

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: 10.32000/2078-1466-2022-1

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.

Решением Президиума ВАК журнал
«Поволжский онкологический вестник»
с 13.10.2021 включен в новую редакцию Перечня российских
рецензируемых научных журналов, в которых должны быть
опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.
Порядковый номер журнала в Перечне – 1784

Journal is registered by the Federal Service
for Supervision in the Sphere of Telecom,
Information Technologies and Mass
Communications, registration certificate
PI №FС77-78212, March 27, 2020

By the decision of the Presidium of the Higher Attestation
Commission, the journal «Oncology bulletin of the Volga Region»
from 10.13.2021 is included in the new edition of the List of Russian
peer-reviewed scientific journals in which the main scientific
results of dissertations for the degree of doctor and candidate
of sciences should be published.

The serial number of the journal in the List is 1784

УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический
онкологический диспансер Министерства здравоохранения
Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.onco.tru
«Ассоциация онкологических учреждений
Приволжского федерального округа»
e-mail: oncopfo@mail.ru

FOUNDERS

Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.onco.tru
«Association of cancer institutions
of the Volga Federal district»
e-mail: oncopfo@mail.ru

АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29

FOUNDER OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation

АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

EDITORIAL OFFICE

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029
Republican Clinical Oncology Dispensary
of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic
named after professor M.Z. Sigal
Tel. (843) 525-73-97
e-mail: oncovestnik@mail.ru

ИЗДАТЕЛЬ:

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

PUBLISHER:

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

PUBLISHER OFFICE

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

Отпечатано в типографии: «Orange Key»,
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д.14
Подписано в печать: 10.07.2022
Дата выхода: 17.07.2022
Свободная цена
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation
Passed for printing: 10 July 2022
Date of issue: 17 July 2022
Free price
Number of copies: 2000

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, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Казань, Россия)

Каганов Олег Игоревич — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», okaganov@yandex.ru; ORCID ID: 0000-0002-4569-1031 (Самара, Россия)

Лариюков Андрей Викторович — заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры лучевой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-4021-7648 (Казань, Россия)

Карпенко Луиза Гайнутдиновна — ответственный секретарь, кандидат медицинских наук, заместитель директора по региональному здравоохранению, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (Казань, Россия)

Пушков Алексей Владимирович — заведующий редакцией, заведующий отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», 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, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (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, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (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)

Бойчук Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии, декан медико-биологического факультета ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, член-корреспондент Академии Наук РТ; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Казань, Россия)

Бурмистров Михаил Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, burma71@mail.ru, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Казань, 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, ORCID ID: 0000-0003-2047-963x (Уфа, Россия)

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Казань, Россия)

Давыдов Михаил Иванович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Москва, Россия)

Иванов Алексей Игоревич — кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», доцент кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Казань, Россия)

Имяниотов 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, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Санкт-Петербург, Россия)

Каприн Андрей Дмитриевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Москва, Россия)

**ONCOLOGY
BULLETIN
OF THE VOLGA REGION**

Vol. 13, no. 2. 2022

Кит Олег Иванович — член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Ростов-на-Дону, Россия)

Козлов Сергей Васильевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Самара, Россия)

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

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 — доктор медицинских наук, старший преподаватель кафедры хирургических болезней постдипломного образования КФУ, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (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 Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Казань, Россия)

Потанин Владимир Петрович — доктор медицинских наук, профессор (Казань, Россия)

Рагинов Иван Сергеевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Казань, Россия)

Сигал Евгений Иосифович — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, директор хирургической клиники №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

Солодкий Владимир Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Росмедтехнологии» МЗ РФ, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (Москва, Россия)

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

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: 0000-0001-9004-3618 (Казань, Россия)

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (опухоли головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» (Казань, Россия)

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

Чернышев Владимир Алексеевич — кандидат медицинских наук, хирург-онколог онкологического отделения №5 (опухоли головы и шеи) ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (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 университет»

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович — 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, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (Томск, Россия)

Шарафутдинов Марат Гакиевич — 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)

Вертянякин Сергей Викторович (Саратов)

Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)

Измайлова Адель Альбертович (Уфа)

Кудяков Лев Александрович (Оренбург)

Бакин Сергей Анатольевич (Киров)

Мезенцев Максим Юрьевич (Пермь)

Морозов Михаил Юрьевич (Саранск)

Карамаликов Сергей Александрович (Чебоксары)

Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)

Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)

Гудошников Вячеслав Юрьевич (Пенза)

Ронзин Степан Андреевич (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, Chief Freelance Oncologist of the Russian Ministry of Healthcare in Volga Federal district, Rustem. Hasanov@tatar.ru, ORCID ID: 0000-0003-4107-8608 (Kazan, Russia)

Oleg I. Kaganov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Oncology of Samara State Medical University, deputy Chief Physician for Scientific Work of Samara Regional Clinical Oncological Dispensary, okaganov@yandex.ru; ORCID ID 0000-0002-4569-1031 (Samara, Russia)

Andrey V. Laryukov — Deputy Editor-in-Chief, D. Sc. (Medicine), Associate Professor, Professor of the Department of Radiation Diagnostics of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, ORCID ID 0000-0002-4021-7648 (Kazan, Russia)

Luiza G. Karpenko — executive secretary, PhD (Medicine), Deputy Director for Regional Healthcare, 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, ORCID ID: 0000-0002-3972-9101 (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 Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, 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, ORCID ID: 0000-0002-6187-2983 (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, ORCID ID: 0000-0002-4516-1997 (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)

Sergey V. Boychuk — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the Department of General Pathology, Dean of the Faculty of Medicine and Biology of Kazan State Medical University, Professor of the Department of Radiotherapy and Radiology named after acad. A.S. Pavlov of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, corresponding member of Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan; ORCID ID: 0000-0003-2415-1084 (Kazan, Russia)

Mikhail V. Burmistrov — 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, ORCID ID: 0000-0002-5334-6481 (Kazan, 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. Vertynkin — 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 (Capatov, 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, ORCID ID: 0000-0003-2047-963X (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, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388 (Kazan, Russia)

Mikhail I. Davydov — Academician of the RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, ORCID ID: 0000-0002-1164-9652 (Moscow, Russia)

Aleksey I. Ivanov — PhD (Medicine), Head of the Endoscopy Department of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, 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, ORCID ID: 0000-0001-7674-8996 (Kazan, Russia)

Evgeniy N. Imanitov — 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, ORCID ID: 0000-0002-1753-7926 (Saint Petersburg, Russia)

Andrey D. Kaprin — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of National Medical Research Radiological Center, ORCID ID: 0000-0001-8784-8415 (Moscow, Russia)

Oleg I. Kit — corresponding member of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology, ORCID ID: 0000-0003-3061-6108 (Rostov-on-Don, Russia)

Sergey V. Kozlov — D. Sc. (Medicine), Professor of the Oncology Department of Samara State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-0741-0446 (Samara, Russia)

Aleksandr F. Lazarev — D. Sc. (Medicine), Professor, Chairman of the Altai anti-cancer society (Barnaul, 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 — Doct. of Sci. (Med.), Senior lecturer of the Department of Surgical Diseases of Postgraduate Education of Kazan (Volga Region) Federal University, ORCID ID: 0000-0001-8338-2371 (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 Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, ORCID ID: 0000-0003-2480-9675 (Kazan, Russia)

Vladimir P. Potanin — Doct. of Sci. (Med.), Professor (Kazan, Russia)

Ivan S. Raginov — D. Sc. (Medicine), Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and embryology of Kazan State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-5279-2623 (Kazan, Russia)

Evgenny 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, Director of Surgical Clinic №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

Vladimir A. Solodkiy — academician of RAS, D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Russian Scientific Center for Roentgen Radiology, ORCID ID: 0000-0002-1641-6452 (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)

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: 0000-0001-9004-3618 (Kazan, Russia)

Rinat G. Khamidullin — PhD (Medicine), Head of the Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal (Kazan, Russia)

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

Vladimir A. Chernyshev — PhD (Medicine), surgeon-oncologist of Oncology Department №5 (head and neck tumors) of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after professor M.Z. Sigal, vladcher@list.ru, ORCID ID: 0000-0003-0539-3731 (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

Evgenny L. Choynzonov — 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 NRMC of RAS, head of Oncology Department of Siberian State Medical University, ORCID ID: 0000-0002-3651-0665 (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)

Sergey A. Karamalikov (Cheboksary)

Andrey E. Orlov (Samara)

Alexander S. Frolov (Tolyatti)

Vyacheslav Yu. Gudoshnikov (Penza)

Stepan A. Ronzin (Izhevsk)

Alexander N. Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Клинические исследования и опыт в онкологии

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, Д.О. Липатов	
Опыт применения тирозинкиназного ингибитора кабозантиниба в Республике Башкортостан.....	7
Ю.С. Панкратова, О.Ю. Карпухин	
Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам как показатель тяжести воспалительных осложнений.....	21
И.Г. Гатауллин, А.П. Шлычков, Б.И. Гатауллин, Р.Г. Биктемирова	
Оценка влияния загрязнения атмосферного воздуха на риск возникновения колоректального рака в Республике Татарстан.....	28
М.А. Хасanova, Г.Г. Чанышева	
Анализ результатов по калу на скрытую кровь при диспансеризации населения в районах Республики Татарстан за 2018-2019 гг.....	35
К.Е. Рошина, Е.А. Москвина, Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекяшев, И.К. Осинов, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян, А.В. Голанов	
Общая выживаемость и факторы прогноза у пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургического лечения.....	49
Клинический случай	
А.З. Альмяшев, Р.А. Ульянкина	
Феномен «tumor-to-tumor metastasis». Описание собственного клинического наблюдения метастазирования мелкоклеточного рака легкого в щитовидную железу, в свою очередь пораженную окклюзивным папиллярным раком.....	58
К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, Е.В. Полопова, А.Ф. Насретдинов, А.Ш. Резярова	
Редкий случай злокачественного новообразования ассоциированного с герминалной мутацией в гене CHEK2. Клиническое наблюдение.....	65
Л.А. Ахметшина, Г.З. Мухаметшина, И.С. Техтелева	
BRCA-мутированный рак поджелудочной железы. Клинические случаи.....	74
Обзор литературы	
Ф.Ш. Ахметзянов, И.И. Валиуллин, Ф.Ф. Ахметзянова	
Вопросы диагностики и лечения осложненного рака желудка.....	80
Л.М. Салахутдинова	
Кардиотоксичность при лечении онкологических пациентов (обзор литературы).....	93
О Поволжском онкологическом форуме.....	
Правила оформления статей.....	112

Content

Clinical research and experience in oncology

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, Sh.I. Musin, A.A. Izmaylov, I.A. Menshikova, A.F. Nasretdinov, N.I. Sultanbaeva, D.O. Lipatov	
Experience with the tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in the Republic of Bashkortostan.....	7
Yu.S. Pankratova, O.Yu. Karpukhin	
Neutrophil to lymphocyte ratio as an indicator of the severity of inflammatory complications of diverticular disease.....	21
I.G. Gataullin, A.P. Shlychkov, B.I. Gataullin, R.G. Biktemirova	
Assessment of the impact of atmospheric air pollution on the risk of colorectal cancer in the Republic of Tatarstan.....	28
M.A. Khasanova, G.G. Chanyshева	
Fob results of prophylactic medical examination in municipal districts of the Republic of Tatarstan in 2018-2019.....	35
K.E. Roshchina, E.A. Moskvina, T.G. Gasparyan, A.Kh. Bekyashev, I.K. Osinov, A.N. Savateev, D.A. Khalafyan, A.V. Golovan	
Overall survival and prognostic factors in patients with brain metastases of renal cancer after neurosurgical treatment.....	49
Clinical case	
A.Z. Almyashev, R.A. Ulyankina	
The phenomenon of «tumor-to-tumor metastasis». Description of own clinical observation of metastasis of small cell lung cancer into the thyroid gland, in turn affected by occult papillary cancer.....	58
K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, A.A. Izmaylov, I.A. Menshikova, Sh.I. Musin, N.I. Sultanbaeva, E.V. Popova, A.F. Nasretdinov, A.Sh. Rezyapova	
A rare case of malignant neoplasm associated with a germline mutation in the CHEK2 gene. Clinical observation.....	65
L.A. Akhmetshina, G.Z. Mukhametshina, I.S. Tekhteleva	
BRCA-mutated pancreatic cancer. Clinical cases.....	74
Literature review	
F.Sh. Akhmetzhanov, I.I. Valiullin, F.F. Akhmetzhanova	
Issues of diagnosis and treatment of complicated stomach cancer.....	80
L.M. Salakhutdinova	
Cardiotoxicity in the treatment of cancer patients (literature review).....	93
About the Volga Cancer Forum.....	
Rules of formatting the articles.....	112

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлова, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева, Д.О. Липатов, 2022
УДК 616-006.6-08:615.036(470.57)

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ТИРОЗИНКИНАЗНОГО ИНГИБИТОРА КАБОЗАНТИНИБА В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН

*К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, Ш.И. Мусин¹, А.А. Измайлова^{1,2}, И.А. Меньшикова²,
А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, Д.О. Липатов²*

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

EXPERIENCE WITH THE TYROSINE KINASE INHIBITOR CABOZANTINIB IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

*K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, Sh.I. Musin¹, A.A. Izmaylov^{1,2}, I.A. Menshikova²,
A.F. Nasretdinov¹, N.I. Sultanbaeva¹, D.O. Lipatov²*

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir 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 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

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

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru,
ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат. По данным GLOBOCAN, в 2018 зарегистрировано около 18,1 млн новых случаев рака и 9,6 млн смертей от злокачественных новообразований во всем мире. Таргетные препараты превосходят традиционные химиотерапевтические по селективности, эффективности и безопасности, действуя на определенные мишени, принимают участие в предотвращении метастазирования с минимальной активностью по отношению к нормальным клеткам. На данный момент обнаружено не менее 58 рецепторных тирозинкиназ и 32 нерецепторные тирозинкиназы. Одним из современных ингибиторов тирозинкиназ является кабозантиниб. Кабозантиниб ингибитор пантироузинкиназы для VEGFR-1/2/3, рецепторов c-Kit, c-Met и FLT-3. В рандомизированном открытом исследовании II фазы CABOSUN проведено сравнение кабозантиниба с сунитинибом у пациентов мПКР с промежуточным или плохим прогнозом по критериям IMDC. В исследовании CABOSUN получен результат, свидетельствующий об улучшении такого показателя как ВБП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом; медиана ВБП составила 8,2 месяца против 5,6 месяцев. В исследовании III фазы CheckMate-9ER также было продемонстрировано преимущество комбинации кабозантиниба и ниволумаба в сравнении с сунитинибом. Проведен анализ лечения 51 пациента с диагнозом распространенный почечно-клеточный рак в период с 2020 по 2021 гг. Кабозантиниб получали 48 пациентов (16,2%) в монорежиме и 3 пациента (1%) в комбинации с ниволумабом. Данные, полученные в рутинной клинической практике, соответствовали таковым в клинических исследованиях.

Ключевые слова: метастатический почечно-клеточный рак, ингибитор тирозинкиназ, кабозантиниб, ингибитор контрольных точек, ниволумаб, таргетная терапия.

Abstract. According to GLOBOCAN, in 2018 there were about 18.1 million new cases of cancer and 9.6 million deaths from malignant neoplasms worldwide. Targeted drugs are superior to traditional chemotherapeutic drugs in selectivity, efficacy and safety, acting on certain targets, they are involved in the prevention of metastasis with minimal activity in relation to normal cells. To date, at least 58 receptor tyrosine kinases and 32 non-receptor tyrosine kinases have been identified. One of the modern

modern tyrosine kinase inhibitors is cabozantinib. Cabozantinib is a pan tyrosine kinase inhibitor for VEGFR-1/2/3, c-Kit, c-Met and FLT-3 receptors. Cabozantinib was compared with sunitinib in the CABOSUN, a randomized, open-label phase II trial, in mRCC patients with intermediate or poor prognosis according to IMDC criteria. The CABOSUN study showed an improvement in PFS with cabozantinib versus sunitinib; median PFS was 8.2 months versus 5.6 months. The Phase III CheckMate-9ER trial also demonstrated a benefit of the combination of cabozantinib and nivolumab over sunitinib. An analysis was made of the treatment of 51 patients diagnosed with advanced renal cell carcinoma in the period from 2020 to 2021. Cabozantinib was received by 48 patients (16.2%) alone and 3 patients (1%) in combination with nivolumab. The data obtained in routine clinical practice were consistent with those in clinical trials.

Keywords: metastatic renal cell carcinoma, tyrosine kinase inhibitor, cabozantinib, checkpoint inhibitor, nivolumab, targeted therapy.

Введение, обзор литературы

По данным GLOBOCAN, в 2018 зарегистрировано около 18,1 млн новых случаев рака и 9,6 млн смертей от злокачественных новообразований во всем мире [1]. Таргетные препараты превосходят традиционные химиотерапевтические по селективности, эффективности и безопасности, действуя на определенные мишени, принимают участие в предотвращении метастазирования с минимальной активностью по отношению к нормальным клеткам. Ингибиторы тирозинкиназ прочно вошли в онкологическую практику и в настоящее время применяются при многих онкологических заболеваниях.

На данный момент обнаружено не менее 58 рецепторных тирозинкиназ (RTK) и 32 нерецепторные тирозинкиназы (NRTK) [2]. RTK и NRTK функционируют, катализируя перенос фосфорильной группы от донона нуклеозидтрифосфата к гидроксильной группе остатков тирозина на белковые субстраты, а затем запускает активацию нижестоящих сигнальных каскадов [3]. Аномальная активация тирозинкиназ из-за мутаций, транслокаций или амплификаций вовлечена в развитие опухолевого процесса, прогрессирование, инвазии и метастазирование злокачественных новообразований.

Ингибитор тирозинкиназы (ИТК) предназначен для ингибирования соответствующей киназы, и играет роль катализатора фосфорилирования [4]. Первым ингибитором одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) в 2001 году стал иматиниб для лечения хронического миелоидного лейкоза. Некоторые эффективные

и хорошо переносимые ИТК, использующие в качестве мишений EGFR, ALK, ROS1, HER2, NTRK, VEGFR, RET, MET, MEK, FGFR, PDGFR и KIT, способствуют значительному прогрессу в лечении злокачественных новообразований. Помимо ИТК с одной мишенью, некоторые препараты блокируют более широкий диапазон. Из этой группы следует отметить ИТК, связанные с VEGFR. Отмечено, что некоторые из многоцелевых ИТК изначально предполагались как препараты с одной мишенью, но впоследствии был выяснен более широкий диапазон [5, 6]. Эволюция ИТК в разрезе их регистрации в Управлении по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США представлена на рисунке 1.

Отдельного внимания заслуживают ИТК, связанные с VEGFR. Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) состоит из VEGF-A/B/C/D/E и плацентарного фактора роста. VEGF-A, также называемый VEGF, является главным регулятором ангиогенеза. Связывание VEGF с VEGFR-2 играет ключевую роль в стимуляции пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, а также в регуляции проницаемости сосудов [8]. В последние годы, появились ИТК, связанные с VEGFR как достаточно эффективное противоопухолевое средство, применяемое при многих солидных опухолях.

Необходимо отметить, что в организме человека кодируется 518 протеинкиназ, из которых 90 киназ относятся к группе тирозинкиназ, являющиеся основным подклассом человеческих протеинкиназ [10, 11]. Как описано выше группа тирозинкиназ может классифицироваться как рецепторные тирозинкиназы и нерецепторные тирозинкиназы

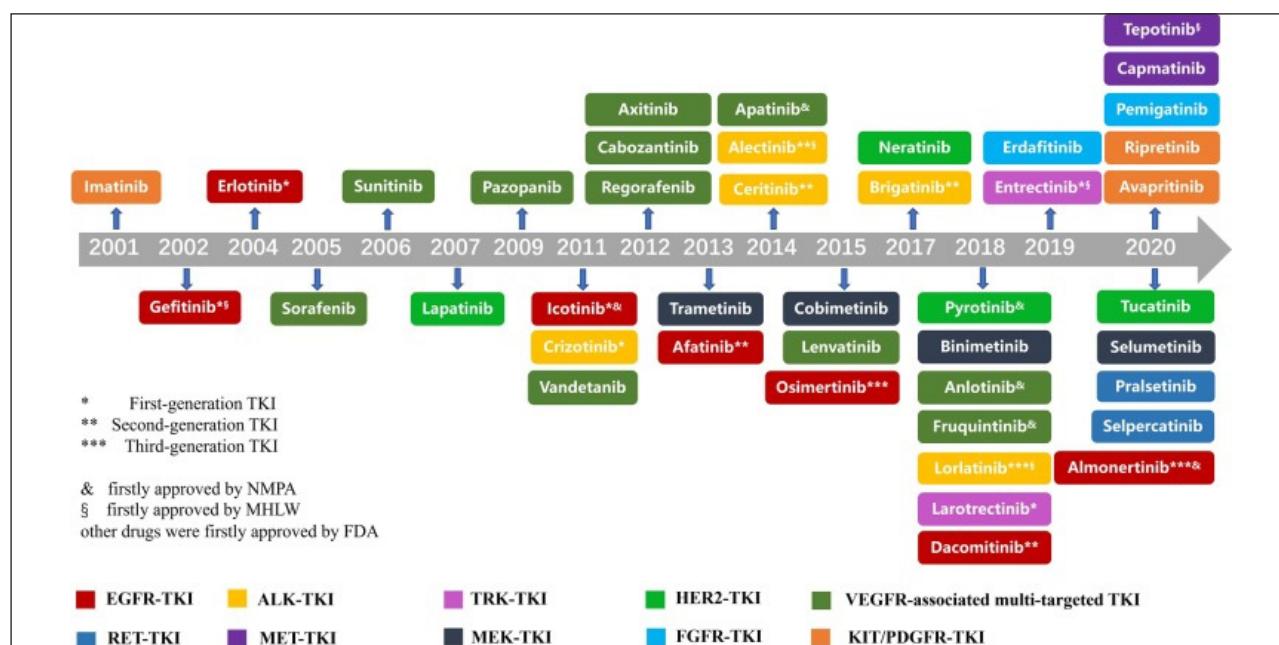


Рис. 1. Схематическое изображение утвержденных ИТК в период 2001–2020 гг. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов FDA [7]

Fig. 1. Schematic representation of approved TKI in the period 2001-2020 by the Food and Drug Administration (FDA) [7]

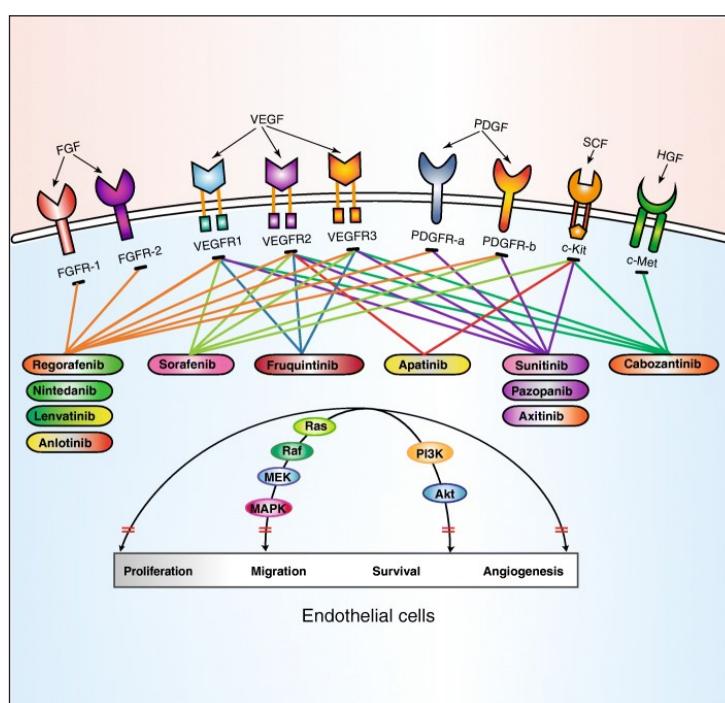


Рис. 2. Основные мишени одобренных ингибиторов тирозинкиназ против ангиогенных рецепторов. Все одобренные ТКИ против ангиогенных рецепторов могут быть направлены на несколько рецепторов одновременно. Основными мишенями являются рецептор фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR), фактор роста тромбоцитов, рецептор фактора (PDGFR), рецептор фактора роста фибробластов (FGFR), c-Kit и c-Met. Антиangiогенные ИТК блокируют киназную активность рецептора и передачу нижестоящего сигнала, участвующего в пролиферации, миграции и выживании [16]

Fig. 2. The main targets of approved tyrosine kinase inhibitors against angiogenic receptors. All approved TKI against antigenic receptors can be targeted at multiple receptors simultaneously. The main targets are vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), platelet growth factor, factor receptor (PDGFR), fibroblast growth factor receptor (FGFR), c-Kit and c-Met. Antiangiogenic TKI block the kinase activity of the receptor and the transmission of a downstream signal involved in proliferation, migration and survival [16]

(nRTK), причем первые выполняют функцию по передаче внеклеточных сигналов в клетку, а вторые осуществляют внутриклеточную коммуникацию [12].

Семейство RTK включает рецептор инсулина и рецепторы для многих семейств факторов роста, таких как VEGF, FGF, PDGF и эпидермальный фактор роста (EGF) [13]. Семейство генов, связанных с VEGF, включает шесть секрецируемых белков, а именно VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и фактор роста плаценты (PIGF) [14], а семейство VEGFR состоит из трех родственных RTK, VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3 (рис. 2) [15].

VEGF-A — самый важный медиатор, опосредующий его эффекты путем связывания с двумя высокоаффинными RTK: VEGFR-1 и VEGFR-2. PDGF являются вторым импортируемым фактором роста, связанным с ангиогенезом. Существует не менее четырех членов семейства PDGF, а именно PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C и PDGF-D. PDGF действуют через два RTK, известных как PDGFR- α и PDGFR- β [17]. Между тем, bFGF, принадлежащий к семейству FGF, также вносит вклад в ангиогенез [18]. Связывание лиганда с его соответствующим рецептором инициирует фосфорилирование RTK и приводит к активации нижестоящих сигнальных путей, таких как PI3K/Akt и Ras/Raf/MEK/MAPK, которые участвуют в пролиферации, миграции и апоптозе эндотелиальных клеток [19]. Следовательно, низкомолекулярные ингибиторы RTK рассматриваются как рациональные мишени для лечения злокачественных новообразований.

Одним из современных ИТК является кабозантиниб. Кабозантиниб — ингибитор пантиrozинкиназы для VEGFR-1/2/3, рецепторов c-Kit, c-Met и FLT-3 [20]. Одобрение кабозантиниба FDA в ноябре 2012 г. для пациентов с метастатическим медуллярным раком щитовидной железы было основано на исследовании III фазы (EXAM) [21]. В этом исследовании, 330 пациентов с прогрессирующим метастатическим медуллярным раком щитовидной железы были рандомизированы

в группу кабозантиниба или плацебо. Исследование достигло своей основной конечной точки, увеличения выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе кабозантиниба (11,2 против 4,0 месяцев, $p < 0,001$). ЧОО составляла 28% для кабозантиниба по сравнению с 0% для плацебо, в то время как статистически значимой разницы в медиане общей выживаемости (ОВ) не наблюдалось. Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея и синдром ладонно-подшвенной эртиродизестезии [22].

В рандомизированном открытом исследовании II фазы CABOSUN проведено сравнение кабозантиниба с сунитинибом у пациентов мПКР с промежуточным или плохим прогнозом по критериям IMDC. В исследовании CABOSUN получен результат, свидетельствующий об улучшении такого показателя, как ВБП в группе кабозантиниба по сравнению с сунитинибом; медиана ВБП составила 8,2 месяца против 5,6 месяцев [23]. Данные по ВБП представлены на рисунке 3.

Анализ подгрупп ВБП на основе факторов стратификации показал относительный эффект лечения, согласующийся с общими результатами по популяции. ЧОО по данным независимой оценки была примерно в два раза выше в группе пациентов, получающих кабозантиниб в сравнении с сунитинибом. Наблюдаемое улучшение ВБП при применении кабозантиниба по сравнению с сунитинибом может быть частично связано с ингибированием MET и AXL кабозантинибом в дополнение к рецепторам VEGF. Анализ подгрупп ВБП на основе уровня экспрессии MET был в пользу кабозантиниба, а не сунитиниба ($HR < 1$). Лечение кабозантинибом приводило к клинически значимому и статистически значимому удлинению ВБП на основании независимой оценки по сравнению с сунитинибом. Таким образом, кабозантиниб является одним из лучших вариантов лечения в качестве терапии первой линии для пациентов с мПКР промежуточной или плохой группы прогноза.

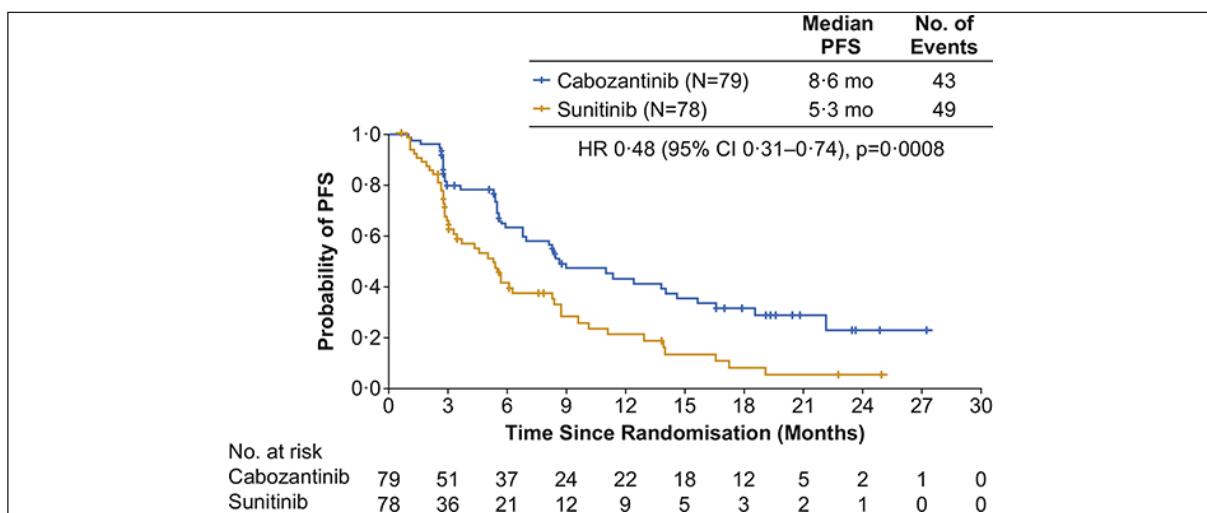


Рис. 3. ВБП в исследовании CABOSUN по данным независимого радиологического комитета [24]

Fig. 3. Progression-free survival in the CABOSUN study according to the Independent Radiological Committee [24]

Кабозантиниб также продемонстрировал свою противоопухолевую эффективность по сравнению с эверолимусом при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР), прогрессирующим после терапии ИТК. В исследовании METEOR проведена первоначальная оценка ВБП у первых 375 randomизированных пациентов, а затем и ОВ в общей популяции исследования (5 658) после дополнительного наблюдения [25]. При первичном анализе у первых 375 randomизированных пациентов, получавших кабозантиниб, отмечено улучшение ВБП на 42% по сравнению с эверолимусом (медиана 7,4 против 3,8 месяца; HR 5 0,58, 95% ДИ 5 0,45–0,75, $p <0,001$) после минимального срока наблюдения 11 месяцев [25]. ВБП в целом в популяции исследования соответствовала первичному анализу [25]. ЧОО в общей популяции встречалась чаще в группе кабозантиниба, чем в группе эверолимуса (17% против 3%; $p <0,0001$). После дополнительного наблюдения (в среднем 18,7 месяцев) кабозантиниб ассоциировался со значительным улучшением ОВ, со снижением смертности на 34% (ОР 5 0,66, 95% ДИ 5 0,53–0,83, $p = 0,00026$) [25]. В группе кабозантиниба неизменно отмечались лучшие результаты для ОВ, ВБП в анализе подгрупп,

включая возраст, группу риска MSKCC, предшествующей нефрэктомии, опухолевой нагрузки, количество и локализации метастазов, количество и типы линий предшествующей терапии [26]. Отмечался заметный прирост ВБП и ОВ у пациентов с метастазами в кости, медиана ВБП 7,4 месяца для кабозантиниба по сравнению с 2,7 месяца для эверолимус (HR 5 0,33, 95% ДИ 5 0,21–0,51) и медиана ОВ 20,1 по сравнению с 12,1 месяцами (ОР 5 0,54, 95% ДИ 5 0,34–0,84), и более низкая частота НЯ, связанных с метастатическим поражением костей, у пациентов, имеющих в анамнезе костные поражения (16% против 34%) [27]. Наиболее частые НЯ (любой степени и степени 3–4) в группе кабозантиниба включали диарею (74% и 11%), утомляемость (56% и 9%), тошноту (50% и 4%), снижение аппетита (46% и 2%), ладонно-подошвенную эритродизестезию (42% и 8%) и артериальную гипертензию (37% и 15%) [25]. Снижение дозы было достаточно частым явлением (60%), но только 9% пациентов прекратили прием кабозантиниба по причине НЯ. Одна смерть, связанная с лечением, произошла в группе кабозантиниба и два в группе эверолимуса. Профиль безопасности был аналогичным в обновленный анализ [25]. Общий профиль качества жизни

кабозантиниба был сопоставимым с группой пациентов, получавших эверолимус [28].

В современной терапии мПКР прочное место заняли комбинации ИТК и ингибиторов контрольных точек. В исследовании III фазы CheckMate-9ER, рандомизированном, случайным образом рандомизировались пациенты с ранее не леченным светлоклеточным, мПКР в группы либо комбинации ниволумаба с кабозантинибом (40 мг один раз в день), либо в группу сунитиниба (50 мг один раз ежедневно в течение 4 недель каждого 6-недельного цикла). Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 и были стратифицированы в соответствии с прогностической оценкой риска по IMDC, географическому региону и опухолевой экспрессии PD-1 [29, 30].

Всего с сентября 2017 г. по май 2019 г. 651 пациент был рандомизирован в 125 центрах в 18 странах; 323 пациента в группу получавших терапию комбинации ниволумаб, кабозантиниб, и 328 пациентов в группе сунитиниба. 22,4% имели IMDC благоприятный прогноз, 57,8% имели промежуточный, а 19,8% — неблагоприятный. По уровню экспрессии PD-L1 25,5% имели по крайней мере 1% и 74,5% имели менее 1% экспрессии. Характеристики пациентов на исходном уровне

были репрезентативными для популяции с ранее не леченным мПКР и были сбалансированы в двух группах лечения.

При медиане наблюдения за общей выживаемостью 18,1 месяцев (диапазон от 10,6 до 30,6), медиана ВБП составила 16,6 месяцев (95% доверительный интервал [ДИ], от 12,5 до 24,9) при применении ниволумаба с кабозантинибом и 8,3 месяца (95% ДИ от 7,0 до 9,7) в группе сунитиниба, а вероятность ВБП через 12 месяцев 57,6% (95% ДИ, от 51,7 до 63,1) и 36,9% (95% ДИ, 31,1–42,8) соответственно. Ниволумаб в сочетании с кабозантинибом продемонстрировал лучшие результаты ВБП перед сунитинибом (рис. 4).

Комбинация ниволумаба с кабозантинибом также имела значительное преимущество в ОВ по сравнению с сунитинибом. Вероятность ОВ через 12 месяцев составила 85,7% (95% ДИ от 81,3 до 89,1) в группе ниволумаба и кабозантиниба и 75,6% (95% ДИ от 70,5 до 80,0) в группе сунитиниба (коэффициент риска смерти 0,60; 98,89% ДИ от 0,40 до 0,89; P=0,001).

Таким образом, режимы с включением иммунотерапии в первой линии изменили ландшафт лечения мПКР, обеспечив значительное улучшение клинических результатов, в том числе и ОВ [3–35].

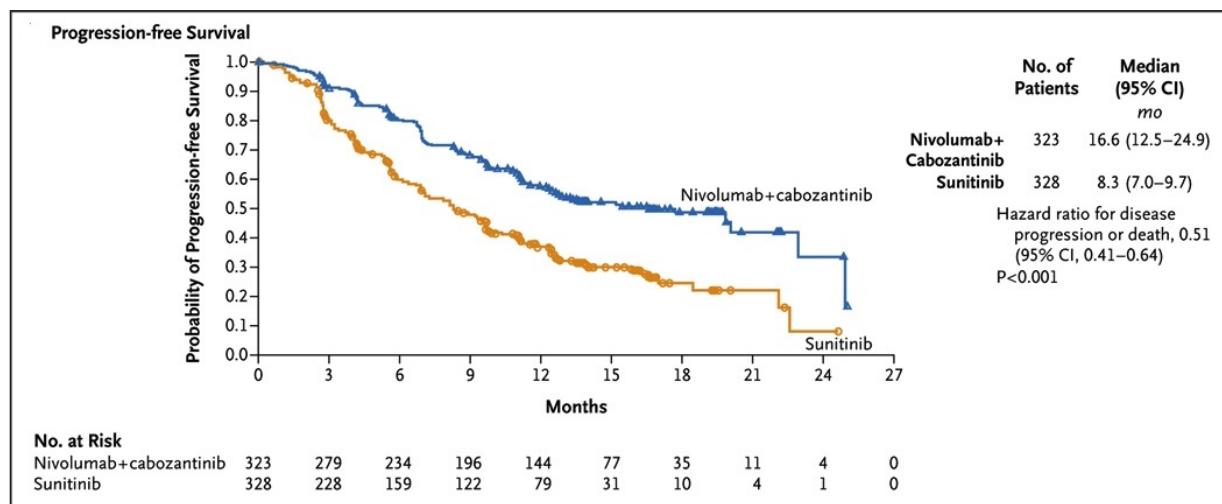


Рис. 4. ВБП в исследовании CheckMate-9ER [31]

Fig. 4. Progression-free survival in the CheckMate-9ER study [31]

Опыт применения ингибитора тирозинкиназ кабозантиниба в Республике Башкортостан

Прежде всего хотелось бы отметить эпидемиологическую обстановку по почечно-клеточному раку в РБ. В 2020 г. взято на учет 449 пациентов с вновь установленным диагнозом рака почки. Это несколько ниже, чем в 2019 году вследствие ограничений, связанных с COVID-19. По приволжскому федеральному округу Республика Башкортостан занимает 4-е место после Республики Татарстан, Самарской и Нижегородской областей. На конец 2020 г. на учете находилось 5094 пациентов с данным диагнозом, 3164 (62,1%) пациентов находятся на учете более 5 лет. Диагноз подтвержден морфологически у 85,3% больных. Показатель 1-годичной летальности составил 14,9% (средний показатель по ПФО 15%). Распределение пациентов по стадиям заболевания представлено на рисунке 5 [36].

Из представленных данных очевидно, что 22,8% пациентов с выявленным ПКР нуждались в системной терапии.

В течении 2020 и 2021 гг. 297 пациентов с диагнозом мПКР получали системную терапию в Республиканском клиническом онкологическом диспансере. Из них пациенты мужского пола составили 54,5% (162), женщины — 45,5% (135).

Всего был проведен 2671 курс системной терапии по поводу мПКР различными препаратами, такими как ингибиторы тирозинкиназ, иммуноонкологические препараты, интерфероны, антиangiогенные препараты. Необходимо отметить, что несколько пациентов с благоприятным прогнозом в течение нескольких лет продолжали терапию препаратами, которые перестали включать в клинические рекомендации, но при этом не было оснований отменить лечение, так как наблюдалась положительная динамика с хорошей переносимостью.

Обращает внимание тот факт, что новый тирозинкиназный ингибитор кабозантиниб

получали 48 пациентов (16,2%) в монорежиме и 3 пациента (1%) в комбинации с ниволумабом. Далее хотелось бы остановиться на группе пациентов, получавших кабозантиниб как в монорежиме, так и в комбинации с ниволумабом.

В анализ был включен 51 пациент с диагнозом распространенный почечно-клеточный рак в период с 2020 по 2021 гг. По полу пациенты распределились следующим образом: мужчины — 34 (61%), женщины — 17 (39%).

Средний возраст пациентов — 62,9 года. В начале лечения общее состояние соответствовало статусу по ECOG 1–2 балла. У всех пациентов был выявлен распространенный почечно-клеточный рак. Во всех случаях диагноз был подтвержден морфологически.

По локализации метастатического поражения пациенты распределились следующим образом: метастазы в кости выявлены в 12 случаях (21%), в лимфатические узлы — 39 случаев (68%), в печени — 7 случаев (12%).

На рисунке 6 представлены данные по распределению пациентов в зависимости от линии терапии.

В первой линии терапия кабозантином была назначена в 21 случае (36,8%), вторая линия терапия начата в 19 (33,3%) случаях, третья и последующие в 11 (29,9%) случаях. Представленные данные позволяют предполагать, что кабозантиниб является важной составляющей противоопухолевой терапии пациентов с мПКР во второй и последующих линиях терапии. Эффективность кабозантиниба во второй линии терапии подтверждена данными клинического исследования METEOR.

Ниже мы приводим клиническое наблюдение использования кабозантиниба у пациентки молодого возраста с саркоматоидным подтипом мПКР.

Клиническое наблюдение

Пациентка Х. заболела в возрасте 32 лет, в начале 2021 г. С февраля 2021 г. стала отмечать боли в поясничной области справа.



Рис. 5. Распределение пациентов по стадиям в 2020 г. [36]

Fig. 5. Distribution of patients by stages in 2020 [36]



Рис. 6. Распределение пациентов по линиям терапии

Fig. 6. Distribution of patients by therapy lines

Обратилась в поликлинику по месту жительства 12.03.2021 г., где было произведено УЗИ и выявлено опухолевое образование правой почки. По данным КТ, проведенным в Республиканском клиническом диспансере 26.03.2021 г., выявлено наличие опухоли правой почки. Правая почка увеличена в размерах и деформирована за счет наличия образования в средне-нижней трети почки, размерами до 11x9,2x11,2 см (рис. 7а, б).

При поступлении на оперативное лечение в клинических анализах, каких-либо критических изменений не выявлено, статус по Карновскому на момент операции 80%.

Согласно клиническим рекомендациям 02.04.2021 г. пациентке произведена лапароскопическая циторедуктивная нефрэктомия справа. В послеоперационном периоде констатировано развитие COVID-19 пневмонии (рис. 8.) по данным КТ — поражение легочной

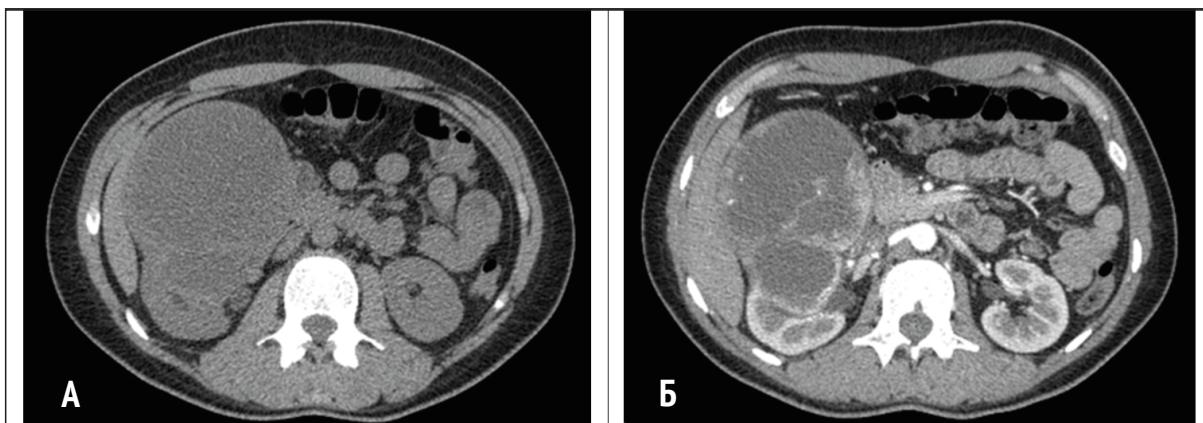


Рис. 7. КТ данные. Опухоль правой почки
Fig. 7. CT data. Tumor of the right kidney

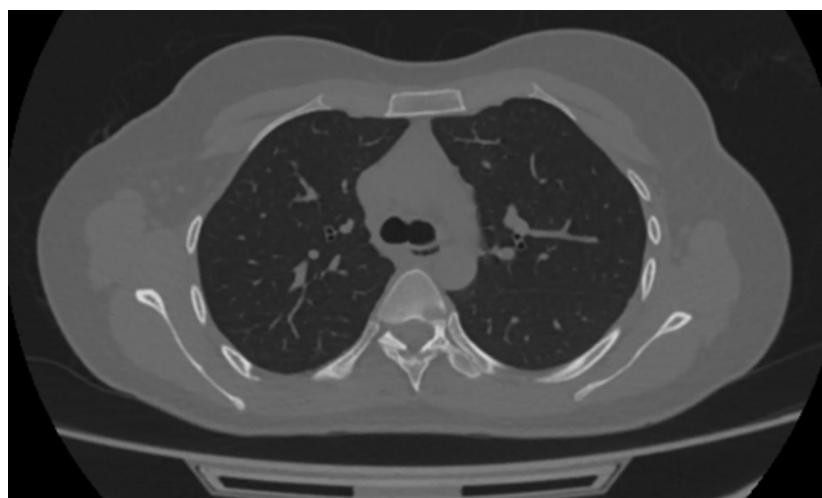


Рис. 8. КТ ОГК на 5-е сутки после операции. В S3 верхней доли правого легкого субплеврально определяются периваскулярные участки уплотнения легочной ткани, с нечеткими контурами. В задне-базальных отделах легких субплеврально участки ретикулярных изменений. Вирусная пневмония до 10%

Fig. 8. CT of the chest organs on the 5th day after surgery. In S3 of the upper lobe of the right lung, perivascular areas of lung tissue compaction with indistinct contours are subpleurally determined. In the posterobasal parts of the lungs, there are subpleural areas of reticular changes. Viral pneumonia up to 10%

ткани до 10%. Риск развития COVID-19 в настоящее время остается высоким, несмотря на мероприятия, проводимые в клиниках [37]. Пациентке проведена терапия по поводу развившейся пневмонии, и на 12-е сутки осложнение разрешилось.

Установлен диагноз — рак правой почки ст. IV T2AN0M1 гр. II. Единичные метастазы в легкие. Патоморфологическое стадирование — pT2a LoVoPno Ro. Морфологически выявлено наличие почечно-клеточного рака с саркоматоидным компонентом (рис. 9).

В период с мая по июль 2021 г. проведено 3 курса I линии терапии сунитинибом в монорежиме. Из нежелательных явлений отмечено усиление слабости, артериальная гипертензия. Нежелательные явления купировались сопутствующей терапией и не потребовали редукции доз сунитиниба либо его отмены.

В августе 2021 г. пациентка отметила увеличение объема живота. Нарастание слабости в связи с чем повторно обратилась в Республиканский клинический онкологический

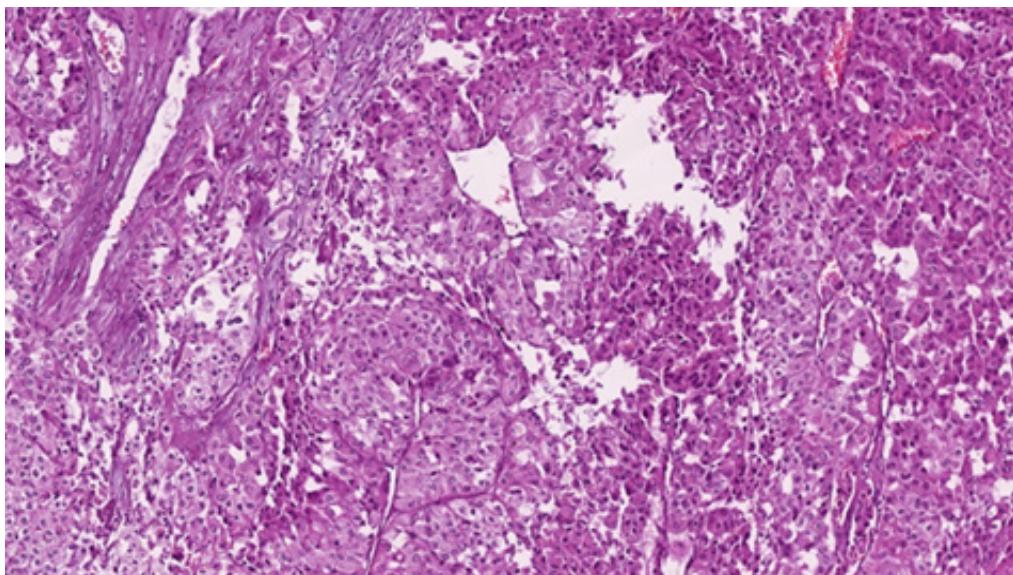


Рис. 9. Почечно-клеточный рак, саркоматоидный подтип, ограниченный пределами почки не прорастающий через капсулу почки, grade 2, без признаков лимфо-венозной и периневральной инвазии. Окраска гемотокислин-эозин, x100

Fig. 9. Renal cell carcinoma, sarcomatoid subtype, limited to the kidney, not sprouting through the kidney capsule, grade 2, without signs of lympho-venous and perineural invasion. Hematoxylin-eosin stain, x100

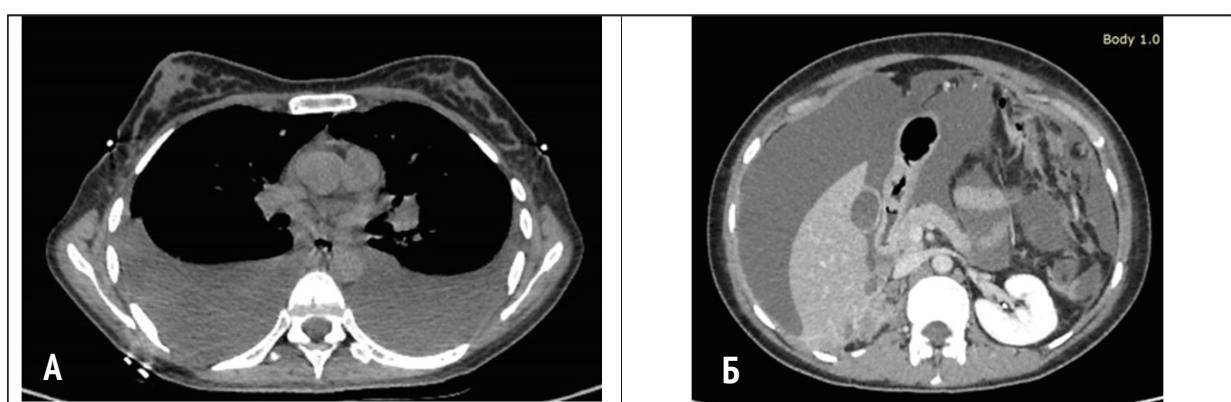


Рис. 10. КТ. Прогрессия заболевания — рецидив в ложе удаленной почки, асцит, гидроторакс

Fig. 10. CT. Disease progression — relapse in the bed of the removed kidney, ascites, hydrothorax

диспансер. Проведено клиническое обследование, констатирована прогрессия заболевания. КТ от 31.08.2021 г.: выявлено прогрессирование по метастатическому поражению легких, брюшины, метастазы в ложе удаленной правой почки. Двусторонний гидроторакс (рис. 10а, б).

Клинически на момент прогрессирования заболевания статус по Карновскому 50%. В анализах анемия II ст. — гемоглобин 88 г/л, повышение уровня тромбоцитов до 534x109/л, гипопротеинемия 51 г/л, гипоаль-

буминемия 22 г/л, повышение уровня ЛДГ до 761,7 Ед/мл, АСТ до 276,8 Ед/мл, АЛТ до 158 Ед/мл. В коагулограмме — гиперкоагуляционный синдром.

С учетом нарастающего асцита, синдрома эндотоксикоза 03.09.2021 г. произведена диагностическая лапароскопия. По данным лапароскопии — в брюшной полости асцитическая жидкость в объеме около 7000 мл. Выявлен тотальный карциноматоз как париетальной, так и висцеральной брюшины. Очаги до 5-6 см, сливающиеся в конгломераты.

В послеоперационном периоде эпизод кровотечения на 2-е сутки из распадающейся метастатической опухоли. Произведена релапароскопия, остановка кровотечения. Пациентке проводились гемотрансфузии эритроцитарной взвеси и свежезамороженной плазмы.

Морфологическое заключение биоптата метастатического очага — опухоль формирует множественные солидные структуры, в тонкой сосудистой сети, состоящей из клеток со светлой оптически пустой цитоплазмой, базофильными ядрами, картина соответствует почечно-клеточному раку.

С 17.09.2021 г. пациентка начала II линии терапию кабозантинибом по 60 мг ежедневно, согласно клиническим рекомендациям. На фоне терапии кабозантинибом в течении первого курса отмечена положительная динамика, асцит разрешился, статус по Карновскому 70%.

В клинических анализах после 1 курса гемоглобин 138 г/л, АСТ 56 Ед/мл, АЛТ 42,2 Ед/мл, сохраняется гипоальбуминемия — 51,4 г/л.

В настоящее время пациентке проведено 6 курсов терапии кабозантинибом.

Из нежелательных явлений отмечена кожная токсичность II ст., артрапалгия II ст. Нежелательные явления отмечались в течении первых 3-4 недель терапии.

Контрольное КТ после 3 курсов терапии (рис. 11а, б) позволило зарегистрировать частичный ответ.

В настоящее время пациентка продолжает терапию кабозантинибом в прежней дозе. После 6 месяцев терапии кабозантинибом у пациентки сохраняется частичный ответ. Приведенное клиническое наблюдение демонстрирует эффективность кабозантиниба во второй линии терапии у пациентки молодого возраста с неблагоприятным подтипов ПКР.

По шкале IMDC 15 пациентов имели благоприятную степень прогноза, 17 — промежуточную и 19 — неблагоприятную. Оценка эффективности проводилась в соответствии с критериями RECIST, оценка нежелательных явлений по NCI CTCAE v5.0.

Все пациенты в нашей работе получили кабозантиниб по 60 мг в сутки. Лечение предполагалось до прогрессирования либо неприемлемой токсичности. При оценке после 3-х курсов терапии у 45 (78,9%) пациентов был зарегистрирован ответ. В 19 случаях — частичный ответ, в 26 случаях — стабилизация заболевания. В среднем пациенты получили по 6,5 курсов терапии, минимальное количество курсов — 2, максимальное — 22. В исследовании CABOSUN показано, что кабозантиниб значительно продлил ВБП

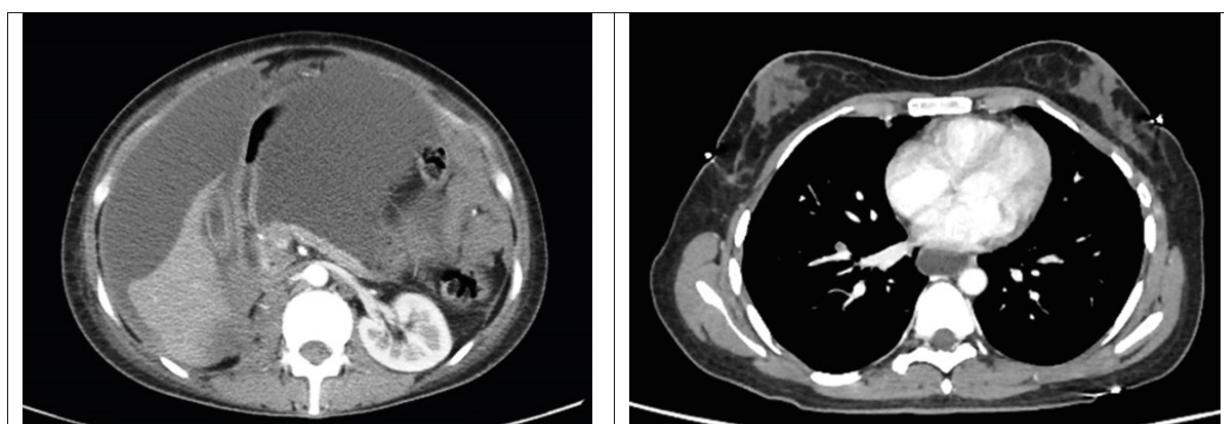


Рис. 11. Контрольное КТ-исследование после 3-х курсов терапии. Констатирован частичный ответ. Разрешился гидроторакс, количество асцита уменьшилось

Fig. 11. Control CT examination after 3 courses of therapy. A partial answer has been stated. Hydrothorax resolved, the amount of ascites decreased

в соответствии с независимой оценкой по сравнению с сунитинибом в группе пациентов с мПКР промежуточного или неблагоприятного прогноза по критериям IMDC. Медиана ВБП составила 8,6 мес. в группе кабозантиниба по сравнению с 5,3 мес. с сунитинибом (OR 0,48). В подгрупповом анализе ВБП на основе факторов стратификации показал относительный эффект терапии, соглашающийся с общими результатами по популяции. Следует отметить, что в исследование CABOSUN включались достаточно большое количество пациентов с плохими прогностическими признаками, неключенными в критерии IMDC, в том числе наличие костных метастазов [38], отсутствие предшествующей нефрэктомии [39], большее количество метастатических очагов и более плохой соматический статус по ECOG PS.

Нежелательные явления, связанные с терапией, отмечались следующие: повышение артериального давления — у 41 (71,9%) пациентов, кожная токсичность — у 22 (38,6%) пациентов, гипотиреоз — у 7 (12,2%) пациентов, дисфония — у 3 (5,2%) пациентов. В 2 случаях лечение прекращено ввиду кожной токсичности III ст. и артериальной гипертензии. В исследовании III фазы METEOR снижение дозы было осуществлено у 118 (60%) пациентов, получавших кабозантиниб.

Прекращение лечения из-за нежелательных явлений чаще встречалось у пожилых пациентов: 16 (8,1%) пациентов прекратили лечение из-за нежелательных явлений в группе кабозантиниба среди лиц в возрасте до 65 лет, 15 (14%) в возрасте 65–74 лет и 10 (37%) в возрасте ≥75 лет. Так же следует отметить, что частота нежелательных явлений (любой степени) независимо от причинно-следственной связи составила 100% при приеме кабозантиниба, частота нежелательных явлений 3 или 4 степени составила 74%. Самые частые нежелательные явления 3 или 4 при приеме кабозантиниба: артериальная гипертензия (15%), диарея (11%) и слабость (9%). Нежелательные явления 5 степени развились

у 15 пациентов (4,5%) в группе кабозантиниба и были в первую очередь связаны с прогрессированием заболевания [25]. Таким образом, данные, полученные в рутинной клинической практике, соответствовали таковым в клинических исследованиях.

В 11 случаях причиной отмены терапии стала прогрессия заболевания. 38 пациентов в настоящее время продолжают лечение. Доза редуцирована до 40 мг в сутки у 7 пациентов по причине токсичности.

Заключение

Возможности применения тирозинкиназных ингибиторов при мПКР в настоящее время расширяются в связи с появлением новых препаратов, в частности препарата кабозантиниб. Результаты лечения пациентов с мПКР в рутинной клинической практике в целом соответствовали данным полученным в рандомизированных исследованиях CABOSUN и METEOR. Применение кабозантиниба показало удовлетворительный профиль переносимости, увеличило частоту общих ответов. Частота и спектр нежелательных явлений соответствовали данным, полученным в клинических исследованиях.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсированась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2018. — 68 (6). — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
- Robinson D.R., Wu Y.M., Lin S.F. The protein tyrosine kinase family of the human genome // Oncogene. — 2000. — 19 (49). — P. 5548-57. doi: 10.1038/sj.onc.1203957.
- Zámečníkova A. Novel approaches to the development of tyrosine kinase inhibitors

- and their role in the fight against cancer // Expert Opin Drug Discov. — 2014. — 9 (1). — P. 77-92. doi: 10.1517/17460441.2014.865012.
- 4. Zhang J., Yang P.L., Gray N.S. Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors // Nat. Rev. Cancer. — 2009. — 9 (1). — P. 28-39. doi:10.1038/nrc2559.
 - 5. Krug M., Hilgeroth A. Recent advances in the development of multikinase inhibitors // Mini Rev. Med. Chem. — 2008. — 8 (13). — P. 1312-27. doi: 10.2174/138955708786369591.
 - 6. Broekman F., Giovannetti E., Peters G. Tyrosine kinase inhibitors: multitargeted or single-targeted? // World J. Clin. Oncol. — 2011. — 2 (2). — P. 80-93. doi: 10.5306/wjco.v2.i2.80.
 - 7. Huang L., Jiang S., Shi Y. Tyrosine kinase inhibitors for solid tumors in the past 20 years (2001-2020) // J. Hematol Oncol. — 2020, Oct 27. — 13 (1). — P. 143. doi: 10.1186/s13045-020-00977-0.
 - 8. Ferrara N., Adamis A.P. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy // Nat. Rev. Drug Discov. — 2016. — 15 (6). — P. 385-403. doi: 10.1038/nrd.2015.17.
 - 9. Qin S., Li A., Yi M., et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy // J. Hematol Oncol. — 2019. — 12 (1). — P. 27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
 - 10. Manning G., Whyte D.B., Martinez R., et al. The protein kinase complement of the human genome // Science (New York, NY). — 2002. — 298. — P. 1912-34. doi: 10.1126/science.1075762.
 - 11. Ling Y., Xie Q., Zhang Z., et al. Protein kinase inhibitors for acute leukemia // Biomark Res. — 2018. — 6. — P. 8. <https://doi.org/10.1186/s40364-018-0123-1>.
 - 12. Gotink K.J., Verheul H.M. Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? // Angiogenesis. — 2010. — 13. — P. 1-14. doi: 10.1007/s10456-009-9160-6.
 - 13. Hubbard S.R. Structural analysis of receptor tyrosine kinases // Prog. Biophys Mol. Biol. — 1999. — 71. — P. 343-58. doi: 10.1016/s0079-6107(98)00047-9.
 - 14. Kerbel R.S. Tumor angiogenesis // N. Engl. J. Med. — 2008. — 358. — P. 2039-49. doi: 10.1056/NEJMra0706596.
 - 15. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis // J. Clin. Oncol. — 2005. — 23. — P.1011-27. doi:10.1200/JCO.2005.06.081.
 - 16. Qin S., Li A., Yi M., et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy // J. Hematol Oncol. — 2019, Mar 12. — 12 (1). — P. 27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5. PMID: 30866992; PMCID: PMC6417086.
 - 17. Andrae J., Gallini R., Betsholtz C. Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine // Genes Dev. — 2008. — 22. — P. 1276-312. doi: 10.1101/gad.1653708.
 - 18. Beenken A., Mohammadi M. The FGF family: biology, pathophysiology and therapy // Nat. Rev. Drug. Discov. — 2009. — 8. — P. 235-53. doi: 10.1038/nrd2792.
 - 19. Skouras V.S., Maragkos C., Grapsa D., et al. Targeting neovasculature with multitargeted antiangiogenesis tyrosine kinase inhibitors in non-small cell lung cancer // BioDrugs. — 2016. — 30. — P. 421-39. doi: 10.1007/s40259-016-0194-1.
 - 20. Ranieri G., Marech I., Asabella A.N., et al. Tyrosine-kinase inhibitors therapies with mainly anti-angiogenic activity in advanced renal cell carcinoma: value of PET/CT in response evaluation // Int. J. Mol. Sci. — 2017. — 18 (9). <https://doi.org/10.3390/ijms18091937>.
 - 21. Elisei R., Schlumberger M.J., Muller S.P., et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer // J. Clin. Oncol. — 2013. — 31. — P. 3639-46.
 - 22. Priya S.R., Dravid C.S., Digumarti R., et al. Targeted therapy for medullary thyroid cancer: A review // Front Oncol. — 2017. — 7. — P. 238. doi: 10.3389/fonc.2017.00238.
 - 23. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial // J. Clin. Oncol. — 2017. — 35 (6). — P. 591e7.
 - 24. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update // Eur. J. Cancer. — 2018, May.

- 94. — P. 115-125. doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.012. Epub 2018 Mar 20. Erratum in: Eur J Cancer. 2018 Nov;103:287. PMID: 29550566; PMCID: PMC6057479.
25. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): Final results from a randomised, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. — 2016. — 17. — P. 917-927.
26. Matsuki M., Adachi Y., Ozawa Y. et al. Targeting of tumor growth and angiogenesis underlies the enhanced antitumor activity of lenvatinib in combination with everolimus // Cancer Sci. — 2017. — 108. — P. 763-771.
27. Escudier B.J., Powles T., Motzer R.J. et al. Efficacy of cabozantinib (C) vs everolimus (E) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) and bone metastases (mets) from the phase III METEOR study. Abstract (4558) and poster (180) presented at the Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; June 3–7, 2016; Chicago, IL.
28. Cella D., Escudier B., Powles T.B. et al. Quality of life (QoL) in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib vs everolimus for advanced renal cell carcinoma (RCC). Abstract and poster (816P) presented at the Annual Congress of the European Society for Medical Oncology; October 7–11, 2016; Copenhagen, Denmark.
29. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study // J. Clin. Oncol. — 2009. — 27. — P. 5794-9.
30. Heng D.Y.C., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a populationbased study // Lancet Oncol. — 2013. — 14. — P. 141-8.
31. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al.; CheckMate 9ER Investigators. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2021, Mar 4. — 384 (9). — P. 829-841. doi: 10.1056/NEJMoa2026982. PMID: 33657295; PMCID: PMC8436591.
32. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2019. — 380. — P. 1116-27.
33. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2019. — 380. — P. 1103-15.
34. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2018. — 378. — P. 1277-90.
35. Grimm M.O., Leucht K., Grünwald V. et al. New first line treatment options of clear cell renal cell cancer patients with PD-1 or PD-L1 immune-checkpoint inhibitor-based combination therapies // J. Clin. Med. — 2020. — 9. — 565.
36. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 252 с.
37. Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) // Креативная хирургия и онкология. — 2020. — 10 (3). — С. 233-240. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-202010-3-233-240>.
38. Hanna N., Sun M., Meyer C.P. et al. Survival analyses of patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: a national cancer data base study // J. Clin. Oncol. — 2016. — 34 (27). — P. 3267e75.
39. Manola J., Royston P., Elson P. et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: results from the international kidney cancer working group // Clin. Cancer Res. — 2011. — 17 (16). — P. 5443e50.

ИНДЕКС ОТНОШЕНИЯ НЕЙТРОФИЛОВ К ЛИМФОЦИТАМ КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Ю.С. Панкратова¹, О.Ю. Карпухин^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань

NEUTROPHIL TO LYMPHOCYTE RATIO AS AN INDICATOR OF THE SEVERITY OF INFLAMMATORY COMPLICATIONS OF DIVERTICULAR DISEASE

Yu.S. Pankratova¹, O.Yu. Karpukhin^{1,2}

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Hospital, Kazan

Панкратова Юлия Сергеевна — ассистент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, тел. +7-960-060-38-04, e-mail: iuliiaps@gmail.com

Pankratova Yuliya S. — assistant of the Department of Surgical Diseases of Kazan State Medical University

49 Butlerov Str., Kazan, 420012, Russian Federation, tel. +7-960-060-38-04, e-mail: iuliiaps@gmail.com

Реферат. Определение индекса ОНЛ (отношение нейтрофилов к лимфоцитам) — простой, не дорогой, весьма популярный за рубежом метод, позволяющий прогнозировать течение и исходы широкого спектра заболеваний. Клинический интерес представляет возможность применения ОНЛ в диагностике, прогнозировании течения и дифференциальной диагностике дивертикулярной болезни ободочной кишки.

Цель исследования — определить диагностическую значимость показателя ОНЛ при осложненном дивертикулите.

Материал и методы исследования. При ретроспективном анализе проведена оценка показателя ОНЛ у 58 пациентов с дивертикулярной болезнью, у 42 пациентов с раком ободочной кишки, у 31 пациента с воспалительными заболеваниями кишечника и у 46 пациентов с хроническим геморроем, находившихся на стационарном лечении в отделение колопроктологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ за период с 2015 по 2021 гг.

Результаты. Среднее значение ОНЛ у пациентов с дивертикулярной болезнью — $7,96 \pm 5,43$, минимальное значение — 1,16, максимальное — 27,42. Значения индекса ОНЛ возрастили по мере прогрессирования воспаления в дивертикуле и его распространения за пределы стенки кишки. Напротив, снижение ОНЛ отмечено в результате купирования воспаления консервативными или оперативными методами лечения, что позволило констатировать тенденцию к снижению индекса при выписке из стационара до $2,75 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). Также отмечена корреляция длительности пребывания пациентов с ДБ в стационаре с высоким индексом ОНЛ в результате тяжелых воспалительных осложнений. Коэффициент корреляции составил $r_{xy} = 0,468$ ($p < 0,05$). Отмечено статистически значимое отличие индекса ОНЛ у пациентов с дивертикулярной болезнью и пациентов с раком ободочной кишки ($p < 0,05$), а также достоверное отличие индекса ОНЛ пациентов с дивертикулярной болезнью и пациентов с хроническим геморроем ($p < 0,001$), в то время как индекс ОНЛ у пациентов с дивертикулярной болезнью и пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника таких различий не демонстрировал ($p > 0,05$).

Заключение. Таким образом, определение индекса ОНЛ можно использовать в клинической практике не только для диагностики и оценки течения дивертикулярной болезни, но и для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями толстой кишки.

Ключевые слова: маркер воспаления, индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам, дивертикулярная болезнь.

Abstract. Determination of the ONL index (the ratio of neutrophils to lymphocytes) is a simple, inexpensive, very popular method abroad that allows to predict the course and outcomes of a wide range of diseases. The possibility of application of ONL in the diagnosis, course prognosis and differential diagnosis of diverticular disease of the colon represents significant clinical interest.

Aim — to determine the diagnostic significance of the ONL index in complicated diverticulitis.

Material and methods. In retrospective analysis, the ONL index was evaluated in 58 patients with diverticular disease, 42 patients with colon cancer, 31 patients with inflammatory bowel diseases and 46 patients with hemorrhoidal disease, who were hospitalized in the coloproctology department of the Republican Clinical Hospital of Tatarstan for the period from 2015 to 2021.

Results. Average of ONL in patients with DD (diverticular disease) were $7,96 \pm 5,43$, minimal value — 1,16, maximal — 27,42. ONL increased according to aggravation of inflammatory changes in the walls of diverticulum, its spreading beyond the bowel wall. On the contrary, decrease of ONL was marked as a result of relief of inflammation by conservative or surgical treatment, which allowed to state the tendency of decrease of the index at discharge from hospital to $2,75 \pm 1,3$ ($p < 0,05$). There was also a correlation in the prolongation of patients' hospital treatment with high ONL indexes as a result of severe inflammatory complications. The correlation coefficient was $r_{xy} = 0,468$ ($p < 0,05$). There was a statistically significant difference in the ONL index in patients with diverticular disease and patients with cancer of the colon ($p < 0,05$), as well as a significant difference in the ONL index between patients with diverticular disease and patients with hemorrhoidal disease ($p < 0,001$), while the ONL index in patients with diverticular disease and patients with inflammatory bowel diseases did not demonstrate such differences ($p > 0,05$).

Conclusion. Thus, the determination of the ONL index can be used in clinical practice not only for the diagnosis and control of the disease, but also for differential diagnosis with other diseases of the colon.

Key words: inflammatory marker, neutrophil to lymphocyte ratio index, diverticular disease.

Введение

Дивертикулярная болезнь (ДБ) — широко распространенная патология, которая в большей части популяции может протекать бессимптомно, однако в 10-25% случаев развивается дивертикулярная болезнь с различной степенью тяжести осложнениями, требующими неотложных хирургических вмешательств [1]. Согласно российским национальным клиническим рекомендациям (2021) диагностика воспалительных осложнений заболевания основана на визуализационных методах — ультразвуковом исследовании (УЗИ), рентгеновской компьютерной томографии (РКТ) и фиброколоноскопии (ФКС) [2]. В последнее время прослеживается интерес к биомаркерам, недорогим и надежным инструментам, которые помогают не только в ранней диагностике ДБ, определении степени ее тяжести, а также отражают динамику патологического процесса и облегчают дифференциальную диагностику. К ним можно отнести кроме традиционных провоспалительных маркеров (количество лейкоцитов, скорость оседания эритроцитов) С-реактивный белок, фекальный кальпротектин, прокальцитонин [3-5]. Что касается весьма популярного на западе биомаркера из данной группы, отражающего отношение нейтрофилов к лимфоцитам (ОНЛ, в англоязычной литературе NLR — Neuutrophil to lymphocyte ratio) [6-8], то его

использование у пациентов с ДБ не нашло отражения в в отечественной литературе.

Впервые о возможности использования отношения нейтрофилов к лимфоцитам как показателя системного воспаления у пациентов в критическом состоянии упомянул R. Zahorec в 2001 году [9]. Нейтрофилы способствуют воспалению, секретируя протеолитические ферменты и провоспалительные цитокины [10], что приводит к синдрому системного воспаления. Лимфоциты регулируют системное воспаление по мере прогрессирования заболевания. Продолжающееся воспаление вызывает лимфопению как следствие перераспределения лимфоцитов и апоптоза. Чем выше ОНЛ, тем более несбалансированы иммунная система и воспалительная реактивность организма [11]. В дальнейшем в различных метаанализах была доказана прогностическая роль ОНЛ в определении степени тяжести таких заболеваний, как острый панкреатит, острое нарушение мозгового кровообращения, злокачественные новообразования желудочно-кишечного тракта [12-14]. В русскоязычной литературе упоминается использование ОНЛ лишь в прогнозировании течения онкологических [15], сердечно-сосудистых заболеваний [16] и хронической обструктивной болезни легких [17]. По данным Ya. Zager с соавт. (2020) использование ОНЛ при ДБ весьма информативно. Так, более высокие значения ОНЛ ($>5,4$) прогнозируют,

по мнению авторов, короткие интервалы между рецидивами острого дивертикулита и большее количество койко-дней [6]. Помимо значимости ОНЛ в прогнозировании течения ДБ, любопытно его применение в дифференциальной диагностике ДБ. Особенно при формировании дивертикулярного и параканкрозного инфильтратов, когда получить биопсийный материал из зоны структуры не удается, что, безусловно, затрудняет выбор объема оперативного вмешательства, а также при тяжелых формах воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), особенно при дебюте заболевания.

Цель исследования — определить диагностическую значимость показателя ОНЛ при осложненном дивертикулите.

Материал и методы исследования

Для ретроспективного анализа с 2015 по 2021 гг. показатель ОНЛ оценен у 58 пациентов с дивертикулярной болезнью, находящихся на стационарном лечении в отделение колопроктологии ГАУЗ РКБ МЗ РТ. Мужчин было 20 (34,5%), женщин — 38 (65,5%). Возраст пациентов варьировался от 30 до 89 лет, средний возраст — $61,2 \pm 14,7$. Стратификация пациентов по видам осложнений дивертикулярной болезни отражена

в таблице 1. В неотложном порядке госпитализированы 52 пациента, в плановом порядке — 6. Показаниями к неотложной госпитализации были острый дивертикулит, инфильтрат, абсцесс дивертикулярного происхождения, перитонит в результате воспалительной деструкции дивертикула, острое толстокишечное кровотечение. Показания к плановой госпитализации — наличие толстокишечно-мочепузырного свища, хронический инфильтрат, хроническое рецидивирующее течение ДБ в отсутствие эффекта от консервативной терапии. Диагностический алгоритм был направлен на верификацию наличия дивертикулов, установление клинического варианта ДБ, уточнение показаний к оперативному лечению и включал, кроме анамнеза и объективного обследования пациента, лабораторные (ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови, коагулограмма) и инструментальные методы обследования (УЗИ органов брюшной полости, РКТ с внутривенным и пероральным контрастированием).

Рассматривались три группы сравнения: 31 пациент с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) — болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК); 42 пациента со злокачественными новообразованиями в нисходящей или сигмовидной кишках; 46 пациентов

Таблица 1. Виды осложнений ДБ в исследуемой группе

Table 1. Types of DD complications in the experimental group

Виды осложнений ДБ	n	%	Виды осложнений ДБ	n	%
Острый дивертикулит	23	39,7	Хронический дивертикулит	6	10,3
Инфильтрат	3	5,2	Хронический инфильтрат	3	5,2
Абсцесс	10	17,2	Свищ	3	5,2
Перитонит	5	8,6	Всего	58	100
Острое толстокишечное кровотечение	5	8,6			

Таблица 2. Стратификация пациентов с ВЗК

Table 2. Stratification of patients with IBD

Нозология (n)	%	Степень тяжести ЯК и БК	%
ЯК — 17	54,8	Среднетяжелая — 9 тяжелая атака — 8	52,9 47,1
БК толстой кишки — 14	45,2	Среднетяжелая — 6 тяжелая активная форма БК — 8	42,9 57,1

с хроническим геморроем без какой-либо другой патологии ободочной кишки.

В группе с ВЗК мужчин было 16 (51,6%), женщин — 15 (48,4%). Возраст колебался в интервале от 18 до 78 лет, средний возраст — $44,2 \pm 16,7$. В неотложном порядке госпитализированы 29 (93,5%) пациентов, в плановом — 2 (6,5%). Стратификация пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника по степени тяжести ЯК и БК отражена в таблице 2.

В группе с онкологией ободочной кишки мужчин было 20 (47,6%), женщин — 22 (52,4%). Возраст — в пределах от 42 до 81, средний возраст — $65,04 \pm 8,8$. В неотложном порядке госпитализированы 12 (28,6%) пациентов, в плановом — 30 (71,4%). Распределение пациентов с учетом локализации опухоли, классификации по системе TNM и видам осложнений отражено в таблице 3.

Группу сравнения без патологических изменений ободочной кишки составили пациенты с хроническим течением геморроидальной болезни III-IV стадии без тромбоза и ущемления узлов. В плановом порядке госпитализированы 46 пациентов с хроническим геморроем. Среди них геморрой III стадии — 12 (26,1%) пациентов, геморрой IV стадии — 34 (73,9%). Женщин — 18 (39,1%), мужчин — 28 (60,8%). Возраст колебался в пределах от 25 до 63 лет, средний возраст — $45,7 \pm 9,5$.

При поступлении пациентов в клинику рассчитывали индекс ОНЛ как отношение абсолютного числа нейтрофилов к лимфоцитам. Обработку данных производили с использованием программы Statistica for Windows, Release 10.0 (Statistica) на основе базы данных в программе Excel. При статистической обработке данных прибегали к методам описательной статистики и статистического анализа. Поскольку получено отличное от нормального распределение данных, использовали непараметрические методы статистики. Результаты обработки данных представлены в виде медианы (Me), среднего, максимального и минимального значения. Для оценки корреляции

продолжительности пребывания пациентов с ДБ в стационаре с индексом ОНЛ использовали регрессионный анализ. При сравнении полученных результатов независимых групп применяли U-критерий Манна — Уитни, полученные различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При определении индекса ОНЛ у пациентов с ДБ отмечен значительный диапазон его распределения от минимального значения 1,16 до максимального 27,42, Me — 2,72, среднее значение — $7,96 \pm 5,43$, что коррелировало со степенью тяжести воспалительного осложнения заболевания. Распределение индекса ОНЛ согласно клиническому варианту осложнений отражено в таблице 4.

Как следует из наблюдений, максимальное значение, а также медиана ОНЛ возрастали у пациентов с острыми воспалительными осложнениями ДБ — от 12,35 и 4,96 условных единиц в группе пациентов с острым дивертикулитом до 20,43 и 14,21 в группе пациентов с перитонитом дивертикулярного происхождения, минимальные значения также отражали тенденцию к возрастанию — от 1,64 до 9,47 условных единиц.

В ходе исследования прослежены значения ОНЛ при поступлении и при выписке пациентов с ДБ. Среднее значение при поступлении составило $7,96 \pm 5,43$, при выписке — $2,75 \pm 1,3$. Сравнение результатов в начале и в конце лечения с использованием U-критерия Манна — Уитни выявило статистически значимые различия в этих группах ($p < 0,05$). Таким образом, индекс ОНЛ коррелировал с наступлением клинической ремиссии у пациентов с осложнениями ДБ. Исключение составили 2 пациента с неразрешенными на момент выписки параколическими абсцессами, дренированными под ультразвуковой навигацией в стационаре, дренажная трубка у которых удалена через 7 и 9 дней после выписки в амбулаторных условиях. Проведен регрессионный анализ корреляции индекса

Таблица 3. Стратификация пациентов со злокачественными новообразованиями ободочной кишки
Table 3. Stratification of patients with malignant neoplasms of the colon

Локализация (n)	%	Степень тяжести ЯК и БК	Осложнения (n)	%
Сигмовидная кишка — 35	83,3	T1N0M0 — 2 T2N0M0 — 2 T3N0M0 — 3 T4N0M0 — 23 T4N0M1 — 3 T4N1M0 — 2	ОКН — 4 ЧКН — 3 Параколитический абсцесс — 2 Инвазия в мочевой пузырь — 3 Инвазия в матку — 1 Кровотечение — 1	11,4 8,6 5,7 8,6 2,9 2,9
Нисходящая ободочная кишка — 7	16,7	T4N0M0 — 6 T4N1M0 — 1	ОКН — 1 ЧКН — 1 Кровотечение — 1	14,3 14,3 14,3

Таблица 4. Распределение пациентов с ДБ с учетом вида осложнений

Table 4. Distribution of patients with DB, taking into account the type of complications

Виды осложнений ДБ	n	ОНЛ (min-max, Me)	Виды осложнений ДБ	n	ОНЛ (min-max, Me)
Острый дивертикулит	23	1,64-12,35, Me — 4,95	Хронический дивертикулит	6	2,7-13,55, Me — 3,96
Инфильтрат	3	5,83-8,08, Me — 7,75	Хронический инфильтрат	3	1,27-8,74, Me — 8,6
Абсцесс	10	2,09-20,56, Me — 9,00	Свищ	3	2,98-10, Me — 3,35
Перитонит	5	9,47-20,43, Me — 14,21			
Острое толстокишечное кровотечение	5	2,94-27,42, Me — 7,27			

Таблица 5. Показатель ОНЛ в исследуемой группе и группах сравнения

Table 5. NLR in experimental and comparison groups

	Исследуемая группа (n=58)	Группа сравнения №1 — пациенты с ВЗК (n=31)	Группа сравнения №2 — пациенты с онкологическим заболеванием (n=42)	Группа сравнения №3 — пациенты с хроническим геморроем (n=46)
Пол м/ж	20/38	16/15	20/22	28/18
Возраст	61,2±14,7	44,2±16,7	65,04±8,8	45,7±9,5
Показатель ОНЛ	7,96±5,43	7,04±4,15*	5,87±4,23**	2,29±0,97***

Примечание: * — $P>0,05$ — $P=0,57$ — достоверность отличий исследуемой группы и группы сравнения №1;
** — $P <0,05$ — $P=0,036$ — достоверность отличий исследуемой группы и группы сравнения №2;

*** — $P <0,001$ — достоверность отличий исследуемой группы и группы сравнения №3

Note: * — $P>0,05$ — $P=0,57$ — reliability of differences between the study group and comparison group №1;

** — $P <0,05$ — $P=0,036$ — reliability of differences between the study group and comparison group №2;

*** — $P <0,001$ — reliability of differences between the study group and comparison group №3

ОНЛ у пациентов с осложнениями ДБ и количества койко-дней, проведенных ими в стационаре, методом парной линейной регрессии. При стационарном лечении количество койко-дней составило $9,7 \pm 7,2$. Коэффициент корреляции количества койко-дней со значениями ОНЛ составил $r_{xy} = 0,468$ ($p < 0,05$), таким образом, прослежена связь прямая, умеренная. Так, при возрастании значений индекса ОНЛ продолжительность стационарного лечения у пациентов с ДБ увеличивалась.

Показатели индекса ОНЛ у пациентов исследуемой группы и групп сравнения отражены в таблице 5.

При сравнении ОНЛ в группе с ДБ с группами сравнения использовался U-критерий Манна — Уитни (табл. 5). При сравнении индекса ОНЛ в исследуемой группе с группой пациентов с онкологическими заболеваниями выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$, $p=0,036$). При сравнении ОНЛ исследуемой группы и группы сравнения пациентов с ВЗК статистически значимых различий не установлено ($p > 0,05$, $p=0,57$). В то же время отмечено достоверное отличие индекса ОНЛ исследуемой группы с группой пациентов с хроническим геморроем ($p < 0,001$). Исследование индекса в этой группе позволило установить пороговое значение показателя, характерное для неизмененной ободочной кишки, которое составило $2,29 \pm 0,97$.

Обсуждение

ОНЛ — индекс, отражающий отношение нейтрофилов к лимфоцитам, колебания которого обусловлены дисбалансом иммунной системы и реактивностью организма в ответ на воспалительной процесс. В проведенном исследовании прослежены значения ОНЛ у пациентов с ДБ, пациентов с ВЗК и злокачественными новообразованиями ободочной кишки, а также геморроидальной болезнью. Выявлена тенденция увеличения ОНЛ у пациентов с воспалительными осложнениями ДБ при поступлении, что согласуется с

клиническими проявлениями острого воспаления. Снижение индекса при выписке отражает купирование воспалительного процесса и наступление клинической ремиссии, что дает возможность его использования вкупе с методами мониторинга течения заболевания, такими как уровень лейкоцитов крови, СРБ, а также с результатами сонографии брюшной полости. Индекс ОНЛ коррелирует с продолжительностью стационарного лечения пациентов с воспалительными осложнениями ДБ, а его высокие значения при выписке из стационара, несмотря на клиническую ремиссию, могут отражать вероятность раннего рецидива заболевания. Однако данное предположение требует дальнейших исследований и обоснования. Индекс ОНЛ может быть использован в качестве вспомогательного скринингового метода в ходе дифференциальной диагностики заболеваний воспалительного и неопластического генеза. Однако в случае осложнения новообразования толстой кишки воспалительным инфильтратом и абсцедированием трактовка полученных результатов может стать ошибочной.

При сравнении ОНЛ в исследуемой группе и в группе пациентов с ВЗК индекс ОНЛ не показал информативности, что было ожидаемо, так как в обеих группах воспаление кишечной стенки доминирует в патогенезе заболеваний.

Заключение

Таким образом, определение индекса ОНЛ можно использовать в клинической практике не только для диагностики и оценки течения дивертикулярной болезни, но и для дифференциальной диагностики с другими заболеваниями толстой кишки.

Исследование не имело источников финансирования.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Tursi A. Diverticulosis today: unfashionable and still under-researched // Therapeutic Advances in Gastroenterology. — 2016, Mar. — 9 (2). — P. 213-28. doi: 10.1177/1756283X15621228.
2. Ардатская М.Д., Ачкасов С.И., Веселов В.В., и др. Дивертикулярная болезнь // Колопроктология. — 2021. — 20 (3). — С. 10-27. doi: 10.33878/2073-7556-2021-20-3-10-27.
3. Štimac D., Nardone G., Mazzari A., et al. What's New in Diagnosing Diverticular Disease // Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. — 2019, Dec 19.—28(4).—P.17-22.doi:10.15403/jgld-553.
4. Kechagias A., Rautio T., Kechagias G., et al. The role of C-reactive protein in the prediction of the clinical severity of acute diverticulitis // American Surgeon. — 2014 Apr. — 80 (4). — P. 391-5.
5. Tursi A., Brandimarte G., Elisei W., et al. Faecal calprotectin in colonic diverticular disease: a case-control study // International Journal of Colorectal Disease. — 2009, Jan. — 24 (1). — P. 49-55. doi: 10.1007/s00384-008-0595-9.
6. Zager Y., Horesh N., Dan A., et al. Associations of novel inflammatory markers with long-term outcomes and recurrence of diverticulitis // ANZ J. Surg. — 2020, Oct. — 90 (10). — P. 2041-2045. doi: 10.1111/ans.16220.
7. Pereira C., Mohan J., Gururaj S., et al. Predictive Ability of Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Determining Tumor Staging in Colorectal Cancer // Cureus. — 2021. — 13 (10). — P.e19025. doi:10.7759/cureus.19025.
8. Langley B.O., Guedry S.E., Goldenberg J.Z., et al. Inflammatory Bowel Disease and Neutrophil-Lymphocyte Ratio: A Systematic Scoping Review // Journal of Clinical Medicine. — 2021. — 10 (18). — P. 4219. doi:10.3390/jcm10184219
9. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill // Bratisl Lek Listy. — 2001. — 102 (1). — P. 5-14.
10. Mortaz E., Alipoor S.D., Adcock I.M., et al. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation//Frontiers in Immunology.—2018. — 9. — P. 2171. doi:10.3389/fimmu.2018.02171
11. Geddes K., Magalhães J.G., Girardin S.E. Unleashing the therapeutic potential of NOD-like receptors // Nature Reviews Drug Discovery. — 2009, Jun. — 8 (6). — P. 465-79. doi: 10.1038/nrd2783.
12. Cupp M.A., Cariolou M., Tzoulaki I., et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cancer prognosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies // BMC Med. — 2020. — 18 (1). — P. 360. doi:10.1186/s12916-020-01817-1.
13. Kong W., He Y., Bao H., et al. Diagnostic Value of Neutrophil-Lymphocyte Ratio for Predicting the Severity of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis // Disease Markers. — 2020 Apr 27. — 2020. — P. 9731854. doi: 10.1155/2020/9731854.
14. Liu S., Liu X., Chen S., et al. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcome of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis // Medicine (Baltimore). — 2019. — 98 (26). — P. e16211. doi:10.1097/MD.00000000000016211.
15. Хакимова Г.Г., Заботина Т.Н., Трякин А.А., и др. Анализ системного иммунитета и воспаления в прогнозе adenокарциномы желудка // Успехи молекулярной онкологии. — 2020. — 7 (1). — С. 38-46. doi: 10.17650/2313-805X-2020-7-1-38-46.
16. Ыгиеева Д.Г., Пивина Л.М., Батенова Г.Б., и др. Прогностическое значение показателя отношения нейтрофилов к лимфоцитам у пациентов пожилого возраста с острым коронарным синдромом без подъема ST // Наука и Здравоохранение. — 2020. — 22 (2). — С. 79-85. doi:10.34689/SN.2020.22.2.009.
17. Кадушкин А.Г., Таганович А.Д., Арабей А.А., и др. Значимость лабораторных показателей клеточного состава периферической крови для оценки стероидорезистентности при хронической обструктивной болезни легких // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. — 2018. — 7 (4). — С. 462-476.

© И.Г. Гатауллин, А.П. Шлычков, Б.И. Гатауллин, Р.Г. Биктемирова, 2022
УДК 616.348:616.35-006.6:614.72(470.41)

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ЗАГРЯЗНЕНИЯ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА НА РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

И.Г. Гатауллин¹, А.П. Шлычков², Б.И. Гатауллин¹, Р.Г. Биктемирова³

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

²Институт проблем экологии и недропользования Академии наук Республики Татарстан, г. Казань

³ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF ATMOSPHERIC AIR POLLUTION ON THE RISK OF COLORECTAL CANCER IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

I.G. Gataullin¹, A.P. Shlychkov², B.I. Gataullin¹, R.G. Biktemirova³

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

²Institute of Ecology and Subsoil Use Problems of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Kazan

³Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

Гатауллин Ильгиз Габдуллович — 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. +7-903-306-03-59, e-mail: ilgizg@list.ru, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388
Gataullin Ilgiz G. — Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Oncology, Radiology and Palliative Care of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia 36 Butlerov Str., Kazan, 420015, Russian Federation, tel. +7-903-306-03-59, e-mail: ilgizg@list.ru, ORCID ID: 0000-0001-5115-6388

Реферат. Колоректальный рак (КРР) является одной из главных проблем современной онкологии из-за высокой заболеваемости и значительной смертности в России и других странах. Это заболевание можно рассматривать как маркер социально-экономического развития регионов. В связи с этим актуальным является изучение количественной и качественной оценки факторов внешней среды и прежде всего атмосферного воздуха, на риск возникновения КРР в условиях активного влияния деятельности человека на среду обитания.

Цель исследования — определить закономерности формирования заболеваемости колоректальным раком у населения крупного промышленного региона в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели изучена заболеваемость КРР в крупном промышленном регионе — Республике Татарстан (РТ) в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха.

Результаты. Анализ исследования показывает, что высокий уровень заболеваемости колоректальным раком выявлен в г.г. Казань и Набережные Челны, а также в 10 муниципальных районах РТ. Установлено достоверное влияние загрязнения атмосферного воздуха, на уровень заболеваемости населения злокачественными новообразованиями прямой и ободочной кишки.

Заключение. Проведенные в РТ исследования зависимости заболеваемости КРР от комплекса воздействий загрязненного атмосферного воздуха подтверждают положение о формировании высокого уровня заболеваемости данной патологией в условиях неблагоприятной экологической ситуации.

Ключевые слова: колоректальный рак, заболеваемость, атмосферный воздух, загрязнение.

Abstract. Colorectal cancer (CRC) is one of the main problems of modern oncology due to the high incidence and significant mortality in Russia and other countries. This disease can be considered as a marker of the socio-economic development of the regions. In this regard, it is relevant to study the quantitative and qualitative assessment of environmental factors and, above all, air, on the risk of CRC in the conditions of the active influence of human activities on the environment.

Purpose of the study — to determine patterns of formation of the incidence of colorectal cancer in the population of a large industrial region, depending on air pollution.

Material and methods. To achieve this goal, the incidence of CRC was studied in a large industrial region — the Republic of Tatarstan (RT), depending on the level of air pollution.

Results. Analysis of the study shows that a high incidence of colorectal cancer was found in Kazan, as well as in 11 municipal districts of the Republic of Tatarstan. A strong upward trend in the incidence of colorectal cancer was observed in Kazan and Naberezhnye Chelny, as well as in 10 municipal districts of the Republic of Tatarstan. A significant effect of harmful emissions into the atmosphere on the incidence of malignant neoplasms of the rectum and colon has been established.

Conclusion. Studies conducted in the Republic of Tatarstan on the dependence of the incidence of CRC on the complex effects of polluted atmospheric air confirm the position on the formation of a high level of incidence of this pathology in an unfavorable environmental situation.

Key words: colorectal cancer, incidence, atmospheric air, pollution.

По данным Globocan IARC1 [1] при анализе новых случаев и смертности от 36 видов рака в 2020 году зафиксировано более 1 900 000 новых случаев колоректального рака (КРР) и 935 000 смертей от этой патологии. В целом КРР занимает третье место по заболеваемости, но второе — по смертности. По данным А.Д. Каприна и соавт. [2] в 2020 г. в России зафиксировано 68 264 новых случая КРР и 39 587 смертей от этой патологии. «Грубый» показатель заболеваемости раком ободочной кишки в России составил 27,21, прямой кишки — 19,4 на 100 000 населения. В Татарстане в 2021 г. зафиксирован 1881 новый случай КРР и 929 смертей от этой патологии. В структуре онкологической заболеваемости в республике на протяжении многих лет КРР лидирует, составляя 14,0%.

Таким образом, для России и Татарстана это важная и растущая проблема здравоохранения, поэтому необходимы эпидемиологические исследования, посвященные потенциальным факторам риска, такими как воздействие окружающей среды (ОС). Состояние ОС является одной из наиболее острых социально-экономических проблем, непосредственно отражающихся на здоровье населения. Современные крупные промышленные города, имеющие большую плотность населения и интенсивность автотранспортного движения, значительно загрязнены. Степень развитости транспортной инфраструктуры (железных и автомобильных дорог) также оказывает существенное влияние на качество ОС. В связи с этим актуальным является изучение количественной и качественной оценки факторов ОС и прежде всего атмосферного воздуха, на риск возникновения КРР в условиях активного

влияния деятельности человека на среду обитания. Однако эпидемиологических данных, связывающих воздействие загрязнение атмосферного воздуха с риском развития КРР, по-прежнему недостаточно.

Цель исследования — определить закономерности формирования заболеваемости колоректальным раком у населения крупного промышленного региона в зависимости от загрязнения атмосферного воздуха.

Материал и методы. Для реализации поставленной цели изучена заболеваемость КРР в крупном промышленном регионе — Республике Татарстан в зависимости от уровня загрязнения атмосферного воздуха. На первом этапе исследования изучена заболеваемость населения республики КРР в динамике за 2007-2019 гг. По данным канцер-регистра за этот период в Татарстане зарегистрировано почти 22 500 больных раком прямой и ободочной кишки. Сбор данных в РТ проводился методом сплошного наблюдения на основании анализа обращаемости, которая определялась по следующим документам: амбулаторные карты, истории болезней и учетные формы Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Татарстана.

В качестве исходной информации для оценки качества атмосферного воздуха использованы систематические данные наблюдений за загрязнением атмосферного воздуха, проводимые ФГБУ «Управление по гидрометеорологии и мониторингу окружающей среды Республики Татарстан» в г. Казани [3]. Оценка качества атмосферного воздуха выполнена с учетом рекомендаций, приведенных в РД 52.04.667-2005 [4].



Рис. 1. Уровень и тенденция заболеваемости колоректальным раком населения Республики Татарстан
Fig. 1. The level and trend of the incidence of colorectal cancer in the population of the Republic of Tatarstan

Результаты

Мы изучили уровень и тенденцию заболеваемости колоректальным раком населения РТ. Анализ исследования показывает, что высокий уровень заболеваемости колоректальным раком выявлен в г.г. Казань и Набережные Челны, а также в 11 муниципальных районах (м. р.): Муслюмовском, Азнакаевском, Лениногорском, Камско-Устьинском, Спасском, Чистопольском, Актанышском, Тукаевском, Зеленодольском, Бавлинском и Заинском. Низкий уровень заболеваемости наблюдался в 12 муниципальных районах, преимущественно сельскохозяйственных: Менделеевском, Черемшанском, Алексеевском, Пестречинском, Кукморском, Высокогорский, Кайбицком, Тюлячинском, Нурлатском, Арском, Аксубаевском и Дрожжановском.

Высокая тенденция роста заболеваемости колоректальным раком наблюдалась

в г.г. Казань и Набережные Челны, а также в 10 муниципальных районах: Нижнекамском, Альметьевском, Елабужском, Азнакаевском, Заинском, Чистопольском, Бугульминском, Зеленодольском, Тукаевском и Сабинском.

Низкая тенденция роста заболеваемости отмечалась в 12 муниципальных районах: Лениногорском, Черемшанском, Алексеевском, Алькеевском, Спасском, Атнинском, Бавлинском, Дрожжановском, Кайбицком, Новошешминском и Верхнеуслонском. Уровень и тенденция заболеваемости КРР населения Республики Татарстан представлены на рисунке 1.

По данным ВОЗ и Международного агентства по изучению рака (IARC), возникновение 70–80% всех случаев злокачественных новообразований связано с загрязнением окружающей среды и прежде всего атмосферного воздуха. Общая масса выбросов в атмосферу вредных загрязняющих веществ

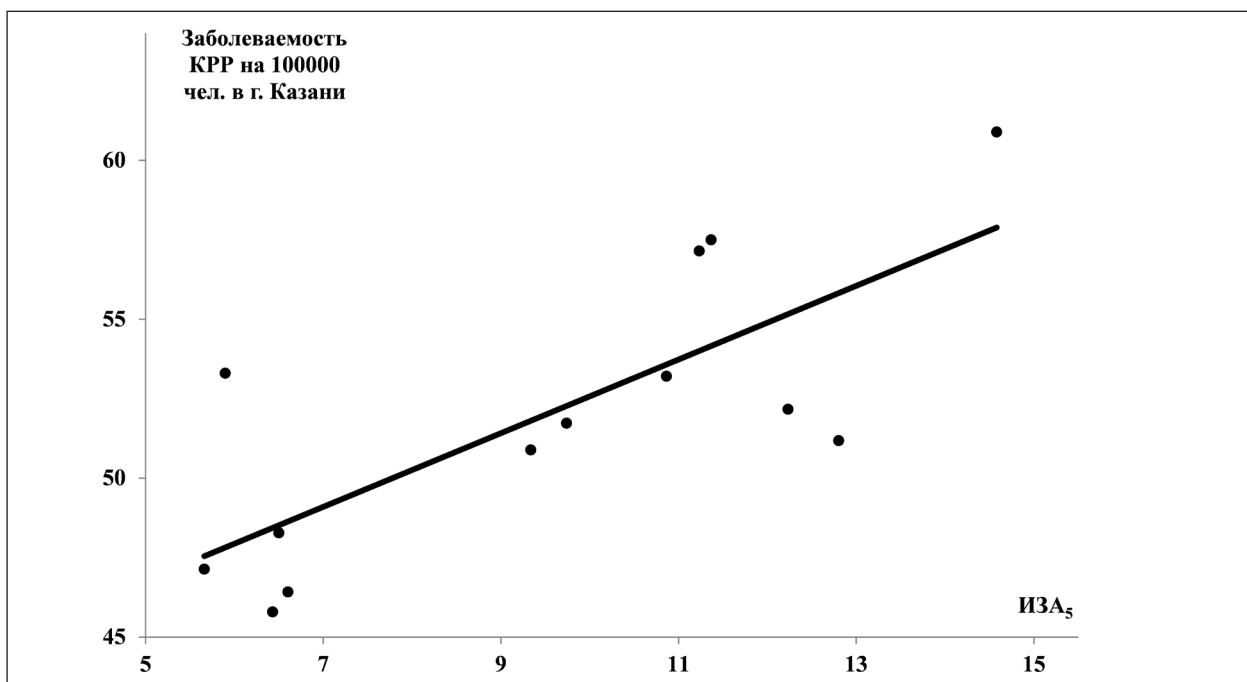


Рис. 2. Связь между заболеваемостью населения г. Казани колоректальным раком и загрязнением атмосферного воздуха
Fig. 2. The relationship between the incidence of colorectal cancer in the population of Kazan and atmospheric air pollution

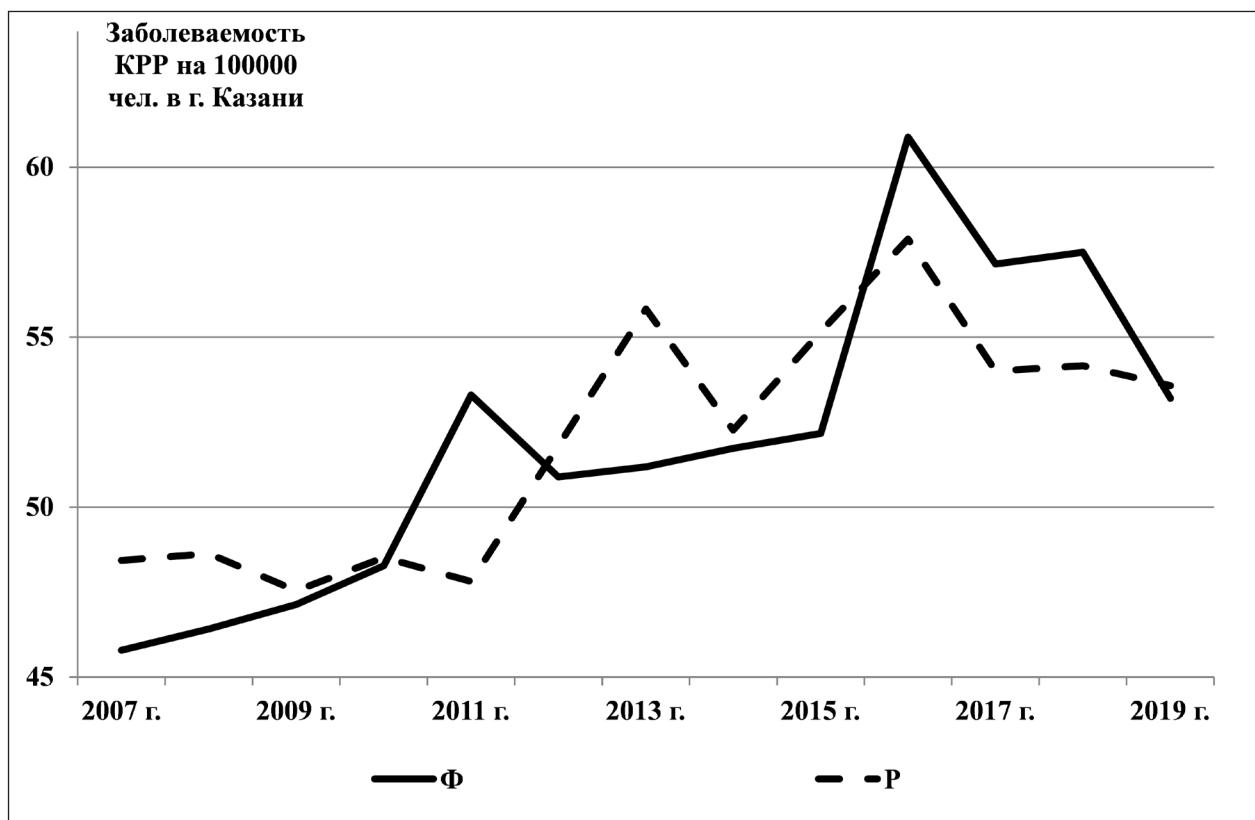


Рис. 3. Динамика фактических (Ф) и рассчитанных (Р) значений заболеваемости населения колоректальным раком
Fig. 3. Dynamics of actual (F) and calculated (P) values of the incidence of colorectal cancer in the population

на территории Татарстана по данным Госкомстата РТ, за последние 15 лет снизилась со 162,8 кг до 117,7 кг/год на 1 жителя [3, 5].

Выявлена зависимость заболеваемости КРР на 100 000 человек в г. Казани от загрязнения атмосферного воздуха. Для характеристики загрязнения атмосферного воздуха использован комплексный индекс загрязнения атмосферы — ИЗА₅. Связь между загрязнением атмосферного воздуха и заболеваемостью КРР на 100 000 человек в г. Казани приведена на рисунке 2.

Кроме того, получено уравнение регрессии, которое описывает связь между заболеваемостью населения г. Казани колоректальным раком и загрязнением атмосферного воздуха:

$$КРР=1,16*ИЗА_5+40,98 \quad (1)$$

Коэффициент корреляции между ИЗА₅ и заболеваемостью КРР составляет $r=0,76$. Таким образом, фактор ИЗА₅ объясняет 58% изменчивости заболеваемости КРР в г. Казани.

Динамика фактических (Φ) и рассчитанных (P) с использованием уравнения регрессии (1) значений заболеваемости КРР на 100 000 чел. в г. Казани приведена на рисунке 3.

Как показывает анализ рисунка 3, отмечается удовлетворительная симбатность (совпадение по фазе) фактических и рассчитанных с использованием уравнения регрессии (1) значений заболеваемости КРР на 100 000 чел. в г. Казани. Максимальная ошибка — 10% отмечается в 2011 г., а минимальная — 1% в 2009, 2010, 2014 и 2019 гг.

Обсуждение

Колоректальный рак, является одной из главных проблем современной онкологии из-за высокой заболеваемости и значительной смертности в России и других развитых странах Америки, Европы и Азии. Показатели заболеваемости колоректальным раком варьируют в широких пределах, с 8-кратными и 6-кратными колебаниями в отношении в отношении рака толстой и прямой кишки, в частности, по регионам мира, страны,

области и даже одного города. Это заболевание можно рассматривать как маркер социально-экономического развития регионов.

За исследованный период 2007-2019 гг. практически во всех городских округах и муниципальных районах (за исключением Муслюмовского м. р-на) зарегистрирована тенденция роста заболеваемости колоректальным раком. Высокие уровни и тенденции роста заболеваемости характерны для городов и муниципальных районов, в которых расположены крупные промышленные комплексы. В целом по РТ наиболее напряженная обстановка складывается на востоке РТ. В юго-западных муниципальных районах РТ не исключено влияние промышленных комплексов Ульяновской и Самарской областей.

Высокий уровень заболеваемости и высокая тенденция роста заболеваемости колоректальным раком выявлены среди населения РТ в 2 городских округах — г.г. Казань и Набережные Челны и 5 муниципальных районах — Зеленодольском, Азнакаевском, Заинском, Тукаевском и Чистопольском.

Средний уровень и высокая тенденция роста заболеваемости колоректальным раком наблюдалась среди населения 5 муниципальных районах — Сабинском, Елабужском, Нижнекамском, Альметьевском и Бугульминском.

Относительно благополучное положение с заболеваемостью колоректальным раком складывалось лишь среди населения 4 муниципальных районов — Дрожжановском, Кайбицком, Алексеевском и Черемшанском, где зарегистрирован низкий уровень и низкая тенденция роста заболеваемости.

Проведенные в Республике Татарстан исследования зависимости заболеваемости КРР от комплекса воздействий загрязненного атмосферного воздуха подтверждают положение о формировании высокого уровня заболеваемости онкологической патологией в условиях неблагоприятной экологической ситуации.

Загрязнение атмосферного воздуха представляет собой сложную смесь широкого спектра канцерогенных и мутагенных веществ, которые могут играть роль в хроническом системном воспалении, окислительном стрессе и повреждении ДНК в различных тканях, а не только в легких [6]. Таким образом, также может существовать связь между загрязнением атмосферного воздуха и другими видами рака; однако эпидемиологические данные об этих ассоциациях ограничены. Выбросы отработанных автомобильных газов значимо положительно связаны с заболеваемостью раком различных локализаций. Результаты ретроспективного популяционного исследования показывают, что загрязнение атмосферного воздуха выбросами отработанных газов было связано с множественными случаями рака [7].

Существует патогенетическое объяснение связи между воздействием загрязнения атмосферного воздуха и развитием рака желудочно-кишечного тракта. Вероятно, твердые частицы атмосферной пыли, попадая в дыхательную систему, далее продвигаются ресничками через ротоглотку в желудочно-кишечный тракт посредством процесса, называемого мукоцилиарным клиренсом [8]. Наши данные подтверждают положение о связи загрязнения атмосферного воздуха с ростом заболеваемости колоректальным раком. В исследованиях показана высокая степень связи между комплексным индексом загрязнения атмосферного воздуха ИЗА₅ и заболеваемостью населения КРР ($r=0,76$).

Республика Татарстан занимает одну из лидирующих позиций среди субъектов Российской Федерации по темпам и уровню социально-экономического развития, объемам промышленного и сельскохозяйственного производств, эффективности использования природных ресурсов. Активное наращивание производственного потенциала в нефтехимической, химической, нефтедобывающей промышленности и машиностроении, развитие транспортной инфраструктуры

республики и рост количества автотранспортных средств требуют принятия комплексных, системных мер, направленных на обеспечение экологической безопасности на ее территории. Система мониторинга, контроль за состоянием внешней среды, мероприятия по предотвращению загрязненности атмосферного воздуха будут способствовать снижению заболеваемости населения, в том числе и колоректальным раком.

Выводы

1. В Республике Татарстан колоректальный рак является важной и растущей проблемой здравоохранения. В структуре онкологической патологии на протяжении ряда лет он лидирует, составляя 14,0%.

2. Отмечаются высокие уровни и тенденции роста заболеваемости колоректальным раком в городах и муниципальных районах Татарстана, в которых расположены крупные промышленные комплексы — г.г. Казань, Набережные Челны, а также в Зеленодольском, Азнакаевском, Заинском, Тукаевском и Чистопольском муниципальных районах. Высокие тенденции роста отмечаются в Сабинском, Елабужском, Нижнекамском, Альметьевском и Бугульминском муниципальных районах.

3. Установлена зависимость между загрязнением атмосферного воздуха (ИЗА₅) и заболеваемостью населения колоректальным раком ($r=0,76$).

4. Комплексное воздействие загрязнения атмосферного воздуха на рост заболеваемости населения колоректальным раком делают необходимым, наряду с мерами индивидуальной профилактики, на популяционном уровне разработать комплекс мероприятий, направленных на снижение загрязненности атмосферного воздуха.

5. В городах и муниципальных районах Татарстана с высоким уровнем и тенденцией роста заболеваемости колоректальным раком первоочередной задачей является

проведение скрининговых исследований в рамках диспансеризации населения и регулярное обучение врачей первичного звена, среднего медицинского персонала основам ранней диагностики злокачественных новообразований.

Литература

1. Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L. Siegel, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // CA Cancer J. Clin. — 2021, May. — 71 (3). — P. 209-249. doi: 10.3322 / caac. 21660
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. — 239 с.
3. <https://eco.tatarstan.ru/gosdoklad-2020.html>
4. РД 52.04.667-2005 Документы о состоянии загрязнения атмосферы в городах для информирования государственных органов, общественности и населения. Общие требования к разработке, построению, изложению и содержанию. — М., 2006. — 50 с.
5. <https://eco.tatarstan.ru/gosdoklad-2007.html>
6. Newby D.E., Mannucci P.M., Tell G.S., et al., ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, ESC Heart Failure Association (2015) Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease // Eur. Heart J. — 36 (2). — P. 83-93.
7. Air pollution from industrial waste gas emissions is associated with cancer incidences in Shanghai, China // Xiaowei Cong. Environ Sci Pollut. Res. Int. — 2018, May. — 25 (13). — P. 13067-13078. doi: 10.1007 / s11356-018-1538-9.
8. Munkholm M., Mortensen J. Mucociliary clearance: pathophysiological aspects // Clin. Physiol. Funct. Imaging. — 2014. — 34 (3). — P. 171-177.

© М.А. Хасанова, Г.Г. Чанышева, 2022
УДК 616.348:616.35-006.6-07(470.41)

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПО КАЛУ НА СКРЫТУЮ КРОВЬ ПРИ ДИСПАНСЕРИЗАЦИИ НАСЕЛЕНИЯ В РАЙОНАХ РЕСПУБЛИКИ ТАТАРСТАН ЗА 2018-2019 ГГ.

М.А. Хасанова, Г.Г. Чанышева

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», г. Казань

FOB RESULTS OF PROPHYLACTIC MEDICAL EXAMINATION IN MUNICIPAL DISTRICTS OF THE REPUBLIC OF TATARSTAN IN 2018-2019

M.A. Khasanova, G.G. Chanysheva

Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

Хасанова Марина Альбертовна — врач-лаборант Клинико-диагностической лаборатории ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала» 420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-937-285-65-06, e-mail: mhasya@yandex.ru

Khasanova Marina A. — laboratory assistant of the Clinical Diagnostic Laboratory of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal
29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. +7-937-285-65-06, e-mail: mhasya@yandex.ru

Реферат

Цель работы — анализ результатов исследований кала на скрытую кровь, полученных в ходе онкоскрининга колоректального рака при диспансеризации населения ряда районов Республики Татарстан в 2018 и 2019 годах. Оценка распределения обследованных по полу, возрастным категориям и по выявляемости превышения референсного значения.

Материал и методы. Материалом для исследования послужили образцы кала, собранные в специальные пробирки фирмы Sentinel Diagnostics (Италия). Сбор биоматериала осуществлялся на базе лабораторий центральных районных больниц и поликлиник РТ. Исследования на скрытую кровь выполнялись на биохимических анализаторах AU-680 и AU-480 фирмы Beckman Coulter в КДЛ ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ иммунохимическим (иммунотурбидиметрическим латексным) методом количественного определения содержания гемоглобина в кале. Использовались реагенты итальянской фирмы Sentinel FOB Gold NG. Референсные значения: 0-50 нг/мл. Проводилась сравнительная оценка результатов исследований, превышающих референсные значения с учетом района РТ, пола и возраста обследованных.

Результаты. Анализ полученных за два года данных показал увеличение охвата населения в диспансеризации с 4,2% до 6,9% преимущественно за счет женского населения, и снижение выявленных отклонений от нормы в КСК с 8,7% до 7,7% как среди мужчин, так и женщин. Наибольший прирост обследованного населения с 8,5% в 2018 г. до 18,3% в 2019 г. произошел в Атнинском районе. Наибольшее превышение среднего уровня отклонений от нормы среди женщин — 12,1% было выявлено в Высокогорском районе, а среди мужчин — 16,0% в Сабинском. Двукратный подъем превышения нормы среди мужчин произошел в Алькеевском, Буйинском, Сармановском районах, а среди женщин в Кайбицком. Чаще всего, в среднем у каждого четвертого, превышение референсного значения (50 нг/мл) встречалось в общей возрастной группе 60-69 лет и 70 лет и старше. В возрастной группе 50-59 лет выявлен стабильно низкий процент превышения значения нормы как среди мужчин — 2% (2018) и 3% (2019), так и среди женщин — 3% и 3%. В семи районах РТ выявлено превышение среднего по Республике процента патологии в группе мужчин в возрасте 40-49 лет. В Апастовском районе уровень выявленных отклонений по КСК превышает среднее значение отклонений как у мужчин, так и среди женщин в возрасте 40-49 лет. Снижение процента отклонений от нормы ниже среднего по РТ по всем возрастным категориям населения наблюдается в четырех районах Республики — Дрожжановском, Рыбно-Слободском, Сармановском и Мамадышском.

Ключевые слова: диспансеризация, скрининг, кал на скрытую кровь (КСК), колоректальный рак, районы РТ.

Abstract

Purpose. The work was aimed at analyzing the fecal occult blood (FOB) test results obtained during oncoscreening for colorectal cancer due to prophylactic medical examination of the population of some municipal districts of the Republic of Tatarstan (RT) in 2018 and 2019, as well as assessing the distribution of the examined patients by gender, age, and pathology detectability for different RT regions.

Material and methods. Materials for examination were stool samples taken into special vials manufactured by Sentinel Diagnostics (Italy). Materials were taken in laboratories of regional hospitals and outpatient departments. Fecal occult blood tests were performed on a AU-680 and AU-480 Beckman Coulter biochemical analyzers in the RT oncology dispensary laboratory by the immunochemical (immunoturbidimetric latex) method for quantitative determination of hemoglobin content in the stool. The reagents were supplied by Sentinel FOB Gold NG. Reference values were 0–50 ng/ml.

Results. A comparative analysis of the data for two years showed the increase in inclusion of population into prophylactic medical examination from 4,2% up to 6,9% predominantly thanks to women, as well as the decrease in the revealed FOB pathology from 8,7% down to 7,7% both within men and women. The maximum increase in the amount of the examined population from 8,5% in 2018 up to 18,3% in 2019 occurred in the Atninsky municipal district. The averaged maximum abnormal level within women (12,1%) was revealed in the Vysokogorsky municipal district, but within men (16,0%) — in the Sabinsky municipal district. A two-fold increase in the abnormal level within men occurred in the Alkeyevsky, Buinsky, and Sarmanovsky municipal districts, but within women — in the Kaybitsky municipal district. Most frequently, for every fourth patient in average, exceeded reference values were observed for the total age of 60–69 and more than 70. For the age of 50–59, a permanently low abnormal level was revealed both within men (2% in 2018 and 3% in 2019) and women (3% and 3% respectively). The abnormal level over the average for the Republic within men of the age of 40–49 was revealed in seven municipal districts. The abnormal level over the average was observed within all population of the age of 40 to 50 in the Apastovsky municipal district. A positive dynamics (a decrease in pathology level below the average) within population of all age groups was observed in four municipal districts (the Drozhzhansky, Rybno-Slobodsky, Sarmanovsky, and Mamadyshsky districts).

Key words: prophylactic medical examination, screening, fetal occult blood (FOB), colorectal cancer, RT municipal districts.

Введение

Проблема колоректального рака (КРР) до настоящего времени остается актуальной в здравоохранении многих стран благодаря высокому уровню заболеваемости и смертности от данного вида онкологии. По данным ВОЗ, по частоте встречаемости у мужчин этот вид рака занимает третье место после бронхолегочного и рака простаты (10% от общего числа злокачественных новообразований), и второе среди женщин после рака молочной железы (9,2%) [1, 2]. Смертность от него высокая — второе место среди всех злокачественных новообразований [3, 4]. С возрастом вероятность развития КРР увеличивается.

Максимальный прирост патологии наблюдается в возрасте примерно 50 лет и с каждым десятилетием вероятность развития заболевания удваивается [2, 3]. Болезнь долгое время протекает бессимптомно и диагностируется чаще всего на поздних стадиях, когда уже предпринятое лечение малоэффективно и экономически дорогостояще [5]. В большинстве случаев рак развивается из аденоматозных полипов. Поэтому, своевре-

менное выявление полипов и их элиминация позволяет предотвратить появление злокачественных новообразований [6]. В связи с актуальностью проблемы, в ряде стран были разработаны и внедрены программы онкоскрининга и диспансеризации населения, целью которых стала ранняя диагностика и выявление предикторов КРР до появления клинических проявлений снижая тем самым уровень смертности [7].

В Российской Федерации массовая скрининговая диагностика КРР началась с 2013 года в рамках программы диспансеризации отдельных групп взрослого населения (далее — диспансеризация) в системе обязательного медицинского страхования согласно приказу МЗ РФ от 03.12.2012 г. №1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения» [8]. До 2018 года скрининговые исследования на КРР проводились раз в три года в возрасте от 45 до 99 лет [9]. С 1 января 2018 года был введен возрастной диапазон обследуемых от 49 до 73 лет с интервалом в два года [10]. С марта 2019 года, согласно приказу МЗ РФ от 13.03.2019 г. №124н

«Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения» [11], скрининг на КРР проводится раз в два года для возрастной категории от 40 до 64 лет и ежегодно для населения от 65 до 75 лет.

В Республике Татарстан уделяется большое внимание диагностике КРР. К началу развернувшейся диспансеризации в республике уже отмечался рост выявления кольоректального рака на ранних стадиях развития заболевания и закономерное увеличение количества пациентов, состоящих на учете 5 и более лет [12].

Согласно приказу МЗ РТ от 25.04.2013 г. №708 [13], проводится с 2013 года и включает в себя 2 этапа скрининговой диагностики КРР:

- 1) анализ кала на скрытую кровь (КСК);
- 2) проведение колоноскопии при КСК, превышающем референсное значение (при наличии показаний).

При КРР появление крови в каловых масах может диагностироваться задолго до появления клинических симптомов. Выявление компонентов крови в кале возможно с использованием химических и иммунохимических методов. В последнее время все большее распространение приобретает количественный иммунохимический метод, рекомендованный к применению в программе диспансеризации [10]. Он обладает рядом преимуществ: не инвазивен, не требует соблюдения диет и специальной подготовки, специфичен для человеческого гемоглобина, прост, относительно недорогой и является количественным.

Чувствительность теста при КРР составляет — 66-82%, при прогрессирующих адено-мах — 27-30%. Специфичность при КРР — 95-97% [14, 15].

В клинико-диагностической лаборатории РКОД анализ на КСК для районов РТ выполняется с 2015 года. В связи со вступлением в действие в 2019 году вышеупомянутого приказа МЗ РФ от 13.03.2019 г. №124н, меняющее частоту обследования жителей РФ, нам

показалось интересным провести сравнение результатов диспансеризации 2018 года и 2019 года по районам Республики Татарстан, среди мужского и женского населения и разных возрастных групп.

Материал и методы

Материалом для исследования служили образцы кала, собранные пациентами по месту жительства в специальные пробирки фирмы Sentinel Diagnostics (Италия), предназначенные для метода FOB Gold [16]. Доставленный материал исследовался в день поступления в лабораторию. Анализы выполнялись на биохимических анализаторах AU-680 и AU-480 фирмы Beckman Coulter количественным иммунотурбидиметрическим латексным методом (FOB Gold) с использованием поликлональных антител для определения уровня гемоглобина в кале. Референсные значения: 0-50 нг/мл [16]. Полученные результаты вносились в информационную систему «АЛИСА» (ЗАО «ФИРМА ГАЛЕН»). Информация по выявленным в районах РТ онкозаболеваниям была получена из ИАС РКОД МЗ РТ «Канцер-регистр 2016» по РТ во исполнении приказа МЗ РФ №135 от 10.04.1999г.[17].

Результаты и обсуждение

В КДЛ ГАУЗ РКОД МЗ РТ исследование КСК по плану ежегодной диспансеризации населения проводится с 2015 г. Материал для исследования доставлялся из 36 районов РТ: Азнакаевский, Аксубаевский, Алексеевский, Алькеевский, Альметьевский, Апастовский, Арский, Атлинский, Бавлинский, Балтасинский, Бугульминский, Буйнский, Верхне-Услонский, Высокогорский, Дрожжановский, Заинский, Зеленодольский, Кайбицкий, Камско-Устьинский, Кукморский, Лайшевский, Лениногорский, Мамадышский, Нижнекамский, Новошешминский, Нурлатский, Пестречинский, Рыбно-Слободской, Сабинский, Сармановский, Спасский, Тетюшский, Тюлячинский, Черемшанский, Чистопольский, Ютазинский. В своей работе мы

использовали результаты анализа кала на скрытую кровь, полученные в ходе диспансеризации населения РТ в 2018 и 2019 гг., так как в 2019 году был расширен охват контингента обследуемых — раз в два года в возрастной категории от 40 до 64-х лет и ежегодно для лиц 65-75 лет.

Согласно данным «Статистического бюллетеня» в 2018 и 2019 гг. общее население в вышеперечисленных районах составляло 1 847 852 и 1 843 103 человека соответственно [18, 19]. В 2018 г. тестирование на КСК прошло 78 505 человек, в 2019 г. — 127 853 человека, что составило 4,2% и 6,9% от населения районов в целом. В таблице 1 представлены данные по охвату населения диспансеризацией, количество результатов КСК, превышающих референсное значение (далее — патология) и число выявленных случаев онкопатологии КРП в РТ по годам.

В 2019 г. по сравнению с 2018 г. охват населения увеличился более чем в 1,5 раза —

с 4,2% до 6,9%. Общий процент результатов, превышающих референсное значение среди принявших участие в диспансеризации, уменьшился с 8,7% до 7,7%, хотя в абсолютных числах наблюдается рост с 6850 случаев в 2018 г. до 9813 в 2019 г. Привлечение к регулярному обследованию широких слоев населения дает положительный результат в вероятности выявления онкозаболевания, несмотря на уменьшение процентного отношения. В 2018 г. число поставленных на учет с раком толстой и ободочной кишки составило 952 человека — это 1,2% от прошедших диспансеризацию и 919 человек в 2019 г. — 0,7%. Эти показатели согласуются с данными, полученными в КДЛ при выполнении анализов на уровень КСК.

В следующей таблице 2, представлены данные распределения участия в диспансеризации и частоты встречаемости отклонения от нормы у мужчин и женщин в целом.

Таблица 1. Охват населения РТ диспансеризацией и выявленные превышения референсного значения
Table 1. Prophylactic medical examination scope and the pathology revealed

Год	Население	Участие в диспансеризации		КСК — результаты, превышающие референсные значения		КРП — взятые на учет в Р — % от участвовавших	
		Абс. данные	% от населения	Абс. данные	% от участвовавших	Абс. данные	% от участвовавших
2018	1 847 852	78 505	4,2%	6850	8,7%	952	1,2%
2019	1 843 103	127 853	6,9%	9813	7,7%	919	0,7%

Таблица 2. Участие в диспансеризации и результаты, превышающие референсное значение (КСК) среди мужчин и женщин
Table 2. Participation in prophylactic medical examination and the abnormal revealed (FOB) within men and women

Год	Всего участвовало (чел.)	Мужчины		Женщины	
		Всего (абс.+% от участников)	Превышение референсных значений (абс.+%)	Всего (абс.+% от участников)	Превышение референсных значений (абс.+%)
2018	78 505	31 466 (40,1%)	3483 (11,1%)	47 039 (59,9%)	3367 (7,2%)
2019	127 853	47 169 (36,9%)	4743 (10,0%)	80 684 (63,1%)	5070 (6,3%)

Таблица 3. Участие в диспансеризации и отклонение от нормы среди мужчин и женщин в районах РТ
Table 3. Participation in prophylactic medical examination and the abnormal revealed within men and women for RT municipal districts

Район	Численность населения (чел.)	Участие в диспансеризации (чел.-%)	Поставленные на учет по КРР (чел.-%)			2018			2019		
			2018 г.	2019 г.	2018 г.	2019 г.	Всего (чел.-%)	Мужчины	Женщины	Всего (чел.-%)	Мужчины
Азнакаевский	62024	61069	42026,8	6005,98	45,1,1	40,0,7	1558-31,1	195-12,5	2644-68,9	200-7,5	2288-38,1
Аксубаевский	28897	28421	1737-6,0	2298-8,1	13-0,7	11-0,5	756-43,5	65-8,6	981-56,5	52-5,3	1020-44,4
Алексеевский	25546	25198	777-3,0	1306-5,2	11-1,4	8-0,6	298-38,6	44-14,8	479-61,4	44-9,2	461-35,3
Алькеевский	19068	18863	1186-6,2	2077-11,0	10-0,8	5-0,2	498-42,0	29-5,8	688-58,0	34-4,9	734-55,3
Альметьевский	207107	208046	6252-3,0	12724-6,1	115-1,8	87-0,7	2077-33,2	262-12,6	4175-66,8	339-8,1	4235-33,3
Апастовский	19936	19649	1559-7,8	1636-8,3	14-0,9	11-0,7	722-46,3	103-14,3	837-53,7	87-10,4	696-42,5
Арский	52265	51832	681-1,3	2894-5,6	18-2,6	18-0,6	306-44,9	61-19,9	375-55,1	38-10,1	1003-34,7
Атнинский	13013	13002	1109-8,5	2386-18,3	7-0,6	6-0,3	501-45,2	39-7,8	608-54,8	30-4,9	1029-43,1
Бавлинский	35170	34690	2506-7,1	3029-8,7	24-1,0	15-0,5	974-38,9	125-12,8	1532-61,1	135-8,8	1015-33,5
Балталинский	33294	33294	2333-7,0	3277-9,8	12-0,5	20-0,6	1041-44,6	98-9,4	1292-55,4	78-6,0	1309-39,9
Бугульминский	105819	104416	5401-4,7	8695-8,3	48-0,9	67-0,8	1814-33,6	233-12,8	3587-66,4	285-7,9	2963-34,1
Буинский	43067	42341	2215-5,1	3701-8,7	21-0,9	28-0,8	913-41,1	82-3,7	1302-58,9	67-5,1	1544-41,7
Верхне-Услонский	16317	16216	1167-7,1	1787-11,0	9-0,8	9-0,5	499-42,8	51-10,2	668-57,2	53-7,9	730-40,8
Высокогорский	49262	50526	650-1,3	1534-3,0	20-3,1	19-1,2	238-36,6	41-17,2	412-63,4	52-12,6	491-32,0
Дрожжановский	22280	21836	1310-5,9	2027-9,3	4-0,3	4-0,2	592-45,2	40-6,7	718-54,3	43-6,0	790-39,0
Зинский	55133	54377	2563-4,6	4665-8,6	39-1,5	25-0,5	1003-39,1	136-13,5	1560-60,9	125-8,0	1633-35,0
Зеленодольский	165485	165681	5119-3,1	7859-4,7	98-1,9	76-1,0	1851-36,2	228-12,3	3268-63,8	271-8,3	2499-31,8
Кайбицкий	13878	13671	365-2,6	685-5,0	10-2,7	2-0,3	141-38,6	24-17,0	224-61,4	11-4,9	270-39,4
Камско-Устьинский	15157	14945	1096-7,2	1709-11,4	12-1,1	8-0,4	444-40,5	87-19,6	652-59,5	74-11,3	753-44,1

Таблица 3. Участие в диспансеризации и отклонение от нормы среди мужчин и женщин в районах РТ (продолжение)
Table 3. Participation in prophylactic medical examination and the abnormal revealed within men and women for RT municipal districts (continuation)

Район	Численность населения (чел.)	Участие в диспансеризации (чел.-%)	Поставленные на учет по КРР (чел.-%)	2018				2019				
				2018 г.	2019 г.	2018 г.	2019 г.	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	
Кукморский	50893	50852	3539-6,9	4466-8,7	27-0,8	14-0,3	1530-43,2	138-9,0	2009-56,8	108-5,8	1773-39,7	149-8,3
Лишевский	42835	44458	2130-5,0	2615-5,9	23-1,1	12-0,5	861-40,4	88-10,2	1269-59,6	93-7,3	880-33,6	72-8,2
Лениногорский	82693	81697	4670-5,6	6192-7,6	55-1,2	38-0,6	1765-37,8	195-11,0	2905-62,2	203-7,0	2140-34,6	209-9,8
Мамадышский	42550	42021	3006-6,9	5084-12,1	15-0,5	21-0,4	1321-43,9	110-8,3	1685-56,1	97-5,7	2007-39,5	152-7,6
Нижнекамский	275033	275520	3382-1,2	5093-1,8	116-3,4	151-3,0	1541-45,5	192-12,6	1841-54,5	158-8,6	2031-39,9	232-11,4
Новошешминский	13210	13045	1115-8,4	1716-13,2	8-0,7	4-0,2	523-46,9	71-13,6	592-53,1	67-11,3	622-36,2	92-14,8
Нурлатский	56962	56068	2935-5,1	5577-9,9	24-0,8	29-0,5	1204-41,0	101-8,4	1731-59,0	85-4,9	2126-38,1	195-9,2
Пестречинский	36662	40170	1810-4,9	2290-5,7	20-1,1	16-0,7	700-38,7	63-9,0	1110-61,3	51-4,6	807-35,2	60-7,4
Рыбно-Слободской	25440	25052	10124-0	2659-10,6	16-1,6	16-0,6	449-44,4	36-8,0	563-55,6	24-4,3	1105-41,6	79-7,1
Сабинский	31269	31041	1963-6,3	2705-8,7	11-0,5	24-0,9	788-40,1	136-17,2	1175-59,9	119-10,1	863-31,9	138-16,0
Сармановский	34902	34592	2079-6,0	3605-10,4	19-0,9	19-0,5	948-45,6	41-4,3	1131-54,4	37-3,3	1400-38,8	129-9,2
Спасский	19283	19001	1266-6,5	2499-13,1	11-0,9	11-0,4	548-43,3	56-10,2	718-56,7	41-5,7	1004-40,2	102-10,1
Тетюшенский	22424	22042	1009-4,5	2447-11,1	8-0,8	19-0,8	427-42,3	39-9,1	582-57,7	29-4,9	985-40,2	97-9,8
Тюлячинский	13902	13841	891-6,4	1534-11,1	9-1,0	7-0,4	418-46,9	36-8,6	473-53,1	33-6,9	701-45,7	76-10,8
Черемшанский	19150	18921	1134-5,9	1826-9,6	11-1,0	9-0,5	522-46,0	57-10,9	612-54,0	54-8,8	690-37,8	83-12,0
Чистопольский	77242	76393	3339-4,3	5734-7,5	34-1,0	59-1,0	1284-38,5	135-10,5	2055-61,5	112-5,4	1998-34,8	198-9,9
Ютазинский	20539	20316	997-4,8	1517-7,5	15-1,5	11-0,7	411-41,2	46-11,2	586-58,8	38-6,4	574-37,8	72-12,5
Всего — средний % в группе (столбце)	184782	184313	78505	127854	952	919	31466-40,1	3483-11,1	47039-59,9	3367-7,2	4743-10,0	8064-63,1
									-36,9	47169		5070-63

За анализируемый период 2018-2019 гг. процент мужчин, прошедших диспансеризацию несколько уменьшился с 40,1% до 36,9%, а женщин соответственно увеличился с 59,9% до 63,1%. Количество выявленной патологии в анализах КСК сократилось в обеих группах — у мужчин с 11,1% до 10,0%, среди женщин — с 7,2% до 6,3%, хотя в абсолютных числах мы видим существенный прирост — с 3483 до 4743 у мужчин и с 3367 до 5070 у женщин. Полуторакратное увеличение числа патологий является серьезным показателем в вопросе онконастороженности и оправдывает расширение охвата населения, несмотря на сокращение его доли в процентном выражении.

С целью выявления в Республике Татарстан зон с благоприятной обстановкой по КСК и районов, требующих дополнительного внимания в данном вопросе, мы рассмотрели результаты исследования КСК в районах РТ, оценили участие и процент патологии среди мужчин и женщин, а также провели сравнение этих показателей за 2018 и 2019 гг. В таблице 3 представлены сводные данные по районам с указанием численности населения, количества человек, прошедших диспансеризацию и доли выявленной патологии. Все результаты приведены как в абсолютных величинах, так и в процентах от доли населения района, участковавшего в обследовании в 2018 и 2019 гг. Кроме того, таблица содержит данные по количеству взятых на учет случаев рака толстой кишки и ободочной, полученные из отчетной формы федерального государственного статистического наблюдения №7 [20].

В третьей и четвертой колонках приведено число участников диспансеризации в 2018 и 2019 годах в абсолютном и процентном отношении от общего населения. Наименьший процент вовлечения населения за рассматриваемое время показал Нижнекамский район — 1,2% в 2018 г. и 1,8% в 2019 г. Высокая активность была в Атнинском районе — 8,5% в 2018 г. и 18,3% в 2019 г. В этом же

районе наблюдается и максимальный (215%) прирост прошедших плановое обследование в 2019 г., по сравнению с предыдущим. Несмотря на приказ МЗ РФ от 13.03.2019 г. №124н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения». Лайшевский и Нижнекамский районы не смогли организовать необходимый охват населения и в результате прирост обследованных был минимальный — 0,9% и 0,6% соответственно. Число мужчин, сдавших кал на скрытую кровь несколько уменьшилось с 40,1% в 2018 г. до 36,9% в 2019 г. Женщины составили соответственно 59,9% и 63,1%. В 2018 году среди 36-ти районов наименьший процент участвующих в диспансеризации мужчин был в Азнакаевском районе — 31,1%, а женщин соответственно наибольший — 68,9%. Обратная ситуация в Новошешминском районе, мужчин — 46,9%, женщин — 53,1% (самый низкий процент среди всех районов). В 2019 году минимальное число мужчин (31,8%) и максимальное число женщин (68,2%) пришлось на Зеленодольский район, а обратное соотношение наблюдалось в Тюлячинском районе, где мужчины составили 45,7%, а женщины — 54,3%. В 2019 году в 29-ти районах рост участников диспансеризации произошел преимущественно за счет женского населения и только в 5-ти районах — благодаря мужскому. В Альметьевском районе процентное соотношение не изменилось, несмотря на более чем двукратное увеличение абсолютного числа обследованных.

Теперь рассмотрим изменения уровня выявленной в КДЛ патологии при анализе КСК в 2018-2019 гг. по районам с гендерной стороны и проведем сравнение с результатами выявленной онкопатологии. Для удобства мы привели только процентные величины. Как видно из таблицы 3, средний процент патологических результатов по КСК, превышающих 50,0 нг/мл, снизился в 2019 г. как среди мужчин с 11,1% до 10,5%, так и среди женщин с 7,2% до 6,6%. Отмечено и снижение

числа поставленных на учет по онкозаболеванию толстой и ободочной кишки с 1,2% в 2018 г. до 0,7% в 2019 г. Наибольшее количество патологических результатов среди мужчин в 2018 г. было выявлено в Арском районе — 19,9% и Камско-Устьинском — 19,6%, по патологии среди женщин лидировал Высокогорский район — 12,6%. Наименьшее число превышений нормы отмечено в Буинском районе среди мужчин — 3,7%, а женщин — 3,3% в Сармановском. В 2019 г. в Высокогорском районе сохранилось максимальное значение патологии среди женщин — 12,1%, а по патологии среди мужчин в Сабинском районе — 16,0%. В Балтасинском районе минимальное число патологии в обеих исследуемых группах: 6,7% — мужчины и 3,9% — женщины.

Несмотря на снижение общего процента выявленной онкопатологии, в четырех районах произошел его существенный рост. В мужской группе это Алькеевский район — увеличение с 5,8% до 9,0% в 2019 г., Буинский — с 3,7% до 8,0% и Сармановский с 4,3% до 9,2%. Женщины увеличили процент патологии только в Кайбицком районе с 4,9% до 9,9%. Почти двукратный рост выявленных патологий должен привлечь внимание специалистов в плане возможного подъема онкозаболеваемости в ближайшей перспективе. В остальных районах процент патологии изменился не существенно, в пределах 1,5%. Превышение среднего процента патологии в группе мужчин в 2018 г. наблюдалось в 15-ти районах, а в 2019 г. — в 16-ти. У женщин число районов, перешагнувших средний процент, снизился с 16-ти в 2018 г. до 12-ти в 2019 г. Эта информация тоже ложится в копилку увеличения онконастороженности среди мужского населения РТ. Надо отметить и ряд благополучных по КСК районов: Аксубаевский, Балтасинский, Кукморский, Мамадышский и Чистопольский. Здесь произошло снижение процента патологий за рассматриваемый период во всех группах. Сравнивая изменение охвата населения

и процент патологических результатов КСК, надо обратить внимание на снижение доли обследованных мужчин в ряде районов — Арский, Бавлинский, Заинский, Новошемминский, Сабинский, Черемшанский, а Высокогорский и Зеленодольский — стабильно низкое участие, в то время как количество патологий в них растет! Для женщин аналогичная ситуация оказалась в Камско-Устьинском, Ютазинском и особенно в Кайбицком районах.

Что касается сопоставления полученных в КДЛ результатов и данных по учету населения с онкопатологией, то по ряду районов (Азнакаевский, Аксубаевский, Алексеевский, Альметьевский, Апастовский, Дрожжановский, Заинский, Зеленодольский, Кукморский, Камско-Устьинский, Лениногорский, Лаишевский, Нижнекамский, Мамадышский, Тетюшский, Чистопольский) прослеживается соответствие в изменении уровня КСК и выявленных онкозаболеваний в течение двух лет. В Балтасинском районе наоборот, при незначительном росте случаев заболевания с 0,5% до 0,6%, количество анализов, превышающих референсное значение, уменьшилось с 9,4% до 6,7% — мужчины, среди женщин с 6,0% до 3,9%. Возможно, в данном районе на учет были поставлены пациенты, проходившие диспансеризацию в предыдущем году. В остальных муниципалитетах противоположное несоответствие — сохраняется или растет число положительных результатов КСК, тогда как число пациентов, поставленных на учет в 2019 году уменьшилось. Вероятно, необходимость дополнительных обследований и снижение активности населения в этом вопросе, откладывает регистрацию заболевания до следующего года, и выявленные нами отклонения, таким образом, еще не нашли свое отражение в диагнозе, пусть даже предварительном.

Нам показалось интересным рассмотреть распределение встречаемости патологии результатов КСК вместе со степенью участия в обследовании населения разных возрастных

групп. Согласно приказу №124н МЗ РФ, ежегодная диспансеризация должна охватывать людей начиная с 65 лет, а с 40-ка лет раз в два года. Мы провели выборку по возрастам, сформировав 4 десятилетних группы — 40-49 лет, 50-59 лет, 60-69 лет и 70 и выше. Как и в предыдущих материалах градация на мужчин и женщин сохранялась. В таблице 4 представлены полученные нами результаты в процентах (чтобы не перегружать таблицу числами).

Первое число в столбце — процент участников указанного возраста от общего состава гендерной группы, второе, через тире — процент патологии в данной возрастной группе. Жирным шрифтом с подчеркиванием выделены максимальные значения в соответствующей группе.

Сначала рассмотрим возраст обследуемых. Если в 2018 году основную долю составил контингент в возрасте 50-69 лет с преобладанием 50-59-ти летних как среди мужчин — 29 районов, так и среди женщин — 21 район, то в 2019 году преобладающим был возраст 60-69 — 21 район у мужчин и 26 районов среди женщин, что согласуется с требованиями приказа МЗ РФ №124н. Таким образом, произошел активный охват старшего поколения. И это очень правильно, так как максимальное число патологии приходится как раз на возраст от 60-ти и выше, независимо от пола. Количество районов с максимальным уровнем патологии в возрасте от 60-ти лет у мужчин почти одинаков в 2018 и 2019 гг. — 32 и 33 района соответственно. У женщин аналогичное распределение, максимум патологии встречается в возрасте 60-69 и выше 70-ти лет в 29-ти и 30-ти районах за анализируемый период соответственно. В 2018 году процент патологии у мужчин достиг 25,9% (Камско-Устьинский район) для группы 60-69 лет и 28,6% (Кайбицкий и Высокогорский районы) для возраста 70 лет и выше. У женщин 14,8% (Камско-Устьинский район) для возраста 60-69 и 28,6% (Высокогорский район) для группы 70 и выше.

В 2019 же году наблюдалось некоторое снижение количества результатов, превышающих норму у мужчин этого же возраста с максимумом в Сабинском районе — 21,9% и 26,0%. У женщин 60-69 лет — 14,7% в Новошешминском и для возраста от 70 лет и выше опять же в Сабинском районе — 22,0%. Таким образом, в Камско-Устьинском, Сабинском и Высокогорском районах необходимо выяснить причины столь высокой патологии для принятия соответствующих мер. Как видно из таблицы, для категории 70 лет и выше патологические значения КСК присущи чаще всего, хотя ни в одном муниципалитете этот возраст не охвачен в должном объеме. Из всего вышесказанного следует необходимость уделить особое внимание этой возрастной группе, чтобы не пропустить вероятность возникновения рака. Необходимо отметить стабильно маленький процент патологии в возрасте 50-59 лет как среди мужчин — 2% (в 2018 году) и 3% (в 2019 году), так и среди женщин — 3% и 3%.

В возрастной группе 40-49 лет произошло существенное увеличение числа обследованных мужчин в 2019 году. Если в 2018 г. процент их участия в разных районах составлял от 0,0% до 6,9% (исключение Альметьевский — 19,6% и Арский — 16,0% районы), то в 2019 г. это было уже 7,1% — 15,5%. В 2018 г. только в Апастовском и Мамадышском районах было значительно превышено среднее значение патологии, 22,2% и 12,7% соответственно, которые явились и максимальными в своей группе. В 2019 г. уже семь районов показали превышение среднего показателя.

В группе женщин 40-49 лет аналогичная ситуация. В 2018 г. процент участия был в пределах 0,0-6,4% (исключение Апастовский район — 28,1% с почти максимальным уровнем патологии в 16,6%), в 2019 г. только в 4-х районах процент был ниже 10,0%, в остальных увеличилась доля «молодых» до 27,2% (Черемшанский район). Что касается превышения референсного значения, то

Таблица 4. Распределение по возрастам участников диспансеризации и отклонение от нормы в районах
Table 4. Age distribution of the participants of prophylactic medical examination as well as the abnormal for the districts

Район	2018						2019					
	Мужчины: Всего-патология (в %)			Женщины: Всего-патология (в %)			Мужчины: Всего-патология (в %)			Женщины: Всего-патология (в %)		
	Возраст			Возраст			Возраст			Возраст		
	40-49	50-59		60-69	>70		40-49	50-59		60-69	>70	
Азнакаевский	2,8-4,4	46,2 -12,2	45,1 - 13,5	6,0-10,6	4,0-3,8	46,3 -7,6	43,6-7,5	6,1 - 9,9	9,0-6,3	33,6-9,3	47,8 - 12,0	9,6-9,1
Аксубаевский	3,3-0,0	5,4 -8,8	36,1 - 9,1	5,2-7,7	6,3-1,6	52,5 -5,2	34,1-5,4	7,1 - 8,6	10,6-2,8	42,7 -6,0	39,5- 9,4	7,2-5,4
Алексеевский	0,0-0,0	56,4 -13,1	37,6 - 17,8	6,0-11,1	0,0-0,0	59,5 - 9,8	37,8-8,3	2,7-7,7	7,6-5,7	47,3 - 12,4	38,6-10,7	6,5-6,7
Алькеевский	6,4-0,0	59,7 - 6,4	33,9-5,9	0,0-0,0	5,2-0,0	55,1 -5,3	33,7- 6,0	6,0-0,0	15,1-7,2	42,4 -8,7	36,8-9,6	5,7- 11,9
Альметьевский	19,2-10,0	42,1 -12,7	33,5-12,3	5,2- 15,9	1,7-5,6	42,7-6,9	49,9 -9,1	5,7 - 9,2	10,9-7,0	30,1-8,8	50,0 -11,2	9,0- 13,1
Апастовский	3,7- 22,2	55,5 -13,2	35,0-15,0	5,8-14,6	28,1-16,6	53,6 -8,2	35,7-11,7	7,9 - 16,7	15,5-10,2	41,4 -12,1	37,7-13,7	5,4 - 15,8
Арский	16,0-0,0	53,0 -19,1	39,5-20,7	5,9-22,8	1,1-0,0	54,9 -8,2	40,0-12,7	4,0-13,3	14,7-9,4	37,6-15,6	38,8 - 16,2	8,9-10,1
Атнинский	0,2-0,0	67,7 -6,2	26,5-10,5	5,6-14,3	0,0-0,0	57,2 -3,2	32,4-5,6	10,4-12,7	10,5-6,5	53,4 -6,4	35,9- 11,6	6,2-7,8
Бавлинский	3,8-2,7	47,7 -12,1	42,7-13,2	5,8-22,8	5,3-3,7	46,0 -8,0	43,2 - 10,4	5,5 -8,2	9,6-6,1	34,4-12,1	47,0 - 15,5	9,0-10,9
Балтасинский	0,1-0,0	61,5 -7,3	32,9- 12,8	5,6-10,3	0,0-0,0	58,5 -6,0	34,1-5,2	7,4-10,4	8,3-1,8	41,6-8,2	42,7 -5,9	7,4- 8,2
Бугульминский	2,3-4,9	44,6-11,7	48,6 -13,7	4,5-18,5	3,1-9,1	44,0-6,1	46,4 - 9,4	6,5 -9,0	11,0-3,7	32,1-7,6	48,8 - 11,3	8,1-10,3
Буинский	1,1-0,0	52,5 -7,9	40,7- 10,7	5,7-7,0	5,1-1,5	41,8-5,9	47,9 -4,6	5,2-7,4	15,0-6,1	38,8 -7,2	38,7-9,2	7,5- 12,9
Верхне-Услонский	5,8-10,3	44,7-7,2	44,9 -12,9	4,6-13,0	4,3-10,3	49,0 -7,9	41,3-8,0	5,4-5,5	9,4-13,0	34,8-9,4	49,0 -10,1	6,8- 18,0
Дрожжановский	6,9-2,4	58,7 -6,9	31,2-7,0	3,2-10,5	5,6-5,0	49,9 -6,1	37,3 - 6,3	7,2-3,8	14,2-0,9	37,7-7,7	38,6 - 9,2	9,5-6,7
Зайнский	1,8-5,5	56,7 -12,6	38,8-14,6	2,7-22,2	4,5-4,2	51,3 -7,7	41,1-8,4	3,1-12,2	10,9-9,5	40,0-8,9	40,6 - 13,7	8,5-11,5
Зелено-дольский	0,1-0,0	49,8 -10,8	42,3- 14,0	7,8-12,5	0,1-0,0	44,5-7,8	46,0 - 8,7	9,4-8,7	8,9-6,3	33,8-10,2	46,3 -12,4	11,0- 13,5
Кайбицкий	0,0-0,0	54,6 -13,0	35,5-20,0	9,9-28,6	0,4-0,0	52,7 -5,1	36,6-4,9	10,3-4,3	11,5-16,1	40,4-13,8	42,2 -17,5	5,9- 18,7

Таблица 4. Распределение по возрастам участников диспансеризации и отклонение от нормы в районах (продолжение)
Table 4. Age distribution of the participants of prophylactic medical examination as well as the abnormal for the districts (continuation)

Район	2018						2019						Женщины: всего-патология (в %)	Мужчины: всего-патология (в %)	Возраст			
	Возраст			Женщины: всего-патология (в %)			Возраст			Мужчины: всего-патология (в %)								
	40-49	50-59	60-69	>70	40-49	50-59	60-69	>70	40-49	50-59	60-69	>70						
Камско-Устьинский	2,0-0,0	55,6-16,6	38,4- 25,9	4,0-11,1	3,4-9,1	60,9-10,1	33,9-14,8	2,1-0,0	11,7-6,8	35,7-13,4	47,7-13,6	4,9- 16,2	19,6-5,8	34,0- 12,0	38,6-9,2	7,8-8,0		
Кукморский	4,8-5,4	53,1-7,8	36,9- 11,7	5,2-2,5	6,6-3,7	49,5-5,1	39,2-5,8	4,7- 6,4	13,2-5,1	42,9-7,5	37,9- 10,7	6,0-7,5	14,2-2,6	39,3-4,4	38,8-4,8	7,7-6,3		
Лашевский	3,2-10,7	44,2-8,1	48,6-12,0	4,0-11,4	4,5-10,5	44,6-4,4	45,8-10,1	5,1-4,6	8,2-1,4	30,7-9,2	50,4-7,9	10,7- 11,7	7,9-4,3	32,4-4,2	48,6-7,5	11,1- 8,8		
Лениногорский	3,4-10,0	45,2-11,0	45,4-11,4	6,0-9,4	3,7-2,8	42,4-6,1	47,8-7,7	6,1- 10,2	7,9-6,5	36,9-9,7	46,7-9,6	8,5- 13,7	9,2-5,9	34,5-6,5	47,5-7,6	8,8- 8,6		
Мамадышский	3,6- 12,7	53,8-7,6	39,4-9,6	3,2-0,0	3,8-9,4	43,7-6,1	48,2-4,9	4,3-8,2	12,7-3,9	33,0-8,0	46,9-8,0	7,4- 9,4	15,0-3,7	34,8-3,8	37,9-7,3	12,3-3,2		
Нижнекамский	2,2-5,9	28,9-7,6	60,1-14,8	8,8-14,0	2,3-0,0	38,2-6,5	51,1-10,0	7,7-9,2	11,7-9,7	50,6-10,8	32,9-11,8	4,8- 19,6	14,7-11,7	46,9-7,9	32,1-7,1	6,3-9,8		
Новошешминский	1,0-0,0	66,0-13,0	30,0-14,0	3,0- 18,7	0,7-0,0	62,1-7,9	32,8-16,5	4,4- 23,1	10,9-13,2	48,1-14,4	34,6-14,9	6,4- 20,0	21,0-6,9	39,3-5,7	32,9-14,7	6,8-13,3		
Нурлатский	6,0-4,2	54,3-7,9	35,9-10,4	3,8-2,2	5,5-1,0	50,8-4,0	39,2-6,3	4,5- 7,7	15,2-5,9	43,0-8,6	34,3-11,1	7,5-10,0	18,9-2,3	38,2-4,7	34,9-5,7	8,0-5,8		
Пестречинский	3,4-8,3	51,2-9,2	41,4-9,0	4,0-7,1	5,2-3,4	46,8-4,4	41,8-5,2	6,2-2,9	7,2-3,4	32,8-6,4	51,9-8,6	8,1-7,7	7,9-2,5	34,0-3,4	47,6-5,7	10,5-15,5		
Рыбно-Слободской	1,1-0,0	50,3-8,0	45,5-8,3	3,1-7,1	1,2-0,0	53,6-5,0	44,1-3,6	1,1-0,0	8,0-5,7	36,7-5,9	44,6-7,7	10,7- 10,1	10,4-3,7	29,7- 5,6	48,1-4,1	11,8-5,5		
Сабинский	1,9-6,7	58,2-15,9	36,3-19,6	3,6- 21,4	2,0-4,2	58,6-9,2	33,8-11,3	5,6- 15,2	10,4-13,3	43,1-9,4	37,6-21,9	8,9- 26,0	18,1-7,5	34,7-7,8	40,0-10,0	7,2-22,0		
Сармановский	5,6-1,9	53,2-3,6	37,9-5,3	3,3- 9,7	4,4-4,0	49,7-2,7	40,9-3,9	5,0-1,7	14,0-6,6	40,7-9,8	37,2-9,4	8,1-9,6	16,5-3,3	35,9-3,8	39,5-4,9	8,1-5,0		
Спасский	5,3-3,4	53,7-9,5	38,3- 12,4	2,7-6,7	6,4-2,2	47,3-3,5	40,9-8,5	5,4-5,1	15,4-11,0	39,4-9,6	40,4-9,8	4,8- 14,6	19,3-3,8	34,0-5,5	38,9-8,1	7,8-9,4		
Тетюшенский	0,9-0,0	51,6-9,1	45,2-9,3	2,3- 10,0	1,0-0,0	52,5-3,3	44,5-6,9	2,0-7,7	11,2-6,3	39,0-9,6	42,4-11,0	7,4-9,6	13,7-5,0	34,2-3,2	42,5-6,9	9,6-8,6		
Тюльчинский	0,0-0,0	62,0-7,3	34,4- 9,7	3,6-6,2	0,6-33,3	62,4-6,1	29,8-9,2	7,2-2,9	9,3-1,5	46,2-9,9	35,7- 14,0	8,8-12,9	10,2-1,2	42,8-3,5	40,2-7,2	8,8-8,2		
Черемшанский	1,9-1,0	48,5-9,5	30,1- 13,4	19,5-10,8	5,5-11,8	35,3-8,3	33,2-9,6	26,0-8,2	12,5- 13,9	47,7-12,5	33,3-11,7	6,5-6,7	27,2-5,5	30,5- 10,9	33,4-7,1	9,0-9,7		
Чистопольский	4,8-4,8	42,6-9,0	47,9-12,5	4,7-9,8	2,8-3,4	44,8-3,9	47,1-6,7	5,3- 8,2	8,9-8,4	31,3-8,5	49,5-10,8	10,3- 11,2	10,2-3,7	30,2-4,4	48,3-5,4	11,3-7,8		
Ютазинский	2,7-9,1	52,5-11,6	38,0-9,6	6,8- 14,3	4,8-7,1	50,0-6,5	39,9-5,6	5,3- 12,0	7,1-12,2	42,3-11,5	40,9-12,4	9,7- 17,8	10,8-2,9	35,8-5,9	42,8-9,2	10,6- 15,0		

в 2018 г. в 9-ти районах выявлена патология, превышающая среднее значение отклонения от нормы, причем в четырех из них (Верхне-Услонский, Мамадышский, Тюлячинский и Черемшанский) она была максимальной по всем возрастам. В 2019 г. только семь районов превысило средний процент патологии в группе женщин 40-49 лет и три из них — Апастовский, Кайбицкий, Нижнекамский показали самый высокий уровень. Надо отметить Апастовский район, где среди всего населения наиболее высокий процент патологии в возрастной группе 40-49 лет. В связи с этим, представляется целесообразным начинать обследование населения района с более раннего возраста.

Положительная динамика (снижение процента патологии ниже среднего) по всем возрастным категориям населения наблюдается в четырех районах республики — Дрожжановском, Рыбно-Слободском, Сармановском и Мамадышском. В шести районах РТ (Арском, Апастовском, Бавлинском, Высокогорском, Новошешминском, Сабинском) уровень патологии по КСК держится стабильно выше средних значений почти во всех возрастных категориях. В двух районах возросло количество патологических результатов в отдельных группах. В Ютазинском в 2018 г. у мужчин только две возрастных группы имели процент патологии превышающий средний (50-59, 70 и выше), а в 2019 уже его имеют все возрастные категории. В Кайбицком районе среди женщин в 2018 г. превышение нормы в КСК было незначительным, а в 2019 г. превышение среднего процента произошло сразу в трех возрастных группах, особенно — 40-49 и 50-59 лет.

Анализ данных, полученных в ходе диспансеризации взрослого населения в период с 2018 по 2019 гг., выявил необходимость увеличения охвата населения диспансеризацией в возрастных группах 40-49 лет и 70 и выше в Буинском, Сармановском, Сабинском, Высокогорском, Ютазинском и особенно в Кайбицком районах.

Выводы

1. В 2019 году охват населения, принял участия в диспансеризации, увеличился более чем в 1,5 раза, с 4,2% до 6,9%. Процент патологии уменьшился с 8,7% до 7,7%.
2. За анализируемый период наибольший прирост прошедших плановую диспансеризацию наблюдался в Атнинском районе с 8,5% в 2018 г. до 18,3% в 2019 г.
3. Процент мужчин, сдавших кал на скрытую кровь уменьшился с 40,1% в 2018 г. до 36,9% в 2019 г., процент женщин увеличился соответственно с 59,9% до 63,1%.
4. Уменьшение среднего процента патологических результатов по КСК среди мужчин с 11,1% до 10,0%, среди женщин с 7,2% до 6,6%, сопоставимо со снижением числа поставленных на учет по онкозаболеванию толстой и ободочной кишки с 1,2% в 2018 г. до 0,7% в 2019 г.
5. Максимальный уровень патологических результатов среди женщин — 12,1% был выявлен в Высокогорском районе, а среди мужчин — 16,0% в Сабинском районе. В Балтасинском районе минимальные результаты в обеих исследуемых группах, 6,7% — мужчины и 3,9% — женщины.
6. В возрастной группе 50-59 лет выявлен стабильно маленький процент патологии как среди мужчин — 2% (2018 г.) и 3% (2019 г.), так и среди женщин — 3% и 3%.
7. Среди мужской части населения произошло увеличение количества результатов, превышающих норму в Алькеевском районе с 5,8% до 9,0%, Буинском — с 3,7% до 8,0% и Сармановском с 4,3% до 9,2%. Среди женщин процент патологии вырос только в Кайбицком районе с 4,9% до 9,9%.
8. Максимальное число патологических результатов пришлось на возрастные группы 60-69 лет и 70 и выше не зависимо от пола и составило максимально 28,6% в 2018 г. и 26% в 2019 г.
9. В 2019 г. в семи районах зафиксировано превышение среднего процента патологий в группе мужчин 40-49 лет.

10. В Апастовском районе наиболее высокий процент патологии в возрасте 40-49 среди всего населения.

11. Положительная динамика (снижение процента патологии ниже среднего) по всем возрастным категориям населения наблюдается в четырех районах республики — Дрожжановском, Рыбно-Слободском, Сармановском и Мамадышском.

12. Диспансеризация возрастных групп 40-49 лет и 70 и выше Апастовского, Буйнского, Сармановского, Сабинского, Высокогорского, Ютазинского и особенно Кайбицкого районов требует особого внимания.

Источник финансирования

Исследования проводились за счет средств Фонда Обязательного Медицинского Страхования [21].

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствие конфликта интересов

Благодарности

Авторы выражают свою благодарность Шакирову К.Т. за предоставление данных из информационной системы РКОД МЗ РТ и биологу отделения КДЛ РКОД МЗ РТ Галимовой Д.Р. за помощь в работе с таблицами.

Литература

1. Benard F., Barkun A.N., Martel M. et al Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations // World J. Gastroenterol. — 2018. — 24 (1). — P. 124-138.
2. Zavoral M., Suchanek S., Majek O. et al. Colorectal cancer screening: 20 years of development and recent progress // World J. Gastroenterol. — 2014. — 20 (14). — P. 3825-3834.
3. Woodall M., DeLetter M., Colorectal cancer. A collaborative approach to improve education and screening in a rural population // Clinical Journal of Oncology Nursing. — 2017. — 22 (14). — P. 69-75.
4. Bond J.N. Fecal occult blood testing for colorectal cancer. Can we afford not to do this? // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1997. — 26. — P. 57-70.
5. Lansdorp-Vogelaar I., van Ballegooijen M., Zauber A.G., et al. Effect of rising chemotherapy costs on the cost savings of colorectal cancer screening // J. Natl. Cancer Inst. — 2009. — 101. — P. 1412-1422.
6. Winawer S.J., Zauber A.G., O'Brien M.J. et al. Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup // N. Engl. J. Med. — 1993. — 328 (13). — P. 901-6.
7. Smith R.A., Andrews K.S., Brooks D., et al. / Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening // CA Cancer J. Clin. — 2017, Mar. — 67 (2). — P. 100-121.
8. Приказ МЗ РФ от 03.12.2012 г. №1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения».
9. Приказ МЗ РФ от 03.02.2015 г. №36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения».
- 10.Приказ МЗ РФ от 26.10.2017 г. №869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения».
- 11.Приказ МЗ РФ от 13.03.2019 г. №124н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации отдельных групп взрослого населения».
- 12.Хасанов Р.Ш., Шакиров К.Т., Габитова С.Е., и др. Состояние онкологической помощи населению при колоректальном раке в Республике Татарстан // Поволжский онкологический вестник. — 2015. — 4. — С. 17-20.
- 13.Приказ МЗ РТ от 25.04.2013 г. №708 «О проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения в РТ в 2013 году».
- 14.Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics / J.E. Allison et al. // J. Natl. Cancer Inst. — 2007. — Vol. 99. — P. 1462-1470.

15. Sensitivity of immunochemical fecal occult blood test to small colorectal adenomas / T. Morikawa et al. // Am. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 102. — P. 2259-2264.
16. Электронный ресурс: Официальный сайт Sentinel diagnostics (URL:<http://www.sentineldiagnostics.com> 15.01.2018)
17. Приказ МЗ РФ №135 от 10.04.1999 г. «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра».
18. Гатауллина Н.В., Краснова О.М., Бирюкова Е.А. Численность населения муниципальных образований Республики Татарстан на начало 2018 г. // Статистический бюллетень / под ред. Н.В. Гатауллиной. — Казань, 2018. — С. 6-27.
19. Гатауллина Н.В., Краснова О.М., Бирюкова Е.А. Численность населения муниципальных образований Республики Татарстан на начало 2019 г. // Статистический бюллетень / под ред. Н.В. Гатауллиной. — Казань, 2019. — С. 6-27.
20. Форма федерального государственного статистического наблюдения №7 «Сведения о злокачественных новообразованиях», утверждена приказом Росстата №479 от 30.08.2019 г.
21. Электронный ресурс: Официальный сайт ТФОМС Республики Татарстан (URL:<http://www.fomsrt.ru> 15.12.2017).

© К.Е. Рошина, Е.А. Москвина, Т.Г. Гаспарян, А.Х. Бекяшев, И.К. Осинов, А.Н. Саватеев, Д.А. Халафян, А.В. Голанов, 2022
УДК 616.61-006.6-033.2:612.82

ОБЩАЯ ВЫЖИВАЕМОСТЬ И ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ ПОСЛЕ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

*К.Е. Рошина¹, Е.А. Москвина¹, Т.Г. Гаспарян^{1,4}, А.Х. Бекяшев^{1,3}, И.К. Осинов²,
А.Н. Саватеев², Д.А. Халафян², А.В. Голанов²*

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

²Центр «Гамма-Нож» ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко», г. Москва

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва

⁴ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва

OVERALL SURVIVAL AND PROGNOSTIC FACTORS IN PATIENTS WITH BRAIN METASTASES OF RENAL CANCER AFTER NEUROSURGICAL TREATMENT

*K.E. Roshchina¹, E.A. Moskvina¹, T.G. Gasparyan^{1,4}, A.Kh. Bekyashhev^{1,3}, I.K. Osinov²,
A.N. Savateev², D.A. Khalafyan², A.V. Golanov²*

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

²Center «Gamma Knife» of the National Medical Research Center of Neurosurgery
named after Acad. N.N. Burdenko, Moscow

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

⁴Scientific Center of Neurology, Moscow

Рошина Кристина Евгеньевна — аспирант отделения нейрохирургического (нейроонкологического) ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел. +7-917-538-97-69, e-mail: Roshchina93@list.ru, ORCID ID: 0000-0002-6792-967X
Roshchina Kristina E. — postgraduate student of the Department of Neurosurgical (neuro-oncological) of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin 23 Kashirskoe Highway, Moscow, 115478, Russian Federation, tel. +7-917-538-97-69, e-mail: Roshchina93@list.ru, ORCID ID: 0000-0002-6792-967X

Реферат. Лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга представляет собой актуальную проблему, которую необходимо рассматривать в рамках комплексного подхода к лечению, исходя из характеристик опухоли, состояния пациента, выраженности неврологического дефицита. Внедрение новых методик, связанных с применением нейрохирургического и лекарственного лечений, инновационных методик лучевой терапии позволяет увеличить выживаемость пациентов, а также улучшить качество жизни. В данной статье представлены результаты ретроспективного анализа общей выживаемости пациентов с церебральными метастазами рака почки после нейрохирургической резекции.

Цель исследования — изучить показатели общей выживаемости у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после проведения нейрохирургического лечения

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 114 пациентов с метастатическим поражением головного мозга при раке почки, получивших нейрохирургическое лечение в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ общей выживаемости включены клинические данные 102 (89,5%) из 114 пациентов, у которых доступны данные о выживаемости. Из них 80 (78,4%) пациентов умерли, а 22 (21,5%) пациента продолжают наблюдаться. Экстракраниальный

статус болезни (ЭКМ), на момент хирургического лечения, был известен у 82 (71,9%) пациентов, из них у 45 (54,8%) пациентов имелись ЭКМ, у 37 (45,1%) — нет. У 92 (90,1%) пациентов выполнено тотальное удаление метастазов в головном мозге (МГМ) с перифокальной и периваскулярной зонами, у остальных пациентов выполнена фрагментарная резекция очага.

Результаты. Общая выживаемость (ОВ) после нейрохирургического лечения составила 54,4%; 35,6%; 30,8% и 19% на сроках 12, 24, 36 и 60 месяцев соответственно, с медианой ОВ 13,8 месяцев (95% ДИ от 10,29 до 18,6). Установлены статистически значимые факторы прогноза общей выживаемости: индекс Карновского $\geq 80\%$ ($p < 0,0001$) и отсутствие экстракраниальных метастазов ($p = 0,0107$). Лучшие показатели выживаемости были достигнуты в группе пациентов с нефрэктомией в анамнезе и с проведением таргетной или иммунотерапии после нейрохирургического лечения.

Заключение. Нейрохирургическое лечение, которое проводится с использованием микрохирургии и интраоперационной навигацией, позволяет обеспечить быстрое снижение неврологической симптоматики, хороший локальный контроль в области удаленного очага с минимальным количеством послеоперационных осложнений. Нейрохирургическое лечение должно проводиться с учетом факторов прогноза общей выживаемости и в рамках проведения противоопухолевой лекарственной терапии, что обеспечивает увеличение показателей общей выживаемости.

Ключевые слова: рак почки, метастазы в головной мозг, общая выживаемость, факторы прогноза, нейрохирургическое лечение.

Abstract. Treatment of patients with brain metastases is an urgent problem that must be chosen as part of an integrated approach to detection, based on the characteristics of detection, the patient's condition, and the severity of neurological deficit. The introduction of new techniques used with the use of neurosurgical and drug treatment, the original method of radiation therapy can increase the survival of patients, as well as improve the quality of life. This article presents the results of a retrospective analysis of the overall survival of patients with cerebral metastases of kidney cancer after neurosurgical resection.

The aim of the study is to study the overall survival rates in patients with kidney cancer metastases in the brain after neurosurgical treatment.

Material and methods. A retrospective analysis of the results of treatment of 114 patients with brain metastases from kidney cancer who received neurosurgical treatment at the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin. In the overall survival analysis, survival data were found in 102 (89.5%) of 114 patients. Of these, 80 (78.4%) patients died, and 22 (21.5%) patients are still being followed up. The extracranial disease status (ECM) at the time of surgical treatment was known in 82 (71.9%) patients, of which 45 (54.8%) patients underwent ECM, and 37 (45.1%) did not. In 92 (90.1%) patients, total removal of brain metastases (BM) with perifocal and perivascular zones was performed, in the rest of the patients; fragmentary resection of the focus was performed.

Results. Overall survival (OS) after neurosurgical treatment 54.4%; 35.6%; 30.8% and 19% at 12, 24, 36, and 60 months, respectively, with a median OS of 13.8 months (95% CI, 10.29 to 18.6). Statistically significant predictors of overall survival were established: Karnofsky index $\geq 80\%$ ($p < 0.0001$) and absence of extracranial metastases ($p = 0.0107$). The best survival rates were achieved in the group of patients with a history of nephrectomy and targeted or immunotherapy after neurosurgical treatment.

Conclusion. Neurosurgical treatment, which is used with microsurgery and intraoperative navigation, allows a rapid reduction in neurological symptoms, good local control in the area of the remote focus with the course of postoperative complications. Neurosurgical intervention includes consideration of overall survival rates and, as part of anticancer drug therapy that increase overall survival rates.

Key words: renal cancer, brain metastases, overall survival, prognostic factors, neurosurgical treatment.

Введение

Рак почки (РП) до недавнего времени считался достаточно редкой формой злокачественных новообразований, однако, по данным литературы, отмечается значительный рост заболеваемости и РП становится одним из наиболее распространенных онкоурологических заболеваний [1-3].

Частота возникновения новых случаев РП в Российской Федерации составила 7,3% (3 место) от общего числа онкологических заболеваний [4].

В структуре метастазирования в головной мозг РП находится на 4 месте (10,9%), уступая

меланому (28,2%), раку легкого (26,8%) и раку молочной железы (11,5%) [5]. Церебральные метастазы РП могут возникать в различных клинических ситуациях и проявляются в виде множественных метастазов (при неконтролируемом системном заболевании) или в виде одиночных метастазов на фоне контролируемой первичной опухоли [6]. У большинства пациентов с МГМ продолжительность жизни в среднем не превышает двух месяцев, что обусловлено прогрессированием системного заболевания (более чем у половины пациентов) или нарастающим неврологическим дефицитом. МГМ при РП чаще

других метастатических опухолей сопровождаются кровоизлиянием и массивным перифокальным отеком. Стратегии лечения пациентов с метастазами РП в головной мозг (ГМ) складываются из нейрохирургического лечения, радиотерапии и применения лекарственной противоопухолевой терапии. Основной целью нейрохирургического этапа лечения у пациентов с метастазами РП в головной мозг является достижение локального контроля в ГМ, снижение риска смерти от интракраниальной прогрессии и неврологических осложнений, улучшение качества жизни [7]. Возможности нейрохирургического лечения пациентов с МГМ значительно улучшились за последние десятилетия вследствие внедрения новых технологий нейровизуализации и оперативного лечения [8-10].

В настоящем исследовании представлены результаты нейрохирургического лечения пациентов с метастазами РП в ГМ, на основании анализа факторов прогноза ОВ.

Цель исследования — изучить показатели общей выживаемости у пациентов с метастазами рака почки в головном мозге после проведения нейрохирургического лечения.

Материал и методы

В ретроспективный анализ включены 114 пациентов с МГМ РП, которым выполнена нейрохирургическая резекция церебральных метастазов в ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 1987 по 2021 гг. Популяция пациентов, включенных в анализ, состояла из 37 (32,4%) женщин и 77 (67,5%) мужчин. Из всей группы пациентов единичный очаг был диагностирован у 93 пациентов (81,5%), два метастаза — у 21 пациента (18,4%), 3 и более метастазов — у 25 пациентов (21,9%). Нейрохирургическая резекция одного, двух и трех МГМ выполнена у 93 (81,5%), 20 (17,5%) и 1 (0,9%) пациентов. У 81 (71%) пациента выполнена нефрэктомия. По данным гистологического исследования

первичного очага у 75 (65,7%) пациентов был светлоклеточный рак, у 3 (2,6%) — гипернефроидный рак, у 1 (0,8%) — зернистоклеточный рак и у 1 (0,8%) — хромофонный рак. Экстракраниальный статус болезни, был известен у 82 (80,3%) пациентов, из них у 45 (54,8%) на момент проведения нейрохирургической резекции были эстракраниальные метастазы (ЭКМ), а у 37 (45,1%) ЭКМ отсутствовали. У 102 (89,4%) пациентов выполнено тотальное удаление метастатического очага в ГМ с перифокальной и периваскулярной зонами (N-bloc резекция), у остальных пациентов выполнена фрагментарная резекция очага. По данным гистологического исследования при церебральных метастазах РП глубина опухолевой инвазии составила до 3 мм, а зона патологических сосудов, в которой могут быть опухолевые клетки, составила 5 мм, что определяло объем хирургической резекции. Всем пациентам на следующие сутки после операции выполнялась контрольная компьютерная томография (КТ) головного мозга с целью исключения кровоизлияния. В послеоперационном периоде все пациенты получали стероидную терапию. Через 3–4 недели после оперативного вмешательства больным выполняли магнитно-резонансную томографию (МРТ) с внутривенным контрастированием. Статистический анализ проведен с использованием метода Каплана — Майера и регрессии Кокса. ОВ рассчитывалась как интервал времени (мес.) от выявления МГМ до наступления клинического события (смерти, локального или дистантного рецидива). Однофакторный и многофакторный анализы были проведены с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Статистические различия считались значимыми при уровне $p < 0,05$. Однофакторный и многофакторный анализ был использован для оценки прогностической ценности различных клинических факторов в отношении ОВ. Все статистические расчеты проведены в программе MedCalc.

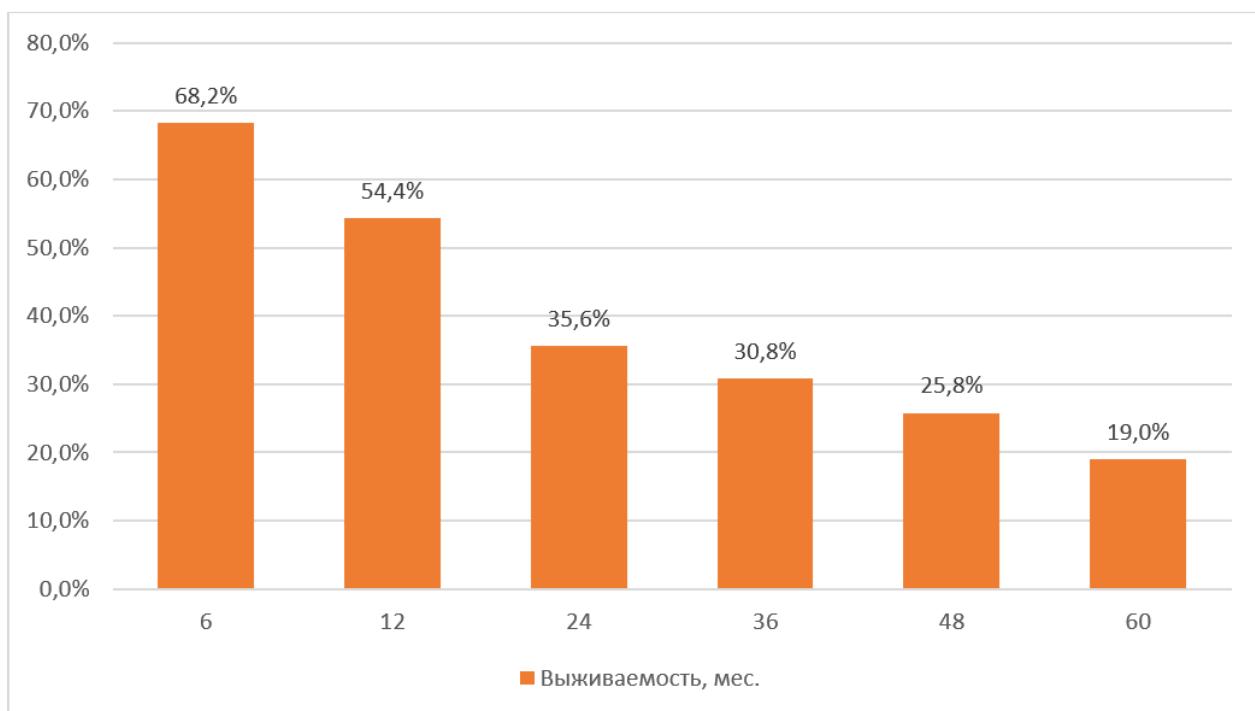


Рис. 1. Выживаемость пациентов с метастазами РП в головной мозг после нейрохирургического лечения
Fig. 1. Survival of patients with RC metastases to the brain after neurosurgical treatment

Результаты исследования

Оценка ОВ проведена у 102 пациентов. На дату последнего контроля 22 (21,5%) пациента продолжали наблюдаться, 80 (78,4%) пациентов умерли. Медиана ОВ пациентов после нейрохирургического лечения составила 13,8 месяцев (95% ДИ от 10,29 до 18,6). ОВ на сроках 12, 24, 36 и 60 месяцев составила 54,4%; 35,6%, 30,8% и 19% соответственно (рис. 1).

В однофакторном анализе с лучшими показателями ОВ ассоциированы: высокий функциональный статус (Индекс Карновского ≥ 80 , $p < 0,0001$), ограниченное (≤ 3 очагов) метастатическое поражение ГМ ($p=0,0244$), отсутствие экстракраниальных метастазов ($p=0,0004$). Возраст пациентов ($p=0,1389$), пол ($p=0,7426$), кровоизлияние в головном мозге ($p=0,7309$), наличие неврологического дефицита ($p=0,6348$) не являются статистически значимыми факторами прогноза ОВ.

Для уточнения набора факторов, влияющих на общую выживаемость, проведен многофакторный анализ (регрессионная

модель пропорциональных рисков Кокса). По результатам многофакторного анализа статистически значимыми факторами прогноза ОВ остались высокий функциональный статус (Индекс Карновского ≥ 80 ; ОР -0,1665; 95% ДИ 0,0867 - 0,3200; $p < 0,0001$) и отсутствие экстракраниальных метастазов (ОР -0,5084; 95% ДИ 0,3025 - 0,8544; $p=0,0107$) (табл. 1).

Таким образом, факторами, влияющими на общую выживаемость пациентов с метастазами рака почки в головной мозг после нейрохирургической резекции, были: функциональный статус пациента и наличие/отсутствие экстракраниальных метастазов. На основании проанализированных данных, у 82 из 114 пациентов имелся полный набор клинических факторов, необходимых для создания шкалы прогноза. Клиническим факторам в зависимости от влияния на ОВ по данным многофакторного анализа, присваивались 0 или 1 балл. У каждого пациента установлена сумма баллов прогноза, которая

Таблица 1. Результаты статистического анализа клинических факторов прогноза ОВ пациентов с метастазами РП в головной мозг

Table 1. Results of statistical analysis of clinical prognostic factors in patients with RC metastases in the brain

	Число пациентов Абс. (%)	12 мес. ОВ	24 мес. ОВ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отношение рисков	P	Отношение рисков	P
Возраст >60	45	52,3%	29,9%	1,4111	0,1389	-	-
Возраст ≤60	57	56,1%	40,1%	реф.		-	-
Пол (муж.)	68	50,4%	38,6%	0,9236	0,7426	-	-
Пол (жен.)	34	62,6%	29,5%	реф.		-	-
Функц. статус (ИК≤70)	23	45,5%	0,0%	34,095	< 0,0001	реф.	<0,0001
Функц. статус (ИК≥80)	79	69,1%	46,1%	реф.		0,1665	
Число МГМ (≤3)	91	58,0%	39,2%	0,3732	0,0244	-	-
Функц. статус (≥4)	11	27,3%	0,0%	реф.		-	-
Кровоизлияние (есть)	35	48,7%	39,0%	1,0842	0,6949	-	-
Кровоизлияние (нет)	67	57,5%	31,9%	реф.		-	-
Невр. дефицит (есть)	13	66,7%	41,7%	1,1655	0,7309	-	-
Невр. дефицит (нет)	89	52,6%	33,3%	реф.		-	-
ЭК прогрессия (есть)	37	47,1%	18,9%	0,3569	0,0004	реф.	0,0107
ЭК прогрессия (нет)	45	71,9%	56,4%	реф.		0,5084	

варьировалась от 0 до 2. Пациенты с суммой баллов 0-1 были отнесены в группу неблагоприятного прогноза ($n=40$; 48,8%), а с суммой баллов 2 — в группу хорошего прогноза ($n=42$; 51,2%).

Таким образом, создана шкала прогноза общей выживаемости пациентов с МГМ после нейрохирургического лечения, позволяющая достоверно классифицировать пациентов в различные группы прогноза общей выживаемости (рис. 2).

Дополнительно выполнен статистический анализ лечебных факторов, возможно влияющих на показатели общей выживаемости

пациентов после нейрохирургического лечения.

По данным однофакторного и многофакторного анализа лучшая выживаемость пациентов после нейрохирургического лечения была достигнута у пациентов с наличием нефрэктомии в анамнезе (ОР -0,452; $p=0,0016$) и в случае проведения таргетной (ОР - 0,3509; $p=0,0008$) и иммунотерапии (ОР -0,0429; $p=0,0024$) в сравнении с пациентами после проведения интерферонотерапии (ОР -0,5639; $p=0,152$) и без лекарственного лечения. Число удаленных МГМ (ОР -0,9448; $p=0,8468$) и тип резекции

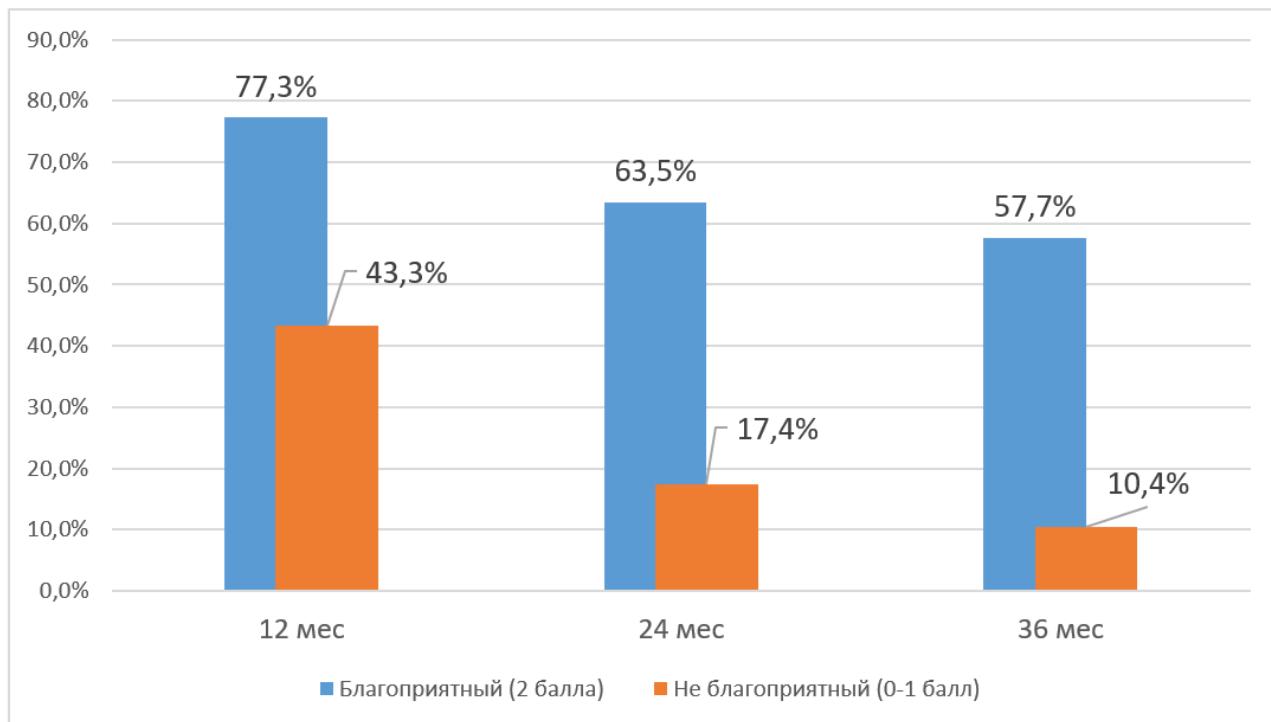


Рис.2. Показатели ОВ пациентов с метастазами рака почки в головной мозг в соответствии с разработанной шкалой прогноза

Fig.2. Overall survival rates of patients with renal cancer with brain metastases in accordance with the developed prognosis scale

МГМ (ОР - 0,8697; $p=0,7014$) не влияют на показатели ОВ после нейрохирургического лечения пациентов с МГМ РП (табл. 2).

Таким образом, в результате проведенного лечения установлены статистически значимые клинические факторы прогноза общей выживаемости: высокий функциональный статус и отсутствие экстракраниальных метастазов. Лучшие показатели выживаемости были достигнуты в группе пациентов с наличием нефрэктомии в анамнезе и с проведением таргетной или иммунотерапии после нейрохирургического лечения.

Обсуждение

Пациенты с метастазами РП в ГМ представляют собой сложную группу вследствие гетерогенности клинических характеристик, определяющих большой разброс показателей ОВ. Поэтому прогностические факторы важны для определения оптимального метода лечения пациентов с МГМ [11]. Имеющиеся

модели прогноза ОВ пациентов с генерализованной формой РП (шкала Motzer, разработанная в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), при их разработке исключали пациентов с МГМ [12].

Для пациентов с МГМ было разработано несколько прогностических инструментов для того, чтобы определить прогноз ОВ после нейрохирургической резекции или радиотерапии, например, Рекурсивный парциальный анализ (RTOG RPA), шкала прогностической оценки Graded Prognostic Assessment (GPA). В исследовании L. Gaspar [13] провели анализ результатов лечения 1200 пациентов из трех исследований RTOG (79-16, 85-28 и 89-05), которые получали облучение всего головного мозга (ОВГМ) по поводу метастатического поражения. Было установлено, что функциональный статус, возраст и контроль первичного опухолевого очага влияют на выживаемость пациентов. На основании результатов анализа были сформированы

Таблица 2. Результаты статистического анализа лечебных факторов прогноза ОВ пациентов с метастазами РП в головной мозг

Table 2. The results of statistical analysis of therapeutic prognosis factors in patients with RC metastases in the brain are presented

	Число пациентов Абс.(%)	12 мес. ОВ	24 мес. ОВ	Однофакторный анализ		Многофакторный анализ	
				Отношение рисков	P	Отношение рисков	P
Без лек. лечения	11	20,0%	10,0%	реф.	0,0001	реф.	
Интерферонотерапия	10	50,0%	10,0%	0,5482		0,5639	0,152
Таргетная терапия	62	60,0%	37,9%	0,3506		0,3509	0,0008
Иммунотерапия	11	87,5%	87,5%	0,04022		0,0429	0,0024
Нефрэктомия (есть)	72	65,3%	45,1%	0,2565	0,0002	0,452	0,0016
Нефрэктомия (нет)	22	28,6%	5,7%	реф.		реф.	
Число удаленных МГМ (1)	82	54,9%	36,6%	0,7089	0,2454	0,9448	0,8468
Число удаленных МГМ (≥ 2)	20	52,6%	26,3%	реф.		реф.	
N-Блок резекция	92	53,8%	36,3%	0,8629	0,6949	0,8697	0,7014
Фрагментарная резекция	10	60,0%	20,0%	реф.		реф.	

три прогностических группы (классы RPA). В 2007 году была предложена прогностическая шкала оценки ОВ (Graded Prognostic Assessment), учитывающая число МГМ [14]. Шкала включала четыре прогностических фактора: возраст, функциональный статус, экстракраниальные метастазы и количество МГМ. Однако эти шкалы были разработаны и подтверждены в исследованиях с различными типами первичной опухоли, но, как правило, с небольшим количеством случаев РП или без них. Чтобы решить эту проблему, была разработана диагноз адаптированная шкала GPA для конкретного диагноза (DS-GPA) и РП был выбран в качестве одного из пяти репрезентативных видов рака в этом онлайн-инструменте, в котором оценка прогноза ОВ РП включает функциональный статус (Индекс Карновского),

ЭКМ, количество МГМ и уровень гемоглобина в крови. Для дальнейшего улучшения прогноза ОВ пациентов с МГМ РП и определения оптимальных методов лечения в нескольких недавних исследованиях ретроспективно изучались другие прогностические факторы.

Ali M. и соавторы предположили, что прогностическая ценность шкалы DS-GPA для пациентов с метастазами РП в ГМ может быть увеличена за счет включения суммарного объема МГМ [15]. Эти данные подтверждаются результатами ретроспективного исследования эффективности радиохирургии на аппарате Гамма нож 112 пациентов с метастазами РП в головной мозг, в котором индекс Карновского ≥ 80 ($p < 0,0369$) и суммарный объем МГМ ≤ 5 см 3 ($p=0,0131$) были статистически значимыми факторами прогноза ОВ [16].

Позже была предложена новая прогностическая шкала ОВ (CERENAL), в которой прогностические баллы присваивались в соответствии со следующими клиническими факторами: индекс Карновского (>70 или ≤ 70), возраст (≤ 50 или >50 лет), экстракраниальная прогрессия болезни, включая первичный очаг и наличие ЭКМ (да или нет), число МГМ (1 и >1) и наличие радиохирургии в анамнезе [17]. Vickers и соавторы проанализировали 106 пациентов с метастазами РП в ГМ, получивших терапию ингибиторами тирозинкиназы (ИТК) и показали, что индекс Карновского <80 , развитие МГМ на сроке до 12 месяцев после начала терапии ИТК и наличие >4 МГМ были связаны с более короткой ОВ с момента регистрации метастатического поражения ГМ [18]. Гистология первичной опухоли остается спорной. Некоторые исследователи полагают, что она не связана с ОВ или локальным контролем опухоли, однако имеются сообщения, что наличие саркоматоидных компонентов является плохим прогностическим фактором для пациентов с МГМ РП [19]. В представленном исследовании значимыми факторами прогноза ОВ после нейрохирургического лечения были: функциональный статус и наличие ЭКМ, что согласуется с большинством исследований факторов прогноза ОВ у пациентов с метастазами РП в головной мозг. Число МГМ не является значимым фактором прогноза ОВ. Этот факт объясняется тем, что в представленном исследовании у большинства пациентов (79,5%) было наличие до 2-х МГМ, что, вероятно, нивелирует влияние множественных МГМ на показатели ОВ после нейрохирургического лечения.

Выводы

Стратегия лечения пациентов с метастазами РП в ГМ должна вырабатываться на основании мультидисциплинарного подхода. Значимым лечебным вариантом является нейрохирургическая резекция, целью которой является достижение регресса неврологи-

ческой симптоматики, обеспечение локального контроля и увеличение ОВ в отдельных клинических ситуациях.

Факторами прогноза лучшей выживаемости после нейрохирургической резекции является высокий функциональный статус и отсутствие или лекарственная стабилизация ЭКМ. Необходимо отметить, что ОВ в значительной степени зависит от проведенного в дальнейшем локального лечения интракраниальной прогрессии и системной противоопухолевой терапии. В настоящее время актуальной проблемой является определение показаний к нейрохирургической резекции у пациентов с множественными метастазами РП в головной мозг или в случае наличия экстракраниальной прогрессии. Однако показано, что активная нейрохирургическая тактика в этой группе пациентов позволяет значительно улучшить качество жизни и создать условия для их дальнейшего системного противоопухолевого лечения.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В. и др. Злокачественные новообразования в России: обзор статистической информации за 1993-2013 гг. — М.: МНИОИ им П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. — 511 с.
2. Чиссов В.И., Алексеева Б.Я., Русакова И.Г. Онкоурология: национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 688 с.
3. Носов А.К. Анализ заболеваемости и смертности от рака почки в России и Санкт-Петербурге // Сибирский онкологический журнал. — 2017. — 16 (5). — С. 95-103.
4. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al. Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185

- Countries // CA Cancer J. Clin. — 2021 May. — 71 (3). — P. 209-249. doi: 10.3322/caac.21660
5. Lamba N., Wen P.Y., Aizer A.A. Epidemiology of brain metastases and leptomeningeal disease // Neuro-oncology. — 2021 Sep. — 23 (9). — P. 1447-1456. doi: 10.1093/neuonc/noab101.
 6. Carapella C., Gorgoglione N., Oppido P. The role of surgical resection in patients with brain metastases // Curr Opin Oncol. — 2018 Nov. — 30 (6). — P. 390-395. doi: 10.1097/CCO.0000000000000484.
 7. Банов С.М., Голанов А.В., Долгушин М.Б., и др. Метастатическое поражение головного мозга: современные клинические рекомендации // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. — 2018. — 1 (3). — С. 75-84.
 8. Ferguson S., Wagner K., Prabhu S., et al. Neuro-surgical management of brain metastases // Clin. Exp. Metastasis. — 2017 Oct. — 34 (6-7). — P. 377-389. doi: 10.1007/s10585-017-9860-z.
 9. Hatiboglu M., Wildrick D., Sawaya R. The role of surgical resection in patients with brain metastases // Ecancermedicalscience. — 2013 Apr. — 18 (7). — P. 308. doi: 10.3332/ecancer.2013.308.
 10. Sivasanker M., Madhugiri V., Moiyadi A., et al. Surgery for brain metastases: An analysis of outcomes and factors affecting survival // Clin. Neurol. Neurosurg. — 2018 May. — 168. — P. 153-162. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.03.011.
 11. Голанов А.В., Банов С.М., Ветлова Е.Р., и др. Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Результаты одноцентрового ретроспективного исследования // Злокачественные опухоли. — 2015. — 4 (спец. 2). — С. 58-65.
 12. Алексеев Б.Я., Кирсанов О.Н., Калпинский А.С., и др. Хирургическое лечение больных раком почки с метастазами в головном мозге // Вопросы урологии и андрологии. — 2014. — 3 (2). — С. 21-29.
 13. Gaspar L., Scott C., Rotman M., et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials // Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. — 1997 Mar. — 37 (4). — P. 745-751. doi: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0.
 14. Sperduto P., Berkey B., Gaspar L., et al. A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database // Int. J. Radiat Oncol. Biol. Phys. — 2008 Feb. — 70 (2). — P. 510-514. doi: 10.1016/j.ijrobp.2007.06.074.
 15. Ali M., Hirshman B., Wilson B., et al. Improving the Prognostic Value of Disease-Specific Graded Prognostic Assessment Model for Renal Cell Carcinoma by Incorporation of Cumulative Intracranial Tumor Volume // World Neurosurg. — 2017 Dec. — 108. — P. 151-156. doi: 10.1016/j.wneu.2017.07.109.
 16. Голанов А.В., Бекяшев А.Х., Древаль О.Н., и др. Рак почки с метастазами в головной мозг. Факторы прогноза и результаты лечения // Опухоли головы и шеи. — 2016. — 6 (3). — С. 53-60.
 17. El Ali Z., Rottey S., Barthelemy P., et al. Brain Metastasis and Renal Cell Carcinoma: Prognostic Scores Assessment in the Era of Targeted Therapies // Anticancer Res. — 2019 Jun. — 39 (6). — P. 2993-3002. doi: 10.21873/anticanres.13431.
 18. Vickers M., Al-Harbi H., Choueiri T., et al. Prognostic factors of survival for patients with metastatic renal cell carcinoma with brain metastases treated with targeted therapy: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium // Clin. Genitourin Cancer. — 2013 Sep. — 11 (3). — P. 311-315. doi: 10.1016/j.clgc.2013.04.012.
 19. Takesita N., Otsuka M., Kamasako T., et al. Prognostic factors and survival in Japanese patients with brain metastasis from renal cell cancer // Int. J. Clin. Oncol. — 2019 Oct. — 24 (10). — P. 1231-1237. doi: 10.1007/s10147-019-01474-2.

© А.З. Альмяшев, Р.А. Ульянкина, 2022
УДК 616.24-006.6-033.2:616.441-006-06

ФЕНОМЕН «TUMOR-TO-TUMOR METASTASIS». ОПИСАНИЕ СОБСТВЕННОГО КЛИНИЧЕСКОГО НАБЛЮДЕНИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В ЩИТОВИДНУЮ ЖЕЛЕЗУ, В СВОЮ ОЧЕРДЬ ПОРАЖЕННУЮ ОККУЛЬТНЫМ ПАПИЛЛЯРНЫМ РАКОМ

А.З. Альмяшев, Р.А. Ульянкина

ГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск

THE PHENOMENON OF «TUMOR-TO-TUMOR METASTASIS». DESCRIPTION OF OWN CLINICAL OBSERVATION OF METASTASIS OF SMALL CELL LUNG CANCER INTO THE THYROID GLAND, IN TURN AFFECTED BY OCCULT PAPILLARY CANCER

A.Z. Almyashev, R.A. Ulyankina

National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev, Saransk

Альмяшев Али Закирович — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Медицинского института, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева»

430032, г. Саранск, ул. Ульянова, д. 26А, тел. (8342) 32-19-83, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

Almyashev Ali Z. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Oncology with the course of radiation diagnostics and radiation Therapy of the Medical Institute, National Research Mordovian State University named after N.P. Ogarev 26A Ulyanov Str., Saransk, 430032, Russian Federation, tel. (8342) 32-19-83, e-mail: inst-med@adm.mrsu.ru

Реферат. Представлено редкое клиническое наблюдение: метастазирование одного вида рака (мелоклеточного рака легкого) в другой (в метастазы оккультного папиллярного рака щитовидной железы в шейные лимфоузлы). Обсуждаются вопросы особенностей клинической и морфологической диагностики и выбора возможной тактики лечения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, мелоклеточный рак легкого, клинический опыт.

Abstract. A rare clinical case is presented: metastasis of one type of cancer (small cell lung cancer) to another (metastasis of occult papillary thyroid cancer to cervical lymph nodes). The issues of features of clinical and morphological diagnostics and the choice of possible treatment tactics are discussed.

Key words: thyroid cancer, small cell lung cancer, clinical experience.

Актуальность

Рак щитовидной железы (РЩЖ) достигает 2% от всех злокачественных новообразований у человека. Общая тенденция резкого роста числа вновь выявляемых ежегодно новых случаев РЩЖ вызывает обоснованную тревогу среди специалистов: эндокринологов и онкологов. Различный гистогенез основных морфотипов РЩЖ хорошо известен, но описаны единичные редкие и не совсем

понятные случаи так называемых «миксов» — сочетания в одном или нескольких участках первичной опухоли и/или метастазах более чем одного гистологического варианта рака: например, папиллярный и медуллярный раки (менее 1% от всех РЩЖ). В литературе описано не более 18-20 подобных случаев. Большинство авторов приводят по 1-2-3 случаев собственных клинических наблюдений [1-4]. С другой стороны, в струк-

туре первичной опухоли, например, щитовидной железы, могут быть реализованы метастазы другой злокачественной опухоли. Эти так называемые «metastases of cancer to cancer» или «tumor-to-tumor metastasis» были впервые описаны более 100 лет тому назад. И общее число таких наблюдений не превышает 100-150 [5, 7]. Органом-«дононом» для метастазирования чаще всего является первичный рак легкого, рак молочной железы, почки, колоректальный рак. Первое описание метастазов бронхогенного рака в менингиому относится к 1930 г. [6]. В англоязычной медицинской литературе встречается также и такой термин как «COLLISION TUMOR» — это опухоль, образовавшаяся в результате слияния двух разнородных опухолей (см. Англо-русский медицинский словарь. — 2012). Описание метастазов другой первичной опухоли в новообразование щитовидной железы относится к крайне редкому событию — всего от 0,5 до 3% от всех случаев злокачественного процесса в щитовидной железе [8].

Todd M. Stevens et al. [7] описали всего 28 таких случаев (один свой и обзор литературы): из них у 16 больных метастазы были выявлены в очаге фолликулярной аденомы, а в 12 случаях — в раке щитовидной железы (причем в 9 случаях это был очаг папиллярного РЩЖ — 9 из 28). Вариант синхронного выявления первичной опухоли и метастазов в щитовидную железу был описан в 33% случаев, метахронный — 67%. Авторы наблюдали чаще метастазы в щитовидную железу рака почки — 9/28, рака молочной железы — 5 из 28, рака ободочной кишки — 3 из 28.

Цель работы — представить собственный клинический опыт редкого наблюдения — диагностики диссеминированного мелкоклеточного рака легкого с метастазированием в рак щитовидной железы у мужчины 60 лет (анамнез не отягощен семейственностью) с бессимптомными метастазами в головной мозг (единичные очаги в левой

гемисфере), шейные лимфоузлы слева и бронхопульмональные лимфоузлы.

Материал и методы

Б-ной К-н, П.Е., 1961 г.р. (60 лет). Обратился в ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер» в июне 2021 г. Жалобы при поступлении на выраженную общую слабость, одышку и кашель. По данным МСРКТ органов головы и шеи, грудной клетки от 27.06.21 г. — выявлены «метастазы в правое легкое, трудно исключить центральный рак правого нижнедолевого бронха с метастазами в бронхопульмональные лимфоузлы? РКТ-признаки образования правой доли щитовидной железы» (рис. 1-3). При фибробронхоскопии с биопсией — убедительных данных за злокачественный процесс в трахеобронхиальном дереве не получено.

Выполнено МСРКТ головного мозга от 09.07.21 г.: «РКТ-признаки метастазов в головной мозг» (рис. 4). МСРКТ брюшной полости и малого таза от 09.07.21 г.: «РКТ-признаки метастазов в печень, в надпочечники» (рис. 5, 6). 19.07.21 г. осмотрен консилиумом онкологов ГБУЗ РМ РОД, рекомендована операционная биопсия шейного л/узла справа.

19.07.2021 г. выполнена операционная биопсия. Гистология №11107-109 от 02.08.2021 г. в ГБУЗ РМ РОД: «морфологическая картина в большей степени соответствует сочетанию классического варианта папиллярного рака и медуллярной карциномы щитовидной железы». Иммуногистохимическое исследование №943 от 12.08.2021 г. патологоанатомическое отделение ГБУЗ НО «НОДКБ» (г. Нижний Новгород). Иммуногистохимическое исследование проведено с антителами: ЦКР-PAN, ЦКР 7, CD 56, Синаптофизин, Хромогранин А, Виментин, TTF-1, ТГ, PAX-8, Галектин-3, Ki-67.

В пределах присланного материала фрагменты опухолевого узла с участками фиброзной капсулы. В одном из срезов к капсуле опухоли прилежит узкая полоска лимфоидной



Рис. 1. а) Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки. Правый корень расширен за счет узлового образования диаметром около 3,5 см; б) РКТ органов грудной клетки. Сагиттальная проекция. Перибронхиальный узел с неровными контурами

Fig. 1. a) Overview radiograph of the chest organs. The right root is expanded due to nodular formation with a diameter of about 3.5 cm; b) Computer X-ray tomography of the chest organs. Sagittal projection. Peribronchial node with uneven contours

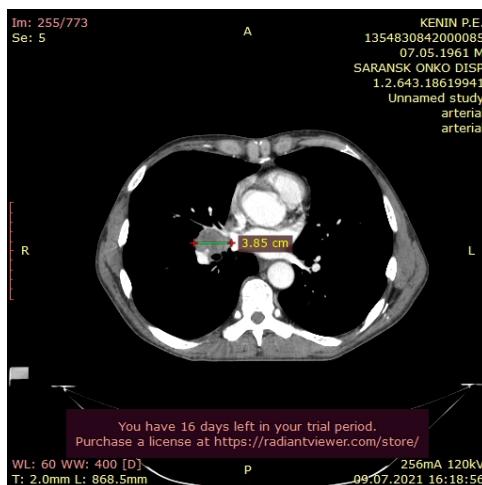


Рис. 2. РКТ органов грудной клетки. Аксиальная проекция. Узел в правом корне диаметром 3,85 см с полициклическими лучистыми контурами

Fig. 2. Computer X-ray tomography of the chest organs. Axial projection. A node in the right root with a diameter of 3.85 cm with polycyclic radiant contours

ткани. Опухоль смешанного строения, представлена двумя компонентами. Один из компонентов представлен солидными полями, участками фолликулярного и папиллярного строения из клеток с округлыми и несколько угловатыми просветленными ядрами с мелкогранулярным хроматином и мелкими ядрышками, конденсированными у ядерной мембраны, ободком бледно эозинофильной цитоплазмы. В ядрах части клеток опре-

деляется продольная складка. В пределах опухоли выявляются участки разрастания гиалинизированной фиброзной ткани в виде септ и широких полей с наличием очагов обызвествления. Второй компонент опухоли представлен фокусами солидного, солидно-альвеолярного и гнездного строения из компактно расположенных мелких клеток с овальными и веретеновидными ядрами с насыщенной

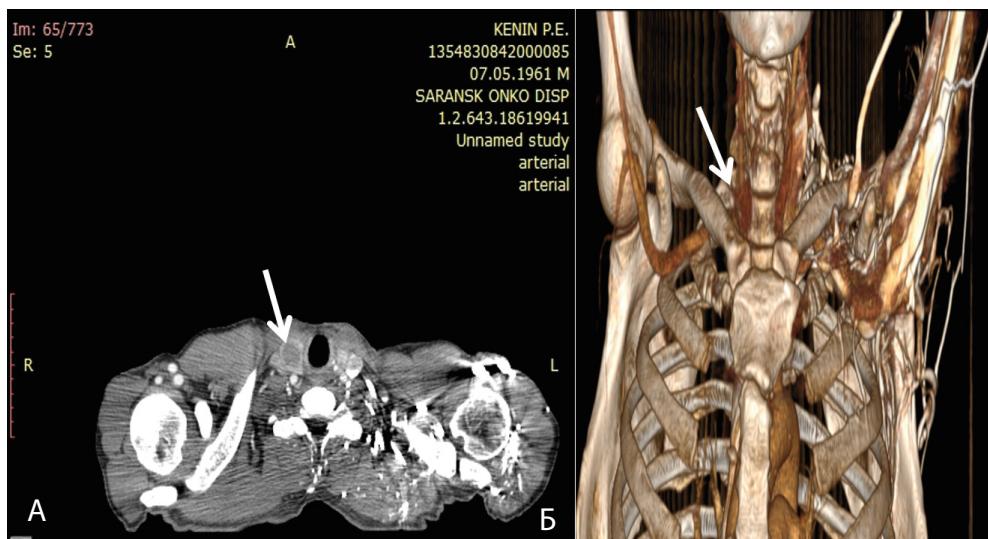


Рис. 3. а) РКТ органов головы и шеи. В правой доле щитовидной железы видно узловое опухолевидное образование (стрелка); б) 3D-реконструкция: в правой доле щитовидной железы гиперваскулярный узел (стрелка)

Fig. 3. a) Computer X-ray tomography of the head and neck organs. In the right lobe of the thyroid gland, a nodular tumor-like formation is visible (arrow); b) 3D reconstruction: in the right lobe of the thyroid gland, a hypervascular node (arrow)

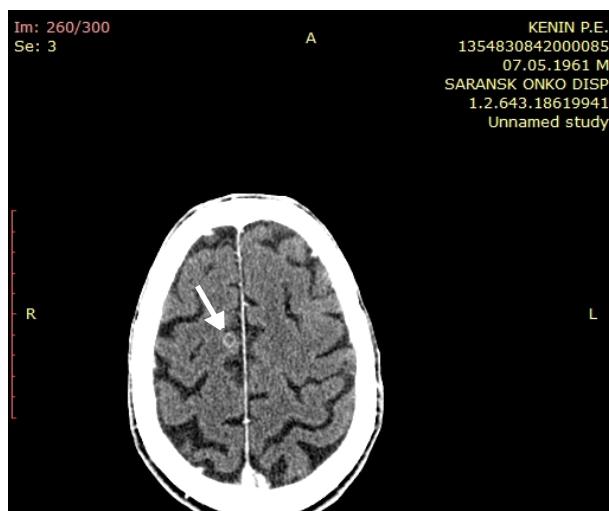


Рис. 4. РКТ головного мозга. Метастаз в правом полушарии (стрелка)

Fig. 4. Computer X-ray tomography of the brain. Metastasis in the right hemisphere (arrow)

структурой хроматина и высокой митотической активностью, слабо различимым тонким ободком бледной цитоплазмы.

В части полей зрения в пределах данного компонента выявляются фокусы некрозов (опухоль напоминает мелкоклеточную карциному). При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки первого компонента экспрессируют ЦКР-PAN, ЦКР 7, Виментин, Галектин-3, ТГ, в ядрах TTF-1,

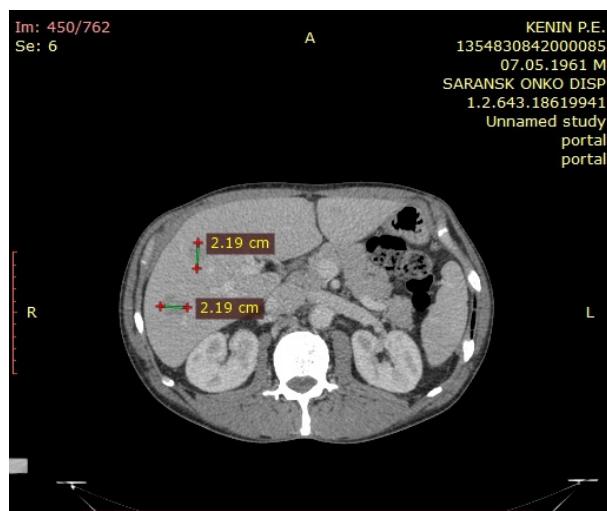


Рис. 5. РКТ органов брюшной полости. Множественные метастазы в правой доле печени

Fig. 5. Computer X-ray tomography of abdominal organs. Multiple metastases in the right lobe of the liver

PAX-8. Ki-67 — экспрессируется в ядрах до 5% клеток. Клетки второго компонента опухоли экспрессируют ЦКР-PAN, неравномерно ЦКР 7, ярко и равномерно CD 56, Синаптофизин, Хромогранин А, в ядрах ярко TTF-1 и не экспрессируют Виментин, ТГ, PAX-8, Галектин-3. Ki-67 — экспрессируется в ядрах до 80% опухолевых клеток. Заключение: «Гистологическая картина и полученный иммунофенотип соответствуют смешанной



Рис. 6. 3-D-реконструкция МСРКТ с в/в контрастированием. Вид со стороны спины при ротации скелета. Обращает внимание патологическая васкуляризация мягких тканей левого плеча и надплечья

Fig. 6. 3-D-reconstruction of multispiral computed tomography with intravenous contrast. The view from the back during the rotation of the skeleton. Attention is drawn to the pathological vascularization of the soft tissues of the left shoulder and upper arm

карциноме щитовидной железы (сочетание папиллярной карциномы с мелкоклеточным подтипов медуллярной карциномы с высокой пролиферативной активностью), ICD-O код 8346/3. По присланному материалу дифференцировать опухоль как метастаз в шейный лимфузел или как первичную опухоль абберантной щитовидной железы не представляется возможным» (врач-патологоанатом Радовский В.В.). В ГБУЗ РМ РОД 06.09.2021 г. выполнена экстрафасциальная тиреоидэктомия с центральной (VI уровень) и двухсторонней боковой шейной лимфодиссекцией II – V уровней. В правой доле щитовидной железы серозозовый узел диаметром до 2,5 см (рис. 7).

При плановом гистологическом исследовании №13342-13372 от 10.09.2021 г. Заключение: «морфологическая картина соответствует медуллярному раку щитовидной железы, на отдельных участках выявлена лимфоваскулярная инвазия — pT2. В одном из четырех исследованных регионарных лимфузлов VI группы выявлен метастаз папиллярного рака щитовидной железы. Послеоперационный уровень кальцитонина в норме, повышен сывороточный уровень

раково-эмбрионального антигена. Умер дома при явлениях мозговой декомпенсации 17 октября 2021 г. — через 1 мес. после операции (вскрытия не проводилось). Посмертно (15.10.2021 г.) были получены результаты ИГХ из НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. Проведено изучение на Calcitonin, CEA mouse, Chromogranin A, CK8 (EP17), H&E, Synaptophysin, Thyroglobulin, TTF-1. Заключение: «фрагмент ткани щитовидной железы с фокусом низкодифференцированной нейроэндокринной карциномы. Наиболее вероятен метастаз мелкоклеточной карциномы легкого». Там же проведено молекулярно-генетическое исследование в генах KRAS (кодоны 12, 13, 61, 146), NRAS (кодоны 12, 13, 61) и BRAF (кодон 600). Заключение: мутаций не обнаружено (проф. Имянитов Е.Н.).

Результаты и выводы

На первом месте по частоте метастазирования в щитовидную железу находится рак почки, на втором месте находится рак легкого. Всего в литературе описано около 9 случаев метастазов рака легкого в опухоль щитовидной железы (преимущественно в фоллику-

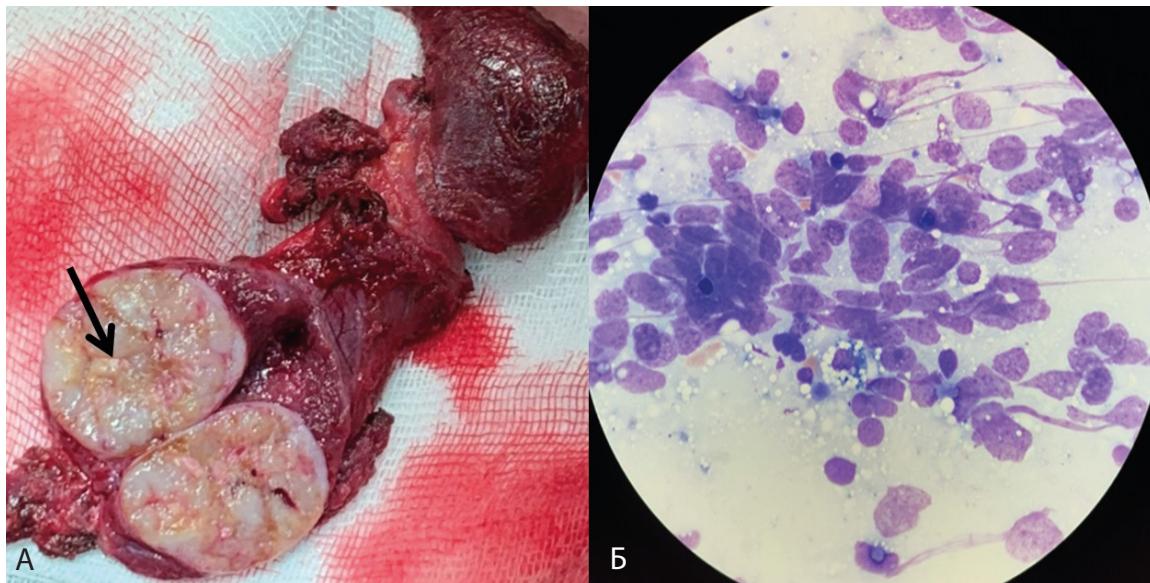


Рис. 7. а) Макропрепарат моноблочно удаленной щитовидной железы. В правой доле опухолевый узел диаметром 2,2x2,2 см (стрелка). **б)** Интраоперационный соскоб с узла правой доли. Окраска Романовского — Гимза, ув. х 1000. Цитология: крупные полиморфные атипичные клетки, образующие скопления. Заключение: медуллярный рак

Fig. 7. a) Macro-preparation of a monoblock removed thyroid gland. In the right lobe there is a tumor node with a diameter of 2.2x2.2 cm (arrow). **b)** Intraoperative scraping from the node of the right lobe. Romanovsky — Gimza coloring, inc. x1000. Cytology: large polymorphic atypical cells forming clusters. Conclusion: medullary cancer

лярную аденому или папиллярный рак) [8]. Причем в большинстве случаев метастазы локализуются в самой щитовидной железе, а не в регионарных метастазах рака щитовидной железы. Симультанные метастазы рака легкого в регионарные метастазы дифференцированного РЩЖ крайне редки. По морфологическому строению среди метастазов рака легкого в щитовидной железе преобладают аденоактиномы, низкодифференцированный рак и мелкоклеточный рак легкого. Высокая степень агрессивности опухоли и характер метастазирования связан чаще всего с конкретным опухолевым клоном. Обращает на себя внимание то, что в данном конкретном случае диагностика «микса» обоих компонентов) осуществлена не в первичной опухоли, а и в реализованном регионарных метастазах на шее — что является эксклюзивным случаем. Гетерогенность морфологии опухоли требуют отдельной оценки морфологической структуры как первичной опухоли, так и удаленных метастазов для использования определенных терапевтических опций у таких пациентов:

1) обращает на себя внимание тот факт, что по данным инструментального обследования поражена опухолевым процессом (метастаз) правая доля щитовидной железы, а «бинарные метастазы» — в шейные лимфоузлы папиллярного рака щитовидной железы и мелкоклеточного рака легкого были обнаружены слева. Первичная опухоль в щитовидной железе при плановом морфологическом исследовании вообще не была обнаружена (оккультный рак);

2) проведенное первое морфологическое и ИГХ-исследование метастатического лимфоузла на шее не позволяли различить мелкоклеточный (низкодифференцированный) медуллярный рак от мелкоклеточного нейроэндокринного рака легкого (реакция на кальцитонин тогда не проводилась);

3) диагноз в данной ситуации может быть сформулирован как: комбинированная или полинеоплазия (первично-множественные синхронные злокачественные новообразования).

Классифицировать надо отдельно мелкоклеточный рак легкого и отдельно папиллярный РЩЖ. Диагноз звучит следующим образом: ПМЗО дифференцированный рак щитовидной железы: pT0N1M1 и мелкоклеточный рак легкого cT2aN1M1;

4) каким компонентом полинеоплазии представлены отдаленные висцеральные метастазы, не известно. Возможно, при других условиях применение ПЭТ-КТ или ОФЭКТ с радиоизотопом позволило бы выявить (или нет) очаги, накапливающие радионуклид, в том числе метастазы высокодифференцированного РЩЖ, не диагностированные ранее (например, в кости).

Теоретически реализация полного эффекта радиоизотопной абляции I^{131} ± стереотаксическая радиотерапия метастаза(ов) в головной мозг + таргетная медикаментозная терапия

Литература

1. Eren Gurkan, Yesim Gurbuz, Ilhan Tarkun et al. Mixed medullar-papillary carcinoma of the thyroid: report of two cases and review of the literature // Indian J. Pathol. Microbiol. — 2014 Oct-Dec. — 57 (4). — P. 598-602.
2. Rossi S., Fugazzola L., De Pasquale L. et al. Medullar and papillary carcinoma of the thyroid gland occurring as a collision tumour: report of three cases and review of the literature // Endocr. Relat cancer. — 2005, Jun. — 12 (8). — P. 281-289.
3. Ciampi R., Romei C., Pieruzzi L. et al. Classical point mutations of RET, BRAF and RAS oncogenes are not shared in papillary and medullary thyroid cancer occurring simultaneously in the same gland // J. Endocrinol. Invest. — 2017 Jan. — 40 (1). — P. 55-62.
4. Christopher Griffith, Shengle Zhang, Sanjay Mukhopadhyay Synchronous metastatic medullary and papillary thyroid carcinomas (сорафениб или ленватиниб) + ТТГ-супрессивная гормональная терапия + полихимиотерапия рака легкого давала определенную надежду на получение клинического ответа (стабилизация, частичный ответ и т.д.) с максимальной пролонгацией общей выживаемости пациента.
5. Patricia Moody, Kevin Murtagh, Sarat Piduri et al. Tumor-to-tumor metastasis: pathology and neuroimaging considerations // Int. J. Clin. Exp. Pathol. — 2012. — 5 (4). — P. 367-373.
6. Fried B.M. Metastatic Inoculation of a meningioma by Cancer cells from a bronchiogenic Carcinoma // Am. J. Pathol. — 1930. — 6. — P. 47-52.
7. Todd M. Stevens, Alan T. Richards, Chhanda Bewtra, Poonam Sharma Tumors Metastasis to Thyroid Neoplasms: A Case Report and Review of the Literature // Case Report. — 2011. — 31 Mar.
8. Shiuan-Li Wey, Kuo-Ming Chang Tumor-to-Tumor Metastasis: Lung Carcinoma Metastasizing to Thyroid Neoplasms // Case Reports in Radiology. — 2015. — Article ID <https://doi.org/10.1155>.

Заключение

Мы не знаем структуру отдаленных метастазов в печени и головном мозге. Если они представлены дифференцированным раком щитовидной железы, то по TNM-8 это pT0N1M1 (IV стадия), если мелкоклеточным раком легкого, то: cT2aN1M1 (IV стадия, напомним, что регионарный лимфогенный паратрахеальный метастаз структурно представлен только папиллярным раком).

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, А.А. Измайлова, И.А. Меньшикова, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, Е.В. Попова, А.Ф. Насретдинов, А.Ш. Резярова, 2022
УДК 616-006.6-079

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ АССОЦИИРОВАННОГО С ГЕРМИНАЛЬНОЙ МУТАЦИЕЙ В ГЕНЕ CHEK2. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

К.В. Меньшиков^{1,2}, А.В. Султанбаев¹, А.А. Измайлова^{1,2}, И.А. Меньшикова², Ш.И. Мусин¹,
Н.И. Султанбаева¹, Е.В. Попова¹, А.Ф. Насретдинов¹, А.Ш. Резярова²

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

A RARE CASE OF MALIGNANT NEOPLASM ASSOCIATED WITH A GERMINAL MUTATION IN THE CHEK2 GENE. CLINICAL OBSERVATION

K.V. Menshikov^{1,2}, A.V. Sultanbaev¹, A.A. Izmaylov^{1,2}, I.A. Menshikova², Sh.I. Musin¹,
N.I. Sultanbaeva¹, E.V. Popova¹, A.F. Nasretdinov¹, A.Sh. Rezyarova²

¹Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa

²Bashkir 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 450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

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

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russian Federation, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru,
ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат. Анализ серии популяционных исследований и результатов молекларно-генетических исследований показывает, что одним из предрасполагающих факторов развития рака является наличие герминальной мутации. Monoallelевые мутации в PALB2, CHEK2 и ATM могут быть связаны с повышенным риском развития рака, кроме рака молочной железы, как это наблюдалось для BRCA1 и BRCA2, рака яичников и предстательной железы. В настоящее время накоплено большое количество данных, свидетельствующих, что носители герминальных мутаций CHEK2 сталкиваются с повышенным риском различных видов рака, которые проявляют некоторые специфические клинико-патологические характеристики. В работе представлены данные о значимости герминальных мутаций в гене CHEK2, так же представлено клиническое наблюдение пациента с герминальной мутацией в гене CHEK2 и развившемся злокачественным новообразованием. Приведенное клиническое наблюдение позволяет установить связь между герминальной мутацией в гене CHEK2 и развитием редкого злокачественного новообразования в молодом возрасте у пациента. В работе отражена необходимость проведения генетического тестирования у здоровых родственников пациента на предмет наличия герминальной мутации в гене CHEK2, что позволит проведение тщательных скрининговых мероприятий для раннего выявления злокачественных новообразований.

Ключевые слова: CHEK2 ассоциированное злокачественное новообразование, псевдомиксома брюшины, рак червеобразного отростка, наследственный рак, скрининг рака.

Abstract. An analysis of a series of population studies and the results of molecular genetic studies show that one of the predisposing factors in the development of cancer is the presence of a germline mutation. Monoallelic mutations in PALB2, CHEK2, and ATM may be associated with an increased risk of developing cancers other than breast cancer, as has been observed for BRCA1 and BRCA2, ovarian, and prostate cancers. A large body of evidence has now accumulated indicating that carriers of germline CHEK2 mutations face an increased risk of a variety of cancers that exhibit some specific clinicopathological characteristics. The paper presents data on the significance of germline mutations in the CHEK2 gene, as well a clinical observation of a patient with a germline mutation in

the CHEK2 gene and a developed malignant neoplasm. The above clinical observation makes it possible to establish a link between a germline mutation in the CHEK2 gene and the development of a rare malignant neoplasm at a young age in a patient. The paper reflects the need for genetic testing in healthy relatives of the patient for the presence of a germline mutation in the CHEK2 gene, which will allow for thorough screening measures for the early detection of malignant neoplasms.

Key words: CHEK2 associated malignancy, peritoneal pseudomyxoma, appendix cancer, hereditary cancer, cancer screening.

Введение

Внедрение массового параллельного секвенирования в клиническую генетику позволяет проводить скрининг множественных генов предрасположенности к раку молочной железы в одном анализе с меньшими затратами. Эти генные панели теперь обычно включают так называемые гены предрасположенности к раку молочной железы «умеренного риска», в том числе PALB2, CHEK2 и ATM [1-3]. Однако мутации в этих генах по отдельности чрезвычайно редки, и имеются ограниченные данные, позволяющие точно оценить риск развития рака, связанного с ними. Оценка возрастного кумулятивного риска (пенетрантности) для рака молочной железы, связанные со специфическими мутациями в этих трех генах были ограничены теми, которые наблюдались более часто, такие как PALB2 c.1592delT, PALB2 c.3113G>A и ATM c.7271T>G. По оценкам, эти мутации связаны с 40% (95% ДИ от 17 до 77%), 91% (95% ДИ от 44 до 100%) и 52% (95% ДИ от 28 до 80%) кумулятивного риска развития рака молочной железы к возрасту 70 лет соответственно [4-7]. Эти выводы, основанные на анализе серий популяционных случаев в семьях, показывают, что, по крайней мере, некоторые мутации в этих генах «умеренного риска» связаны с риском рака молочной железы, сравнимым с таковым у средней патогенной мутации в BRCA2: 45% (95% ДИ от 31 до 56%) [8]. Однако такие оценки неточны и, кроме того, могут быть смешаны путем модификации генетических вариантов или других семейных факторов риска. Исследования типа «случай-контроль» представляют собой альтернативный подход к оценке рисков рака, связанных с конкретными вариантами. Этот дизайн может оценить относительный риск напрямую, не делая предположения о

модифицирующем воздействии других факторов риска. Самое ясное доказательство ассоциации и самое точное оценки риска рака молочной железы для редких вариантов мутаций в генах PALB2, CHEK2 и ATM относятся к укороченным белкам и вариантам сплайсинга. Мутация в гене ATM c.7271C>G была связана с более существенным риском развития рака молочной железы в нескольких исследованиях [7, 9]. В работе Le Calvez-Kelm F. et al., рассчитано отношение рисков развития рака, связанного с редкими мутациями в CHEK2 из исследований с аналогичным дизайном, было 6,18 (95% ДИ от 1,76 до 21,8) для редких вариантов укорочения белка и сплайс-соединений и 8,75 (95% ДИ от 1,06 до 72,2) для эволюционно маловероятных миссенс-замен [10]. Вполне вероятно, что моноаллергические мутации в PALB2, CHEK2 и ATM могут быть связаны с повышенным риском развития рака, кроме рака молочной железы, как это наблюдалось для BRCA1 и BRCA2, рака яичников и предстательной железы [11-14]. Однако, за исключением рака поджелудочной железы у носителей PALB2, мало доказательств, подтверждающих или опровергающих существование таких ассоциаций, хотя несколько в некоторых родословных эта связь прослеживалась [4, 8, 15-17].

Tominaga et al. [18] локализовали ген CHEK2 на 22 хромосоме человека (22q12.1), где он охватывает 54 kb (chr22: 28 687 743–28 742 422; обратная цепь; GRCh38). Наиболее выраженный вариант транскрипции 1 (NM_007194/ENST00000404276.6) кодирует мРНК, состоящую из 15 экзонов с локализованным в экзоне 2 началом трансляции. Актуальность вариантов альтернативного сплайсинга остается неясной, но их доля увеличивается в опухолевых тканях [19]. Предлагаемое связывание фактора транскрипции

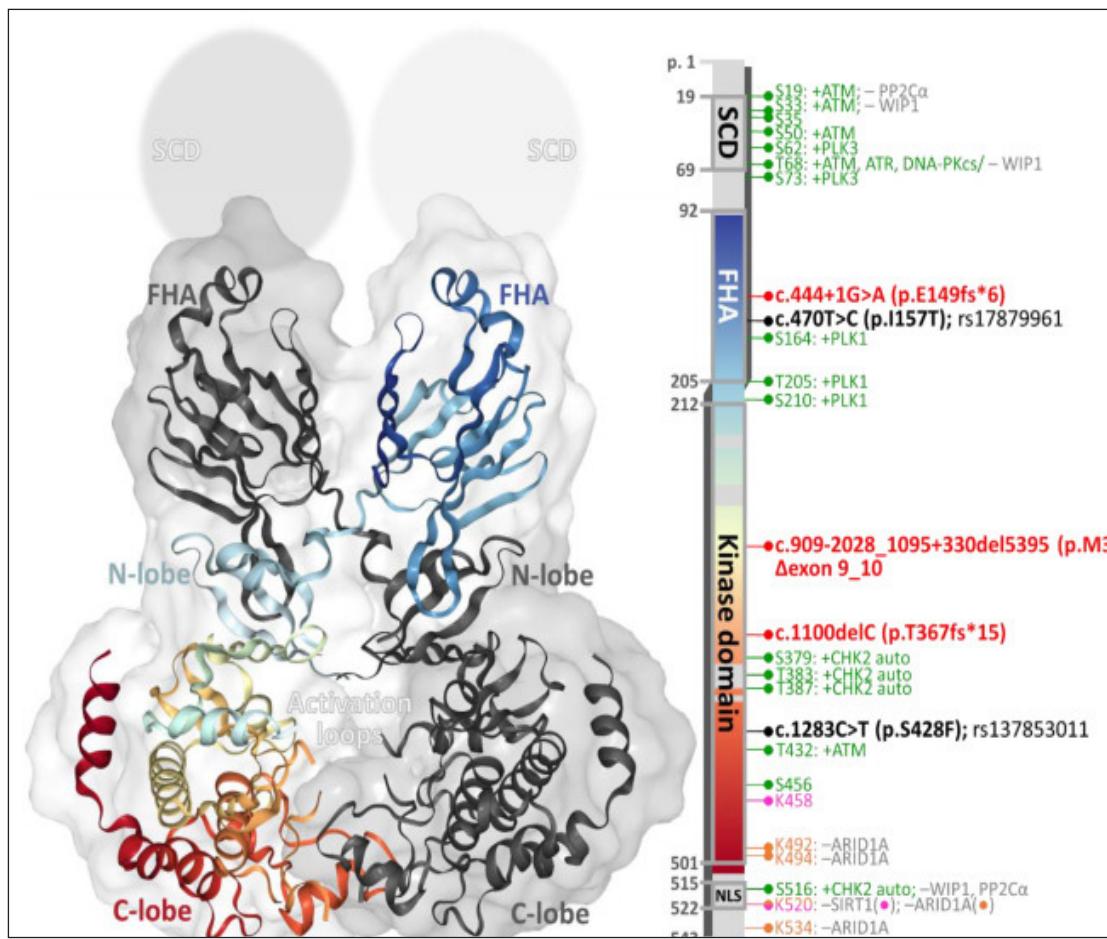


Рис. 1. Структура димера CHK2 состоит из переплетенных в мономеры (одна субъединица окрашена в серый цвет, а вторая субъединица окрашена в градиенте от N- до C-конца; недостающие части трехмерных структур окрашены в серый цвет). Такая же цветовая маркировка полосы (справа) указывает на положение консервативных доменов (границы отражают кристаллографический анализ Cai et al.) [24]

Fig. 1. The structure of the CHK2 dimer consists of intertwined monomers (one subunit is colored gray, and the second subunit is colored in a gradient from the N- to C-end; the missing parts of the three-dimensional structures are colored gray). The same color-coded stripe (on the right) indicates the position of conservative domains (the boundaries reflect the crystallographic analysis of Cai et al.) [24]

сайты (включая SP1, CCAAT box, C/EBP, AP1 и E2F) были идентифицированы в промоторе CHEK2 охватывающий область 268-bp выше сайта начала транскрипции [20]. Munch et al. [21] провели филогенетический анализ дупликона CHEK2 у антропоидов, указав на всплеск дупликации генов у африканских человекообразных обезьян и человека.

Структура белка киназы CHK2 — продукт трансляции доминантного варианта спlicingа, состоит из 543 аминокислот, образующих белок массой 65 кДа. CHK2 состоит из трех консервативных функциональных доменов, включая кластер SQ/TQ, домен (SCD)

на N-конце, домен, связанный с вилкой (FHA), и домен киназы (KD) на C-конце [22]. Кристаллографические исследования раскрыли почти полную структуру киназы CHK2 в мономерной и гомодимерной формах, за исключением SCD, крайних C-концевых частей, и несколько неупорядоченных областей, включая петли активации (рис. 1) [23-25].

В исследовании Melissa C. Southey et al. (2021) отобраны редкие генетические варианты на основе того, что они были обнаружены в гене-кандидате рака молочной железы для проекта скрининга случай-контроль с участием PALB2, CHEK2 и ATM. К ним относятся

три редких варианта мутации в гене PALB2: белок укороченные варианты c.1592delT (p.Leu531Cysfs)4 и c.3113 G>A (p.Trp1038*)6 и вариант миссенс-мутации c.2816T>G, (p. Leu939Trp), шесть редких вариантов миссенс-мутации в гене CHEK2: c.349A>G (p.Arg117Gly) и c.1036C>T (p.Arg346Cys), c.538C>T (p.Arg180Cys), c.715G>A (p.Glu239Lys), c.1312G>T (p.Asp438Tyr) и c.1343T>G (p.Ile448Ser) и ATM c.7271T>G (p.Val2424Gly). Проведена оценка связи этих вариантов с риском для рака молочной железы, яичников и предстательной железы [18].

Мутация в гене CHEK2 c.349A>G (p.Arg117Gly) была идентифицирована в 44 случаях рака и 18 случаях контроля в исследованиях, участвующих в BCAC; все эти женщины были европейского происхождения. Получены данные о связи с развитием рака молочной железы ($p=0,003$), с небольшим изменением отношения рисков после исключения отдельных случаев (OR 2,03 (95% ДИ от 1,10 до 3,73)). Мутация в гене CHEK2 c.538C>T (p.Arg180Cys) была идентифицирована в 158 случаях рака молочной железы и 142 случаях контроля в исследованиях белых европейцев. Данные о связи мутации с риском развития рака молочной железы ($p=0,016$) с неизмененной оценкой OR 1,34 (95% ДИ от 1,06 до 1,70). Наблюдалась последовательная оценка OR для азиатских женщин, на основе 45 случаев и 45 контрольных носителей (или 1,16 (95% ДИ от 0,75 до 1,76). Выявлены мутации CHEK2 c.715G>A (p.Glu239Lys) в 15 случаях рака и 9 контрольных случаях. Мутация CHEK2 c.1036C>T (p.Arg346Cys) была идентифицирована в 9 случаях рака и 2 контрольных случаях. Все пациентки европейского происхождения. Получены данные о связи мутаций с риском развития рака молочной железы ($p=0,017$) со снижением OR 3,39 (95% ДИ от 0,68 до 16,9) после исключения отдельных случаев. Ни один из четырех вышеуказанных вариантов CHEK2 (CHEK2 c.349A>G (p.Arg117Gly);

c.538C>T (p.Arg180Cys); c.715G>A (стр. Glu239Lys) и c.1036C>T (p.Arg346Cys)) оказался связан с повышенным риском рака предстательной железы или яичников. Вариант CHEK2 c.1312G>T (p.Asp438Tyr) не был связан с риском развития рака молочной железы для европейских женщины ($p=0,91$). Вариант c.1343T>G (p.Ile448Ser) не наблюдался в любых случаях рака молочной железы европейского или азиатского происхождения. Он был обнаружен в 48 случаях рака и 29 контрольных случаях у женщин африканского происхождения. Мутация CHEK2 c.1312G>T (p.Asp438Tyr) была идентифицирована в 23 случаях рака и 11 контрольных случаях, все женщины имели европейское происхождение. Мутация в гене CHEK2 c.1343T>G (c.Ile448Ser) наблюдалась у 35 больных и 11 контрольных случаях, причем все были африканцы. В таблице 1 представлены редкие мутации в гене CHEK2 описываемые в работе Melissa C. Southey et al.

Полученные результаты дополняют накапливающиеся данные, что, по крайней мере, некоторые редкие варианты в так называемых генах «умеренного риска» связаны с повышенным риском развития рака молочной железы.

Герминальные мутации линии в гене CHEK2 и их связь с развитием рака были первоначально описаны в 1999 г. (через год после его открытия) Bell et al. [27], которые идентифицировали наиболее популяционно-специфические варианты CHEK2 c.1100delC и p.I157T преимущественно у пациентов с раком молочной железы из семей p53-дикого типа с синдромом Ли-Фраумени (LFS) и LFS-подобным (LFL). Наблюдение, что мутации CHEK2 связаны с этими клинически тяжелыми синдромами наряду с функциональной активностью киназы CHK2 в DDR вызвала огромный интерес, и какое-то время CHEK2 являлся кандидатом на предполагаемый ген «BRCA3». Первый функциональный анализ показал, что c.1100delC полностью устраивает активность киназы CHK2 [28]. Однако

Таблица 1. Редкие генетические мутации CHEK2 включенные в исследование Melissa C. Southey et al. [26]
Table 1. Rare genetic mutations of CHEK2 included in the study by Melissa C. Southey et al. [26]

Variant	Amino acid	dbSNP rs	Breast cancer risk estimates OR (95% CI)	Align-GVGD	Designed	Genotyped
c.349A>G	p.Arg117Gly	rs28909982	8.75 (1.06–72.2)	C65	Yes	Yes
c.538C>T	p.Arg180Cys	rs77130927	2.47 (0.45–13.49)	C25	Yes	Yes
c.715G>A	p.Glu239Lys	rs121908702	1.82 (0.62–5.34)	C15	Yes	Yes
c.1036C>T	p.Arg346Cys	na	8.75 (1.06–72.2)	C65	Yes	Yes
c.1312G>T	p.Asp438Tyr	na	2.47 (0.45–13.49)	C25	Yes	Yes
c.1343T>G	p.Ile448Ser	rs17886163	1.82 (0.62–5.34)	C15	Yes	Yes

связь между герминалной мутацией CHEK2 и LFS/LFL синдромом вскоре после этого была оспорена [29]. Cybulski et al. проанализировали c.1100delC и c.444+1G>A и миссенс-вариант p.I157T у большой группы польских пациентов и охарактеризовали CHEK2 как мультиорганный ген предрасположенности к раку. Их анализ 4008 случаев с 13 типами опухолей и 4000 человек из контрольной группы обнаружил умеренно повышенный риск рака молочной железы, простаты и щитовидной железы у носителей укороченных мутаций CHEK2 и повышенного риска рака молочной железы, толстой кишки, почек, простаты и щитовидной железы рак у носителей p.I157T. С тех пор появляется все больше данных, свидетельствующих, что герминалные мутации CHEK2 заслуживают интереса с точки зрения клинической онкологии, поскольку их носители сталкиваются с повышенным риском различных видов рака, которые проявляют некоторые специфические клинико-патологические характеристики. Ниже мы приводим клиническое наблюдение пациента с герминалной мутацией в гене CHEK2 и развившемся злокачественным новообразованием.

Клиническое наблюдение

Пациент К. 1984 г.р. впервые обратился в медицинское учреждение в 2018 году в возрасте 34 года. При обращении отмечал боли в эпигастральной области и при проведенном

УЗИ была выявлена кистозная опухоль в брюшной полости без органопринадлежности. Пациент наблюдался в течение года, опухоль оставалась стабильной. В 2019 году пациент был госпитализирован на плановое хирургическое лечение в Республикаскую клиническую больницу по данному поводу. При диагностической лапароскопии 06.03.2019 года был выявлен карциноматоз париетальной и висцеральной брюшины, наличие опухоли в брюшной полости. По данным морфологического исследования было констатировано наличие псевдомиксомы брюшины. Установлен диагноз — рак червеобразного отростка ст. IVA T4AN0M1A.

Псевдомиксома брюшины представляет собой клиническое состояние, характеризующееся муцинозным асцитом, возникающим из-за диссеминированного внутрибрюшинного муцинозного новообразования. Патофизиология муцинозного асцита, перitoneальные опухолевые имплантаты, макроскопическое вовлечение сальника и (у женщин) метастазы в яичники. Если без лечения заболевание прогрессирует, иногда медленно, но неуклонно, внутри брюшной полости, что в конечном итоге приводит к смерти, часто в результате кишечной непроходимости.

По оценкам авторов, заболеваемость псевдомиксомой брюшины составляет около двух случаев на миллион населения в год. Причиной развития заболевания преимущественно является разрыв муцинозной опухоли

аппендицса, который классифицируется как аппендикулярное муцинозное новообразование низкой степени злокачественности (LAMN), аппендикулярное муцинозное новообразование высокой степени злокачественности или муцинозная аденокарцинома.

Пациенту проведено 12 курсов химиотерапии в режиме FOLFOX, достигнута стабилизация заболевания.

Комбинация циторедуктивной хирургии при гипертермической внутрибрюшинной химиотерапии заметно улучшенные результаты, особенно если может быть достигнута полная циторедукция. В соответствии с данными некоторых исследований и клиническими рекомендациями 09.07.2021 года пациенту произведена циторедуктивная субтотальная париетальная перитонэктомия, тазовая перитонэктомия, резекция большого и малого сальников, правосторонняя гемиколэктомия, спленэктомия. Проведен сеанс внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии (PIPAC) оксалиплатин 92 мг/м². В послеоперационном периоде на 12 сутки развился геморрагический ileitis, который был успешно купирован консервативно.

Предыдущие исследования показали, что слизистые опухоли червеобразного отростка и псевдомиксомы брюшины аппендикулярного происхождения обычно имеют мутации в генах KRAS и GNAS, но не BRAF. Иммуногистохимическая избыточная экспрессия p53 является маркером худшего прогноза. Иногда обнаруживаются мутированные гены, в том числе AKT1, APC, ATM, CTNNB1, JAK3, MET, PIK3CA, RB1, SMAD4, и STK11 [30]. Существуют важные различия между генетическими аномалиями, наблюдаемыми при аппендикулярном и колоректальном раке. Мутации GNAS редко встречаются в толстой кишке, хотя встречается не только при аппендикулярной муцинозном раке, но также при внутрипротоковых папиллярных муцинозных новообразованиях в поджелудочной железе, которая сама иногда может продуцировать псевдомиксому брюшины.

Методы секвенирования следующего поколения (NGS), в том числе полноэкомное секвенирование, как было показано, ценный инструмент в генетике рака, позволяющий провести напрямую секвенирование всех генов в образце.

В приведенном клиническом наблюдении пациенту проведено секвенирование методом NGS в крови на наличие мутаций в генах APC, ATM, AXIN2, BMPR1A, CDH1, CHEK2, EPCAM, FLCN, GREM1, MLH1, MLH3, MSH2, MSH3, MSH6, MUTYH, NTHL1, PSM2, POLD1, POLE, PTEN, SMAD4, STK11, TP53. При секвенировании у пациента выявлена герминальная мутация в гене CHEK2: однонуклеотидный вариант в гене CHEK2(NM_001005735.2):c.599T>C(p.Ile200Thr) в гетерозиготном состоянии. Частота встречаемости данной мутации в популяции 0,0115.

Наиболее изученным фактором, способствующим развитию опухолей толстой кишки, является синдром Линча, вызванный герминальными мутациями в генах репарации (MMR) MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2 или EPCAM. Данный синдром является наиболее распространенной известной причиной наследственного колоректального рака и составляет от 4 до 13,5% пациентов с ранним развитием колоректального рака [31, 32]. У пациентов с опухолями, проявляющими признаки дефицита MMR, более вероятно развитие синдрома Линча; поэтому профессиональные руководства рекомендуют всем пациентам с колоректальным раком пройти скрининг опухоли на синдром Линча с направлением на генетическое консультирование для пациентов с дефицитом MMR.

Распространенность других наследственных раковых синдромов среди пациентов с колоректальным раком в значительной степени неизвестна, поскольку предыдущие исследования были ограничены и были ограничены отдельными группами пациентов (высокого риска). С появлением NGS генетическое тестирование наследственного колоректального

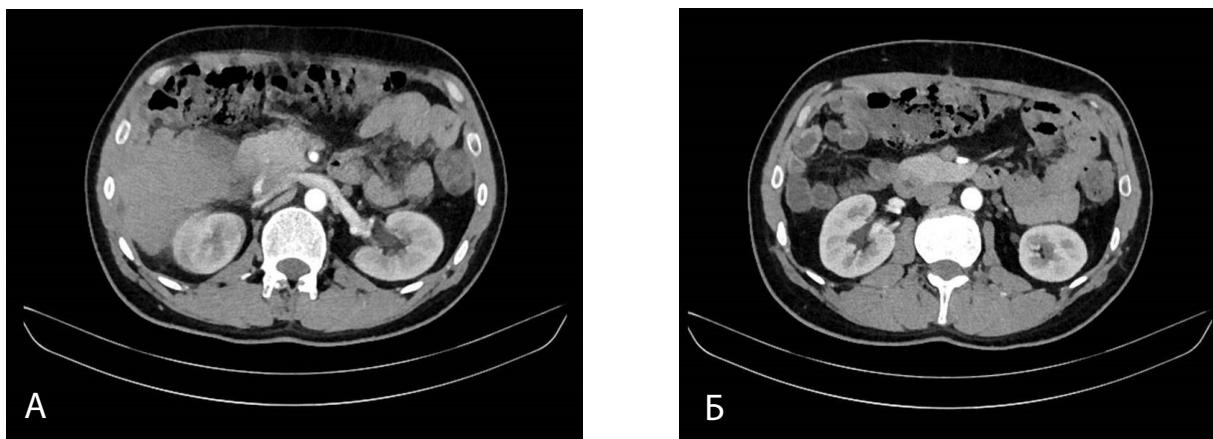


Рис. 2 А, Б. Контрольное КТ через 6 месяцев после комбинированного лечения. По брюшине сохраняются не множественные очаги размерами до 7x11 мм

Fig. 2 A, B. Control CT 6 months after combined treatment. Not multiple foci up to 7x11 mm in size are preserved along the peritoneum

рака перешло от оценки отдельных генов, специфичных для фенотипа, к широким панелям, обеспечивающим одновременную оценку нескольких генов, вовлеченных в различные наследственные синдромы рака.

В работе Rachel Pearlman et al. [33] общее генетическое тестирование герминальных мутаций проведено среди 450 пациентов с ранним началом колоректального рака. 75 патогенных или вероятно патогенных мутаций гена предрасположенности к раку были обнаружены у 72 пациентов (16%; 95% ДИ, 12,8%-19,8%). У 36 пациентов (8%) был только синдром Линча; у 2 пациентов (0,4%) был синдром Линча и еще один синдром наследственного рака; у 34 пациентов (7,6%) был различный наследственный раковый синдром (в том числе у третьего больного 2 синдрома). У 61 пациента (13,6%) были мутации в генах с высокой или средней пенетрантностью, у 11 пациентов (2,4%) — в генах с низкой пенетрантностью. 32 (8%) из 402 пациентов с MMR-стабильными опухолями имели по крайней мере 1 мутацию в гене предрасположенности к раку. У 9 пациентов были мутации в генах высокой пенетрантности с установленным риском колоректального рака (5 — APC; 1 — APC/PMS2; 2 — двуаллергенный MUTYH; 1 — SMAD4); у 13 — мутации в генах высокой

или умеренной пенетрантности, традиционно не ассоциированных с колоректальным раком (3 — ATM; 1 — ATM/CHEK2; 2 — BRCA1; 4 — BRCA2; 1 — CDKN2A; 2 — PALB2); 1 — monoallelный MUTYH).

При сборе анамнеза у пациента выявлено, что со стороны отца среди родственников встречались случаи злокачественных новообразований. Отмечено два случая рака желудка и один случай рака предстательной железы.

В настоящее время у пациента отсутствует прогрессирование заболевания после проведенного комбинированного лечения (рис. 2). Данные представлены через 6 месяцев наблюдения.

Заключение

Результаты секвенирования методом NGS показали, что мутация в гене CHEK2 была вторым наиболее часто изменяемым геном (после гетерозиготного MUTYH) в панели Ambry Genetics ColoNext с обнаруженными герминальными мутациями CHEK2 у 8/586 больных раком толстой кишки. Последующее NGS у 450 пациентов с ранним началом колоректального рака из Огайо с использованием панели из 25 генов выявил только одну патогенную мутацию CHEK2; тем не менее, авторы сообщили еще о 18 вариантах CHEK2

как VUS (включая шесть p.I157T). В недавнем исследовании 46 генов у 151 больного распространенным колоректальным раком было обнаружено 15 носителей герминалных мутаций. Из них, ген CHEK2 с четырьмя носителями мутаций был наиболее часто изменяемым геном.

Приведенное клиническое наблюдение позволяет установить связь между герминалной мутацией в гене CHEK2 и развитием редкого злокачественного новообразования у пациента в молодом возрасте. Имеет смысл проведение генетического тестирования у здоровых родственников пациента на предмет наличия герминалной мутации в гене CHEK2. В случае выявления здоровых носителей возможно проведение более тщательных скрининговых мероприятий для раннего выявления рака.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсированась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

1. Stratton M.R., Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility // Nat. Genet. — 2008. — 40. — P. 17-22. doi: 10.1038/ng.2007.53.
2. Rahman N., Seal S., Thompson D., et al., Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Easton D.F., Stratton M.R. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene // Nat. Genet. — 2007. — 39. — P. 165-7. doi.org/10.1186/bcr3062
3. Southey M.C., Teo Z.L., Winship I. PALB2 and breast cancer: ready for clinical translation! // Appl. Clin. Genet. — 2013. — 6. — P. 43-52. doi: 10.2147/TACG.S34116.
4. Erkko H., Xia B., Nikkilä J., et al. A recurrent mutation in PALB2 in Finnish cancer families // Nature. — 2007. — 446. — P. 316-19. doi: 10.1038/nature05609.
5. Erkko H., Dowty J.G., Nikkilä J., et al. Penetrance analysis of the PALB2 c.1592delT founder mutation // Clin. Cancer Res. — 2008. — 14. — P. 4667-71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0210.
6. Southey M.C., Teo Z.L., Dowty J.G., et al., kConFab for the Beast Cancer Family Registry. A PALB2 mutation associated with high risk of breast cancer // Breast Cancer Res. — 2010. — 12. — R109. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103839.
7. Bernstein J.L., Teraoka S., Southey M.C., et al. Population-based estimates of breast cancer risks associated with ATM gene variants c.7271T>G and c.1066-6T>G (IVS10-6T>G) from the Breast Cancer Family Registry // Hum Mutat. — 2006. — 27. — P. 1122-8. doi: 10.1002/humu.20415.
8. Antoniou A.C., Pharoah P.D., Narod S., et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies // Am. J. Hum Genet. — 2003. — 72. — P. 1117-30. doi: 10.1086/375033.
9. Goldgar D.E., Healey S., Dowty J.G., et al., BCFR; kConFab, Khanna K.K., Hopper J.L., Oefner P.J., Lakhani S., Chenevix-Trench G. Rare variants in the ATM gene and risk of breast cancer // Breast Cancer Res. — 2011. — 13. — R73. doi: 10.1186/bcr2919.
10. Le Calvez-Kelm F., Lesueur F., Damiola F., et al., Breast Cancer Family Registry, Hopper J.L., Southey M.C., Andrulis I.L., John E.M., Tavtigian S.V. Rare, evolutionarily unlikely missense substitutions in CHEK2 contribute to breast cancer susceptibility: results from a breast cancer family registry case-control mutation screening study // Breast Cancer Res. — 2011. — 13. — R6. doi: 10.1186/bcr2810.
11. Thompson D., Easton D.F., Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers // J. Natl. Cancer Inst. — 2002. — 94. — P. 1358-65. doi: 10.1093/jnci/94.18.1358.
12. Edwards S.M., Kote-Jarai Z., Meitz J., et al., Cancer Research UK/Bristish Prostate Group UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators; British Association of Urological Surgeons Section of Oncology. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene // Am. J. Hum Genet. — 2003. — 72. — P. 1-12. doi: 10.1086/345310.
13. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers //

- J. Natl. Cancer Inst.— 1999. — 91. — P. 1310-16.
doi: 10.1093/jnci/91.15.1310.
14. Leongamornlert D., Mahmud N., Tymrakiewicz M., et al. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk // Br. J. Cancer. — 2012. — 106. — P. 1697-701.
doi: 10.1038/bjc.2012.146.
15. Tischkowitz M., Sabbaghian N., Ray A.M., et al. Analysis of the gene coding for the BRCA2-interacting protein PALB2 in hereditary prostate cancer // Prostate. — 2008. — 68. — P. 675-8.
doi: 10.1002/pros.20729.
16. Dansonka-Mieszkowska A., Kluska A., Moes J., et al. A novel germline PALB2 deletion in Polish breast and ovarian cancer patients // BMC Med. Genet. — 2010. — 11. — 20.
doi: 10.1186/1471-2350-11-20.
17. Teo Z.L., Park D.J., Provenzano E., et al. Prevalence of PALB2 mutations in Australasian multiple-case breast cancer families // Breast Cancer Res. — 2013. — 15. — R17.
doi: 10.1186/bcr3392.
18. Tominaga K., Morisaki H., Kaneko Y., et al. Role of human Cds1 (Chk2) kinase in DNA damage checkpoint and its regulation by p53 // J. Biol. Chem. — 1999. — 274. — P. 31463-31467.
doi: 10.1056/NEJMoa1113260.
19. Ahn J., Urist M., Prives C. The Chk2 protein kinase // DNA Repair. — 2004. — 3. — P. 1039-1047.
doi: 10.1016/j.dnarep.2004.03.033.
20. Staalesen V., Falck J., Geisler S., et al. Alternative splicing and mutation status of CHEK2 in stage III breast cancer // Oncogene. — 2004.
doi: 10.1038/sj.onc.1207928.
21. Matsui T., Katsuno Y., Inoue T., et al. Negative regulation of Chk2 expression by p53 is dependent on the CCAAT-binding transcription factor NF-Y // J. Biol. Chem. — 2004. — 279. — P. 25093-25100.
doi: 10.1074/jbc.M403232200.
22. Munch C., Kirsch S., Fernandes A.M., et al. Evolutionary analysis of the highly dynamic CHEK2 dupilon in anthropoids // BMC Evol.Biol. — 2008. — 8. — 269.
doi: 10.1186/1471-2148-8-269.
23. Li J., Williams B.L., Haire L.F., et al. Structural and functional versatility of the FHA domain in DNA-damage signaling by the tumor suppressor kinase Chk2 // Mol. Cell. — 2002. — 9. — P. 1045-1054.
doi: 10.1016/s1097-2765(02)00527-0.
24. Cai Z., Chehab N.H., Pavletich N.P. Structure and activation mechanism of the CHK2 DNA damage checkpoint kinase // Mol. Cell. — 2009. — 35. — P. 818-829.
doi: 10.1016/j.molcel.2009.09.007.
25. Wybenga-Groot L.E., Ho C.S., Sweeney F.D., et al. Structural basis of Rad53 kinase activation by dimerization and activation segment exchange // Cell Signal. — 2014. — 26. — P. 1825-1836.
doi: 10.1016/j.cellsig.2014.05.004.
26. Southey M.C., Goldgar D.E., Winquist R., et al. PALB2, CHEK2 and ATM rare variants and cancer risk: data from COGS // J. Med. Genet. — 2016, Dec. — 53 (12). — P. 800-811.
doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103839.
27. Bell D.W., Varley J.M., Szydlo T.E., et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome // Science. — 1999. — 286. — P. 2528-2531.
doi: 10.1126/science.286.5449.2528.
28. Wu X., Webster S.R., Chen J. Characterization of tumor-associated Chk2 mutations // J. Biol. Chem. — 2001. — 276. — P. 2971-2974.
doi: 10.1074/jbc.M009727200.
29. Allinen M., Huusko P., Mantyniemi S., et al. Mutation analysis of the CHK2 gene in families with hereditary breast cancer // Br. J. Cancer. — 2001. — 85. — P. 209-212.
doi: 10.1054/bjoc.2001.1858.
30. Nummela P., Saarinen L., Thiel A., et al. Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry // Int. J. Cancer. — 2015, Mar 1. — 136(5). — P. E282-9.
doi: 10.1002/ijc.29245.
31. Barnetson R.A., Tenesa A., Farrington S.M., et al. Identification and survival of carriers of mutations in DNA mismatch-repair genes in colon cancer // N. Engl. J. Med. — 2006. — 354 (26). — P. 2751-2763. PubMedGoogle Scholar Crossref.
32. Hampel H., Frankel W.L., Martin E., et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer // J. Clin. Oncol. — 2008, Dec 10. — 26 (35). — P. 5783-8.
doi: 10.1200/JCO.2008.17.5950.
33. Pearlman R., Frankel W.L., Swanson B., et al.; Ohio Colorectal Cancer Prevention Initiative Study Group. Prevalence and Spectrum of Germline Cancer Susceptibility Gene Mutations Among Patients With Early-Onset Colorectal Cancer // JAMA Oncol. — 2017 Apr 1. — 3 (4). — P. 464-471.
doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5194.

© Л.А. Ахметшина, Г.З. Мухаметшина, И.С. Техтелева, 2022
УДК 616.37-006.6-036

BRCA-МУТИРОВАННЫЙ РАК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Л.А. Ахметшина¹, Г.З. Мухаметшина^{1,2}, И.С. Техтелева²

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

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», г. Казань

BRCA-MUTATED PANCREATIC CANCER. CLINICAL CASES

L.A. Akhmetshina¹, G.Z. Mukhametshina^{1,2}, I.S. Tekhteleva²

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

²Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

Мухаметшина Гузель Зиннуровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, врач-онколог отделения химиотерапии №1 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 202-27-20, e-mail: gzm_kazan@mail.ru

Mukhametshina Guzel Z. — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology, radiology and palliative medicine of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, oncologist of the Department of Chemotherapy №1 of the Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal

29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. (843) 202-27-20, e-mail: gzm_kazan@mail.ru

Реферат. Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает седьмое место в структуре смертности от онкологических заболеваний как среди мужчин, так и женщин во всем мире. За последние десятилетия заболеваемость стремительно растет. При наличии мутаций в генах BRCA 1 и BRCA2 возрастает вероятность развития РПЖ по сравнению с обычной популяцией в 2,7-4,1 раз и 3,5-5,8 раз соответственно. Приведен обзор литературы по частоте выявления данной мутации у пациентов с РПЖ в зависимости от географических и этнических особенностей. Описаны молекулярно-генетические особенности, характерные для BRCA1,2-муттированных опухолей. Результаты определения экспрессии PD-L1 указывают, что применение иммунотерапии может оказаться эффективным в данном случае. Предполагается, что вектор развития терапии BRCA-ассоциированных раков поджелудочной железы направлен на совместное применение PARP-ингибиторов с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. Приведены клинические случаи двух пациентов с BRCA-мутированным РПЖ, которые выявлены на базе Республиканского онкологического диспансера МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала. В обоих клинических случаях прослеживается связь между выявлением у пациента BRCA-мутации и наличием отягощенного семейного анамнеза по раку молочной железы. У одного пациента опухоль характеризуется MSI-H, что соответствует данным мировой литературы о высокой иммуногенности BRCA-муттированных опухолей. По обновленным рекомендациям Американского общества клинической онкологии все пациенты с диагнозом рак поджелудочной железы должны тестироваться на наличие BRCA мутации независимости от возраста и семейного анамнеза. Такой подход, на наш взгляд, поможет выявить реальную частоту BRCA мутаций в нашей популяции и соответственно определить когорту пациентов, которые потенциально смогут получить пользу от применения PARP-ингибиторов.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, мутация BRCA1, BRCA2, отягощенный семейный анамнез, PD-L1, MSI-H, иммунотерапия, PARP-ингибиторы.

Abstract. Pancreatic cancer (PC) is the seventh leading cause of cancer death in both men and women worldwide. Over the past decades the incidence has been growing rapidly. Mutations in BRCA1 or BRCA2 are associated with an increased risk of developing PC compared with the normal population by 2,7-4,1 times and 3,5-5,8 times respectively. The results of determining the expression of PD-L1 indicate that the use of immunotherapy may be effective in this case. Supposed that the main direction of treatment of BRCA-mutated PC is combination of PARP-inhibitors with immune-checkpoint inhibitors. Two clinical cases of patients with BRCA-mutated PC, which were identified in Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, are described in this article. In both clinical cases, there is an association between the detection of a BRCA mutation in a patient and the presence of breast cancer family history. The tumor of one patient is characterized by MSI-H, which correlates with worldwide data about high immunogenicity of BRCA-mutated tumors. According to updated recommendations from the American Society of Clinical Oncology all patients diagnosed with PC should be tested for BRCA mutation despite their age and family history. We believe this approach will help to identify real incidence of BRCA mutation in our population and find patients, who may potentially benefit from the use of PARP inhibitors.

Key words: pancreatic cancer, BRCA 1 mutation, BRCA 2 mutation, family history, PD-L1, MSI-H, immunotherapy, PARP-inhibitors.

Введение

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает седьмое место в структуре смертности от онкологических заболеваний как среди мужчин, так и женщин во всем мире. По данным GLOBOCAN в 2018 г. было зарегистрировано 459 000 новых случаев заболевания, 432 000 летальных исходов [1]. За последние десятилетия заболеваемость стремительно растет. Несмотря на значительный прогресс в области лекарственной терапии, прогноз при РПЖ остается неутешительным — 5-летняя выживаемость при первой стадии составляет 14%, при четвертой стадии — менее 1% [2].

Наследственные синдромы при РПЖ

Существуют факторы риска развития РПЖ, к ним относятся — курение, ожирение, сахарный диабет 2 типа, хронический панкреатит. Однако в 5-10% случаев возникновение РПЖ связано с генетической предрасположенностью. При синдромах Пейтца — Егерса (мутация онкосупрессора STK11/LKB1), множественных диспластических невусов (мутация в гене p16/CDKN2A) повышается вероятность развития РПЖ на 35% и 7% соответственно [3, 4].

Большинство мутаций, которые связаны с развитием РПЖ, происходят в генах, которые отвечают за репарацию двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Наиболее частые из них — BRCA1, BRCA2, PALB2, ATM [5]. Наследственный рак молочной железы и рак яичников ассоциированы

в основном с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, меньшая часть случаев связана с мутациями в генах CHEK2, NBS1, PALB2, FANCI, ATM, BRIP, PTEN, P53 и др. [6]. Впервые для мутации BRCA2 [7] была установлена связь с развитием РПЖ, а затем для BRCA1 [8], PALB2 [9], ATM [10], FANCC и FANCG [11, 12], а также RAD50 [13].

BRCA-мутированный рак поджелудочной железы

По данным литературы риск развития РПЖ в 2,7-4,1 раз выше у лиц с мутацией BRCA1 и в 3,5-5,8 раз с мутацией BRCA2 по сравнению с обычной популяцией [14].

Большинство патогенных мутаций BRCA, приводящих к дефициту гомологичной рекомбинации, относятся к мутациям сдвига рамки считывания или мутациям в сайтах сплайсинга. Наиболее распространенной мутацией гена BRCA1 является 5382insC. Также к часто встречаемым в популяции патогенным мутациям основателя относят 185delAG, локализующуюся во 2 экзоне BRCA1, и 6174delT в гене BRCA2 [15].

Частота мутаций BRCA 1 и BRCA2 варьируют в зависимости от географических и этнических особенностей. Наиболее крупное международное исследование по данному вопросу — исследование третьей фазы POLO [16]. В его рамках было протестировано 2167 пациентов с диагнозом метастатический протоковый РПЖ. Всего было выявлено 128 (5,9%) пациентов с наличием герминалной мутации в генах BRCA1 и BRCA2. Данный

показатель отличался в зависимости от страны, что демонстрируют следующие цифры — 9,5% (26/275) в США, 7,6% (22/289) во Франции и 7,4% (18/242) в Израиле, 6% (15/249) в Италии. Намного реже выявлялась мутация у представителей стран Испании, Южной Кореи и Великобритании. Причем отмечено, что пациенты с наличием мутации были моложе по сравнению с носителями дикого типа — средний возраст составил 57,9 и 61 год соответственно. Так же исследователи подчеркивают, что мутации в гене BRCA2 выявлялись в 2,5 раза чаще, чем в гене BRCA1. Отягощенный семейный анамнез определялся в 7% случаев.

Недавно центр исследований в Италии протестировал 939 пациентов с РПЖ и у 76 выявил наличие гBRCA1-2, что составило 8,1% [17]. Полученные результаты оказались выше, чем в итальянской когорте пациентов в рамках исследования POLO. Причем BRCA-ассоциированный отягощенный семейный анамнез был обнаружен в 14% случаев. Таким образом, наглядно видно, насколько различны могут быть полученные результаты в зависимости от критериев включения. Так, Peretti и его коллеги тестировали пациентов, которым диагноз был установлен в течение последних трех месяцев, в независимости от соматического статуса, стадии заболевания и предшествующего лечения. В то время как в исследование POLO шел набор пациентов только с четвертой стадией заболевания, которые были стабильны после платин-содержащей химиотерапии.

О встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы в российской популяции можно судить по данным работы группы ученых из Санкт-Петербурга, которые в 2013 году проанализировали 150 пациентов с данной патологией [18]. 116 больных были отобраны случайным образом (2009-2011 гг.), а последующие 34 человека были привлечены к исследованию в связи с наличием РМЖ или РЯ у самих пациенток либо у кровных родственников

больных (2011-2012 гг.). Исследователи пришли к следующим выводам — 6 из 150 пациентов оказались с первично-множественным раком, у 56 отмечался отягощенный семейный анамнез. Из них у 12 (8%) больных были случая РПЖ у родственников, а 15 (10%) имели семейный анамнез РМЖ и/или РЯ. Мутация BRCA1 5382insC выявлена у 2 пациентов (1,3%). У одного BRCA1-носителя раком поджелудочной железы были больны сестра и дочь, у другого двоюродные бабушки страдали РМЖ, а дед по материнской линии — РПЖ. Анализ полной нуклеотидной последовательности экзонов гена BRCA2 у 8 больных выявил 1 случай патогенной мутации BRCA2, при этом был обнаружен новый аллель — 5197_5198delTC. У носителя мутации в гене BRCA2, помимо РПЖ, был диагностирован рак простаты; помимо этого, данный пациент сообщил о двух отдаленных родственниках, страдавших онкологическими заболеваниями — раком языка и раком желудка соответственно. Как видим, в российском исследовании встречаемость мутации BRCA1 оказалась выше по сравнению BRCA2.

За последние десятилетия сделано много открытий в области молекулярной онкологии, которые помогли лучше понять природу опухоли — что приводит к ее развитию, какие механизмы лежат в основе роста и метастазирования, каким образом она избегает иммунного надзора. Все эти знания способствовали прорыву в области таргетной и иммунной терапии. В 2020 году в журнале ESMO была опубликована статья под названием «Молекулярные характеристики BRCA1,2 и PALB-2 мутаций в протоковом раке поджелудочной железы» [19]. Международная группа ученых провела колоссальную по масштабам работу, протестировав 2818 образцов гистологического материала пациентов с апреля 2015 года по январь 2018 года. В ходе работы они выявили наличие мутаций BRCA1 ($n=37$) в 1,3% случаев и BRCA2 ($n=89$) в 3,1%. Для определения молекулярных характеристик использовались методы иммуногистохимии

и геномного секвенирования. Тестирулся достаточно широкий молекулярный профиль (TP53, CDKN2A, APC, FLCN, ERBB3, SUFU, WT1, ALDH2, SH2B3), были выявлены отличительные особенности, характерные для BRCA1,2-мутированных опухолей. Но наиболее интересными, на наш взгляд, показались результаты определения маркеров, которые указывают на высокую эффективность ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Экспрессия PD-L1 больше 1% была выявлена в 21,8% случаев среди BRCA-мутированных образцов и лишь в 11,2% случаев при диком типе ($p<0,0001$). Так же было показано, что MSI-H/dMMR чаще характерны для мутированных вариантов (4,8% vs 1,2%). Полученные данные свидетельствуют о том, что применение иммунотерапии может оказаться эффективным среди таких пациентов. Авторы статьи указывают, что вектор развития терапии BRCA-ассоциированных раков поджелудочной железы направлен на совместное применение PARP-ингибиторов с ингибиторами контрольных точек иммунного ответа.

Клинические случаи

На базе Республиканского онкологического диспансера МЗ РТ имени профессора М.З. Сигала проводится тестирование пациентов с раком молочной железы на BRCA1, BRCA2 мутации. Нами выявлено два клинических случая, о которых мы хотели бы рассказать более подробно.

В 2021 году методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени было протестировано 42 образца крови пациентов с раком поджелудочной железы с целью поиска наиболее частых герминальных мутаций в генах BRCA1 (мутации 185delAG, 4153delAG, 5382insC, 3819delGTAAA, 3875delGTCT, 300T>G, 2080delA) и BRCA2 (мутация 6174delT). В ходе работы был выявлен 1 случай с наличием герминальной мутации 5382insC в гене BRCA1. Во втором случае диагностика

выполнена в лаборатории «Геномед» методом геномного секвенирования.

Клинический случай №1. Пациент А., 53 года. С апреля 2021 г. начал отмечать снижение веса, в мае появилась желтушная окраска кожных покровов. На компьютерной томографии обнаружена опухоль поджелудочной железы, проведена гастропанкреатодуоденальная резекция. Гистологическое исследование выявило протоковую аденокарциному поджелудочной железы, G2, с инвазией в парапанкреатическую клетчатку. В лимфузлах ракового роста обнаружено не было. Пациенту был выставлен диагноз — рак поджелудочной железы pT2N0M0 1b стадия 2 клиническая группа. По данным молекулярно-генетического исследования методом ПЦР выявлена мутация BRCA1 5382insC. Пациент имеет отягощенный семейный анамнез — мать умерла от рака молочной железы в 52 года. Впоследствии проведена адьюvantная химиотерапия — гемцитабин в монорежиме 6 курсов. В настоящее время пациент находится на диспансерном наблюдении, признаков рецидива заболевания нет.

Клинический случай №2. Пациентка Т., 56 лет. С 2020 г. наблюдалась у терапевта по поводу хронического панкреатита, за год похудела на 16 кг. В сентябре 2021 г. выполнена компьютерная томография с внутривенным контрастированием, которая показала объемно-инфилтративный процесс по задней поверхности головки поджелудочной железы, вовлекающий в себя стенки двенадцатиперстной кишки и распространяющийся на корень брыжейки тонкой кишки. Общий размер процесса 63×60 мм с участками некроза. Вокруг определялись увеличенные в количестве брыжечные лимфатические узлы до 10 мм. Далее проведена паллиативная операция — наложен обходной гастро-энтероанастомоз и выполнен забор материала на гистологическое исследование. В присланном материале из корня брыжейки тонкой кишки обнаружен рост аденокарциномы протокового типа с участками

периневральной инвазии, в пределах исследованного образца ткани поджелудочной железы — признаки хронического воспаления. Был выставлен диагноз — рак поджелудочной железы cT4N+M1, метастаз в брыжейку тонкой кишки 4 стадия 2 клиническая группа.

Методом геномного секвенирования нового поколения было выявлено наличие двух мутаций в гене BRCA2. Данные мутации приводят к сдвигу рамки считывания с 605 кодона (p.Ile605fs, NM-000059.3) и с 1692 кодона (p.Trp1692fs, NM -000059.3). Так же по результатам молекулярно-генетического исследования были обнаружены аллельные вариации локусов (BAT-25, BAT-26, NR-27), указывающих на признаки микросателлитной нестабильности. Примечателен семейный анамнез пациентки — у матери и бабушки с материнской стороны был диагностирован рак молочной железы.

Проведена 1 линия лечебной химиотерапии по схеме FOLFORINOX — 8 курсов с редукцией доз на 30% в связи с развитием печеночной недостаточности 3 степени на фоне проводимого лечения. Заключительный курс химиотерапии завершен в феврале 2022 г., после которого проведена компьютерная томография. Данных за прогрессирование при оценке по шкале RECIST 1.1 нет.

Заключение

Таким образом, в обоих клинических случаях прослеживается связь между выявлением у пациента BRCA-мутации и наличием отягощенного семейного анамнеза по раку молочной железы. Так же стоит отметить, что для опухоли пациентки Т. характерна MSI-H, что соответствует данным мировой литературы о высокой иммуногенности BRCA-мутированных опухолей. По обновленным рекомендациям Американского общества клинической онкологии все пациенты с диагнозом рак поджелудочной железы должны тестироваться на наличие BRCA мутации в независимости от возраста и семейного

анамнеза. Такой подход, на наш взгляд, поможет выявить реальную частоту BRCA мутаций в нашей популяции и соответственно определить когорту пациентов, которые потенциально смогут получить пользу от применения PARP-ингибиторов.

Информация о спонсорстве

Данная работа не спонсированась.

Информация о конфликте интересов

Конфликт интересов отсутствует.

Литература

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2018. — 68. — P. 394-424. doi.org/10.3322/caac.21492
- Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2018// CA Cancer J. Clin. — 2018. — 68. — P. 7-30. doi.org/10.3322/caac.21442
- Benzel J., Fendrich V. Familial Pancreatic Cancer // Oncol Res Treat. — 2018. — 41. — P. 611-618. doi:0.1159/000493473
- Vasen H.F., Gruis N.A., Frants R.R., et al. Risk of developing pancreatic cancer in families with familial atypical multiple mole melanoma associated with a specific 19 deletion of p16 (p16-Leiden) // Int. J. Cancer. — 2000, Sep. — 87 (6). — P. 809-811. [CrossRef] [PubMed]
- Hollestelle A., Wasielewski M., Martens J.W., et al. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes // Curr. Opin. Genet. Dev. — 2010. — Vol. 20. — P. 268-276. doi: 10.1016/j.gde.2010.02.009
- Walsh T., King M.C. Ten genes for inherited breast cancer // Cancer Cell. — 2007. — Vol. 11. — P. 103-105.
- Goggins M., Sehutte M., Lu J. et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas // Cancer Research. — 1996. — Vol. 56. — P. 5360-5364.
- Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program //

- Natl. Cancer Inst. — 2002. — Vol. 94. — P. 1365-1372.
9. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene // Science. — 2009. — Vol. 324. — P. 217.
10. Roberts N.J., Jiao Y., Yu J. et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer // Cancer Discov. — 2012. — Vol. 2. — P. 41-46.
11. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K. et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer // Cancer Res. — 2005. — Vol. 65. — P. 383-386.
12. van der Heijden M.S., Yeo C.J., Hruban R.H., et al. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer//Cancer Res.—2003.—Vol.63.—P. 2585-2588.
13. Wang X., Szabo C., Qian C. et al. Mutational analysis of thirty-two double-strand DNA break repair genes in breast and pancreatic cancers // Cancer Res. — 2008. — Vol. 68. — P. 971-975.
14. Klein A.P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors // Nature Rev Gastroenterol Hepatol. — 2021. — 18 (7). — P. 493-502.
15. Karami F., Mehdipour P. A comprehensive Focus on Global Spectrum of BRCA1 and BRCA2 Mutations in Breast Cancer // BioMed Research International. — 2013. — Vol. 2013. — P. 1-21.
16. Golan T., Kindler H.L., Park J.O., et al. Geographic and ethnic heterogeneity of germline BRCA1 or BRCA2 mutation prevalence amomg patients with metastatic pancreatic cancer screened for entry into the POLO trial // J. Clin. Oncol. — 2020. — 38. — P. 1442-1454.
17. Peretti U., Cavaliere A., Niger M., et al. Germinal BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2 pv) and pancreatic cancer: epidemiology of an Italian patient cohort // ESMO Open. — 2021. — 6 (1). — 100032. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100032.
18. Кашинцев А.А., Янус Г.А., Коханенко Н.Ю., и др. Встречаемость мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. — 2013. — №5. — С. 39-44.
19. Seeber A, et al. Molecular characteristics of BRCA1/2 and PALB2 mutations in pancreatic ductal adenocarcinoma // ESMO Open. — 2020. — 5. — 0e000942 doi:10.1136/esmoopen-2020-000942

© Ф.Ш. Ахметзянов, И.И. Валиуллин, Ф.Ф. Ахметзянова, 2022
УДК 616.33-006.6-07-08

ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Ф.Ш. Ахметзянов^{1,2}, И.И. Валиуллин^{1,2}, Ф.Ф. Ахметзянова¹

¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала», г. Казань

ISSUES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF COMPLICATED STOMACH CANCER

F.Sh. Akhmetzyanov^{1,2}, I.I. Valiullin^{1,2}, F.F. Akhmetzyanova¹

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal, Kazan

Ахметзянов Фоат Шайхутдинович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, директор хирургических клиник ЛДК №2 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан имени профессора М.З. Сигала»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. (843) 202-32-02

Akhmetzyanov Foat Sh. — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, radiation diagnosis and radiotherapy of Kazan State Medical University, Director of Surgical Clinic №2 of Republican Clinical Oncology Dispensary of Ministry of Healthcare of Tatarstan Republic named after prof. M.Z. Sigal
29 Sibirskiy Tract, Kazan, 420029, Russian Federation, tel. (843) 202-32-02

Реферат. Рак желудка является одной из актуальных проблем современной онкологии и медицины в целом, занимая 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 3-е место в структуре причин онкологической смертности. К настоящему времени достигнуты значительные успехи в области диагностики и разработки новых методов лечения пациентов с данной патологией. Несмотря на это очень актуальной остается проблема осложненных форм рака желудка. Самыми частыми осложнениями являются кровотечение, прободение (перфорация), стеноз и пенетрация. Важно учитывать, что нередко до развития осложнения рак желудка остается недиагностированным. Развитие осложнений, в большинстве случаев, приводит к неотложному состоянию, требующему экстренной госпитализации пациентов и проведения оперативного вмешательства. Популяция пациентов с осложненным раком желудка является весьма гетерогенной, при этом само развитие осложнения необязательно связано с неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: рак желудка, опухолевый стеноз, кровотечение из опухоли, перфорация желудка.

Abstract. Gastric cancer is one of actual problems of modern oncology and medicine in general, occupying the 5th place in the structure of cancer morbidity in the world and the 3rd place in the structure of the causes of cancer mortality.

By now, significant progress has been made in the diagnosis and development of new methods of treatment of patients with this pathology. In spite of this, problem of the complicated forms of gastric cancer is still very actual.

The most frequent complications are bleeding, perforation, stenosis and penetration. It is important to keep in mind that it is not uncommon for gastric cancer to go undiagnosed before a complication develops. Development of complications, in the majority of cases, leads to emergency condition, requiring emergency hospitalization of patients and surgical intervention. The population of patients with complicated gastric cancer is very heterogeneous, and the development of the complication itself is not necessarily associated with an unfavorable prognosis.

Key words: gastric cancer, tumor stenosis, tumor bleeding, gastric perforation.

Рак желудка (РЖ) является одной из актуальных проблем современной онкологии и медицины в целом [1]. В настоящее время РЖ занимает 5-е место в структуре онкологической заболеваемости в мире и 3-е место в структуре причин онкологической смертности. В 2018 году в мире было зарегистрировано около 1 млн случаев РЖ [2-5].

В России РЖ в 2020 году заболели 32 063 человека, в структуре заболеваемости он занимает 6 место, активно выявлены только 14% больных [6]. Радикальное лечение при РЖ возможно примерно в трети случаев, при этом в подавляющем большинстве проводится только хирургическое или комбинированное (кроме химиолучевого) лечение [7].

К настоящему времени достигнуты значительные успехи в области диагностики и разработки новых методов лечения пациентов РЖ [8, 1]. Несмотря на это очень актуальной остается проблема осложненных форм РЖ [9].

Вопросы диагностики осложненного рака желудка

Осложненным считается РЖ, когда он диагностируется при наличии кровотечения, перфорации, стеноза и другие. Необходимо отметить, что эта группа пациентов является крайне гетерогенной с точки зрения стадии и распространенности опухолевого процесса, а это влияет на тактику лечения. Эти пациенты нередко оперируются в экстренном порядке по жизненным показаниям в различных лечебных учреждениях общей лечебной сети, что не всегда позволяет провести качественное обследование для определения распространенности, стадии опухолевого процесса и выбора оптимальной тактики ведения. При этом тактика ведения может варьировать от проведения паллиативных вмешательств до агрессивного радикального лечения. Следует также отметить, что до настоящего времени отсутствуют единые рекомендации по тактике обследования и ведения пациентов с осложненным РЖ.

Самыми частыми осложнениями РЖ являются кровотечение, прободение (перфорация), стеноз и пенетрация [10]. Развитие осложнений при РЖ, в большинстве случаев, приводит к неотложному состоянию, требующему экстренной госпитализации пациентов и проведения оперативного вмешательства [11]. При этом важно отметить, что необходимость экстренной госпитализации при РЖ ассоциирована со статистически значимым ухудшением прогноза для пациента в отношении выживаемости. По данным одной из работ, средняя выживаемость при экстренной госпитализации у пациентов с РЖ примерно в 2 раза меньше по сравнению с пациентами, обратившимися за амбулаторной помощью в плановом порядке [12].

По данным большинства исследований, необходимость в экстренной госпитализации вследствие развития осложнения возникает при РЖ в 10-25% случаев [3, 4, 10]. В крупном анализе, проведенном P. Vasas с соавторами (2012) с включением 291 пациента РЖ, показано, что в 14,4% случаев пациенты госпитализируются по экстренным показаниям в связи с развитием кровотечения, прободения или стеноза. При этом самой частой причиной экстренной госпитализации является развитие стеноза (обструкции), на долю которого приходится 59,6% случаев экстренной госпитализации; реже встречаются кровотечения (35,7%) и перфорации (4,8%). По возрасту пациенты, госпитализированные по экстренным показаниям, статистически значимо не отличаются от группы пациентов с плановым обращением. Однако в случае экстренной госпитализации доля пациентов с I или II стадиями опухолевого процесса была статистически значимо меньше (23,1% против 37,6%). Важно также отметить, что в 45% случаев у пациентов с осложнениями РЖ был выявлен IV стадия [13]. Осложнения РЖ в большинстве случаев развиваются на продвинутых стадиях заболевания, часто — при наличии метастазов. Это определяет трудности

ведения таких пациентов и выбора оптимальной лечебной тактики с учетом экстренности ситуации и онкологической составляющей, а также прогноза для пациента.

Детальная клиническая характеристика пациентов осложненным РЖ приведена в работе А.Ф. Черноусова (2020). При обследовании 127 пациентов с осложненным РЖ установлено, что у большинства выявляется Т3 или Т4а стадия, в 15,4-24% случаев диагностируется стадия Т4б [9].

До настоящего времени частота развития прободения РЖ остается окончательно неизученной. По разным данным, прободение регистрируется как осложнение РЖ у 0,3-7,6% пациентов [11, 14-16, 13]. Данный показатель, вероятно, тесно связан с долей пациентов с разными стадиями опухолевого процесса, так как прободение, как и другие осложнения РЖ, часто встречаются на поздних стадиях заболевания. Косвенным подтверждением этого могут быть данные о достаточной низкой частоте развития перфоративного РЖ в Японии, что может объясняться ранней диагностикой [11]. Опухолевый процесс занимает второе место в структуре причин прободения после язвенной болезни и составляет до 16% [17].

Наиболее крупным исследованием перфоративного РЖ является работа Т. Hata с соавторами с включением 514 пациентов, разделенных на 2 группы в зависимости от способа оперативного лечения. Средний возраст пациентов составлял 64 года в одной группе и 56 лет — в другой. Было отмечено значительное преобладание мужчин — 75%. Частота диагностики РЖ до проведения оперативного лечения составляла 44,5%, в большинстве случаев у пациентов была определена III или IV стадия заболевания (31,4% и 37,8% соответственно), реже — I или II стадия (20,6% и 10,2% соответственно) [18]. По данным Н. Tsujimoto с соавторами, пациенты с перфоративным РЖ составляют около 1% от всех пациентов с неотложной абдоминальной патологией [19].

Клиника при перфорации может быть как классической для перфорации полого органа, так и атипичной (при прикрытой) [11]. В классических случаях перфорация при РЖ клинически сходна с перфорацией при гастроуденальной язве. Классическим клиническим проявлением является сильная «кинжалная» боль в эпигастральной области, не купирующаяся приемом обезболивающих препаратов [20]. Кроме боли могут наблюдаться ощущение вздутия и расширения живота, тошнота и рвота, диспепсические явления, повышение температуры тела и др. [21].

Значительные диагностические сложности могут возникать у пациентов с прикрытой перфорацией. В этом случае могут отсутствовать классические клинические проявления, такие как сильная боль в эпигастрии, напряжение мышц передней брюшной стенки. Заболевание может проявляться признаками шока (тахиардия, гипотензия) при отсутствии абдоминального синдрома. Другим атипичным вариантом является развитие признаков динамической непроходимости вследствие локального перитонита. Особенности клинической картины зависят от стадии опухолевого процесса, общего состояния организма, величины и локализации перфорационного отверстия [11]. При осмотре у пациентов с перфорацией наблюдаются напряжение мышц передней брюшной стенки, боль при пальпации, перitoneальные знаки (симптом Щеткина — Блюмберга и другие). Клинические проявления могут меняться в зависимости от стадии заболевания [22].

В то время как выявление перфорации желудка не часто вызывает диагностические сложности, установление опухолевого генеза перфорации является достаточно сложной задачей. В большинстве случаев точный диагноз устанавливается только на этапе проведения оперативного лечения [11]. Ситуация усложняется также тем, что перфорация при язвенной болезни, в большинстве случаев, развивается у пациентов без предшествующего язвенного анамнеза.

Нередко трудности в определении опухолевого процесса возникают и на этапе хирургического лечения, особенно при отсутствии метастатического поражения и невозможности проведения интраоперационного гистологического исследования [18].

Следующим осложнением является кровотечение, которое развивается примерно у 5% пациентов РЖ [23]. По данным разных исследований, РЖ обуславливает от 1 до 8% всех кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [23-26]. Данная частота определена для сильных кровотечений, которые требуют экстренного проведения гемостатической терапии. Незначительные кровотечения, проявляющиеся хронической микроцитарной анемией, встречаются при РЖ достаточно часто и не учитываются в данном анализе [13]. РЖ является самой частой причиной кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта опухолевой этиологии и характеризуется неблагоприятным прогнозом [27].

Основным методом диагностики при развитии кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта является экстренная эндоскопия, которая во многих случаях позволяет определить источник кровотечения и выполнить гемостаз. При проведении эндоскопии можно не только определить источник кровотечения, но и визуализировать опухоль, определить ее локализацию, размер, взять материал для проведения гистологического исследования [28]. В то же время необходимо отметить, что визуальный анализ при проведении эндоскопического исследования не обладает достаточной точностью для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований. Правильная оценка наблюдается только в 70% случаев, при этом в 25% случаев наблюдаются ложноотрицательные результаты биопсии [29].

Кроме эндоскопии, большое значение при обследовании пациентов с подозрением на РЖ имеют ультразвуковое исследование

и компьютерная томография органов брюшной полости. Эти методы используются для оценки распространенности опухолевого процесса, выявления метастазов, определения поражения лимфатических узлов [28]. В последние годы активно развивается методика эндоэхографического УЗИ (эндо-УЗИ), при котором отмечается высокая точность определения глубины инвазии опухоли [30-32].

Другим частым осложнением РЖ является развитие стеноза. Стеноз чаще всего развивается при расположении опухоли в кардиальном или пилорическом отделе желудка. Основными проявлениями данного осложнения являются тошнота и рвота, которые делают невозможным пероральное питание и приводят к кахексии и нарушению водно-электролитного баланса [33, 34]. По данным исследования, проведенного H. Zu (2020) с соавторами, в большинство случаев обструкции выходного отверстия развиваются у пациентов со стадиями T4a и T4b (43,9% и 40,1% соответственно). Пациенты с обструкцией выходного отверстия, статистически значимо чаще имеют больший размер опухоли и большую глубину инвазии. Кроме того, при наличии обструкции чаще выявляется канцероматоз брюшины. Эти факторы определяют неблагоприятный прогноз у пациентов с обструкцией выходного отверстия желудка [35].

Лечебная тактика при осложненном раке желудка

В течение длительного времени у пациентов с осложненным РЖ выполнялись преимущественно паллиативные операции, такие как ушивание перфоративного дефекта, остановка кровотечения, наложение гастро-стомы и др. [36, 37]. Выполнение данного варианта вмешательства позволяет купировать острую угрожающую жизни ситуацию, но практически не влияют на отдаленный прогноз. Во многом с этим связаны крайне высокие показатели летальности пациентов с осложненным РЖ.

В последние годы в целом ряде работ получены данные о важности дифференцированного подхода к оперативному лечению осложненного РЖ [18, 10]. В частности, показано, что даже такое угрожающее жизни осложнение, как перфорация, далеко не всегда свидетельствует о невозможности проведения радикального лечения основного онкологического процесса [18]. В настоящее время, нередко, даже при осложненном и метастатическом РЖ, выполняются расширенные и комбинированные оперативные вмешательства, позволяющие улучшить выживаемость пациентов и долгосрочный прогноз [38, 39].

В настоящее время, при лечении пациентов с осложненным РЖ, как и при неосложненных формах этого заболевания, используются три основных подхода: 1) радикальные хирургические вмешательства (включая резекцию Ro); 2) циторедуктивные, а также паллиативные вмешательства; 3) эндоскопические и рентгеноэндоваскулярные вмешательства [39]. В силу того, что выполнение радикальных вмешательств у таких пациентов не всегда представляется возможным, большое значение имеют циторедуктивные операции. В настоящее время эффективность циторедуктивных вмешательств при РЖ показана в ряде исследований, при этом выявлено их влияние не только на качество жизни, но и выживаемость [40, 38-39]. Основными целями выполнения циторедуктивных операций являются: уменьшение объема опухолевой массы для эффективности последующей химиотерапии; уменьшение риска развития осложнений (кровотечения, кахексия, дисфагия и другие); снижение рисков метастазирования опухоли; уменьшение выраженности симптомов заболевания [41].

При анализе основных рекомендаций по ведению пациентов РЖ отмечается отсутствие общепринятой лечебной тактики. Например, в рекомендациях NCCN, обсуждается нецелесообразность применения активной хирургической тактики лечения

пациентов с осложненным РЖ. Предложенные варианты лечения направлены на купирование угрожающего жизни состояния (например, применение металлических саморасширяющихся стентов при непрходимости, эндоскопический гемостаз при кровотечении) [42].

Согласно корейским рекомендациям, у пациентов с РЖ при развитии осложнений, проведение паллиативных хирургических вмешательств для улучшения прогноза не рекомендовано [43]. В то же время, в рекомендациях, опубликованных в Японии, указывается на целесообразность выполнения паллиативной гастрэктомии или наложение обходного гастроэюноанастомоза в зависимости от таких факторов, как резектабельность опухоли и риски выполнения вмешательства [44].

Согласно отечественным клиническим рекомендациям, наличие удаленных метастазов при РЖ является абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению, однако этой категории пациентов необходимо проведения оперативного лечения при развитии осложнений (перфорация, стеноз, кровотечение). Рекомендуемый объем операции в этом случае — резекция, проведение лимфодиссекции не показано.

Отдельно обсуждаются вопросы симптоматической терапии в рамках Best supportive care. Отмечается, что целью данной терапии является улучшение качества жизни пациентов, профилактика и облегчение симптомов заболевания. При развитии кровотечения рекомендована эндоскопическая остановка кровотечения, при отсутствии эффекта — хирургическое вмешательство [45].

Одной из актуальных проблем современной абдоминальной онкологии является тактика хирургического лечения перфоративного РЖ [46, 11, 18, 10]. До настоящего времени отсутствуют специфические рекомендации по тактике лечения этой категории пациентов [10].

Особого внимания заслуживают результаты одного из крупных исследований, проведенного в Японии и опубликованного в 2014 году. Описано 2 основные стратегии хирургического лечения: одноэтапная и двухэтапная гастрэктомия. Во втором случае на первом этапе выполняется экстренная операция, направленная на устранение перфоративного отверстия и перитонита, на втором этапе, при возможности, выполняется радикальное лечение. В это исследование было включено 514 пациентов с перфоративным РЖ, которые были разделены на 2 группы: 376 пациентам выполнялась одноэтапная гастрэктомия, 54 — двухэтапное вмешательство. В группе двухэтапного лечения частота радикальной резекции R0 составила 78,4%, внутригоспитальной летальности — 1,9%. В группе одномоментного вмешательства аналогичные показатели составили 50% и 11,4%. Важно отметить, что при использовании двухэтапного подхода наблюдается не только уменьшение внутригоспитальной летальности, но и статистически значимое увеличение частоты радикальных резекций, что важно для прогноза. Увеличение частоты радикальных резекций при двухэтапном подходе связано, прежде всего, с возможностями проведения планового вмешательства при стабильном состоянии пациента, а также в условиях более точной оценки стадии и распространенности онкологического процесса. По данным проведенного многофакторного анализа, статистически значимыми прогностическими факторами при перфоративном РЖ явилось выполнение радикальной резекции R0 и глубина инвазии опухоли. Результаты этой работы показали преимущества двухэтапных вмешательств. В то же время, при анализе результатов лечения пациентов, которым удалось выполнить радикальную резекцию R0, статистически значимых различий в прогнозе между группами не выявлено. Таким образом, результаты этого исследования демонстрируют, что выполнение радикальной

резекции R0 позволяет значительно улучшить прогноз при перформативном РЖ вне зависимости от выбранной тактики. В случаях, когда выполнение состояния пациента, вызванного развитием перитонита, они считают необходимым избегать выполнения паллиативных вмешательств и вторым этапом после стабилизации состояния пациента выполнять такую резекцию [18]. Необходимо отметить, что выполнение резекции R2 с оставлением крупной остаточной опухоли является единственным статистически значимым неблагоприятным прогностическим фактором у пациентов с перфоративным РЖ. При этом, в случае выполнения резекции R0, долгосрочный прогноз является более благоприятным, вне зависимости от того, операция была выполнена двух- или одноэтапно [47].

Таким образом, приведенные данные позволяют сделать заключение о том, что прогноз при перфоративном РЖ в значительной степени зависит от возможности радикального удаления опухоли. При выборе двухэтапной тактики ведения пациентов увеличивается вероятность выполнения резекции R0 за счет проведения операции в более благоприятных условиях с наличием дополнительной информации о распространенности опухолевого процесса.

На целесообразность применения персонализированного подхода к лечению пациентов с перфоративным РЖ, на основании оценки распространенности опухолевого процесса и выраженности перитонита, указывают и данные, полученные А.Ю. Фроловым [48]: при I-IIIa стадиях опухолевого процесса и ограниченном перитоните выполнялись радикальные вмешательства с лимфодиссекцией по D2. При операбельной опухоли, но разлитом перитоните выполнялось простое ушивание перфоративного отверстия с дальнейшим проведением программных санаций брюшной полости на протяжении нескольких недель. В последующем, в части случаев, у данной категории пациентов были

выполнены радикальные оперативные вмешательства.

Среди осложнений хирургического лечения перфоративного РЖ необходимо отметить несостоительность швов, местные инфекционные и бронхолегочные осложнения [48, 10].

Одним из недостаточно решенных вопросов лечения пациентов с перфоративным РЖ является влияние перфорации на прогноз в плане возможного попадания раковых клеток в брюшную полость с последующим увеличением вероятности развития канцероматоза брюшины. В течение длительного времени считалось, что именно с этим связан относительно неблагоприятный прогноз при перфоративном РЖ, даже в тех случаях, когда пациент переживает острый период. В частности, было показано, что долгосрочный прогноз при перфоративном РЖ хуже по сравнению с пациентами с РЖ без перфорации [49, 50, 10]. Тем не менее, более низкие показатели выживаемости пациентов с перфоративным РЖ могут быть связаны с тем, что в целом данное осложнение в большинстве случаев развивается на поздних стадиях онкологического процесса. Подтверждением этого может быть относительно высокий показатель 5-летней выживаемости при развитии перфорации на I-II стадии онкологического процесса, описанный в работе Y. Adachi и соавт. [50]. До настоящего времени отсутствуют данные относительно того, является ли попадание раковых клеток в свободную брюшную полость при развитии перфорации статистически значимым независимым отрицательным прогностическим признаком [10].

Имеются единичные работы по использованию лапароскопических вмешательств у пациентов с гастродуоденальными перфорациями [51]. Например, по данным одной из работ доля лапароскопических вмешательств при двухэтапном хирургическом лечении перфоративного РЖ составила 9% [18]. Потенциальными преимуществами

применения лапароскопии на первом этапе хирургического лечения перфоративного РЖ является уменьшение вероятности формирования спаек и облегчение выполнения радикального лечения в последующем [10].

Большое значение может иметь изучение необходимости профилактики канцероматоза брюшины при развитии перфоративного РЖ. Для этой цели предложено несколько подходов, например, интенсивное интраоперационное промывание брюшной полости физиологическим раствором или адьювантная гипертермическая интраоперационная химиотерапия. M. Melloni с соавторами, для доказательства эффективности этих подходов, считают необходимым проведение контролируемых исследований [10].

К настоящему времени для лечения кровотечений при РЖ предложено несколько подходов: 1) выполнение радикальных хирургических вмешательств; 2) выполнение паллиативных и циторедуктивных вмешательств; 3) консервативная терапия [28]. Как и в случае с перфоративным РЖ, при развитии кровотечения тактика в значительной степени зависит от распространенности опухолевого процесса и состояния пациента. В большинстве случаев при развитии кровотечения проводят эндоскопический гемостаз, применяя один из известных методов остановки кровотечения (инъекционная терапия, механическая терапия, термический гемостаз или комбинация методов). В большинстве случаев применяется термический гемостаз (79-93%), реже — комбинированные методы (34-44%) [52]. Успешность остановки кровотечения колеблется, по данным разных авторов, от 31 до 100% [53-56]. По данным систематического обзора проведенных исследований, в большинстве работ показано, что эффективность эндоскопического гемостаза составляет в подавляющем большинстве работ от 70 до 100%. Данный показатель в целом меньше, чем эффективность эндоскопического гемостаза у пациентов с доброкачественными гастродуоденальными

кровотечениями, которая составляет обычно 90% и более. Осложнения при проведении эндоскопического гемостаза развиваются в редких случаях, самым опасным осложнением является индукция кровотечения (1,7%) и перфорация (0,6%) [52]. Тридцатидневная летальность пациентов с кровотечением при РЖ составляет 22-34,6%, после ТАЭ — 25-60%. Медиана выживаемости пациентов после эндоскопического гемостаза составляет 3-6 месяцев [52].

Среди факторов, связанных с неблагоприятным прогнозом, необходимо отметить прежде всего успешность эндоскопического гемостаза и развитие рецидива кровотечения, особенно раннего (первые 3 суток после первичного гемостаза). Так, по данным одного из исследований, 30-дневная летальность составляет 0% и 25% соответственно у пациентов с успешным и неудачным эндоскопическим гемостазом [53]. В другой работе выявлено статистически значимое уменьшение общей выживаемости при развитии рецидива кровотечения [55]. После гемостаза возможно проведение паллиативной лучевой терапии, эффективность которой в отношении профилактики повторного кровотечения, особенно при нестабильном гемостазе, показана в нескольких исследованиях [57-59]. Кроме того, паллиативная лучевая терапия может улучшать качество жизни пациентов [52, 58].

В целом, прогноз у пациентов с РЖ, осложненным кровотечением, остается неблагоприятным с крайне низкой медианой общей выживаемости. Убедительно показано, что на прогноз влияет не только эффективность гемостаза, но и стадия опухолевого процесса [52].

Основным методом лечения стеноза кардии или выходного отверстия желудка при раке в настоящее время является стентирование саморасширяющимися металлическими стентами. Среди других методов необходимо отметить гастроэнтеростомию и паллиативную резекцию желудка [60].

Технический успех при проведении стентирования достигается в 90% случаев, клинический (регресс симптомов обструкции) — в 63-97% [61]. По данным двух систематических обзоров, технический успех достигается в 96-97%, клинический успех — в 86-89% случаев [62, 63]. Прогностически неблагоприятным фактором при проведении стентирования в отношении эффективности работы стента является наличие канцероматоза брюшины [64]. Проведение стентирования позволяет в короткие сроки восстановить возможность перорального питания, однако необходимо отметить высокую частоту осложнений (обструкция стента и его миграция, желтуха или холангит вследствие перекрытия фатерового сосочка мигрированным стентом, перфорация), которые часто (до 50% случаев) требуют проведения повторных вмешательств [60]. По данным крупного исследования с включением более 1000 пациентов, обструкция стента регистрируется в 12,6% случаев, миграция стента — в 4,3%, кровотечение — в 4,1% (сильное кровотечение — у 0,8%), перфорация — в 1,2% [61]. Следует также отметить низкую выживаемость пациентов после стентирования, медиана выживаемости не превышает 3 месяцев [60].

При развитии опухолевого стеноза вариантами оперативного лечения являются баллонная дилатация, эндоскопическое устранение обструкции путем проведения бужирования или реканализации, установка стента, гастроюностомия или паллиативная резекция/гастрэктомия, гастростомия или юностомия в зависимости от локализации и распространенности опухолевого процесса [45].

Заключение

Осложненный РЖ является одной из актуальных проблем современной онкологии. Это связано с высокими показателями заболеваемости пациентов, трудностями диагностики и выбором лечебной тактики,

неблагоприятным прогнозом. В большинстве случаев осложнения РЖ развиваются остро и требуют экстренных лечебно-диагностических мероприятий. При этом важно учитывать, что нередко до развития осложнения РЖ остается недиагностированным. В последние годы в целом ряде исследований показано, что популяция пациентов с осложненным РЖ является весьма гетерогенной, при этом само развитие осложнения необязательно связано с неблагоприятным прогнозом. В целом ряде случаев, например, у пациентов с перфоративным РЖ возможно проведение радикального лечения. В то же время, конкретные факторы, влияющие на прогноз и выбор лечебной тактики при осложнениях РЖ, до настоящего времени остаются окончательно не изученными. До сих пор не разработан алгоритм ведения пациентов с осложненным РЖ. Все это определяет крайнюю актуальность разработки дифференцированного подхода к лечению осложненного РЖ, что позволит увеличить

показатели выживаемости и улучшить качество жизни пациентов.

Подытоживая можно заключить, что до недавнего времени проблеме осложненного рака желудка не придавалось большого внимания. Публикации на эту тему только в последнее время стали появляться, в нашей стране они единичны. Это, прежде всего, связано с поступлением больных в различные хирургические стационары, куда в общей массе пациенты с осложнениями РЖ поступают нечасто.

В ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, в связи созданием в 1993 году отделения скорой онкологической помощи, больные с осложненным раком из г. Казань концентрируются в одном онкологическом учреждении и поэтому появилась возможность поделиться опытом оказания помощи такой категории больных. В дальнейшем мы планируем на эту тему ряд публикаций.

Литература

1. Smyth E.C., Nilsson M., Grabsch H.I., et al. Gastric cancer // Lancet. — 2020, Aug 29. — 396 (10251). — P. 635-648. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31288-5. PMID: 32861308.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // CA Cancer J. Clin. — 2018, Nov. — 68 (6). — P. 394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
3. Mattiuzzi C., Lippi G. Current Cancer Epidemiology // J. Epidemiol. Glob. Health. — 2019, Dec. — 9 (4). — P. 217-222. doi: 10.2991/jegh.k.191008.001. PMID: 31854162; PMCID: PMC7310786.
4. Rawla P., Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention // Prz Gastroenterol. — 2019. — 14 (1). — P. 26-38. doi: 10.5114/pg.2018.80001. Epub 2018 Nov 28. PMID: 30944675; PMCID: PMC6444111.
5. Petryszyn P., Chapelle N., Matysiak-Budnik T. Gastric Cancer: Where Are We Heading? // Dig Dis. — 2020. — 38 (4). — P. 280-285. doi: 10.1159/000506509. Epub 2020 Feb 17. PMID: 32062657.
6. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021.— 252 с.
7. 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.
8. Бесова, Н.С. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака желудка / Н.С. Бесова, М.Ю. Бяхов, М.М. Константинова и др. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. — 2018.— Т. 8.— С. 273-288.

9. Черноусов А.Ф. Лапароскопические операции при лечении осложненных форм рака желудка / А.Ф. Черноусов, Т.В. Хоробрых, Н.М. Абдулхакимов // Онкология. Журнал им. — 2020. — Т. 9, №4. — С. 18-24.
10. Melloni M., Bernardi D., Asti E., et al. Perforated Gastric Cancer: A Systematic Review // J. Laparoendosc Adv. Surg. Tech A. — 2020, Feb. — 30(2). — P.156-162. doi:10.1089/lap.2019.0507. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31545122.
11. Будурова М.Д. Перфоративный рак желудка / М.Д. Будурова, М.М. Давыдов, С.С. Герасимов, А.А. Филатов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2019. — 8 (1). — С. 63-70.
12. Blackshaw G.R., Stephens M.R., Lewis W.G., et al. Prognostic significance of acute presentation with emergency complications of gastric cancer// Gastric Cancer. — 2004. — 7 (2). — P. 91-6. doi: 10.1007/s10120-004-0274-7. PMID: 15224195.
13. Vasas P., Wiggins T., Chaudry A., et al. Emergency presentation of the gastric cancer; prognosis and implications for service planning // World J. Emerg. Surg. — 2012, Sep 25. — 7 (1). — P. 31. doi: 10.1186/1749-7922-7-31. PMID: 23009085; PMCID: PMC3507761.
14. Kasakura Y., Ajani J.A., Fujii M., et al. Management of perforated gastric carcinoma: a report of 16 cases and review of world literature // Am. Surg. — 2002, May. — 68 (5). — P. 434-40. PMID: 12013286.
15. Ozmen M.M., Zulfikaroglu B., Kece C., et al. Factors influencing mortality in spontaneous gastric tumour perforations //J. Int. Med. Res. — 2002, Mar-Apr. — 30 (2). — P. 180-4. doi: 10.1177/147323000203000211. PMID: 12025526.
16. Roviello F., Rossi S., Marrelli D., et al. Perforated gastric carcinoma: a report of 10 cases and review of the literature // World J. Surg. Oncol. — 2006, Mar 30. — 4. — 19. doi: 10.1186/1477-7819-4-19. PMID: 16573818; PMCID: PMC1524767.
17. Lehnert T., Buhl K., Dueck M., et al. Two-stage radical gastrectomy for perforated gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. — 2000, Dec. — 26 (8). — P. 780-4. doi: 10.1053/ejso.2000.1003. PMID: 11087645.
18. Hata T., Sakata N., Kudoh K., et al. The best surgical approach for perforated gastric cancer: one-stage vs. two-stage gastrectomy // Gastric Cancer. — 2014. — 17 (3). — P. 578-87. doi: 10.1007/s10120-013-0308-0. Epub 2013 Oct 12. PMID: 24122093.
19. Tsujimoto H., Hiraki S., Sakamoto N., et al. Outcome after emergency surgery in patients with a free perforation caused by gastric cancer// Exp.Ther. Med. — 2010, Jan. — 1 (1). — P.199-203. doi: 10.3892/etm_00000032. Epub 2010 Jan 1. PMID: 23136615; PMCID: PMC3490384.
20. Новые технологии (эндovаскулярные и эндоскопические вмешательства) в лечении кровоточащих язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта / В.П. Акимов, Д.А. Творогов, К.Г. Кубачев и др. // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2018. — №1. — С. 12-13.
21. Mawalla B., Mshana S.E., Chalya P.L., et al. Predictors of surgical site infections among patients undergoing major surgery at Bugando Medical Centre in Northwestern Tanzania // BMC Surg. — 2011, Aug 31. — 11. — 21. doi: 10.1186/1471-2482-11-21. PMID: 21880145; PMCID: PMC3175437.
22. Sartelli M., Chichom-Mefire A., Labricciosa F.M., et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections // World J. Emerg. Surg. — 2017, Jul 10. — 12. — 29. doi: 10.1186/s13017-017-0141-6. Erratum in: World J Emerg Surg. 2017 Aug 2;12:36. PMID: 28702076; PMCID: PMC5504840.
23. Волостников Е.В. Рак желудка, осложненный кровотечением в общехирургическом стационаре / Е.В. Волостников, А.В. Муравьев // Актуальные вопросы хирургической гепатологии, гастроэнтерологии и трансфузиологии: Материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию Заслуженного деятеля науки РФ, лауреата Государственной премии РФ, член-корреспондента РАМН, профессора Валентина Андреевича Журавлева, Киров, 26 октября 2011 года. — Киров: Кировская государственная медицинская академия, 2011. — С. 115-116.
24. Del Piano M., Bianco M.A., Cipolletta L., et al.; Prometeo study group of the Italian Society of Digestive Endoscopy (SIED). The «Prometeo»

- study: online collection of clinical data and outcome of Italian patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // J. Clin. Gastroenterol. — 2013, Apr. — 47 (4). — P. e33-7. doi: 10.1097/MCG.0b013e3182617dcc. PMID: 22914349.
25. Rotondano G. Epidemiology and diagnosis of acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding // Gastroenterol Clin. North Am. — 2014, Dec. — 43 (4). — P. 643-63. doi: 10.1016/j.gtc.2014.08.001. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25440917.
26. Cho S.B., Hur S., Kim H.C., et al. Transcatheter arterial embolization for advanced gastric cancer bleeding: A single-center experience with 58 patients // Medicine (Baltimore). — 2020, Apr. — 99 (15). — P. e19630. doi: 10.1097/MD.00000000000019630. PMID: 32282712; PMCID: PMC7220502.
27. Schatz R.A., Rockey D.C. Gastrointestinal Bleeding Due to Gastrointestinal Tract Malignancy: Natural History, Management, and Outcomes // Dig. Dis. Sci. — 2017, Feb. — 62 (2). — P. 491-501. doi: 10.1007/s10620-016-4368-y. Epub 2016 Dec 28. PMID: 28032204.
28. Земляной В.П. Диагностика и лечение рака желудка, осложненного кровотечением / В.П. Земляной, Б.В. Сигура, И.И. Губков и др. // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. — 2017. — Т. 9 (1). — С. 15-20.
29. Lee H.L., Eun C.S., Lee O.Y., et al. When do we miss synchronous gastric neoplasms with endoscopy? // Gastrointest Endosc. — 2010, Jun. — 71 (7). — P. 1159-65. doi: 10.1016/j.gie.2010.01.011. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20381041.
30. Mocellin S., Pasquali S. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasonography (EUS) for the preoperative locoregional staging of primary gastric cancer // Cochrane Database Syst. Rev. — 2015, Feb 6. — 2015 (2). — CD009944. doi: 10.1002/14651858.CD009944.pub2. PMID: 25914908; PMCID: PMC6465120.
31. Pellicano R., Bruno M., Fagoonee S., et al. Endoscopic ultrasound in the preoperative staging of gastric cancer: key messages for surgeons // Minerva Chir. — 2015, Dec. — 70 (6). — P. 417-27. Epub 2015 Sep 4. PMID: 26354328.
32. Nie R.C., Yuan S.Q., Chen X.J., et al. Endoscopic ultrasonography compared with multidetector computed tomography for the preoperative staging of gastric cancer: a meta-analysis // World J. Surg. Oncol. — 2017, Jun 2. — 15 (1). — P. 113. doi: 10.1186/s12957-017-1176-6. PMID: 28577563; PMCID: PMC5457601.
33. Miyazaki Y., Takiguchi S., Takahashi T., et al. Treatment of gastric outlet obstruction that results from unresectable gastric cancer: Current evidence // World J. Gastrointest Endosc. — 2016, Feb 10. — 8 (3). — P. 165-72. doi: 10.4253/wjge.v8.i3.165. PMID: 26862366; PMCID: PMC4734975.
34. Koop A.H., Palmer W.C., Stancampiano F.F. Gastric outlet obstruction: A red flag, potentially manageable // Cleve Clin. J. Med. — 2019, May. — 86 (5). — P. 345-353. doi: 10.3949/ccjm.86a.18035. PMID: 31066665.
35. Zu H., Wang H., Li C., et al. The Predictive and Prognostic Factors in Patients with Gastric Cancer Accompanied by Gastric Outlet Obstruction // Gastroenterol Res. Pract. — 2020, Jul 25. — 2020. — 6529563. doi: 10.1155/2020/6529563. PMID: 32774358; PMCID: PMC7397385.
36. Вишняков А.А. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения рака желудка // Рус. мед. журн. — 1998. — Т. 6, №10. — С. 651-657.
37. Хирургия пищеварительного тракта / А.А. Шалимов, В.Ф. Саенко. — К.: Здоров'я, 1987. — 568 с.
38. Давыдов, М.И. Рак желудка: что определяет стандарты хирургического лечения / М.И. Давыдов, М.Д. Тер-Ованесов, А.Н. Абдихакимов и др. // Практическая онкология. — 2011. — Т. 7, №3. — С. 18-24.
39. Давыдов М.И., Абдихакимов А.Н., Погоцкий Б.Е. К вопросу о роли хирургии в лечении местно-распространенного и диссеминированного рака желудка // Анналы хирургии. — 2012. — 2. — С. 33-41.
40. Journink S.M., van Eijck C.H., Steyerberg E.W., et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation of gastric outlet obstruction: a systematic review // BMC Gastroenterol. — 2007, Jun 8. — 7. — 18. doi: 10.1186/1471-230X-7-18. PMID: 17559659; PMCID: PMC1904222.

41. Malheiros C.A., Salgueiro L.T., Ilias E.J. Palliative gastrectomy: is it worth it? // 4th Intern. Gastric Cancer Congress. New York, USA, 2001.
42. Ajani J.A. et al. Gastric Cancer, Version 5. 2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology // J. Natl. Compr. Canc. Netw. — 2016, Oct. — 14 (10). — P. 1286-1312.
43. Guideline Committee of the Korean Gastric Cancer Association (KGCA), Development Working Group & Review Panel. Korean Practice Guideline for Gastric Cancer 2018: an Evidence-based, Multi-disciplinary Approach // J. Gastric Cancer. — 2019.
44. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition) // Gastric Cancer. — 2021, Jan. — 24 (1). — P. 1-21. doi: 10.1007/s10120-020-01042-y. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32060757; PMCID: PMC7790804.
45. Бесова Н.С., Калинин А.Е., Неред С.Н. и др. Рак желудка. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. — М., 2018.
46. Дибиров М.Д. Рак желудка, осложненный перфорацией и стенозом, в условиях неотложной хирургии органов брюшной полости / М.Д. Дибиров, О.Х. Халидов, А.Е. Закарая // Московский хирургический журнал. — 2010. — №5 (15). — С. 7-10.
47. Ishiguro T., Fukuchi M., Kumagai Y., et al. Clinicopathological Study of Perforated Gastric Cancer Treated with Surgery // Gan To Kagaku Ryoho. — 2018, Feb. — 45 (2). — P. 309-311. Japanese. PMID: 29483430.
48. Фролов А.Ю. Хирургическая тактика при лечении больных перфоративным раком желудка // Международный медицинский журнал. — 2013.
49. Gertsch P., Yip S.K., Chow L.W., et al. Free perforation of gastric carcinoma. Results of surgical treatment // Arch Surg. — 1995, Feb. — 130 (2). — P. 177-81. doi: 10.1001/archsurg.1995.01430020067011. PMID: 7531430.
50. Adachi Y., Mori M., Maehara Y., et al. Surgical results of perforated gastric carcinoma: an analysis of 155 Japanese patients // Am. J. Gastroenterol. — 1997, Mar. — 92 (3). — P. 516-8. PMID: 9068483.
51. Søreide K., Thorsen K., Søreide J.A. Strategies to improve the outcome of emergency surgery for perforated peptic ulcer // Br. J. Surg. — 2014, Jan. — 101 (1). — P. e51-64. doi: 10.1002/bjs.9368. Epub 2013 Nov 29. PMID: 24338777.
52. Kawabata H., Hitomi M., Motoi S. Management of Bleeding from Unresectable Gastric Cancer // Biomedicines. — 2019, Jul 24. — 7 (3). — P. 54. doi: 10.3390/biomedicines7030054. PMID: 31344824; PMCID: PMC6784219.
53. Koh K.H., Kim K., Kwon D.H., et al. The successful endoscopic hemostasis factors in bleeding from advanced gastric cancer // Gastric Cancer. — 2013, Jul. — 16 (3). — P. 397-403. doi: 10.1007/s10120-012-0200-3. Epub 2012 Oct 5. PMID: 23053826.
54. Kim Y.I., Choi I.J., Cho S.J., et al. Outcome of endoscopic therapy for cancer bleeding in patients with unresectable gastric cancer // J. Gastroenterol Hepatol. — 2013, Sep. — 28 (9). — P. 1489-95. doi: 10.1111/jgh.12262. PMID: 23662891.
55. Song Z., Wu Y., Yang J., et al. Progress in the treatment of advanced gastric cancer // Tumour Biol. — 2017, Jul. — 39 (7). — 1010428317714626. doi: 10.1177/1010428317714626. PMID: 28671042.
56. Kim Y.J., Park J.C., Kim E.H., et al. Hemostatic powder application for control of acute upper gastrointestinal bleeding in patients with gastric malignancy // Endosc. Int. Open. — 2018, Jun. — 6 (6). — P. E700-E705. doi: 10.1055/a-0593-5884. Epub 2018 May 25. PMID: 29868635; PMCID: PMC5979193.
57. Tey J. Palliative radiotherapy in symptomatic locally advanced gastric cancer: A phase II trial // Cancer Med. — 2019, Apr. — 8 (4). — P. 1447-1458.
58. Tey J., Choo B.A., Leong C.N., et al. Clinical outcome of palliative radiotherapy for locally advanced symptomatic gastric cancer in the modern era // Medicine (Baltimore). — 2014 Nov. — 93 (22). — e118. doi: 10.1097/MD.0000000000001118. PMID: 25396330; PMCID: PMC4616316.
59. Lee Y.H., Lee J.W., Jang H.S. Palliative external beam radiotherapy for the treatment of tumor bleeding in inoperable advanced gastric cancer // BMC Cancer. — 2017, Aug 12. — 17 (1). — 541. doi: 10.1186/s12885-017-3508-x. Erratum in: BMC Cancer. 2018 Feb 27;18(1):232. PMID: 28800749; PMCID: PMC5554407.

60. Troncone E., Fugazza A., Cappello A., et al. Malignant gastric outlet obstruction: Which is the best therapeutic option? // World J.Gastroenterol.— 2020, Apr 28.— 26 (16). — P. 1847-1860. doi: 10.3748/wjg.v26.i16.1847. PMID: 32390697; PMCID: PMC7201143.
61. van Halsema E.E., Rauws E.A., Fockens P., et al. Self-expandable metal stents for malignant gastric outlet obstruction: A pooled analysis of prospective literature // World J. Gastroenterol. — 2015, Nov 21. — 21 (43). — P. 12468-81. doi: 10.3748/wjg.v21.i43.12468. PMID: 26604654; PMCID: PMC4649130.
62. Dormann A., Meisner S., Verin N., et al. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness // Endoscopy. — 2004, Jun. — 36 (6).— P. 543-50. doi: 10.1055/s-2004-814434. PMID: 15202052.
63. Jeurnink S.M., van Eijck C.H., Steyerberg E.W., et al. Stent versus gastrojejunostomy for the palliation ofgastricoutletobstruction:a systematicreview// BMC Gastroenterol. — 2007, Jun 8. — 7. — 18. doi: 10.1186/1471-230X-7-18. PMID: 17559659; PMCID: PMC1904222.
64. Jeon H.H., Park C.H., Park J.C., et al. Carcinomatosis matters: clinical outcomes and prognostic factors for clinical success of stent placement in malignant gastric outlet obstruction // Surg. Endosc. — 2014, Mar. — 28 (3). — P. 988-95. doi: 10.1007/s00464-013-3268-x. Epub 2013 Nov 2. PMID: 24185750.

© Л.М. Салахутдинова, 2022
УДК 616-006-06:615.277.3

КАРДИОТОКСИЧНОСТЬ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л.М. Салахутдинова

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ г. Казань

CARDIOTOXICITY IN THE TREATMENT OF CANCER PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

L.M. Salakhutdinova

Republican Clinical Hospital, Kazan

Салахутдинова Луиза Мунировна — врач-кардиолог кардиологического отделения

ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ

420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, тел. +7-919-642-41-92, e-mail: luiza.salax@yandex.ru

Salakhutdinova Luiza M. — cardiologist at the Republican Clinical Hospital

138 Orenburgskiy tract, Kazan, 420064, Russian Federation, tel. +7-919-642-41-92, e-mail: luiza.salax@yandex.ru

Реферат. Современные методы диагностики и высокая эффективность химиолучевой терапии онкологических заболеваний привели к повышению уровня выживаемости пациентов и снижению смертности от рака. Тем не менее, осложнения противоопухолевой терапии часто оказывают негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему. В результате прямого влияния лучевой и химиотерапии на сердце происходит повреждение кардиомиоцитов, эндокарда и клапанных структур, развитие дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. Это понятие определяется как кардиотоксичность. В целях выявления факторов риска развития кардиотоксичности до начала лечения, алгоритм подготовки пациентов к химиолучевой терапии, должен включать обследование сердечно-сосудистой системы. На протяжении терапии в дальнейшем необходимо регулярное обследование. Важным аспектом является тесное взаимодействие кардиолога и онколога при ведении онкопациентов. Требуется длительное динамическое наблюдение за пациентами, получающими химиолучевую терапию, для максимально ранней диагностики сердечно-сосудистых осложнений, назначение профилактической терапии в отдаленном периоде после окончания противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклин-индуцированная кардиотоксичность, сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, последствия химиолучевой терапии, кардиоонкология.

Abstract. Thanks to modern diagnostics methods and high efficiency of chemoradiotherapy for cancer diseases, the survival rate of patients increased, and the cancer mortality dropped. However, complications of anti-tumor therapy often have a negative impact on the cardiovascular system. The direct effect of radiation therapy and chemoradiotherapy on the heart causes damage to cardiomyocytes, endocardium and valve structures. Furthermore, it can lead to the development of myocardial dysfunction and heart failure. This term is defined as cardiotoxicity. The preparation process for patients starting chemoradiotherapy should include a cardiovascular examination, pre-treatment identification of possible risk factors for the development of cardiotoxicity, as well as regular check-ups throughout the course of therapy thereafter. One of the most important aspects of the cancer treatment is the close interaction between the cardiologist and the oncologist. Finally, a long-term dynamic supervision and monitoring of patients receiving chemoradiotherapy is required. The purpose of this supervision is the timely diagnosis of cardiovascular complications and prescription of long-term prophylactic therapy for the period in the aftermath of the anti-tumor therapy.

Key words: cardiotoxicity, anthracycline-induced cardiotoxicity, heart failure, left ventricular dysfunction, effects of chemoradiotherapy, cardio-oncology.

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания являются одними из основных причин заболеваемости и смертности во всех индустриально развитых странах, на их долю приходится не менее 70% летальных исходов во всем мире [1]. В последнее десятилетие произошел сдвиг подхода в лечении онкологических заболеваний, уровень выживаемости пациентов продолжает расти. Очевидно, что огромные успехи, достигнутые в области открытия новых препаратов и методов лечения, продлевают и спасают жизни онкологических пациентов. Однако сегодняшние онкологические больные могут завтра стать пациентами кардиологического профиля [1]. Это происходит вследствие того, что противоопухолевые препараты, лучевая терапия (ЛТ), а также таргетная терапия обладают рядом побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). В долгосрочной перспективе многие пациенты погибают не от основного заболевания, а от токсической кардиомиопатии и сердечной недостаточности (СН), индуцированной противоопухолевой терапией. К сожалению, это связано с отсутствием способов ранней и своевременной диагностики кардиотоксичности у данных пациентов. Внедрение таких способов усложняется множественностью механизмов токсического действия противоопухолевых препаратов. Основным способом рутинной оценки кардиотоксичности остается измерение уровня сердечного тропонина I (cTnI) и N-концевого фрагмента прогормона мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), а также оценка изменения фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) методом эхокардиографии (Эхо-КГ). Сегодня используются магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, радионуклидные методы исследования миокарда, давно зарекомендовавшие себя не только в диагностике ишемической болезни сердца, но и в выявлении наиболее ранних повреждений миокарда при различных ССЗ.

Несомненно, что для эффективного лечения пациента с онкологическим заболеванием и минимизации побочных эффектов кардиотоксической терапии требуется совместная работа кардиолога и онколога. Относительно недавно появилась новая интегральная специальность — кардиоонкология, цель которой — предупредить и своевременно лечить сердечно-сосудистые осложнения, возникающие при химио- и лучевой терапии онкологического заболевания [2].

Цель — обзор и систематизация имеющихся данных о кардиотоксичности противоопухолевых препаратов. Рассмотрение методов диагностики, профилактики и лечения кардиотоксичности, оценка их эффективности и результатов на основании изучения современной литературы. Статистическая обработка данных не проводилась.

Кардиотоксичность

Под кардиотоксичностью принято считать снижение насосной функции сердца при применении препаратов противопухолевого действия и/или ионизирующего излучения. При этом другие причины, отрицательно влияющие на сократительную функцию сердца, должны быть исключены. К основным кардиоваскулярным побочным эффектам противоопухолевых препаратов относятся нарушения сократимости миокарда, вплоть до развития хронической СН, нарушения ритма сердца (особенно при назначении препаратов, удлиняющих интервал QT), артериальная гипертония (АГ) или гипотония, легочная гипертензия, ишемия миокарда, острый инфаркт миокарда (ИМ), поражение клапанов сердца, тромбоэмболические осложнения, заболевания периферических сосудов, инсульты, перикардиты [3]. Согласно документу Европейского общества кардиологов, кардиотоксичность определяется как снижение сократительной функции сердца, характеризуемое уменьшением фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) более чем на 10% до

Таблица 1. Частота возникновения дисфункции ЛЖ на фоне приема химиотерапевтических препаратов [3]
Table 1. The incidence of LV dysfunction on the background of chemotherapeutic drugs [3]

Химиотерапевтический препарат	Частота возникновения (%)
Антрациклины	
Доксорубицин (Адриамицин):	
400 мг/м ²	3-5
550 мг/м ²	7-26
700 мг/м ²	18-48
Идарубицин (>90 мг/м ²)	5-18
Эпиребуцин (>900 мг/м ²)	0,9-11,4
Митоксантон (>120 мг/м ²)	2,6
Липосомальные антрациклины (>900 мг/м ²)	2
Алкилирующие средства	
Циклофосфамид	7-28
Ифосфамид:	
<10 г/м ²	0,5
12,5-16 г/м ²	17
Антиметаболиты	
Клоарафин	27
Антимикротубулярные средства	
Доцетаксел	2,3-13
Паклитаксел	<1
Моноклональные антитела	
Трастузумаб	1,7-20,1 (28 при комбинации с антрациклином и циклофосфамидом)
Бевацизумаб	1,6-4 (14 у пациентов, получающих конкурентные антрациклины)
Пертузумаб	0,7-1,2
Ингибиторы тирозинкиназы, низкомолекулярные	
Сунитиниб	2,7-19
Пазопаниб	7-11
Сорафениб	4-8
Дазатиниб	2-4
Иматиниба мезилат	0,2-2,7
Лапатиниб	0,2-1,5
Нилотиниб	1
Ингибиторы протеазы	
Карфилзомиб	11-25
Бортезомиб	2-5
Смешанные	
Эверолимус, Тэмсиrolимус	<1

уровня менее 53%. Снижение должно быть подтверждено повторным исследованием ФВ ЛЖ спустя 3 недели [4].

В таблице 1 представлена частота возникновения дисфункции ЛЖ на фоне применения различных химиотерапевтических препаратов [3].

Патогенетические механизмы кардиотоксичности противоопухолевой терапии

Кардиотоксичностью обладают различные химиотерапевтические препараты, но в связи с многолетним опытом применения, высокой противоопухолевой активностью и большим количеством описанных случаев кардиологических осложнений, особый интерес представляет группа антрациклических антибиотиков. Кардиотоксичность, вызванная антрациклическими антибиотиками по срокам возникновения может быть классифицирована на острую, подострую, раннюю и позднюю хроническую [3]. Острая токсичность обычно обратима, она развивается менее чем у 1% пациентов в момент введения или в течение 24-48 ч. после введения препарата и проявляется преимущественно развитием суправентрикулярной тахикардии, появлением изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) (нарушения реполяризации, снижение вольтажа комплекса QRS, увеличение интервала QT и др.), желудочковой и наджелудочковой экстрасистолией, другими нарушениями ритма сердца и проводимости, а также острой СН. Подострая кардиотоксичность может возникать спустя несколько недель после введения препарата, проявляясь в виде СН, миокардита и перикардита. Ранняя хроническая кардиотоксичность манифестирует в течение первого года после лечения, в то время как поздняя — через несколько лет (в среднем через 7 лет после завершения химиотерапии (ХТ)), проявляется чаще всего в виде застойной СН [3]. Согласно литературным данным у 27,6% больных, получавших комбинированное лечение, включающее антрациклины

(АЦ), в отдаленном периоде после окончания ХТ может развиться так называемая неклассифицируемая кардиомиопатия (КМП), проявляющаяся снижением ФВ левого желудочка (ЛЖ) без расширения его полостей при постепенном увеличении конечно-систолического объема (КСО) ЛЖ с последующим снижением конечно-диастолического объема (КДО) и индексированного значения ЛЖ [4]. Гендлин Г.Е. и др. выделяют 3 типа ремоделирования сердца под воздействием АЦ: КМП с маленькой полостью и нормальной ФВ ЛЖ, но с одышкой, небольшими отеками (у большинства таких больных в дальнейшем симптомы хронической сердечной недостаточности (ХСН) исчезают); КМП с большой полостью и низкой ФВ ЛЖ, с типичным течением ХСН; и наиболее тяжелая форма ремоделирования у пациентов с маленькой полостью ЛЖ и низкой ФВ ЛЖ, с тяжелым течением ХСН, часто приводящим к смерти, либо к трансплантации сердца [5]. В течение многих лет кардиотоксичность АЦ объяснялась, прежде всего, формированием свободных радикалов кислорода, вызывающих окислительный стресс. Однако более поздние исследования показали, что механизм кардиотоксичности АЦ основан, в том числе и на повреждении дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), вызванном нарушением нормального каталитического цикла топоизомеразы 2β, которое приводит к разрывам двух нитей ДНК и активации апоптоза, а также к изменениям в транскриптоме с последующей дисфункцией митохондрий и образованием активных форм кислорода (АФК) [6]. Это новое понимание предполагает формирование важных потенциальных стратегий лечения, которые могут быть направлены на ограничение поражения сердца при сохранении противоопухолевой эффективности АЦ.

Согласно классификации, Suter & Ewer по характеру кардиотоксического действия все противоопухолевые препараты делятся на два типа (рис. 1). К I типу относятся препараты,



Рис. 1. Фундаментальные различия между кардиотоксичностью I и II типов
Fig. 1. Fundamental differences between type I and type II cardiotoxicity

которые вызывают необратимую дисфункцию миокарда за счет гибели кардиомиоцитов, таким эффектом обладают антрациклины. При этом степень повреждения миокарда зависит от кумулятивной дозы антрациклических антибиотиков. Развитие кардиотоксичности II типа, характеризующейся обратимой дисфункцией кардиомиоцитов за счет частичного повреждения митохондрий и основных протеинов кардиомиоцитов, чаще всего наблюдается при применении трастузумаба.

Однако при наличии у пациентов сопутствующей патологии ССС или факторов риска ССЗ, а также предшествующей терапии АЦ трастузумаб, может также инициировать развитие необратимой дисфункции кардиомиоцитов [7]. Для АЦ наиболее значимым фактором, является общая кумулятивная

доза препарата [8]. Рекомендуется не превышать общую дозу доксорубицина 550 mg/m^2 , эпирорубицина — 900 mg/m^2 . Так, в исследовании Ryberg et al., включавшем 1097 пациентов с метастатическим раком молочной железы, которые ранее лечились эпирорубицином, было показано, что в группе пациентов среднего возраста 40 лет, не имеющих других факторов риска СН, рекомендуемая кумулятивная доза препарата составляет 806 mg/m^2 , а в возрасте 70 лет — 609 mg/m^2 [9]. В других исследованиях, включающих 630 пациентов с раком молочной железы и легких, возникновение антрациклической СН [10] наблюдалось в 5% случаев при достижении кумулятивной дозы препарата в 400 mg/m^2 и в 48% случаев — при 700 mg/m^2 . При включении в определение кардиотоксичности бессимптомного снижения ФВ ЛЖ частота

сердечных событий была намного выше и распространялась на более низкие кумулятивные дозы, составляя 7%, 18% и 65% при совокупных дозах 150 мг/м², 350 мг/м² и 550 мг/м², соответственно [11]. Частота развития ХСН зависит и от схемы введения препарата. В ранних клинических исследованиях было показано, что развитие острой и хронической кардиотоксичности может зависеть от скорости введения АЦ во время каждого курса, а также от способа введения препарата. Есть данные о том, что непрерывная инфузия доксорубицина в промежутке от 48 до 96 ч. снижает риск развития кардиотоксического поражения. При этом терапевтическая эффективность доксорубицина не была скомпрометирована непрерывной длительной инфузией [12]. Метаанализ пяти рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых применялись различные способы введения АЦ, показал статистически значимое снижение частоты развития ХСН при продолжительной инфузии препарата на протяжении 6 ч. или более, по сравнению с более короткой ее продолжительностью. Кроме того, инфузия продолжительностью 6 ч. и более снижает риск других субклинических повреждений сердца [11]. Еще одно исследование, в котором участвовали пациенты, получавшие кумулятивную дозу доксорубицина 240 мг/м², показало, что адьювантный доксорубицин в комбинации с циклофосфамидом резко снижают ФВ ЛЖ уже после 4 курса ХТ [13]. В этом исследовании участвовало 1458 пациенток с ранними стадиями РМЖ, принимавших неоадьювантную и адьювантную терапию доксорубицином в сочетании с циклофосфамидом. Более чем у половины включенных в исследование женщин (51,1%) отмечено снижение ФВ ЛЖ на 15% от исходного уровня, но при этом ее значения оставались в пределах нормы. В более поздних исследованиях было показано, что субклинические нарушения сердечной деятельности могут вызываться эпирюбицином в меньших дозах, чем

считалось ранее [14]. Так, во второй фазе рандомизированного исследования у пациентов, принимавших эпирюбицин, выявляли систолическую дисфункцию при кумулятивной дозе всего 200 мг/м² [14]. Эти данные подчеркивают важность раннего выявления систолической дисфункции даже у пациентов, получающих низкие дозы АЦ, для оптимизации использования ХТ и уменьшения повреждения сердца.

Первичный механизм кардиотоксичности таргетного препарата трастузумаба обусловлен блокированием пути второго рецептора эпидермального фактора роста — HER2 (также известного как ErbB2). Этот путь обычно действует как механизм ответа/восстановления при широком спектре повреждений миокарда [15]. Трастузумаб блокирует рецепторы HER2 на поверхности кардиомиоцитов, нарушает их взаимодействие с нейрорегулином-1 (белком из семейства эпидермального фактора, оказывающего выраженное апоптотическое действие), что приводит к потенциальному повреждению миокарда вследствие нарушения механизмов восстановления и уменьшения защитного действия нейрорегулина-1 с последующим развитием дисфункции миокарда. Поглощение миокардом трастузумаба вскоре после введения АЦ подтверждается клиническими проявлениями высокой кардиотоксичности, когда эти агенты используются в тесной временной связи друг с другом [15]. В отличие от АЦ при кардиотоксичности на фоне трастузумаба никаких структурных изменений не наблюдается. При этом развитие симптомной СН является наиболее важным неблагоприятным событием, выявляемым у 27% пациентов, получающих комбинированную терапию АЦ, циклофосфамидом и трастузумабом (vs 8% в группе пациентов, лечившихся АЦ и циклофосфамидом) [15].

Относительно новые химиотерапевтические препараты также могут неблагоприятно воздействовать на сердечно-сосудистую систему. К ним относят алкилирующие агенты,

Таблица 2. Оценка риска кардиотоксичности в зависимости от химиотерапевтических препаратов и факторов риска пациента [19]

Table 2. Risk assessment of cardiotoxicity depending on chemotherapy drugs and patient risk factors [19]

Риск, связанный с планируемым препаратом		Риск, связанный с пациентом
Высокий риск — 4 балла	Антрациклины, циклофосфан, ифосфамид, клофарабин, герцептин	
Промежуточный риск — 2 балла	Доцетаксел, пертузумаб, сунитиб, сорафениб	Каждый из перечисленных факторов — 1 балл: • Кардиомегалия или ХСН; • ИБС/эквивалент (ЗПА); • АГ; • СД; • Лечение антрациклинами в анамнезе; • Предшествующая или сочетанная лучевая терапия на грудную клетку; • Возраст <15 или >65 лет; • Женский пол
Низкий риск — 1 балл	Бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб	
Отсутствие риска — 0 баллов	Этопозид, ритуксимаб, талидомид	
Суммарный уровень расчетного риска кардиотоксичности определяется по сумме баллов, соответствующих каждому фактору риска: >6 — очень высокий, 5-6 — высокий, 3-4 — промежуточный, 1-2 — низкий, 0 — очень низкий		

таксаны, антиметаболиты. Одним из распространенных антиметаболитов, входящих в состав схем ХТ для больных РМЖ, является фторурацил, однако данная группа препаратов также обладает выраженным кардиотоксическим действием, которое проявляется спазмом коронарных артерий (КА), а также активацией свертывающей системы крови, что может привести к ишемии миокарда, стенокардии, тромбозу КА с развитием инфаркта миокарда (ИМ) или тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [16].

Частота повреждения сердца при этом также носит дозозависимый характер и может достигать 10% и более, в случае превышения суммарной дозы фторурацила в 800 мг/м², смертность от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) достигает 2,2% [17]. А в основе механизмов развития аритмического синдрома у больных ЗНО важно отметить роль электролитных нарушений (гипокалимия, гиперкальциемия, гипомагниемия), гиперпродукцию катехоламинов, ХТ, таргетной и ЛТ, а также традиционных факторов риска (ФР) ССЗ [18].

Факторы риска кардиотоксичности

В настоящее время к факторам риска развития кардиотоксичности относят режим ХТ, дозы и токсичность препаратов, сопутствующее применение других кардиотоксических препаратов или лучевой терапии, а также возраст, сахарный диабет (СД), женский пол, наличие сопутствующих ССЗ. В ранних исследованиях доказана прямая зависимость между возникновением систолической дисфункции и/или ХСН и кумулятивной дозой АЦ. Перед противоопухолевой терапией онкологическим больным рекомендуется проводить комплексную клинико-инструментальную (анамнез, физикальное обследование, ЭКГ, эхокардиография (ЭхоКГ), глобальная продольная систолическая деформация (GLS)) и лабораторную (высокочувствительный тропонин (вчТп), мозговой натрийуретический пептид (BNP)) оценку риска кардиотоксичности. При этом в зависимости от токсичности химиопрепарата, а также от наличия у пациента факторов сердечно-сосудистого риска (CCP) и/или

сопутствующих ССЗ, каждому из которых соответствует определенное количество баллов, рассчитывается суммарный уровень риска кардиотоксичности (табл. 2) [20]. При сумме баллов >6 риск развития кардиотоксических осложнений расценивается как очень высокий; 5-6 баллов соответствует высокому риску; 3-4 балла — промежуточному; 1-2 балла — низкому риску, а 0 баллов означает очень низкий потенциальный риск кардиотоксичности. В 2020 г. Ассоциацией специалистов по СН, входящей в состав Европейского общества кардиологов (ESC), совместно с Международным обществом кардионакологов были обозначены новые подходы к стратификации риска развития кардиотоксичности у онкологических пациентов, получающих ХТ. В зависимости от наличия или отсутствия у онкологического больного ССЗ до начала противоопухолевой терапии определяется стратегия первичной или вторичной профилактики кардиотоксичности, основанная на анализе ФР и сопутствующей патологии [19]. Авторами согласованного мнения разработаны удобные бланки (проформы), в которых перечислены основные ФР ССО для наиболее часто используемых классов химиопрепаратов.

Наиболее выраженное влияние на развитие ССО ХТ оказывают такие коморбидные заболевания, как имеющаяся у пациента СН или дилатационная КМП, ИБС, атеросклероз периферических артерий, перенесенный инсульт, тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижних конечностей или ТЭЛА. Наличие тяжелого поражения клапанов сердца, АГ, удлиненного интервала QT, повышенного уровня вчТп или ВНР, пожилой возраст пациента определяют высокий риск кардиотоксичности. В ряде случаев неблагоприятным является комбинированное лечение, например, сочетание АЦ и трастузумаба. Такой подход к определению риска ССО противоопухолевого лечения, по мнению авторов, позволяет сделать следующие выводы:

- риск — это непрерывная переменная, подлежащая измерению;
- несколько факторов ССР могут существовать и оказывать суммарное неблагоприятное влияние на развитие кардиотоксичности у онкологического пациента;
- все включенные в бланки (проформы) ФР ССО имеют доказательную базу или обсуждались экспертами;
- при выборе стратегии лечения онкологического пациента правильнее ориентироваться на повышенный абсолютный, а не относительный риск кардиотоксичности;
- противоопухолевая терапия может быть отсрочена/изменена решением междисциплинарной команды, состоящей из онколога/гематолога и кардиолога, только у пациентов высокого и очень высокого риска ССО;
- исходная стратификация риска кардиотоксичности должна выполняться быстро, не задерживая начало противоопухолевого лечения (за исключением случаев высокого и очень высокого риска);
- онкологические пациенты должны быть проинформированы о наличии риска ССО и могут принимать участие в выборе противоопухолевого лечения;
- для снижения риска кардиотоксичности должна применяться кардиопротективная терапия;
- онкологические пациенты промежуточного, высокого и очень высокого риска должны иметь возможность наблюдать у кардиолога/терапевта для контроля ССЗ в том медицинском учреждении, где проводится противоопухолевая терапия [20].

Диагностика

Крайне важно своевременное выявление и контроль кардиотоксичности, связанной с химиотерапией, чтобы обеспечить безопасность пациента и определить наиболее эффективные варианты лечения. В результате прямого воздействия ХТ и ЛТ на структуру сердца и сосудов происходит поражение кардиомиоцитов и эндотелия сосудов,

прогрессирование атеросклероза, увеличивается склонность к тромбообразованию. Однако ранние признаки кардиотоксичности обычно бессимптомны, при этом выявление субклинической дисфункции миокарда имеет решающее значение для профилактики наиболее грозного ССО ХТ — ХСН, приводящей к смерти в течение нескольких лет после ее манифестации.

С целью оценки сократительной функции сердца, всем пациентам перед ХТ в дополнение к ЭКГ, проводится двухмерная (2D) ЭХОКГ с расчетом ФВ по Симпсону, однако точность ее невысока в связи с геометрическими допущениями, а вариабельность при измерении ФВ ЛЖ составляет порядка 10 ед %, поэтому возможность достоверно зафиксировать снижение ФВ в динамике на 5-10 ед % данным методом считается сомнительной. По данным 2D ЭхоКГ ряд авторов сообщают об увеличении объемов ЛЖ на фоне лечения АЦ и трастузумабом, что свидетельствует о начальных проявлениях ремоделирования миокарда [21]. Повторное проведение ЭхоКГ показано после выполнения 1/2 общей дозы доксорубицина или по достижении общей дозы доксорубицина 300 мг/м² (у лиц старше 60 лет при дозе 240 мг/м²). Также рекомендуется контрольное ЭхоКГ обследование через 3, 6 и 12 мес. после окончания терапии АЦ. При этом частота повторных ЭХОКГ исследований и временные интервалы между ними определяются выраженностю риска развития кардиотоксичности противоопухолевой терапии. Периодическое ЭхоКГ обследование (каждые 3 мес.) также рекомендовано больным при терапии моноклональными антителами. При этом выраженное снижение ФВ ЛЖ, свидетельствующее о значительном объеме поврежденных кардиомиоцитов, является лишь поздним предиктором не обратимых изменений в виде токсической КМП и предвестником клинически выраженной, быстро прогрессирующей ХСН. Такая ситуация требует пересмотра ХТ и активного наблюдения. Точность расчета объемов камер

сердца и их ФВ значительно повышается при трехмерной (3D) ЭхоКГ, позволяющей получить объемное изображение ЛЖ, точно рассчитать его объемы без геометрических допущений, присущих двухмерным алгоритмам, таким как метод Симпсона [22]. Учитывая, что снижение ФВ может быть неочевидным до тех пор, пока не произойдет существенное повреждение миокарда, измерения глобальной продольной деформации миокарда (GLS (global longitudinal strain)) и скорости деформации могут позволить обнаружить повреждение миокарда у пациентов, получающих противоопухолевые препараты на более раннем этапе [23]. Как показывают исследования, относительное процентное снижение GLS>15% от исходной считается патологическим и является маркером ранней субклинической дисфункции ЛЖ [3]. Mousavi N., et al. на большой выборке (n=2234) показали, что значения GLS были достоверно ниже в группе пациентов, у которых после лечения АЦ развились серьезные сердечно-сосудистые события (ХСН, сердечно-сосудистая смерть), чем в группе без таковых (-16,0±2,5% vs -17,7±2,6%, p=0,015). Снижение GLS на ≤-16% было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 4,7 раза (доверительный интервал (ДИ): 1,50-15,96). При этом не было выявлено различий в значениях ФВ ЛЖ между группами с наличием и отсутствием неблагоприятных событий, а также у пациентов с GLS ≤-16% и GLS ≥-16% (54±3 vs 54±4%, p=0,11) [24]. ФВ ЛЖ и GLS оказались предикторами общей смертности в этой популяции, преимущественно от рака. Была выдвинута гипотеза, согласно которой снижение GLS и, в меньшей степени, ФВ ЛЖ отражают прогрессирование опухоли, поскольку в некоторых исследованиях было показано, что рак сам по себе способен вызывать дисфункцию миокарда [25]. Позже эти же авторы сообщили, что GLS является не только эффективным параметром для выявления субклинической систолической дисфункции миокарда (в частности, на фоне

терапии доксорубицином и трастузумабом), но и позволяет более точно оценивать эффективность проводимой кардиопротективной терапии (например, бета-адреноблокаторами (БАБ)) [26]. Помимо снижения ФВ ЛЖ ЭхоКГ позволяет выявить другие осложнения лечения рака, включая патологию клапанов или перикарда, определения внутриполостных образований, а также легочную гипертензию. Возможность динамического наблюдения, высокая точность делают ее приоритетной в кардионакологии (табл.3) [3].

Следующим, более точным методом оценки функциональных параметров сердца является магнитно-резонансная томография (МРТ), благодаря низкой вариабельности измерения ФВ ЛЖ (от 2,4 до 7,3%), отсутствию недостатков ЭхоКГ и возможности структурной оценки миокарда [27]. Показано, что уменьшение массы миокарда ЛЖ на фоне лечения АЦ имеет дозозависимый эффект и может быть первым признаком необратимой кардиотоксичности.

Точное измерение ФВ ЛЖ в динамике также позволяет на ранних стадиях выявить потенциальный токсический эффект ХТ. Компьютерная реконструкция коротких срезов сердца позволяет получить 3D изображение от основания до верхушки, измерить полость ПЖ с максимальной точностью. Соответственно, расчетные показатели, такие как ФВ ЛЖ и особенно ПЖ, масса миокарда, превосходят по точности расчеты, произведенные при 2D ЭхоКГ, более воспроизводимы и менее зависят от исследователя. В целом данные 2D ЭхоКГ и МРТ сердца хорошо коррелируют, однако абсолютные значения по объемам различаются [28]. Таким образом, МРТ может быть альтернативой ЭхоКГ, когда рассматривается вопрос о прекращение ХТ. Данная методика может быть использована для определения ранней и поздней дисфункции миокарда у пациентов, получавших ХТ. Предварительные исследования показали, что при использовании T2-взвешенных последовательностей уже через 3 дня терапии

Таблица 3. Методы диагностики кардиотоксичности
Table 3. Diagnostic methods for cardiotoxicity

Метод диагностики	Диагностические критерии	Преимущества	Ограничения
ЭхоКГ: — 3D оценка ФВ ЛЖ — 2D оценка ФВ ЛЖ по Симпсону — GLS ЛЖ	• ФВ ЛЖ: снижение >10% от исходного или <53% • GLS: снижение >12% от исходного уровня	• Широкая доступность • Отсутствие ионизирующего излучения • Оценка гемодинамики и структуры	• Большая внутри- и межисследовательская вариабельность • Зависимость качества изображения от многих причин • GLS: вариабельность у разных производителей
Радионуклидная диагностика (многопортальная радионуклидная ангиография)	• ФВ ЛЖ: снижение >10%, если она была исходно <50%	• Высокая воспроизводимость	• Ионизирующее излучение • Ограничение данных о структуре и функции сердца
МРТ	• Применяется, если другие методы не информативны или выявляют наличие дисфункции ЛЖ при ФВ ЛЖ на нижней границе нормы	• Точность, высокая воспроизводимость • Отсутствие ионизирующего излучения • Выявление диффузного миокардиофизоза	• Ограниченная доступность • Адаптация пациента (клестиофобия, задержка дыхания, длительное время обследования)
Сердечные биомаркеры — тропонин I — НУП — NT-proBNP	• Значение рутинного определения требует уточнения	• Точность, высокая воспроизводимость • Широкая доступность • Высокая чувствительность	• Не установлена значимость небольшого повышения • Роль планового определения неоднозначна

АЦ наблюдается значимое повышение интенсивности сигнала, что отражает интерстициальный отек и прогнозирует снижение ФВ ЛЖ в течение ближайшего года [29]. При этом увеличение интенсивности сигнала более чем в 5 раз на 3-й день лечения предсказывало значимое снижение ФВ ЛЖ к 28 дню. Как было отмечено выше, маркером поздней кардиотоксичности считают снижение массы миокарда ЛЖ. При проведении МРТ пациентам, перенесшим РМЖ, в отдаленном периоде среднее значение массы ЛЖ оказалось менее 2-х стандартных отклонений от среднего значения в популяции в половине случаев [29]. Однако, учитывая высокую стоимость обследования, ограничения использования у пациентов с клаустрофобией и наличием имплантированных устройств, а также длительность исследования (10-20 минут), МРТ не может быть использована в рутинной практике.

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца дает хорошо воспроизводимые и высокоточные данные о сократимости ЛЖ. МСКТ позволяет одновременно оценить состояние коронарного русла и сократимости миокарда, но ее недостаток в дополнительной лучевой нагрузке для пациента.

В последнее время широко используются радионуклидные методы исследования миокарда: сцинтиграфия, однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Томографический вариант радионуклидной вентрикулографии — радионуклидная томовентрикулография (РТВГ), повысило чувствительность метода в оценке сократительной функции миокарда [5]. Сцинтиграфия миокарда с ^{111}In -антимиозином — специфическим маркером повреждения и некроза клеток миокарда, долгое время использовалась для диагностики ИМ, острого миокардита, отторжения сердечного трансплантата, а также для оценки кардиотоксического эффекта доксорубицина. Сцинтиграфия

с применением ^{123}I метайодбензилгуанидина (^{123}I МИБГ) позволяет оценивать состояние симпатической иннервации сердца, изменения которой могут быть ранними маркерами повреждения. Нарушения нейрональной функции сердца, отражением которых является изменение захвата ^{123}I МИБГ, могут быть следствием различных патологических процессов, но важно то, что снижение захвата радиофармпрепарата является достоверным предиктором сердечно-сосудистой смертности [30]. У пациентов, получавших АЦ, было показано быстрое и дозозависимое снижение поглощения ^{123}I МИБГ, что оказалось прогностически ценным в развитии поздней кардиотоксичности. При этом данные изменения наблюдались раньше снижения ФВ ЛЖ [31]. Снижение поглощения ^{123}I МИБГ при воздействии доксорубицина было подтверждено гистологически повреждением нейронов сердца, что также отражает дисфункцию митохондрий миокарда [31].

Биопсия миокарда иногда необходима для постановки точного диагноза, а также для дифференциальной диагностики в сложных случаях. Биопсия миокарда по-прежнему является наиболее достоверным и точным методом диагностики повреждения миокарда. Однако данный метод является высокоинвазивным, сопряжен с высоким риском развития осложнений, а также в связи со сложностью интерпретации полученных данных не может использоваться в рутинной практике [32].

Помимо визуализирующих методов исследования для раннего выявления кардиотоксических эффектов противоопухолевой терапии используется определение уровня сердечных биомаркеров, которые являются высокочувствительными, широкодоступными и экономически обоснованными методами тестирования на предмет повреждения миокарда. Повышение тропонинов на фоне терапии антрациклинами было также обнаружено в многочисленных клинических исследованиях. Так, при измерении уровня

тропонина в качестве раннего биомаркера кардиотоксичности отмечалось его повышение у 21-40% пациентов после ХТ. Cardinale et al. в своей работе подчеркнули, что данный биомаркер позволяет прогнозировать тяжесть будущей дисфункции ЛЖ, поскольку пиковое значение тропонина после ХТ тесно коррелирует со степенью снижения ФВ ЛЖ, а также стратифицировать риск ССЗ после ХТ, что позволяет персонализировать интенсивность мониторинга ССЗ и проводить отбор пациентов, которым необходима кардиопротективная терапия [33].

BNP и NT-proBNP являются высокочувствительными биомаркерами СН. BNP синтезируется и секretируется кардиомиоцитами желудочков в виде прогормона в ответ на повышение давления и растяжение камер сердца. Под действием специфической протеазы происходит расщепление proBNP на две составляющие активный BNP и биологически неактивный NT-proBNP. Оба пептида секрециируются в эквимолярных количествах с периодом полураспада BNP около 20 минут и с NT-proBNP около 120 минут, что приводит к повышению концентрации NT-proBNP в плазме в 4-6 раз [34]. Повышенные уровни пептидов снижают преднагрузку и постнагрузку на сердца за счет увеличения скорости клубочковой фильтрации и вазодилатации, а кроме этого, BNP ингибирует неблагоприятное ремоделирование миокарда. Это уравновешивает неадаптивные нейрогуморальные механизмы при СН [34].

Несмотря на высокую чувствительность сердечных биомаркеров, они имеют ограничения вследствие вариации результатов, не вполне установленных пороговых значений для констатации кардиотоксичности, неопределенности в сроках забора крови [3]. Кроме того, биомаркеры могут быть стойко повышенными при определенных ССЗ, таких как СН, ИБС или при хронических заболеваниях почек. Необходима стандартизация в оценке сердечной токсичности с использованием биомаркеров, для чего необходимы

данные многоцентровых исследований для выработки рекомендаций [7].

Профилактика и лечение кардиотоксичности

В настоящее время существуют две основные стратегии профилактики ССО противоопухолевой терапии: изменение схемы противоопухолевого лечения с целью снижения ее потенциальной кардиотоксичности и использование кардиопротективных препаратов [35]. Стратегии предотвращения СН, вызванной ХТ, могут быть классифицированы как первичные и вторичные [3]. Меры по предупреждению повреждения сердца во время терапии онкологических заболеваний относятся к первичной профилактике. Вторичная профилактика начинается при появлении признаков субклинической дисфункции ЛЖ сердца, то есть при снижении ФВ, снижении показателей его продольной деформации, повышении концентрации cTnT и cTnI, NT-proBNP. В таких случаях применяют препараты, используемые для лечения хронической СН. Модификация противоопухолевой терапии с целью снижения ее кардиотоксичности включает ограничение суммарной дозы АЦ в рекомендованных пределах, изменение режима и продолжительности введения препаратов, использование усовершенствованных способов доставки АЦ (липосомальных форм), а также менее кардиотоксичных схем ХТ [36].

Одной из важных мер немедикаментозной первичной профилактики АЦ кардиотоксичности является коррекция модифицируемых факторов риска. Это снижение веса, соблюдение диеты, отказ от вредных привычек, контроль и коррекция гликемии и дислипидемии, а также регулярные физические нагрузки. Аэробная нагрузка ослабляет кардиотоксическое действие доксорубицина за счет различных механизмов, включающих уменьшение образования активных форм кислорода (АФК), снижение активации проапоптотических сигнальных путей, поддержание

пролиферации кардиомиоцитов, нормализацию кальциевого обмена и улучшение энергообеспечения миокарда. В доклинических исследованиях по предупреждению АЦ кардиотоксичности многие препараты также продемонстрировали потенциальный кардиопротективный эффект, но лишь некоторые из них (дексразоксан, БАБ, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны, антагонисты альдостерона, статины и миокардиальные цитопротекторы) подтвердили его в клинических испытаниях.

β-блокаторы широко используются для лечения СН, и многие исследователи рекомендуют их при бессимптомной дисфункции ЛЖ, связанной с антрациклин-индуцированной кардиотоксичностью. В крупнейшем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SECCY оценивалась эффективность карведилола в первичной профилактике, антрациклин-индуцированной кардиотоксичности у 192 женщин с HER2-негативным раком молочной железы и низким риском развития ССЗ. Снижение ФВ ЛЖ ≥ 10% в течение 6 месяцев после начала ХТ отмечалось у 14 пациентов (14,5%) в группе карведилола и у 13 пациентов (13,5%) в группе плацебо ($p=0,99$). Изменения концентрации BNP не различались между группами, однако в группе карведилола были более низкие средние концентрации сTnI в сыворотке в течение 24 недель ($p=0,003$) и более низкая частота диастолической дисфункции ЛЖ ($p=0,04$). Авторы пришли к выводу, что карведилол не влияет на частоту раннего снижения ФВ ЛЖ [37]. Улучшение систолической функции ЛЖ наблюдалось и на фоне применения другого β-блокатора, небиволола (ФВ ЛЖ 57,5% (5,6%) в группе плацебо против 63,8 (3,9%) в группе небиволола, $p=0,01$; размеры ЛЖ увеличились в группе плацебо ($p=0,01$), в группе небиволола — не изменились ($p=0,93$)). Сывороточные концентрации NT-proBNP не изменились в группе небиволола ($p=0,77$), но увеличились в группе плацебо ($p=0,01$) [38]. Однако кардиопротективное

действие характерно не для всех БАБ. Так, метопролола сукцинат не оказывал защитного влияния при совместном назначении с АЦ, а неселективный БАБ пропранолол даже потенцировал их кардиотоксический эффект.

Многие исследования обнаружили ключевую роль ренин-ангиотензинальдостероновой системы (РААС) в модуляции антрациклин-индуцированного кардиотоксичности. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (АРА) снижает прогрессирование сердечной дисфункции и может предотвращать СН у бессимптомных пациентов с высоким риском развития ССЗ. Так, в многоцентровом исследовании III фазы ICOS-ONE (International CardioOncology Society-ONE) сравнивали пациентов, случайным образом получавших эналаприл в начале ХТ (группа профилактики), с теми, у кого эналаприл был начат только после повышения концентрации тропонина в сыворотке. Частота повышения уровня тропонина была одинаковой в обеих группах через 1 месяц ХТ: 26% в группе профилактике и 23% в группе, где ранее отмечалось повышение биомаркера. Через год после лечения снижение ФВ ЛЖ наблюдалось у 2 пациентов в первой группе и у 1 — во второй. Поскольку результаты значимо не отличались, авторы рекомендовали назначать иАПФ при повышении концентрации тропонина [39]. В рандомизированном клиническом исследовании из 69 пациентов, получавших эналаприл и плацебо на фоне лечения антрациклинами не было обнаружено различий в средней ФВ ЛЖ через 6 месяцев, хотя у пациентов контрольной группы в конце периода наблюдения ФВ ЛЖ была значительно ниже по сравнению с исходными значениями (ФВ ЛЖ: $46,31 \pm 7,04$ против $59,61 \pm 5,7\%$ соответственно; $p<0,001$). Это исследование также показало, что концентрации сTnI и креатинкиназы-MB в сыворотке были значительно выше в контрольной группе, чем в группе эналаприла, что свидетельствует о некотором

кардиозащитном эффекте эналаприла в плане антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. Тем не менее, исследование не сообщало о каких-либо различиях в клинических исходах [37].

В нескольких небольших рандомизированных исследованиях отмечено снижение риска развития дисфункции ЛЖ, вызванной АЦ, при профилактическом лечении блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА). Так, телмисартан, назначенный за неделю до терапии АЦ, оказывал кардиопротективное действие у больных с различными солидными опухолями. При этом телмисартан предотвращал образование активных форм кислорода и повышение интерлейкина-6. Авторы заключили, что телмисартан препятствует повреждению миокарда ЛЖ АЦ за счет подавления окислительного стресса и воспаления [40].

Пациенты, у которых развивается бессимптомное снижение ФВ ЛЖ и достигающие критериев кардиотоксичности, согласно рекомендациям по лечению пациентов с СН должны получать либо иАПФ (АРА) либо в монотерапии, либо в сочетании с β -блокаторами [3]. Было продемонстрировано, что раннее лечение эналаприлом, отдельно или в сочетании с карведилолом, способно полностью или частично восстановить ФВ ЛЖ у 82% пациентов, проявляющих признаки кардиотоксичности в течение первого года после окончания лечения антрациклинами, в других исследованиях также подтверждена эффективность иАПФ и β -блокаторов [38].

Блокада антагонистов минералокортикоидных рецепторов, аналогичная той, что обеспечивают калийсберегающие диуретики, подавляет фиброз и улучшает клинические исходы у пациентов с хронической СН и после ИМ и поддерживает эффективность передачи сигналов альдостерона во внепочечных органах. В исследовании *in vivo* спиронолактон предотвращал удлинение интервала QTc, уменьшение ФВ ЛЖ и увеличение конечно-sistолического (КСР) и

конечно-диастолического размеров (КДР) ЛЖ ($p<0,05$) [41].

В другом исследовании *in vivo* спиронолактон обладал кардиопротективным действием, однако он не оказывал защитного действия на стенку грудной части аорты в отношении воспаления, фиброза и экспрессии трансформирующего ростового фактора бета при применении ЛТ и трастузумаба [41]. По результатам исследования 43 женщин с раком молочной железы, получавших спиронолактон (25 мг/день), по сравнению с 40, получавшими плацебо одновременно с доксорубицином или эпирюбицином, было продемонстрировано значительно меньшее снижение ФВ ЛЖ через три недели после ХТ в группе спиронолактона, чем в контрольной группе ($p<0,001$). Диастолическая функция ЛЖ сохранялась в группе спиронолактона ($p=0,10$), и ухудшалась в группе контроле ($p<0,001$).

Как уже говорилось ранее, одним из механизмов кардиотоксического действия антрациклинов является увеличение продукции АФК. Благодаря плейотропным эффектам статины способны уменьшать активность окислительного стресса и воспаления. В когортном исследовании пациенты с раком молочной железы ($n=67$) получали статины во время проведения ХТ антрациклинами и имели меньший риск развития СН (ОШ 0,3; 95% ДИ 0,1-0,9; $p=0,03$), чем пациенты из группы сравнения [42]. В целом, теоретически статины могут иметь кардиопротективный эффект у пациентов с несколькими сердечно-сосудистыми факторами риска, однако преимущества и риски остаются неясными вследствие отсутствия долгосрочных исследований у этих пациентов.

Дексразоксан является не только одним из наиболее изученных кардиопротективных препаратов, но также единственным лекарственным средством, одобренным FDA и Европейским медицинским агентством, для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [32]. Дексразоксан

является пролекарством, которое при поступлении в кардиомиоцит превращается в активную форму и препятствует образованию повреждающих миокарда комплексов антрациклинов-железо и АФК [45]. Кроме того, дексразоксан может изменять конфигурацию Тор 2 β , предотвращая связывание с ней антрациклинов [3], что подавляет экспрессию антиоксидантных генов и митохондриальную дисфункцию. Эффективность дексразоксана в плане поддержания функционального состояния миокарда, снижения частоты развития субклинической кардиотоксичности и значимых ССО была подтверждена в многочисленных исследованиях. Метаанализ 10 РКИ с дексразоксаном ($n=1619$) показал, что препарат снижает частоту возникновения СН (ОШ 0,29, 95% ДИ 0,20–0,41) [44]. Все же хотя дексразоксан предотвращает антрациклин-индуцированную кардиотоксичность, его кардиопротективные эффекты не считаются достаточными, поскольку кардиотоксические механизмы антрациклинов многочисленны, а дексразоксан подавляет только некоторые из них.

Сравнительно недавно в перечне лекарственных средств для первичной профилактики АЦ кардиотоксичности появились

новые классы препаратов. Профилактическое назначение ингибитора ионных f-каналов синусового узла ивабрадин, в экспериментальном исследовании перед началом терапии доксорубицином препятствовало развитию кардиотоксического действия. Терапия доксорубицином приводила к повышению частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижению активности антиоксидантных систем: супeroxид-дисмутазы и каталазы, повышению уровня ферментов (изофермент лактатдегидрогеназы, креатинфосфоркиназа МВ), в то время как профилактическое назначение ивабрадина ассоциировалось с урежением ЧСС, восстановлением активности антиоксидантных систем до уровня контрольной группы и препятствованием повреждению кардиомиоцитов.

Обобщая результаты многочисленных исследований по медикаментозной профилактике химио-терапевтической кардиотоксичности, Larsen C.M., Mulvagh S.L. [19] при очень высоком риске кардиотоксичности с целью ее профилактики предложили назначать пациентам за неделю до начала ХТ тройную комбинацию из иАПФ или сартанов, карведилола и статинов в низких дозах (табл. 4) [19].

Таблица 4. Медикаментозная профилактика в зависимости от риска кардиотоксичности [19]

Table 4. Drug prophylaxis according to the risk of cardiotoxicity [19]

Риск кардиотоксичности	Рекомендации по профилактике кардиотоксичности
Очень высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол, статины в низких дозах за 1 нед. до ХТ. На фоне ХТ при стабильном состоянии титровать по переносимости
Высокий риск	Начать иАПФ/БРА, карведилол или статины
Промежуточный риск	Оценить и сопоставить риск и пользу медикаментозной профилактики монотерапии любым кардиопротектором
Низкий риск	Только мониторинг
Очень низкий риск	Только мониторинг

В процессе лечения эти препараты должны титроваться до максимально переносимых доз по общепринятым правилам [45]. При высоком риске кардиотоксичности ХТ авторы предлагают предупреждать ее назначением двух кардиопротекторов — иАПФ или сартанов в сочетании с карведилолом или статинами. При промежуточном ее риске предлагается сопоставить риск побочных эффектов и пользу медикаментозной профилактики кардиотоксичности одним кардиопротектором, а при низком и очень низком риске кардиотоксичности рекомендуется только инструментально-лабораторный мониторинг потенциальных доклинических ее признаков.

Заключение

Учитывая высокий уровень кардиотоксичности на фоне противоопухолевой терапии онкологических заболеваний, необходимо уделять особое внимание оценке сердечно-сосудистого статуса и стратификации риска пациента ещё до начала лечения. При необходимости требуется изменение схем противоопухолевого лечения, с целью снижения потенциальной кардиотоксичности и применение кардиопротективных препаратов. Это, безусловно, требует активного взаимодействия мультидисциплинарной команды с участием онколога, кардиолога, химиотерапевта, радиотерапевта и специалиста по визуализирующими технологиям на всех этапах лечения рака, включая период наблюдения после окончания химиотерапии. На сегодняшний день как в профилактике, так и в лечении кардиотоксичности остаются минусы, которые заставляют врача в большинстве случаев действовать индивидуально, основываясь на небольших исследований и ограниченных данных. Стандартизация подходов и алгоритмов ведения таких пациентов требует проведение крупных рандомизированных исследований, которые могут быть возложены, на новую перспективную специальность — кардиоонкологию.

Литература

- Curigliano G., Lenihan D., Fradley M., et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // Ann Oncol. — 2020. — Vol. 31, №2. — P. 171-190.
- Cardinale D., Colombo A., Lamantia G., et al. Cardiooncology: a new medical issue // Ecancermedicalscience. — 2008. — 2. — 126. doi: 10.3332/ecancer.2008.126
- Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Munoz D., et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. — 2016. — Vol. 37, №36. — P. 2768-2801.
- Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.И., Сторожаков Г.И. Кардиотоксичность современных химиотерапевтических препаратов // Атмосфера. Новости кардиологии. — 2012. — 3. — С. 9-19.
- Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Никитин И.Г., Васюк Ю.А. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики // Российский кардиологический журнал. — 2017. — 3. — С. 145-54. doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154.
- Zhang S., Liu X., Bawa-Khalfe T., et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity // Nat Med. — 2012. — 18. — P. 1639-42. doi:10.1038/nm.2919
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // Eur. Heart J. — 2013. — Vol. 34, №15. — P. 1102-11.
- Manrique C.R., Park M., Tiwari N., et al. Diagnostic Strategies for Early Recognition of Cancer Therapeutics-Related Cardiac Dysfunction // Clin. Med. Insights Cardiol. — 2017. — Vol. 11. — P. 1179546817697983.
- Ryberg M., Nielsen D., Cortese G., et al. New insight into epirubicin cardiac toxicity: competing risks analysis of 1097 breast cancer patients // J. Natl. Cancer Inst. — 2008. — Vol. 100, №15. — P. 1058-67.
- Вицена М.В., Агеев Ф.Т., Гиляров М.Ю., и др. Практические рекомендации по коррекции

- кардиоваскулярной токсичности противоопухолевой лекарственной терапии // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2.— 2019.— Т. 9.— С. 609-627.
11. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // Cancer. — 2003. — Vol. 97, №11. — P. 2869-79.
12. Legha S.S., Benjamin R.S., Mackay B., et al. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion // Ann Intern. Med. — 1982. — 96. — P. 133-9.
13. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E., et al. Effect of doxorubicin plus cyclophosphamide on left ventricular ejection fraction in patients with breast cancer in the North Central Cancer Treatment Group N9831 Intergroup Adjuvant Trial // J. Clin. Oncol. — 2004. — 22. — P. 3700-4.
14. Mercuro G., Cadeddu C., Piras A., et al. Early epirubicin-induced myocardial dysfunction revealed by serial tissue doppler echocardiography: correlation with inflammatory and oxidative stress markers // Oncologist. — 2007. — 12. — P. 1124-33. doi:10.1634/theoncologist.12-9-1124.
15. Wadugu B., Kühn B. The role of neuregulin/ErbB2/ErbB4 signaling in the heart with special focus on effects on cardiomyocyte proliferation // Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. — 2012. — 302. — H2139-H2147. doi:10.1152/ajpheart.00063.2012
16. Tajik R., Saadat H., Taherkhani M. Angina induced by 5-fluorouracil infusion in a patient with normal coronaries // Am. Heart Hosp. J. — 2010. — 8. — 2E111-2. doi:10.15420/ahhj.2010.8.2.111.
17. Jones R.L., Ewer M.S. Cardiac and cardiovascular toxicity of nonanthracycline anticancer drugs // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2006. — 6. — P. 1249-69. doi:10.1586/14737140.6.9.1249
18. Аншелес А.А., Сергиенко И.В., Сергиенко В.Б. Современное состояние и перспективные технологии радионуклидной диагностики в кардиологии // Кардиология. — 2018. — Т. 58, №6. — С. 61-69.
19. Larsen C.M., Mulvagh S.L. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography // Echo Res. Prat. — 2017. — 4. — 1. — P. 33-41. doi:10.1530/ERP-17-0013.
20. Lyon A., Dent S., Stanway S., et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancertherapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society // Eur. J. Heart Fail. — 2020. — 22 (11). — P. 1945-60. doi:10.1002/ejhf.1920.
21. Fei H.W., Ali M.T., Tan T.C., et al. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2 + Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction//Echocardiography. — 2016. — 33 (4). — P. 519-26. doi:10.1111/echo.13168.
22. Васюк Ю.А., Ющук Е.Н., Несветов В.В. Кардиоонкология: новый вызов нашего времени. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевого лечения. — М.: Клинмединвестинг, 2019. — С. 100.
23. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D., et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review // J. Am. Coll Cardiol. — 2014. — Vol. 63, №25 Pt A. — P. 2751-68.
24. Mousavi N., Tan T.C., Ali M., et al. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. — 2015. — 16 (9). — P. 977-84. doi:10.1093/ehjci/jev113
25. Tian M., Nishijima Y., Asp M.L., et al. Cardiac alterations in cancer-induced cachexia in mice // Int. J. Oncol. — 2010. — 37. — P. 347-53. doi:10.3892/ijo_00000683.
26. Negishi K., Negishi T., Haluska B.A., et al. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection // Eur. Heart J. Cardiovasc Imaging. — 2014. — 15 (3). — P. 324-31. doi:10.1093/ehjci/jet159
27. Pepe A., Pizzino F., Gargiulo P., et al. Cardiovascular imaging in the diagnosis and monitoring of cardiotoxicity: cardiovascular

- magnetic resonance and nuclear cardiology // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). — 2016. — Vol. 17, Suppl 1. — P. S45-54.
28. Armstrong A.C., Gidding S., Gjesdal O., et al. LV mass assessed by echocardiography and CMR, cardiovascular outcomes, and medical practice // JACC Cardiovasc Imaging. — 2012. — 5. — P. 837-48. doi:10.1016/j.jcmg.2012.06.003.
29. Thavendiranathan P., Wintersperger B.J., Flamm S.D., Marwick T.H. Cardiac MRI in the assessment of cardiac injury and toxicity from cancer chemotherapy a systematic review // Circulation: Cardiovascular Imaging. — 2013. — 6 (6). — P. 1080-91. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000899.
30. Nakata T., Nakajima K., Yamashina S., et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123) I-mIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure // JACC Cardiovasc Imaging. — 2013. — 6 (7). — P. 772-84. doi:10.1016/j.jcmg.2013.02.007.
31. Panjrath G.S., Jain D. Monitoring chemotherapy-induced cardiotoxicity: role of cardiac nuclear imaging // Journal of Nuclear Cardiology. — 2006. — 13 (3). — P. 415-2.
32. Cai F., Luis M.A.F., Lin X., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment // Mol Clin. Oncol. — 2019. — Vol. 11, №1. — P. 15-23.
33. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A., et al. Left ventricular dysfunction predicted by early troponin I release after high dose chemotherapy // J. Am. Coll Cardiol. — 2000. — Vol. 36, №2. — P. 517-22.
34. Weber M., Mitrovic V., Hamm C. B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide — Diagnostic role in stable coronary artery disease // Exp. Clin. Cardiol. — 2006. — Vol. 11, №2. — P. 99-101.
35. Чазова И.Е., Виценя М.В., Агеев Ф.Т. и др. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии. — М.: Гранат, 2019. — 160 с.
36. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // J. Clin. Oncol. — 1997. — 15. — P. 1318-32.
37. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O., et al. Protective effects of nebivolol against anthracycline-induced cardiomyopathy: a randomized control study // Int. J. Cardiol. — 2013. — Vol. 167, №5. — P. 2306-10.
38. Tallaj J.A., Franco V., Rayburn B.K., et al. Response of doxorubicin-induced cardiomyopathy to the current management strategy of heart failure // J. Heart Lung Transplant. — 2005. — Vol. 24, №12. — P. 2196-201.
39. Cardinale D., Ciciri F., Latini R., et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial // Eur. J. Cancer. — 2018. — Vol. 94. — P. 126-137.
40. Cadeddu C., Piras A., Mantovani G., et al. Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment // Am. Heart J. — 2010. — 160 (3). — P. 487.e1-7. doi:10.1016/j.ahj.2010.05.037
41. Yavas G., Celik E., Yavas C., et al. Spironolactone ameliorates the cardiovascular toxicity induced by concomitant trastuzumab and thoracic radiotherapy // Rep. Pract. Oncol. Radiother. — 2017. — Vol. 22, №4. — P. 295-302.
42. Seicean S., Seicean A., Plana J.C., et al. Effect of statin therapy on the risk for incident heart failure in patients with breast cancer receiving anthracycline chemotherapy: an observational clinical cohort study // J. Am. Coll Cardiol. — 2012. — Vol. 60, №23. — P. 2384-90.
43. Hutchins K.K., Siddeek H., Franco V.I., Lipshultz S.E. Prevention of cardiotoxicity among survivors of childhood cancer // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2017. — Vol. 83, №3. — P. 455-465.
44. van Dalen E.C., Caron H.N., Dickinson H.O., Kremer L.C. Cardioprotective interventions for cancer patients receiving anthracyclines // Cochrane Database Syst Rev. — 2011.10.1002/14651858.CD003917.pub4 № 6. — P. CD003917.
45. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОСН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // Кардиология. — 2018. — 58 (S6). — С. 8-158. doi:10.18087/cardio.2475

О ПОВОЛЖСКОМ ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ФОРУМЕ

Первый образовательный форум, который прошел под эгидой Ассоциации онкологов России в Республике Татарстан 12-14 мая 2022, собрал больше 3500 специалистов со всей страны. Более полутора тысяч человек приняли участие очно, и более двух тысяч слушателей подключились к online-трансляции. В числе ключевых участников Форума — организаторы здравоохранения, ведущие специалисты-онкологи, врачи смежных специальностей, ученые-фундаменталисты, представители пациентских и общественных организаций.

Программа мероприятия отличалась разнообразием. На протяжении трех дней — с 12 по 14 мая 2022 года в девяти залах Казанской государственной медицинской академии было проведено 28 секций, заслушано больше 350 докладов, из них 73 в режиме online, 62 представлено ГАУЗ РКОД МЗ РТ, кроме того в рамках Форума состоялись конкурс молодых ученых, первое место присуждено молодому ассистенту кафедры онкологии, радиологии и паллиативной медицины КГМА кмн Гатауллину Б.И., награждение выдающихся деятелей онкослужбы республики и ПФО, оживленные дискуссии, круглые столы, мастер-классы «Живая хирургия», выставочная экспозиция лекарственных средств и медицинского оборудования. В фокус обсуждения специалистов попали также вопросы диагностики и лечения различных видов онкологических заболеваний, новейшие подходы в технологиях и методиках, реабилитации онкопациентов и оказании паллиативной помощи. Особое внимание заслуживает участие крупнейших пациентских и общественных организаций в работе Форума. Специалисты отмечали, что роль их работы в организации онкопомощи населению становится все более значимой и масштабной. География участников впечатляет — Азербайджан, Беларусь, Молдова, Украина, Австрия, Казахстан, Армения, Узбекистан, Гамбия, Албания, Таджикистан.

В рамках мероприятия состоялись Казанский онкологический дискуссионный клуб по опухолям головы и шеи, Сессия Опухоли мягких тканей и костей с участием Восточно-Европейской группы по изучению сарком (EESG), Казанский маммологический форум, Детская онкология и Симпозиум по колоректальному раку, посвященный 50-летию абдоминального отделения Республиканского клинического онкологического диспансера, впервые были сессии «РАТРО», Клиническая фармакология. Особый интерес участников Форума вызвали секции, посвященные приоритетам развития онкослужбы Российской Федерации, «Реабилитация онкологических больных», «Трудный пациент», «Живая хирургия».

Мастер-классы «Живая хирургия» с трансляциями из операционных прошли на базе Республиканского клинического онкологического диспансера Минздрава Республики Татарстан им. проф. М.З. Сигала. Вниманию хирургов-онкологов были представлены видеоторакоскопическая лобэктомия, эвисцерация органов малого таза с одномоментной реконструкцией, эндоскопическое стентирование пищевода и другое. Всего в рамках секции состоялось 6 показательных операций.

Об итогах реализации федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» и планах на развитие онкослужбы рассказал Андрей Каприн, генеральный директор НМИЦ радиологии Минздрава России. Кроме этого, в рамках официального посещения Республики 12 мая 2022 года на базе КГМА прошла уже ставшая традицией встреча Андрея Дмитриевича с ординаторами, аспирантами и молодыми учеными КГМА, КГМУ, КФУ. В течении часа Андрей Дмитриевич отвечал на самые разнообразные вопросы: о выборе специализации, трудностях обучения, возможностях стажировок и проч.

13 мая состоялась встреча с Президентом Республики Татарстан Рустамом Миннихановым, где, помимо обсуждения деловых вопросов, состоялось награждение А.Д. Капрена и директора НМИЦ терапии и профилактической медицины О.М. Драпкиной государственными наградами Республики Татарстан — медалями «100 лет образования ТАССР».

**Главный редактор,
член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор**

Хасанов Р.Ш.

**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

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 прсылаются в редакцию в электронном виде по адресу ответственного секретаря: klg5@mail.ru, Карпенко Л.Г., +7 987 290 23 36.

В печатном виде — по адресу: 4200126, г. Казань, ул. Бутлерова, 36, а/я 27.

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 подтверждается, 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).

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.

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 специальному, 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 Хельсинской 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 пр спективные, 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 Хельсинской 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_Аnestезия 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 представляются отдельными файлами в программе Excel. В этом случае им присваивается отдельное имя: «Иванов_график_1».

4.7. Все сопроводительные электронные документы именуются 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, mtДНК, 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 осмыслиенный 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, www.kod-udk.narod.ru, www.gyurnal.ru>udk/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, faxa, 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 (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 (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу 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 Хельсинской декларации.

В разделе подробно описываются положенный в основу статьи материал (диагноз, пол, возраст пациентов и т.д.), применяющиеся методы постановки эксперимента (использованное оборудование, препараты, технологии и т.д.). Обязательно необходимо сообщить о применяющихся 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./подред. И.И. Иванова. – Город: Издательство. – Год. – С. 1–5.

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: автореф. 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>](http://www.unesco.org) 27.10.2009 (дата последнего посещения)).

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствие 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 (автоматическая 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 абtracta на английском языке), необходимо произвести транслитерацию фамилий и инициалов всех авторов и названия статьи в стандарте BSI с сохранением стилевого 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. Vazhnejshe 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 6x9 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 представляются 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 высыпаются один тщательно вычищенный 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://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 редакколлегии или поступлении статьи от члена редакционной коллегии главный редактор направляет статью для рецензирования внешним рецензентам (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 присланые 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 представляется копия рецензии без подписи и указания фамилии, должности, места работы рецен-

зента. 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 редакколлегии — 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 редакколлегии; 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:
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, а/я 27.
КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
Ответственному секретарю журнала «Поволжский онкологический вестник»
Карпенко Луизе Гайнутдиновне
e-mail: klg5@mail.ru,
Тел. +7-987-290-23-36

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).