критериям RECIST стабилизация заболевания, положительная динамика в виде уменьшения очагов печени 5%.

По Recist 1.1. отмечается стабилизация процесса (рис. 1).

**Таблица.** Динамика уровня кальцитонина крови у пациентки М., 48 лет, на фоне лечения Вандетанибом

**Table.** Dynamics of blood calcitonin level in patient М., 48 years old, during treatment with Vandetanib

Дата	Уровень кальцитонина крови (нг/л)
30.12.2015	2045
28.11.2017	4151
26.02.2019	1612
15.09.2019	856
17.08.2020	851
18.11.2020	761

В динамике наблюдаем снижение уровня кальцитонина крови на фоне лечения Вандетанибом (таблица).

Пациентка продолжает прием препарата. Общее состояние остается удовлетворительным.

#### Вывод

Таким образом, использование ингибиторов протеинкиназ является оптимальной опцией при лечении пациентов с метастатическим статусом, использованием Вандетаниба удалось добиться стабилизации метастатического процесса у данной пациентки на протяжении 36 месяцев. Было проведено 30 курсов таргетной терапии. Переносимость препарата остается удовлетворительной, нежелательные явления отсутствуют.

#### Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадов А.О. Состояние онкологической помощи населению России в

2019 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии», 2020. — С. 239.

2. Somnay Y.R., Schneider D., Mazeh H. Thyroid: Medullary Carcinoma // Atlas of genetics and cytogenetics in oncology and haematology. — 2013. — Vol. 17 (4). — P. 291-296.
3. Raue F., Frank-Raue K. Epidemiology and Clinical Presentation of Medullary Thyroid Carcinoma // Recent Results Cancer Res. — 2015. — Vol. 204. — P. 61-90.
4. Ferreira C.V., Siqueira D.R., Ceolin L., Maia A.L. Advanced medullary thyroid cancer: Pathophysiology and management // Cancer Manag. Res. — 2013. — Vol. 5. — P. 57-66.
5. Quayle F.J., Moley J.F. Medullary thyroid carcinoma: Management of lymph node metastases // Curr Treat Opt Oncol. — 2005. — Vol. 6. — P. 347-354.
6. Maxwell J.E., Sherman S.K., O'Dorisio T.M., Howe J.R. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer // Cancer. — 2014. — Vol. 120 (21). — P. 3287-3301.
7. Milling R.V., Grimm D., Krüger M., et al. Pazopanib, cabozantinib, and vandetanib in the treatment of progressive medullary thyroid cancer with a special focus on the adverse effects on hypertension // Int. J. Mol. Sci. — 2018. — Vol. 19. — P. 3258.
8. Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей головы и шеи. — <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-06.pdf>
9. Clinical Practice Guidelines — Thyroid cancer. <https://www.esmo.org/Guidelines/Endocrine-and-Neuroendocrine-Cancers/Thyroid-cancer>
10. Thyroid carcinoma [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf)



## НЕКРОЛОГ. ДРУЖКОВ БОРИС КОНСТАНТИНОВИЧ

### OBITUARY. DRUZHKOV BORIS K.

28 октября 2020 г. на 85-м году жизни после тяжелой и продолжительной болезни скончался выдающийся онколог и основатель эндоскопии, химиотерапии и современной маммологии в Республике Татарстан Борис Константинович Дружков. С 1968 по 1996 г. трудился на кафедре хирургии и онкологии Казанского ГИДУВа и в Республиканском онкологическом диспансере. Продолжал трудиться «народный доктор» до последних дней своей жизни.

Дружков Борис Константинович, родился 29 ноября 1935 года в селе Костенеево Елабужского района ТАССР, где его отец на тот момент работал главным врачом и хирургом участковой больницы. Мать — Дружкова (Огнева) Евгения Владимировна работала там же операционной сестрой.

В 1952 году закончил среднюю школу и поступил в Казанский государственный медицинский институт на лечебный факультет. После окончания института в 1958 году был направлен работать главным врачом и хирургом в Уса-линскую участковую больницу Мамадышского (Кзыл-Юлдузского) района, где проработал до 1962 года.

С 1962 по 1964 гг. проходил клиническую ординатуру по хирургии и онкологии в Казанском государственном институте для усовершенствования врачей (ГИДУВ). По окончании ординатуры работал главным врачом и хирургом Зеленодольского межрайонного онкологического диспансера. В 1968 году завершил кандидатскую диссертацию на тему «Трансиллюминационное исследование интрамурального кровотока желудка при его деваскуляризации» и был избран по конкурсу ассистентом кафедры хирургии и онкологии ГИДУВа.

В 1972 году по инициативе его руководителя М.З Сигала первым в Республике Татарстан освоил методики эндоскопического исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, после чего являлся одним из первых организаторов службы эндоскопической диагностики в г. Казани.



В 1973 году в Республиканском онкологическом диспансере было создано отделение общей онкологии. Куратором этого отделения был назначен Дружков Б.К., в результате чего постепенно оно превратилось в одно из первых отделений маммологии в СССР. В отделении выполняли не только операции на молочной железе, но и химиотерапию. В те времена, благодаря фундаментальным открытиям в области патогенеза рака, стало ясно, что только хирургическое лечение, даже выполненное в ранней стадии заболевания, далеко не всегда является гарантией излечения онкологических пациентов. Необходимость общего воздействия на организм с лечебной или профилактической целью стала очевидна. Основоположником лекарственного лечения в Республике Татарстан был доцент кафедры хирургии и онкологии ГИДУВа Дружков Борис Константинович. Именно ему принадлежит внедрение в рутинную практику методов комплексного лечения рака молочной железы. В те времена, когда еще не было известно о на-



личии рецепторов стероидных гормонов в опухоли молочной железы, Борис Константинович клинически прогнозировал возможную чувствительность к гормонотерапии и химиотерапии. Овариоэктомия, как метод гормонотерапии рака молочной железы, применялся с 60-х годов. Его рекомендации по гормонотерапии рака молочной железы и мастопатии и сегодня не потеряли своей актуальности. Борис Константинович воспитал не одно поколение онкологов-хирургов, эндоскопистов, химиотерапевтов нашей республики, России и СССР. «Химиотерапевты — это онкологи, которые должны работать в первую очередь головой», — говорил Борис Константинович. Единomyшленником и соратником Бориса Константиновича был Золкин Николай Николаевич, который возглавил в отделении общей онкологии (маммологии) химиотерапевтическую службу. Благодаря его организаторским способностям была определена методология проведения химиотерапии. В это же время было налажено лечение лимфопролиферативных заболеваний. С появлением новых препаратов и схем лечения, менялись сложившиеся стереотипы в диагностике и лечебных стратегиях.

В 1981 году Борис Константинович Дружков был избран доцентом и проработал в этой должности до 1996 года. В 1994 и 1995 годах ездил в Германию, где обучал немецких специалистов своим запатентованным методикам органосохраняющих операций на молочной железе. После чего ему предложили там остаться врачом, но Борис Константинович отказался, так как увидев

то, как организована платная медицина в Европе, решил организовать подобную службу в России. В результате чего в 1996 году был организован внебюджетный «Маммологический центр» на базе Республиканского клинического онкологического диспансера. Затем аналогичный центр был организован на базе 13-й городской больницы г. Казани, но в отличие от первого, здесь он также и организовал хирургическое лечение. Впоследствии проработал в нем руководителем с 1996 по 2009 гг., а с 2010 г. — онкологом-маммологом Госпиталя для ветеранов войн.

Борис Константинович владел эндоскопическим и лучевым методами диагностики онкопатологии, а также хирургическим и химиогормонотерапевтическими методами лечения онкологических больных. Им выполнено более 5000 хирургических операций на органах грудной и брюшной полости, молочной и щитовидной железах, мягких тканях, на коже и опорно-двигательном аппарате по поводу опухолевых новообразований. По результатам работы написаны две монографии, более 100 научных статей и тезисов докладов. Он многократно выступал на региональных, межрегиональных, всероссийских, всесоюзных и международных научных форумах. Борис Константинович — автор более 10 оригинальных хирургических и консервативных методов лечения предраковых заболеваний и рака желудка, молочной железы и мужской половой сферы, пять из которых защищены патентами на изобретения. За изобретение, например, операционного микроскопа, позволившего контролировать кровоснабжение органов пи-



щеварения на микроциркуляторном уровне во время хирургических вмешательств, награжден медалями «Изобретателю СССР», ВДНХ, а также медалью «В память 1000-летия Казани». Он отличник здравоохранения СССР. «Человек талантливый, талантлив во всех областях», — писал немецкий писатель Лион Фейхтвангер. Так было и с Б.К. Дружковым. Им было опубликовано два сборника стихов.

«Народный доктор», как звали его пациенты, продолжал трудиться в Госпитале ветеранов до последних дней своей жизни...

**Сотрудники кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ России**



## **Правила оформления статей для авторов журнала «Поволжский онкологический вестник»**

### **1. Общие положения**

1.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» издается на русском языке с ноября 2009 года и выходит с периодичностью не менее четырех номеров в год.

1.2. В журнале «Поволжский онкологический вестник» публикуются материалы оригинальных работ, клинические наблюдения и обзоры литературы в области научных и практических исследований по клинической и экспериментальной онкологии, освещаются вопросы диагностики и лечения онкологических заболеваний по различным локализациям.

1.3. Журнал «Поволжский онкологический вестник» предназначен для специалистов-онкологов, ученого и преподавательского состава, практикующих врачей, студентов медицинских вузов.

1.4. Журнал «Поволжский онкологический вестник» включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНИТИ, базы метаданных «Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)».

1.5. Электронная версия журнала на русском и английском языках регулярно размещается на сайте [www.oncovestnik.ru](http://www.oncovestnik.ru)

1.6. Требования, предъявляемые редакцией к оформлению рукописей, основаны на требованиях ВАК, требованиях Международного комитета редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); <http://www.icmje.org/recommendations/>), рекомендациях Библиометрической базы научных данных Scopus, отслеживающей Глобальный индекс научного цитирования (издательство Elsevier Inc.), и Правилах представления журналов в Российскую библиометрическую базу научных данных РИНЦ.

1.7. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.8. Рукописи и электронные носители информации авторам не возвращаются.

### **2. Общие требования по предоставлению рукописей**

2.1. Статьи, представляемые в редакцию журнала «Поволжский онкологический вестник» для публикации, должны быть выполнены на современном методическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

2.2. Статьи должны соответствовать требованиям, изложенным в Настоящих правилах.

2.3. Статьи и сопроводительные документы присылаются в редакцию в электронном и печатном виде по электронному адресу: [burma71@mail.ru](mailto:burma71@mail.ru) Бурмистрову М.В., [oncovestnik@mail.ru](mailto:oncovestnik@mail.ru) и почтовому адресу: 420029, Казань, Сибирский тракт, 29. Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, корпус «И», каб. 1-08, тел. +7-917-869-53-07.

2.4. Статьи направляются в редакцию с сопроводительным письмом в виде отдельного документа на официальном бланке учреждения, в котором была проведена работа, подписанном руководителем и заверенном печатью этого учреждения.

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом подтверждаю, что научная статья («НАЗВАНИЕ СТАТЬИ», ФИО авторов) представляется к публикации в журнале «Поволжский онкологический вестник» и содержит результаты научной работы, проведенной на базе нашего учреждения. Данная статья не нарушает ничьих авторских прав и соответствует международным этическим нормам проведения научных исследований. Авторы подтверждают, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания. Авторы гарантируют наличие у них исключительных авторских прав на предмет интеллектуальной собственности. Также удостоверяется, что авторами было выражено согласие с «Правилами оформления научных статей «Поволжский онкологический вестник», установленными редакцией журнала

2.5. Все авторы должны подписать «Лицензионный договор» в 2-х экземплярах, который необходимо загрузить с сайта журнала ([www.oncovestnik.ru](http://www.oncovestnik.ru)).

2.6. Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе придерживается политики о конфликте интересов, рекомендованной ICMJE. В связи с этим авторы статей, направляемых в редакцию, должны предоставить информацию о конфликте интересов/финансировании, заполнив специальную форму раскрытия, которую необходимо скачать с сайта [www.oncovestnik.ru](http://www.oncovestnik.ru).

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;

- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

### **3. Требования к соблюдению этических норм**

3.1. Журнал «Поволжский онкологический вестник» придерживается принятых международным сообществом принципов публикационной этики, отраженных, в частности, в рекомендациях Комитета по этике научных публикаций (Committee on Publication Ethics (COPE)). Журнал «Поволжский онкологический вестник» в своей работе руководствуется Хельсинкской декларацией о соблюдении этических принципов в медицинском сообществе (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>), разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013 год).

3.2. Авторы несут ответственность за сохранение полной анонимности пациентов, участвующих в исследовании. Рекомендуется избегать любой информации, позволяющей читателю идентифицировать пациента по месту проведения исследования, имени, физическим характеристикам, фотографиям или медицинским изображениям.

3.3. Если в учреждении, из которого исходит научная работа, есть Локальный этический комитет, и проводимое с участием людей исследование было им одобрено, то информация об этом должна быть отражена в тексте работы (в разделе «Материал и методы»). Это требование распространяется как на проспективные, так и ретроспективные исследования, которые проводились с непосредственным участием пациентов или путем анализа всей или части их медицинской информации (например, медицинских изображений).

3.4. Если правила локального этического комитета не требуют одобрения того или иного типа проводимых исследований, информация об этом также должна быть отражена в тексте работы.

3.5. Если в учреждении нет этического комитета (или его не существовало на момент начала исследования), то этот факт необходимо отразить в разделе «Материал и методы», подтвердив, что принципы Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

3.6. Если при проведении исследования использовались лекарственные препараты или медицинские изделия по назначению, не принятому в качестве стандартной практики, необходимо в тексте указать, что пациент(ы) был(и) об этом информирован(ны) и от него(них) было получено Добровольное письменное информированное согласие (если это возможно).

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо

указать, что в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

### **4. Требования к оформлению рукописей**

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата А4:

- шрифт основного текста «Times New Roman» в редакторе Word в формате \*.doc. (docx.)
- размер шрифта основного текста 14 пунктов;
- межстрочный интервал – 1,5;
- поля сверху, снизу и справа – 20 мм, слева – 30 мм,
- выравнивание по ширине;
- абзац начинается с отступом первой строки;
- без переносов;
- конец абзаца вводится клавишей «Enter»;
- запрещается любое использование автоматической нумерации в тексте и при оформлении списка литературы.

4.2. Статьи принимаются в 2-х печатных экземплярах, а также в виде идентичного электронного файла, записанного на любой электронный носитель.

4.3. Статья подается одним файлом. Наименование файлу присваивается согласно фамилии первого автора и названию статьи (сокращенному), например: «Иванов\_Анестезия у пожилых».

4.4. Все страницы должны быть пронумерованы вручную, автонумерация запрещена.

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6x9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

4.6. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов\_график\_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуется следующим образом: фамилия первого автора\_краткое описание, например: «Петров\_сопроводит. письмо».

4.8. При первом упоминании терминов, неоднократно используемых в статье (не в заголовке статьи и не в реферате, кроме тех, которые обычно употребляются в сокращении: ДНК, мРНК, рРНК, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

- Введение;

- Материал и методы;
- Результаты;
- Обсуждение;
- Заключение.

4.10. Обзорная статья должна содержать анализ литературы по актуальной теме, критически осмысленный автором, основанный на изучении современных литературных данных, опубликованных преимущественно за последние 5 лет.

4.11. Клиническое наблюдение должно быть интересным с научной и/или практической точки зрения, хорошо иллюстрированным и содержать обсуждение вопроса с использованием современных литературных данных.

4.12. Объем оригинальных статей и клинических наблюдений, включая текст статьи, список литературы, иллюстрации и таблицы, не должен превышать 30 страниц рукописи, поданной согласно требованиям п. 4.1 настоящих правил, что соответствует 11 журнальным страницам в сверстанном виде, количество ссылок на источники – не более 35–40. Объем обзорных статей не должен превышать 40 страниц рукописи, количество ссылок на источники – не более 60.

4.13. Библиографические ссылки в тексте на работы других авторов обозначаются порядковой арабской цифрой в квадратных скобках (например: [10]) и в списке литературы представляются строго по порядку упоминания в тексте. Ссылка на несколько источников при повторном цитировании оформляется перечислением в порядке возрастания номеров через запятую (например: [2, 8, 11]).

4.14. Все величины, приведенные в статье, должны быть выражены в единицах СИ.

## 5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;
- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);
- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);
- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;
- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;
- перечень сокращений на русском языке.

5.2. Титульная страница на русском и английском языках должна включать:

- копирайт ©, индекс УДК (см. сайты [www.udc.biblio.uspu.ru](http://www.udc.biblio.uspu.ru), [www.kod-udk.narod.ru](http://www.kod-udk.narod.ru), [www.gyrnal.ru](http://www.gyrnal.ru)),
- название статьи;

- фамилии и инициалы всех авторов;
- полное название подразделения(ий) (кафедра, отдел, отделение и т.д.), название учреждения(ий), из которого(ых) вышла работа с указанием точного почтового адреса организации(ий);

– сведения обо всех авторах: полностью фамилия, имя, отчество, ученая степень, звание каждого автора с указанием мест их работы, а также SPIN-код(ы) автора(ов) в РИНЦ;

– информация для корреспонденции: полностью фамилия, имя, отчество автора, с которым будет вестись переписка, с указанием точного почтового адреса (с почтовым индексом), городского и мобильного телефонов, факса, e-mail;

– подписи всех авторов.

5.3. Реферат на русском и английском языках (abstract):

Реферат (abstract) оригинальной статьи, клинического наблюдения, систематического обзора и мета-анализа должен состоять из 200–250 слов и представлять собой краткое описание работы, в котором разъясняется цель ее написания, излагается содержание, раскрываются наиболее существенные аспекты и делается заключение. Реферат (abstract) должен быть четко структурирован и содержать следующие под-разделы:

- Цель (Aim);
- Материал и методы (Material and methods);
- Результаты (Results);
- Заключение (Conclusion).

В результатах (results) отражают полученные данные, обладающие статистической значимостью. Заключение должно вытекать непосредственно из полученных результатов.

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что реферат (abstract) точно отражает содержание статьи. Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

Реферат обзорной статьи составляется без подразделов и должен состоять не более чем из 100 слов.

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено. При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно

обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translationservices/> (ресурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу [www.amwa.org](http://www.amwa.org) (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу [www.councilscienceeditors.org](http://www.councilscienceeditors.org) (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу [www.sspnet.org](http://www.sspnet.org) (Services Directory, далее Copy Editing).

5.4. Ключевые слова на русском и английском языках (key words) (5-10 слов) должны быть обязательно приведены в конце реферата на русском языке, в конце абстракта на английском языке. Ключевые слова представляют собой слова или устойчивые словосочетания, которые помогают поисковым системам определять тематику печатной работы. Перечень ключевых слов должен в наибольшей мере отражать основное содержание статьи и обеспечивать возможность максимально эффективного информационного поиска:

Ключевые слова приводятся в именительном падеже и печатаются прописными буквами в строку через запятые.

5.5. Разделы оригинальных статей, клинических наблюдений, систематических обзоров и мета-анализов данных:

**Введение.** Представляет собой краткое (примерно одна страница) изложение современного состояния существующей проблемы и ее значимость, из которых вытекает актуальность и целесообразность проведенного авторами исследования. В разделе приводятся только ссылки на опубликованные ранее работы и не допускается включение результатов или выводов текущего исследования. Раздел должен заканчиваться кратким указанием целей научной работы.

**Материал и методы.** В разделе должно быть приведено четкое описание того, как проводилось данное исследование и почему оно приводилось именно таким образом.

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспроизвести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст пациентов и т.д.), применявшиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применявшихся методах статистической обработки данных, с указанием названия программного пакета и его версии.

**Результаты.** В логической последовательности излагаются полученные в работе научные результаты, которые отражаются в виде текста, таблиц, графиков и рисунков. Данные, приведенные в тексте, не должны повторяться в таблицах и графиках. Если числовые результаты отражаются в качестве производных (например, процентах), также необходимо указывать и абсолютные цифры, из которых были рассчитаны эти производные. При сравнении между собой групп данных во всех случаях, когда это возможно, необходимо указывать статистическую значимость полученных между ними различий.

В этом разделе излагаются только факты, не допускается субъективная интерпретация полученных автором(и) данных. В больших исследованиях возможно использование подзаголовков и подразделов.

**Обсуждение.** Раздел рекомендуется начинать с короткого итогового перечисления основных полученных результатов. Далее желательно привести возможное, с точки зрения автора(ов), объяснение этих результатов. При этом допускается высказывать субъективную точку зрения автора(ов) и интерпретировать полученные данные. Далее целесообразно сравнить полученные в текущем исследовании результаты с результатами научных работ, опубликованных ранее. Необходимо подчеркнуть новизну полученных в работе результатов, а также их возможное влияние на проведение дальнейших исследований и клиническую практику. Целесообразно отдельным пунктом обсудить недостатки и ограничения проведенного авторами исследования. При необходимости приводятся рекомендации.

**Заключение.** В заключении рассматриваются наиболее важные аспекты выполненной работы, из которых делаются выводы. При этом необходимо связать полученные в работе выводы с поставленными в начале исследования целями. Недопустимо при формулировании выводов опираться на данные, которые не были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования в тексте.

Пристатейный список литературы для РИНЦ оформляется в соответствии с требованиями ВАК и Правилами представления журналов в РИНЦ в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5-2008:



1. Для русскоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

2. Для англоязычных статей: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений // Название журнала. – Год. – Vol. 1, № 1. – P. 85–94.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Для отечественных журналов недопустимо сокращать название самого журнала и название опубликованной в нем статьи.

Пример ссылки на русскоязычную статью: Иванов И.И., Петров П.П., Сидоров С.С. Важнейшие события в онкологии в 2000 году // Практическая онкология. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 85–94.

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

1. Монография: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название. – Город: Издательство. – Год. – Общее количество страниц (234 с.).

2. Глава из книги: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название главы // Название книги / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

3. Статья из сборника: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи // Название сборника / под ред. А.Б. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

4. Тезисы конференции: Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название тезисов // Название сборника: материалы юбилейной конф., посвящ. 35-летию НИИ, 20 мая 2012 г. / под ред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореферат дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 24 с.

6. Диссертация: Фамилия И.О. Название: дисс. ... канд. (докт.) мед. наук. – Город. – Год. – 100 с.

7. Патент: Пат. 4050234 РФ. Название / Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Опубл. 10.09.2012. Бюлл. изобр. № 4.

8. Электронный ресурс: Официальный сайт ЮНЕСКО (URL:<http://www.unesco.org> 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на англоязычную статью: Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission // J. Clin. Oncol. –2015. – Vol. 33, № 31. – P. 3675–3676.

5.7. Список литературы для англоязычной научной базы данных Scopus (References)

В списке литературы ссылки на статьи располагаются не по алфавиту фамилий авторов, а в порядке их цитирования и должны полностью соответствовать порядку размещения ссылок в списке литературы для научной базы данных РИНЦ.

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

Пристатейный список литературы для базы данных Scopus оформляется в соответствии с требованиями Международного комитета редакторов медицинских журналов в формате Vancouver в версии AMA (<http://www.amamanualofstyle.com>): Фамилия И.О. (перечисляются все авторы через запятую) Название статьи без сокращений. Название журнала. Год Месяц Дата; Том (Номер журнала):Страницы (например: 2000 Nov 10;1(1):85-94).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine. Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название. Во всех случаях, когда у цитируемого материала есть цифровой идентификатор (Digital Object Identifier – DOI), его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки. Проверить наличие DOI статьи можно на сайтах <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> и <https://www.citethisforme.com>. Кроме определения DOI эти сайты автоматически генерируют правильно оформленное библиографическое описание статьи на английском языке в формате Vancouver в версии AMA. Если у статьи имеется PMID (PubMed Identifier), его также желательно включать в библиографическое описание ссылки после указания DOI.

Пример ссылки на англоязычную статью: Przepiorka D., Deisseroth A., Farrell A.T. Acute myeloid leukemia response measures other than complete remission. J. Clin. Oncol. 2015 Nov 11;33(31):3675-6. doi: 10.1200/JCO.2015.62.0864. PMID: 26282653.

Если статья написана на латинице, но не на английском языке, (на немецком, финском, датском, итальянском и т.д.), она должна быть процитирована в оригинальном виде.

Русскоязычные источники в библиографическом описании всегда приводятся в квадратных скобках ([...]). В конце библиографического описания в круглые скобки помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). Если у цитируемого материала есть цифровой идентификатор DOI, его необходимо указывать в самом конце библиографической ссылки (за квадратной скобкой).

Если цитируемая русскоязычная статья имеет абстракт на английском языке (abstract), то фамилии и инициалы всех авторов на латинице и название статьи на английском языке следует приводить так, как они даны в абстракте. Проще всего можно проверить наличие официального перевода названия статьи на английский язык на сайте Научной электронной библиотеки (<http://elibrary.ru/>). Если отечественный



журнал имеет оригинальную англоязычную версию своего названия, то в библиографическом описании необходимо указывать именно ее. При этом если отечественный журнал индексируется в MedLine, то название журнала следует приводить в соответствие с каталогом названий базы данных MedLine.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название и индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russ J. Pract. Oncol. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-307.

Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, имеющем английское название, но не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Russian Journal of Practical Oncology. 2001;1(1):85-94. (In Russ)] doi:10.14941/probl901058497-107.

Если англоязычной версии названия журнала нет, необходимо произвести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

Пример ссылки на русскоязычную статью с англоязычным абстрактом в журнале, не имеющем английского названия и не индексируемом в MedLine: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. The most important events in oncology in 2000. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

Если статья написана только на русском языке (не имеет абстракта на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилового оформления русскоязычного источника. Далее следует транслитерированное название русскоязычного журнала в стандарте BSI, после чего – выходные данные в формате Vancouver в версии AMA. В самом конце библиографического описания в круглые скобки также помещают указание на исходный язык публикации (in Russ). В конце библиографического описания (за квадратной скобкой) помещают DOI статьи, если таковой имеется.

Пример ссылки на русскоязычную статью без англоязычного абстракта: [Ivanov I.I., Petrov P.P., Sidorov S.S. Vazhnejšie sobytija v onkologii v 2000 godu. Prakticheskaja onkologija. 2001;1(1):85-94. (In Russ)].

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются. Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в пристатейном списке литературы. Без правильно оформленного «Списка литературы» и «References» статьи в печать не принимаются.

#### 5.8. Иллюстрации и таблицы

Рисунки и фотографии должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разреше-

нием не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате \*.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики предоставляются отдельными файлами в программе Excel. В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения, приводятся пояснения по каждой кривой. Не допускается представление одних и тех же материалов в табличной и графической формах.

5.9. Благодарности (при необходимости).

### **6. Порядок рецензирования и редактирования статей**

6.1 В редакцию высылаются один тщательно вычитанный и подписанный автором (соавторами) экземпляр статьи, справка об авторе/ах, аннотация на русском и английском языках, ключевые слова на русском и английском языках и электронный вариант всех документов на диске.

6.2 Статья принимается к рассмотрению только при условии, что она соответствует требованиям к авторским оригиналам статей «Поволжского онкологического вестника», размещенным на сайте журнала [www.oncovestnik.ru](http://www.oncovestnik.ru) и в каждом номере журнала. Рукописи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

6.3 Статья регистрируется ответственным секретарем в электронную базу данных регистрации статей с указанием даты поступления, названия, Ф.И.О. автора/ов, места работы автора/ов. Статье присваивается индивидуальный регистрационный номер.

6.4 Главный редактор или заместитель главного редактора по рецензионной работе направляет статью на рецензирование члену редакционной коллегии — признанному специалисту, имеющему близкую к теме статьи научную специализацию. При отсутствии члена редколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентом (см. п. 12).

6.5 Рецензент должен рассмотреть направленную статью в течение 1 месяца с момента получения и направить заместителю главного редактора по рецензионной работе или в редакцию (по e-mail, почте) мотивированный отказ от рецензирования или готовую рецензию.

6.6 Рецензирование проводится конфиденциально в форме экспертной анкеты, утвержденной редакционной коллегией. Рецензент может рекомендовать статью к опубликованию; рекомендовать к опубли-

кованию после доработки с учетом замечаний; не рекомендовать статью к опубликованию. Если рецензент рекомендует статью к опубликованию после доработки с учетом замечаний, то в рецензии подробно и обосновано должны быть указаны причины такого решения. Если статья не рекомендуется рецензентом к опубликованию в журнале, то автору выдается письменный и мотивированный отказ редакции.

6.7. Наличие существенной доли критических замечаний рецензента при общей положительной рекомендации позволяет отнести материал к разряду полемичных и печатать его в порядке научной дискуссии.

6.8. Рецензенты уведомляются о том, что присланные им рукописи являются частной собственностью авторов и относятся к сведениям, не подлежащим разглашению. Рецензентам не разрешается делать копии статей для своих нужд.

6.9. После получения рецензий на очередном заседании редакционной коллегии рассматривается вопрос о поступивших статьях и принимается окончательное решение об опубликовании или отказе в опубликовании статей. На основе принятого решения автору/ам направляется письмо (по e-mail, почте) от имени ответственного секретаря редакции. В письме дается общая оценка статьи, если статья может быть опубликована после доработки /с учетом замечаний – даются рекомендации по доработке /снятию замечаний, если статья не принимается к опубликованию – указываются причины такого решения.

6.10. Автору рецензируемой работы предоставляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецензента. Оригиналы рецензий хранятся в редакции журнала в течение

5 (пяти) лет и предоставляются по запросам экспертных советов ВАК.

6.11. Статья, направленная автором в редакцию после устранения замечаний, рассматривается в общем порядке (п.п. 4-6, 9). В регистрационном журнале делается отметка о дате поступления новой редакции статьи. Статья, требующая доработки после рецензирования снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 6 месяцев.

6.12. Привлечение внешних рецензентов возможно в том случае, когда отсутствует член редколлегии — признанный специалист, имеющий близкую к теме статьи научную специализацию; член редакционной коллегии отказывается подготовить рецензию; редакционная коллегия не соглашается с высказанным мнением в рецензии члена редколлегии; поступает статья от члена редакционной коллегии. На очередном заседании редакционной коллегии принимается решение об обращении с просьбой о рецензировании к ученому (доктор медицинских наук, профессор), имеющему научные работы по проблематике, заявленной в статье. От имени редакционной коллегии такому ученому направляется письмо с просьбой о рецензировании. К письму прилагаются статья, краткая информация об авторе, рекомендуемая форма рецензии.

6.13. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст статьи, не искажающих её смысла (литературная и технологическая правка). Окончательный текст согласовывается с автором при ознакомлении с корректурой.

6.14. Авторский гонорар не выплачивается.

6.15. Рукописи и диски авторам не возвращаются.

**Материалы просим направлять в редакцию журнала по адресу и дублировать по электронной почте:**

**420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29**

**Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ,  
корпус «И», каб. 1-08**

**Редакция журнала «Поволжский онкологический вестник»**

**Бурмистрову Михаилу Владимировичу**

**Тел. +7-917-869-53-07**

**e-mail: burma71@mail.ru Бурмистрову М.В., oncovestnik@mail.ru**

#### **Уважаемые коллеги!**

В связи с уточнением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

## «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА» –

рецензируемый специализированный научно-практический журнал для широкого круга врачей и научных работников. Журнал выпускается с 2003 года. С октября 2010 г. издание входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов диссертационных работ. Основная задача редакции журнала – публикация обзоров литературы и лекций на актуальные проблемы медицинской науки и практики, а также оригинальных статей по материалам научных исследований, и тем самым максимальное содействие росту профессионального уровня практикующих врачей. Авторами статей являются ведущие ученые, молодые специалисты и практикующие врачи учреждений здравоохранения РФ и ближнего зарубежья.



Тираж – 3 000 экземпляров  
[www.pmarhive.ru](http://www.pmarhive.ru)



**Партнерские отношения с другими редакциями специализированных медицинских изданий**

Медицинский издательский дом «Практика»  
 420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
 корп. Д, офис 219, а/я 142  
 тел. (843) 267-60-96  
 e-mail: [dir@mfvrt.ru](mailto:dir@mfvrt.ru)  
[www.mfvrt.ru](http://www.mfvrt.ru)