

ISSN 2078-1466

# ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

[www.oncovestnik.ru](http://www.oncovestnik.ru) / [www.oncort.ru](http://www.oncort.ru) **Том 10, №4. 2019**

# ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

DOI: 10.32000/2078-1466-2019-4

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору в сфере связи,  
информационных технологий и массовых коммуникаций,  
свидетельство о регистрации  
ПИ № ФС77-37960 от 6 ноября 2009 г.

Journal is registered by the Federal Service  
for Supervision in the Sphere of Telecom,  
Information Technologies and Mass  
Communications, registration certificate  
PI № FS77-37960, November 6, 2009

Решением Президиума ВАК журнал «Поволжский онкологический вестник» 29.12.15 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 (Письмо Минобрнауки России №13-6518 от 01.12.2015).  
Порядковый номер журнала в Перечне — 1577.

Decision of the Presidium of HAC journal «Oncology Bulletin of the Volga Region» 29.12.15 included in the new edition of the List of Russian reviewed scientific journals, which should be published basic scientific results of dissertations for academic degrees of Doctor and Candidate of Sciences (Letter of the Ministry of Education of Russia №13-6518 from 01.12.2015).

The serial number of journal in the List — 1577.

## УЧРЕДИТЕЛИ

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан»  
e-mail: rkod.mzrt@tatar.ru, www.oncort.ru

Некоммерческая организация «Ассоциация онкологических учреждений Приволжского округа»  
e-mail: oncopfo@mail.ru

## АДРЕС УЧРЕДИТЕЛЕЙ

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

## АДРЕС РЕДАКЦИИ

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

## ИЗДАТЕЛЬ:

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

## АДРЕС ИЗДАТЕЛЯ

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

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: 02.12.2019  
Дата выхода: 05.12.2019  
Тираж: 2 000 экз.



Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation  
Passed for printing: 2 December 2019  
Date of issue: 5 December 2019  
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, директор Приволжского филиала ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, главный внештатный специалист-онколог МЗ РФ в ПФО, Rustem.Hasanov@tatar.ru (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ларюков Андрей Викторович** — кандидат медицинских наук, заведующий отделом лучевой диагностики ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», ассистент кафедры ультразвуковой диагностики КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ (Казань, 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** — кандидат медицинских наук, врач-онколог отдела разработки и внедрения новых методов диагностики и лечения ЗНО ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Чичеватов Дмитрий Андреевич** — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии, онкологии и эндоскопии ПИУВ — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», (Пенза, Россия)

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

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

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

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

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

**Базюк Валерий Григорьевич** (Ульяновск)

**Вертянкин Сергей Викторович** (Саратов)

**Железин Олег Валерьевич** (Нижний Новгород)

**Измайлов Адель Альбертович** (Уфа)

**Климушкин Алексей Викторович** (Оренбург)

**Кузьмин Алексей Александрович** (Киров)

**Мезенцев Максим Юрьевич** (Пермь)

**Морозов Михаил Юрьевич** (Саранск)

**Мыцков Александр Витальевич** (Чебоксары)

**Орлов Андрей Евгеньевич** (Самара)

**Ренц Николай Альфредович** (Тольятти)

**Савельев Валерий Петрович** (Пенза)

**Свирин Никита Александрович** (Ижевск)

**Яковлева Елена Николаевна** (Йошкар-Ола)

## EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Andrey V. Laryukov** — PhD (Medicine), Head of the Department of Radiation Diagnostics of Tatarstan Cancer Center, Assistant of the Department of ultrasonic diagnostics of the Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia (Kazan, Russia)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Dmitriy A. Chichevatov** — D. Sc. (Medicine), Professor of the Department of surgery, oncology and endoscopy of Penza Institute of advanced medical training — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Deputy chief physician for medical Department of Regional Cancer Center (Penza, Russia)

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

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

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

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

**Ilgiz R. Hidiyatov** (Kazan) — the Chairman  
**Valeriy G. Bazyuk** (Ulyanovsk)  
**Sergey V. Vertyankin** (Saratov)  
**Oleg V. Zhelezin** (Nizhny Novgorod)  
**Adel A. Izmailov** (Ufa)  
**Aleksey V. Klimushkin** (Orenburg)  
**Aleksey A. Kuzmin** (Kirov)  
**Maksim Yu. Mezentshev** (Perm)

**Mikhail Yu. Morozov** (Saransk)  
**Aleksandr V. Mytsikov** (Cheboksary)  
**Andrey E. Orlov** (Samara)  
**Nikolay A. Rents** (Tolyatti)  
**Valeriy P. Savelyev** (Penza)  
**Nikita A. Svirin** (Izhevsk)  
**Elena N. Yakovleva** (Yoshkar-Ola)

## Содержание

|                                                                                                                                                                                                                                           |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Прерванная песня Владимира Муравьева .....                                                                                                                                                                                                | 7  |
| <b>Клинические исследования и опыт в онкологии</b>                                                                                                                                                                                        |    |
| Л.П. Котельникова, Г.Г. Фрейнд, А.Н. Федачук<br>Эффективность морфологических критериев<br>в определении злокачественности феохромоцитом .....                                                                                            | 12 |
| В.В. Мочальникова, А.Г. Перевожиков, О.А. Малихова<br>Прогностические факторы оценки риска<br>лимфогенного метастазирования раннего<br>рака желудка .....                                                                                 | 20 |
| А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте, Ф.А. Романчишен,<br>Е.А. Тымкив<br>Динамика в профилактике осложнений и результатах<br>лечения больных тиреоидной патологией<br>в Санкт-Петербургском центре эндокринной<br>хирургии и онкологии .....   | 29 |
| О.А. Малихова, Л.В. Черкес, Р.С. Савосин<br>Значимость эндоскопической ультразвуковой<br>трансбронхиальной пункции в диагностике<br>рака легкого .....                                                                                    | 34 |
| А.И. Иванов, М.В. Бурмистров, В.А. Попов, А.А. Емельянова,<br>С.И. Бебезов<br>Анализ продолжительности жизни после<br>стентирования у больных со злокачественной<br>патологией пищевода и пищеводно-желудочного<br>перехода .....         | 39 |
| <b>Обзор литературы</b>                                                                                                                                                                                                                   |    |
| О.А. Малихова, И.А. Карасев, Т.С. Давыдкина, В.В. Верещак,<br>А.Г. Малихов, А.О. Туманян<br>Кишечный микробиом и колоректальный рак.<br>Обзор литературы .....                                                                            | 45 |
| <b>Клинический случай</b>                                                                                                                                                                                                                 |    |
| А.И. Иванов, С.В. Зинченко, А.П. Максимов<br>Опыт применения фотодинамической терапии<br>у пациента с первично-множественным<br>синхронным билатеральным центральным<br>плоскоклеточным раком легкого .....                               | 52 |
| М.А. Бусыгин, Р.Г. Хамидуллин, В.А. Чернышев, А.Н. Рудык,<br>Ф.М. Мазитова<br>Метастаз аденокарциномы сигмовидной кишки<br>в гортань .....                                                                                                | 56 |
| <b>Персоналии</b>                                                                                                                                                                                                                         |    |
| 100 лет проф. Сигалу М.З. — основоположнику<br>казанской школы онкологов .....                                                                                                                                                            | 60 |
| <b>Инновационные технологии в онкологии</b>                                                                                                                                                                                               |    |
| И.В. Мыслевцев, А.Н. Андрианов, А.Ю. Заров,<br>В.В. Воробьева, М.Ю. Шокурова, Д.С. Бурмистров,<br>Я.Л. Красная, Г.Т. Мнацаканян, А.С. Фукалов<br>Имплантируемая порт-система как оптимальный<br>выбор длительного венозного доступа ..... | 62 |

## Content

|                                                                                                                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Interrupted song of Vladimir Muravyev .....                                                                                                                                                                                                | 7  |
| <b>Clinical research and experience in oncology</b>                                                                                                                                                                                        |    |
| L.P. Kotelnikova, G.G. Freynd, A.N. Fedachuk<br>The value of morphological parameters to predict<br>the malignancy of pheochromocytomas .....                                                                                              | 12 |
| V.V. Mochalnikova, A.G. Perevoshchikov, O.A. Malikhova<br>Prognostic factors of evaluation of the risk<br>of lymphogenic metastatic spreading of early<br>gastric cancer .....                                                             | 20 |
| A.F. Romanchishen, K.V. Vabalayte, F.A. Romanchishen,<br>E.A. Tymkiv<br>Dynamics in prophylaxis of postoperative complications<br>and treatment of thyroid patients in St. Petersburg<br>Center of Endocrine Surgery and Oncology .....    | 29 |
| O.A. Malikhova, L.V. Cherkess, R.S. Savosin<br>Significance of the endoscopic ultrasonic<br>transbronchial puncture in the diagnosis<br>of lung cancer .....                                                                               | 34 |
| A.I. Ivanov, M.V. Burmistrov, V.A. Popov, A.A. Emelyanova,<br>S.I. Bebezov<br>Analysis of life expectancy after stenting in patients<br>with malignant pathology of the esophagus<br>and esophageal-gastric junction .....                 | 39 |
| <b>Literature review</b>                                                                                                                                                                                                                   |    |
| O.A. Malikhova, I.A. Karasev, T.S. Davydkina, V.V. Vereshchak,<br>A.G. Malikhov, A.O. Tumanyan<br>Intestinal microbiome and colorectal cancer.<br>Literature review .....                                                                  | 45 |
| <b>Clinical case</b>                                                                                                                                                                                                                       |    |
| A.I. Ivanov, S.V. Zinchenko, A.P. Maksimov<br>First experience of photodynamic therapy for treatment<br>of patient with multiple primary bilateral central<br>squamous cell cancer .....                                                   | 52 |
| M.A. Busygin, R.G. Khamidullin, V.A. Chernyshev, A.N. Rudyk,<br>F.M. Mazitova<br>Laryngeal metastasis from sigmoid<br>colon cancer .....                                                                                                   | 56 |
| <b>Personalities</b>                                                                                                                                                                                                                       |    |
| 100 years of prof. Sigal M.Z. — to the founder<br>of the Kazan school of oncologists .....                                                                                                                                                 | 60 |
| <b>Innovative technologies in oncology</b>                                                                                                                                                                                                 |    |
| I.V. Myslevtsev, A.N. Andrianov, A.Yu. Zarov, V.V. Vorobyova,<br>M.Yu. Shokurova, D.S. Burmistrov, Ya.L. Krasnaya,<br>G.T. Mnatsakanyan, A.S. Fukalov<br>Implantable port-system as an optimal choice<br>for long-term venous access ..... | 62 |

## ПРЕРВАННАЯ ПЕСНЯ ВЛАДИМИРА МУРАВЬЕВА

### INTERRUPTED SONG OF VLADIMIR MURAVYEV

Организатор службы эндоскопии в Татарстане, заслуженный врач Российской Федерации и видный ученый. Он же — многократный лауреат Грушинского фестиваля, в чьем исполнении страна впервые услышала «Солнышко лесное». Быть первым – таковым было жизненное кредо Владимира Муравьева. Но как он все успевал? Играючи!

«Человек, талантливый во всем» — несколько избитый штамп, но он как нельзя лучше подходит для описания многогранности талантов Владимира Муравьева. Все люди, которые работали с ним или просто были его знакомыми, описывают этого человека одинаково: харизматичный, открытый, искренне пытающийся помочь каждому. Душа компании, «свой» для людей любых убеждений и интересов. Символично, что и для этой статьи своими воспоминаниями о Владимире Муравьеве поделились люди самых разных профессий. И объединяет их одна фигура – герой нашей публикации, профессор, доктор медицинских наук, которого иначе как «Володя» они не называют. И постоянно оговариваются, упоминая его в настоящем времени. То, что он ушел из жизни три месяца назад, никак не может уложиться в голове. И их можно понять.

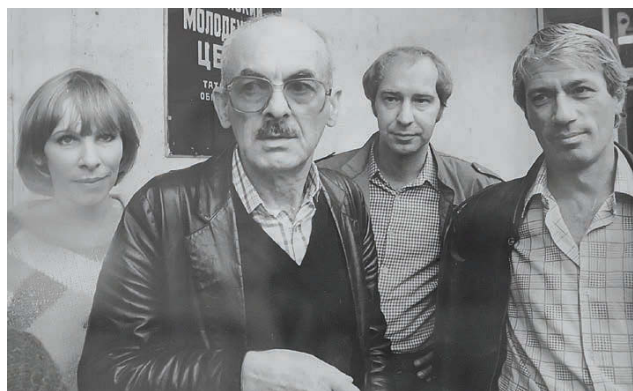
Ростислав Туишев, заслуженный врач РФ и РТ, хирург, организатор здравоохранения:

— С Володей мы познакомились в 1968 году. Он — студент лечебного факультета Казанского медицинского института, а я — студент лечебного факультета Башкирского медицинского института. Наша первая встреча состоялась на спортивной площадке. Володя был отличным спортсменом: шикарно играл в настольный теннис, футбол, баскетбол. Когда мы стали общаться ближе, нашли еще одну точку соприкосновения — самодеятельность, авторская песня. 60-е годы дали определение целому поколению лю-



дей — шестидесятники. Первые ростки свободы, свободы мыслей, свободы дерзких высказываний опьяняли своей перспективой. Развивалось бардовское движение: Окуджава, Визбор, Галич, Дольский. Целая плеяда поэтов собирала полные залы слушателей – Вознесенский, Евтушенко, Рождественский, Бродский. Битлы, зарубежная эстрада. Нашему поколению не было скучно. В 1968 году от имени комитета ВЛКСМ мы пригласили бардовское трио из КГМИ: Валерия Пастухова, Ильдуса Гирфанова и Владимира Муравьева. Лидером группы был Валера Пастухов, студент санитарного факультета, который неплохо пел и являлся автором многих песен. Ильдус лучше всех играл на гитаре, обладал неплохим голосом. А Володя только учился играть и петь, но уже тогда выделялся особой способностью — быть душой компании. На третьем курсе я переехал в Казань и полностью посвятил себя хирургии.





В это время популярность Владимира Муравьева росла с каждым годом, он стал известным и любимым исполнителем авторской песни в масштабах огромной страны — Советского Союза.

По окончании института мы начали работу хирургами в соседних клиниках. Он — в республиканском онкологическом диспансере, а я — в находящейся неподалеку 15-й больнице (скорой медицинской помощи — прим. ред.). Эти две клиники, находясь рядом, успешно сотрудничали, помогая друг другу. В 70-е годы появились первые эндоскопы, и Володя уже начинал применять их в диагностике. У него были музыкальные пальцы, что важно и для медицины. Хотя имеющиеся тогда изделия мало напоминали музыкальный инструмент — фактически это были железные трубки. Например, бронхоскоп Фриделя, который с трудом вводили в трахею. Это, конечно, было мучительное исследование. Больной синел, кашлял в эту самую трубу, а врачи туда смотрели. Я тоже овладел этой методикой, но для меня это было скорее дополнительным навыком. А Муравьев начал активно развивать это направление в диспансере при поддержке профессора Михаила Семеновича Сигала (основатель казанской онкологической школы — прим. ред.). В это время появились первые гибкие эндоскопы, и Владимир Юрьевич очень быстро освоил эндоскопическую технику. У него всегда были самые новые японские эндоскопы, которые существенно выигрывали по сравнению с советскими, имеющимися в распоряжении нашей клиники. Володя был просто гениальным эндоскопистом, выполнял процедуры фантастически быстро, безболезненно для пациента — насколько это было возможно в те времена. Конечно, столько лет практики позволили ему наработать бесцен-



ный опыт, которого ни у кого нет. Он успешно защитил докторскую и при желании мог бы стать еще более именитым ученым. Но у него было множество других приоритетов и среди них Республиканский онкологический диспансер. Он пришел сюда в 1972 году и остался здесь на всю жизнь. Это постоянство, честность в работе и к окружающим всегда его выделяли.

Конечно, нужно рассказать и о другой стороне жизни Володи, связанной с бардовским движением. Многие знают его как лучшего исполнителя авторской песни. Сколько раз он был на Грушинском фестивале — всякий раз возвращался лауреатом. У него был особый талант делать правильные акценты в песнях. Он не просто исполнял чужие творения, а преподносил их, принося свое видение. Своим удивительным голосом, интонациями он превращал замысел автора в нечто совершенно иное. Володя участвовал во многих бардовских концертах в окружении разных авторов и исполнителей. Одни шикарно играли на гитаре, другие замечательно пели, а Володя все равно был лучше всех! Не потому что он лучше играл или пел. А потому что понимал, ЧТО он поет и как это нужно сделать.



Как певец Володя не был уникальным вокалистом. Как гитарист не дотягивал до уровня классических профессионалов. Но он был удивительно чувственным человеком, способным передать эти эмоции своим слушателям, собеседникам и друзьям. У него просто не было недоброжелателей. И я никогда не слышал, чтобы он кого-то критиковал. Хотя в нашем кругу было принято поругивать власть, — сначала Брежнева, затем Горбачева, Ельцина. У Володи были совсем другие приоритеты, он рассказывал о встречах с талантливыми людьми, такими как Булат Окуджава, Юлий Ким, Юрий Визбор, Валерий Боков, коллеги по медицине. Он искренне ценил своих друзей по творчеству и профессии, и эта любовь была взаимной.

У Дмитрия Лихачева есть очень точное определение интеллигента — это человек, который занимает мало места. Таким был и Володя. Ему не нужны были шикарные машины, огромные квартиры, он не стремился к материальным благам. Всегда довольствовался тем, что есть. К сожалению, также он относился и к своему здоровью. Он много курил, любил посиделки с друзьями. Щедро делился со всеми и не берег себя.

На его панихиду пришло огромное число самых разных людей. Пожалуй, я никогда не видел такого количества народу. Это были интеллигентные люди, терпеливо стоявшие в полутрагической очереди, даже тогда, когда стало понятно, что они не успеют проститься с Володиным в отведенное для этого время. Они просто поехали на кладбище и простились там.

Без преувеличения Владимир Муравьев — это достояние нашей республики. И конечно, он



заслуживает того, чтобы память о нем была увековечена. Его именем можно было бы назвать эндоскопический центр республики, организовать фестиваль его имени. Он был первым, как Гагарин — один виток и на всю жизнь. Сегодня в республике работают сотни эндоскопистов, есть замечательные врачи, в том числе его ученики. Но Володя был и остается первым.

Николай Морозов, художественный руководитель продюсерского центра «ИМАН фильм», член Союза кинематографистов Российской Федерации:

— С Володиным Муравьевым мы познакомились при подготовке передачи для ГТРК. Будучи ассистентом оператора в казанской студии телевидения, я вместе с молодыми коллегами задумал сделать программу «Теремок» — про бардов, сплавы, путешествия. Первым нашим героем стал известный бард Валерий Боков. А одна из знакомых предложила позвать еще и Володю. Помню, для антуража костер развели прямо в съемочном павильоне!

С тех пор у нас дружба. За несколько месяцев до своей смерти, Володя сказал мне: «Коля, готовься. Мы скоро должны будем отметить 50-летие нашего знакомства». Я забыл, а он помнил! Вообще удивительная память — то, что всегда отличало Муравьева. Его супруга рассказывала мне, что несколько лет назад, после одной из операций он прямо в реанимации решил проверить свою память. Для этого провел ревизию номеров телефонов — он всегда держал в уме все важные номера.

У него было уникальное качество для всех быть своим. И перед ним все открывались толь-

ко с положительной стороны. Не зря фильм, который мы про него снимали, назывался «Харизма Владимира Муравьева». Он располагал к себе всех и вся, шел ко всем с открытой душой. Потому и люди к нему тянулись.

Интересный нюанс: сейчас на территории онкологического диспансера строгие правила парковки, определены новые места для стоянки машин сотрудников. В частности, запретили оставлять авто у главного корпуса. Для всех, кроме Володи. Его машина всегда стояла у центрального входа — все-таки в последнее время он ходил уже с тростью. Иногда я пользовался этим, ненадолго оставляя свое авто рядом. Когда ко мне кто-то подходил из охраны, я просто говорил, что приехал к Муравьеву, и больше вопросов не возникало!

На одном из его юбилеев я, произнося тост, сказал: «Хочу выпить за тебя как за пароль». Что я хотел этим сказать? Когда нужно было организовать съемку, какое-то мероприятие, достаточно был сказать, что в нем принимает участие Муравьев. И все сразу шли навстречу — «зеленая улица». Ему отказать было просто невозможно. Также было и с его стороны. Обычно, когда ты приходишь к специалисту, он оказывает тебе помощь в рамках своего профиля. А с Володей все было по-другому: если что-то выходило за рамки его специальности, он сам отводил к нужному врачу. А затем контролировал, как все прошло.

Дмитрий Бикчентаев, автор-исполнитель:

— Когда мы познакомились, он уже был кумиром молодежи. Я очень благодарен ему за абонементы. Концерты, встречи, которые он организовывал, на тот момент несли и просветительскую функцию. Через них мы знакомились с новой поэзией, настоящим русским словом, песней, которая не была медийной. Надо отдать должное Муравьеву — именно он дал возможность распространиться авторской песне на территории Республики Татарстан. Этот жанр всегда сеет разумное, доброе, вечное. Муравьев не был автором — только исполнителем. При этом он был очень харизматичным. Есть человек, несколько сотен зрителей в зале, которые с первых строк песни начинают доверять тому, кто находится на сцене. А на сцене находился Владимир Юрьевич Муравьев. Я видел его в основном в этой ипостаси. Чуть позже, когда я предпринял попытки

участия в каких-то конкурсах, Володя оценил это. Помню, как пришел на его 40-летие. Когда я подходил к концертному залу Молодежного центра, у входа курил Володя. Он подошел ко мне, поздоровался и сказал: «Старик, как я рад, что ты пришел». Все свои юбилейные концерты Володя превращал в праздник. И к его 50-летию я уже был в числе приглашенных друзей.

К Володе всегда было легко попасть на прием. Хотя все считали, что это ужасно трудно. Когда у моих друзей или родственников случались казусы с организмом я всегда обращался к Володе. И он с огромным удовольствием откликался. Более того, он привлекал остальных специалистов. Когда я приводил очередного друга или родственника, он говорил: «Когда же ты ко мне придешь?». Я отвечал: «Тьфу-тьфу-тьфу!». И вдруг — неполадки с организмом. Я пришел к нему и говорю: «Володя, я, кажется, по твоей части». Он воскликнул: «Ну наконец-то!». И тут же мной занялся. Мне сделали УЗИ, осмотрели разные доктора, сделали все нужные анализы. Оказалось, что это камни, которые сдвинулись. На следующий день я уже лежал в больнице, и меня готовили к операции. И с какой же радостью он всем этим занимался!

Или например, ситуация, которая произошла с одним из моих очень близких родственников. Я позвонил ему и сказал, что мне нужна консультация, и это опухоль. Он сказал мне, что я должен быть у его кабинета без 4 минут девять.

— Почему столь точное время?

— Потому что ровно в это время в моем кабинете будет вся ведущая профессора клиники. У нас будет пятиминутный перекур. Ты придешь и задашь вопрос всем сразу.

Вышло именно так. Там были ведущие врачи, и проблема решилась моментально. Володя просто передал пакет с анализами и документами коллеге и сказал: «Доложишь сегодня вечером». Ему просто ни в чем нельзя было отказать. Потому что он и сам всегда находился в атмосфере глубочайшего доверия со стороны всех своих друзей. Это был просто фантастический человек, которого знала вся медицина Казани.

В центре Казани находится пустующее здание 19 века постройки. Если приложить усилия, здесь может появиться первый в мире музей авторской песни имени Владимира Муравьева. Я мно-



го езжу по миру. И везде считают Казань третьим городом после Москвы и Питера, где так развита авторская песня. Здесь был самый большой в России, да и, пожалуй, в мире, пожалуй, клуб «Апрель». В него входили сотни людей, которые несли флаг авторской песни. Такой музей очень нужен городу. Он будет нести такое же воспитательную миссию, как и концерты, которые организовывал Владимир Юрьевич Муравьев.

Михаил Сигал, заведующий кафедрой онкологии Казанского ГИДУВа, основатель казанской школы онкологии:

— Как о врачах могу сказать о Владимире Муравьеве, что это молодой специалист, который в течение очень короткого времени стал одной из значимых фигур в деле организации противораковой борьбы в Казани и республике. Он возглавил эндоскопический центр. Благодаря деятельности небольшого коллектива, который работает под его руководством, сейчас намети-



лись значительные успехи в деле своевременного распознавания злокачественных опухолей, в частности, одной из наиболее важных локализаций, к которой относится рак желудка. Благодаря деятельности Владимира Юрьевича и его помощников, впервые в республике мы начали оперировать начальные формы рака. Я считаю, это очень большим достижением эндоскопического центра. Это мыслящий врач, творческий человек, который сейчас успешно работает в научном плане. Можно сказать, что дело идет к завершению интересного исследования, посвященного новой методике эндоскопии, которая используется в этом отделении. Во Владимире Юрьевиче все сочетается великолепно: он талантливый врач, очень способный человек и вероятно — поскольку он так долго поет и его так долго слушают — и там он очень полезен.

Статья опубликована в журнале «AMTEC KAZAN Info»,  
Август 2019, №2 (2), С. 36-39



© Л.П. Котельникова, Г.Г. Фрейнд, А.Н. Федачук, 2019

УДК 616.452-006.488-089-037

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТИ ФЕОХРОМОЦИТОМ

Л.П. Котельникова<sup>1</sup>, Г.Г. Фрейнд<sup>1</sup>, А.Н. Федачук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ, г. Пермь

<sup>2</sup>ГБУЗ ПК «Ордена «Знак Почета» Пермская краевая клиническая больница», г. Пермь

## THE VALUE OF MORPHOLOGICAL PARAMETERS TO PREDICT THE MALIGNANCY OF PHEOCHROMOCYTOMAS

L.P. Kotelnikova<sup>1</sup>, G.G. Freynd<sup>1</sup>, A.N. Fedachuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup>E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm

<sup>2</sup>Order of Honor Perm Regional Clinical Hospital, Perm

**Котельникова Людмила Павловна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургии с курсом сердечно-сосудистой хирургии и инвазивной кардиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» МЗ РФ

614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26, тел. +7-902-835-69-65, e-mail: splaksin@mail.ru

**Kotelnikova L.P.** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of the surgical department with the course of cardio-vascular surgery and invasive cardiology.

26 Petropavlovskaya Str., Perm, Russian Federation, 614000, tel. +7-902-835-69-65, e-mail: splaksin@mail.ru

### Реферат

**Цель исследования** — определить чувствительность шкалы PASS для оценки потенциала злокачественности феохромоцитом.

Оперировано 46 пациентов с опухолями хромаффинной ткани. Проанализированы результаты морфологического исследования 44 феохромоцитом с оценкой потенциала их злокачественности по шкале Adrenal gland Scaled Score (PASS). В 31 препарате (70,45%) сумма баллов колебалась от 0 до трех (доброкачественные опухоли), в 13 (29,55%) — от четырех до десяти (потенциально злокачественные опухоли). Отдаленные результаты адrenaлэктомии сопоставили с морфологическими заключениями. По результатам нашего исследования, морфологическая оценка по шкале PASS имеет высокую чувствительность (96,8%) при сумме баллов от 0 до трех. При более высоких баллах ее чувствительность снижается в шесть раз и достигает лишь 15,4%. В половине этих препаратов обнаружен выраженный полиморфизм опухолевых клеток, инвазия опухолевых клеток в сосуды и капсулу, их диффузный рост и крупные гнезда. Пятилетняя выживаемость в среднем составила 87,1%. После адrenaлэктомии по поводу феохромоцитомы с индексом по шкале PASS от 0 до 3 — 96,2%, при наличии опухоли с индексом от 4 до 10 — 80%. Пятилетняя выживаемость достоверно не зависела от суммы баллов по шкале PASS.

**Ключевые слова:** феохромоцитома, адrenaлэктомия, морфология, критерии злокачественности, отдаленные результаты.

### Abstract

**The aim of this study** was to estimate the sensitivity of the Pheochromocytoma Adrenal Gland Scored Scale (PASS) to predict the malignancy potential of pheochromocytomas.

We operated 46 patients with chromaffin tissue tumors. The results of 44 morphological examination of pheochromocytomas using PASS were analyzed.

In 31 cases (70.45%) the score ranged from 0 to three (benign tumors), in 13 (29.55%) — from four to ten (potentially malignant tumors). The long-term results of adrenalectomy were compared with the data of morphological study. According to the results of our study, the morphological score of the PASS scale has a high sensitivity (96.8%) with a total score from 0 to three. At higher scores, the sensitivity is reduced by six times and reaches only 15.4%. In half of these samples polymorphism of tumor cells, invasion of tumor cells into vessels and capsules, their diffuse growth and large nests were found. Our study supports that the sensitivity of the PASS scale for predicting chromaffin tumor metastasis in the long-term postoperative period with the number of scores from 0 to three is 96.8%, from four to ten — 15.4%.

Five-year average survival rate was 87.1%: after adrenalectomy for pheochromocytomas with the scores on the PASS scale from 0 to 3 — 96.2% and from 4 to 10 — 80%. Five-year survival rate does not significantly depend on the sum of scores on the PASS scale.

**Key words:** pheochromocytoma, adrenalectomy, morphology, malignancy criteria, long-term results.

### Введение

Количество феохромоцитом с высоким потенциалом злокачественности надпочечников колеблется от 0,5 до 40%, в среднем составляя 10%, а среди параганглиом достигает 50%, что связано с применением различных критериев оценки их морфологической структуры [1-4]. Достоверным признаком злокачественного характера феохромоцитомы служит наличие метастазов в тех анатомических областях, в которых в норме не выявляется хромоаффинная ткань, что также указывает на позднюю стадию заболевания.

Для морфологической оценки злокачественного потенциала феохромоцитом используют две шкалы: PASS (Adrenal gland Scaled Score) и GAPP (Grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma). Первая была предложена в 2002 году L. Thompson и характеризует потенциал злокачественности феохромоцитом, вторая — N. Kimura и соавт (2014), позволяет оценить все опухоли хромоаффинной ткани (ОХТ) [4, 5]. Три балла по шкале PASS и менее соответствует доброкачественной феохромоцитоме, 4 и более — потенциально злокачественной [4]. Ромашенко П.Н. и соавт (2007 г.) охарактеризовали феохромоцитомы при сумме баллов от 4 до 8 как пограничные с биологическим потенциалом малигнизации и более 8 баллов — с высоким потенциалом злокачественности [6, 7]. Определение потенциала злокачественности ОХТ по предложенным шкалам позволяет определить риск диссеминации, прогнозировать отдаленные результаты. На основании мета-анализа, проведенного в 2019 году, установлено, что низкие баллы по шкале PASS достоверно соответствуют доброкачественным опухолям, а высокие (более 4) — дают недостаточно информации о возможности метастазирования в отдаленном периоде [3]. Для повышения достоверности морфологической оценки ОХТ используют иммуногистохимические исследования, которые позволяют более точно определить злокачественный потенциал опухоли [1-4, 7, 8].

**Цель исследования** — определить чувствительность шкалы PASS для оценки потенциала злокачественности феохромоцитом.

### Материал и методы

В период с 2011 года по июнь 2019 года в Пермской краевой клинической больнице (ПМКБ) оперировано 22 пациента по поводу ОХТ. В связи с редкостью патологии в исследование включены также 24 пациента с ОХТ, которые находились на лечении в ПМКБ с 2000 по 2010 гг. Ретроспективно были изучены особенности клиники, лабораторной и топической диагностики ОХТ. После предоперационной подготовки все больные были оперированы: 31 пациенту была выполнена «открытая» адреналэктомия, 15 — лапароскопическая. После хирургического вмешательства на базе патоморфологического отделения ГУЗ ПМКБ проведены морфологические исследования удаленных феохромоцитом. Микропрепараты изготавливали по общепринятой методике, срезы окрашивали гематоксилином и эозином. При определении степени злокачественности учитывали клинко-морфологические критерии шкалы PASS. Препараты оценивали по 12 критериям:

1. Крупные гнезда или диффузный рост клеток — 2 балла;
2. Центральные или обширные очаги некроза — 2 балла;
3. Высокая клеточность — 2 балла;
4. Мономорфизм клеток — 2 балла;
5. Веретенообразные клетки — 2 балла;
6. Фигуры митоза (>3 на 10 полей зрения) — 2 балла;
7. Атипические фигуры митоза — 2 балла;
8. Прорастание в жировую ткань — 2 балла;
9. Инвазия сосудов — 1 балл;
10. Инвазия капсулы — 1 балл;
11. Выраженный клеточный полиморфизм — 1 балл;
12. Ядерная гиперхромия — 1 балл.

Максимальное количество баллов по шкале PASS составляет 20.

При сумме баллов от 0 до 3 считали, что опухоль обладала низким потенциалом злокачественности; 4 и более баллов — высоким.

Проведено морфологическое исследование 46 удаленных ОХТ, из них 44 — феохромоцитомы,

две — парагангиомы. Восемь препаратов были ретроспективно пересмотрены с учетом шкалы PASS, т.к. пациенты были оперированы в период с 2000 по 2007 гг. Три препарата пересмотреть не удалось по техническим причинам, использованы ранее полученные заключения о доброкачественном характере феохромоцитомы.

Изучены отдаленные результаты хирургического лечения феохромоцитом, учитывая продолжительность жизни пациентов в зависимости от количества баллов по шкале PASS. На основании полученных данных определили чувствительность шкалы PASS в оценке потенциала злокачественности феохромоцитом.

Проведение исследования одобрено комитетом по этике Пермского государственного медицинского университета им. акад. Е.А. Вагнера и соответствует Хельсинкской декларации 1975 г.

Анализ полученных результатов проводили с помощью стандартных прикладных компьютерных программ Statistica for Windows 6.0. Взаимосвязь между отдельными парами признаков и степень ее выраженности устанавливали с помо-

щью однофакторного корреляционного анализа, вычисляли коэффициент корреляции (r) Спирмена, а также уровень его значимости. Пороговый уровень статистической значимости (p) принят 0,05.

### Результаты

При морфологическом исследовании 44 ОХТ количество баллов по шкале PASS колебалось от 0 до 10: в 31 препарате (70,45%) — от 0 до трех, в 13 (29,55%) — от четырех до десяти (табл. 1).

В 13 препаратах (PASS от 4 до 10 баллов) были обнаружены все морфологические признаки злокачественности с разной частотой встречаемости. Более чем в половине случаев был обнаружен выраженный полиморфизм опухолевых клеток (53,8%) (рис. 1, 2, 6).

Чуть реже встречалась инвазия опухолевых клеток в сосуды и капсулу, их диффузный рост и крупные гнезда (46,2%) (рис. 3-5).

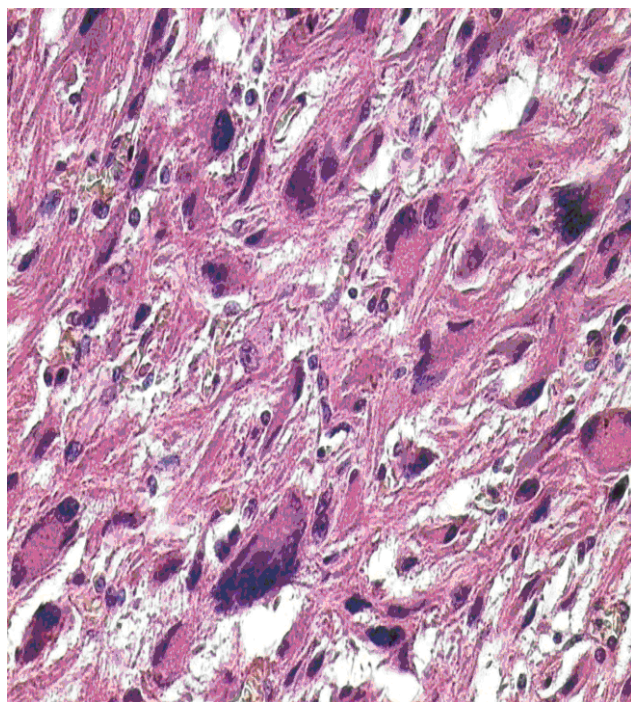
Веретенообразные клетки были найдены лишь в одном случае (7,7%), характеризовавшемся также выраженным клеточным полимор-

**Таблица 1.** Результаты оценки по шкале PASS (при количестве баллов от 4 до 10)

**Table 1.** The results of the assessment on a PASS scale (with the number of points from 4 to 10)

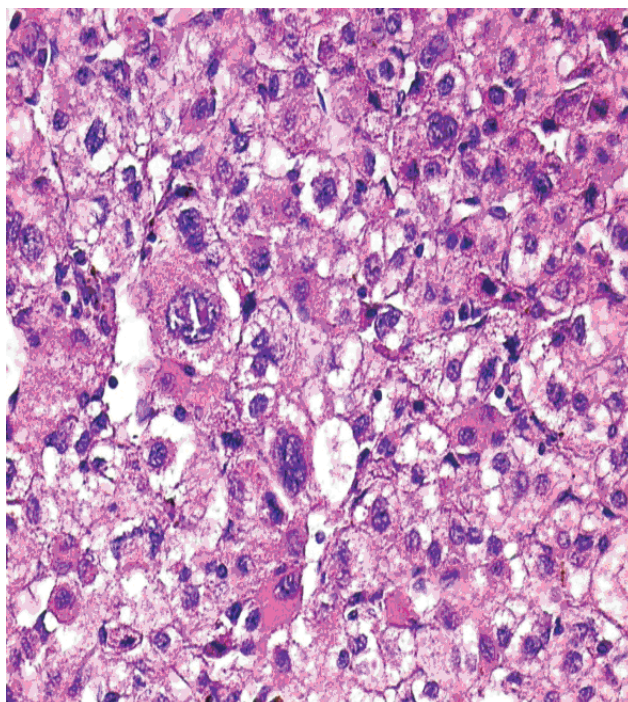
| Возраст больных                | Количество баллов по шкале PASS | Критерии оценки гистологических признаков феохромоцитом |   |   |   |   |   |   |   |   |    |    |    |
|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|
|                                |                                 | 1                                                       | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| 50                             | 4                               | +                                                       |   |   |   |   |   | + |   |   |    |    |    |
| 38                             | 4                               |                                                         |   | + |   |   |   | + |   |   |    |    |    |
| 40                             | 5                               |                                                         |   | + |   |   |   |   | + |   | +  | +  |    |
| 58                             | 4                               |                                                         |   |   |   |   |   | + |   | + |    | +  |    |
| 56                             | 5                               |                                                         |   |   | + |   | + |   |   |   |    |    | +  |
| 62                             | 5                               | +                                                       | + |   |   |   |   |   |   |   |    | +  |    |
| 57                             | 5                               | +                                                       |   |   |   |   |   |   |   | + | +  |    | +  |
| 62                             | 5                               | +                                                       |   |   |   |   |   |   |   | + |    | +  | +  |
| 27                             | 6                               |                                                         |   |   | + |   |   | + |   |   |    | +  | +  |
| 57                             | 7                               | +                                                       | + |   |   |   | + |   |   |   | +  |    |    |
| 28                             | 7                               | +                                                       |   |   |   |   |   |   | + | + | +  | +  |    |
| 59                             | 9                               |                                                         | + | + |   | + |   |   |   | + | +  | +  |    |
| 56                             | 10                              |                                                         |   | + | + |   | + |   | + | + | +  |    |    |
| Частота встречаемости признака |                                 | 6                                                       | 3 | 4 | 3 | 1 | 3 | 4 | 3 | 6 | 6  | 7  | 4  |





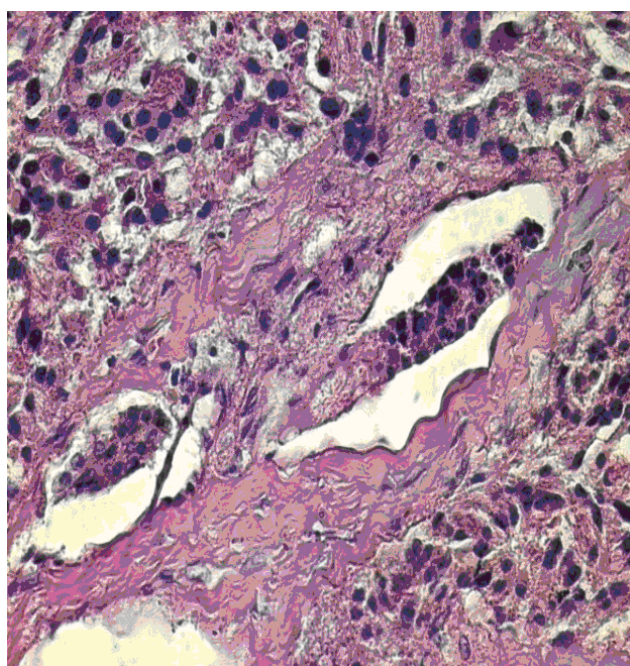
**Рис. 1.** Выраженный клеточный полиморфизм, с формированием «клеток-монстров», наличие многоядерных клеток. Окраска гем. и эоз. x400

**Fig. 1.** Pronounced cellular polymorphism, with the formation of «monster cells», the presence of multinucleated cells. Color gem. and eos. x400



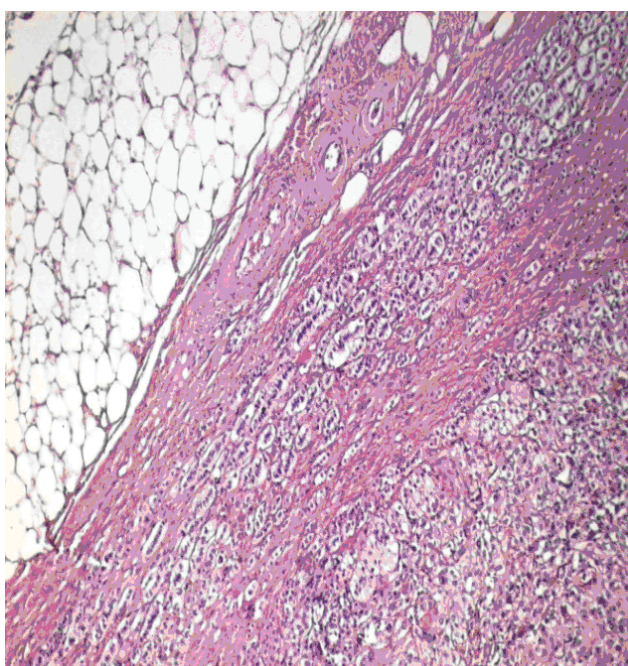
**Рис. 2.** Полиморфизм опухолевых клеток, гиперхромия ядер, фокусы некрозов отдельных клеток. Окраска гем. и эоз. x400

**Fig. 2.** Polymorphism of tumor cells, hyperchromia of nuclei, foci of necrosis of individual cells. Color gem. and eos. x400



**Рис. 3.** Опухолевые эмболы в сосудах. Окраска гем. и эоз. x 400

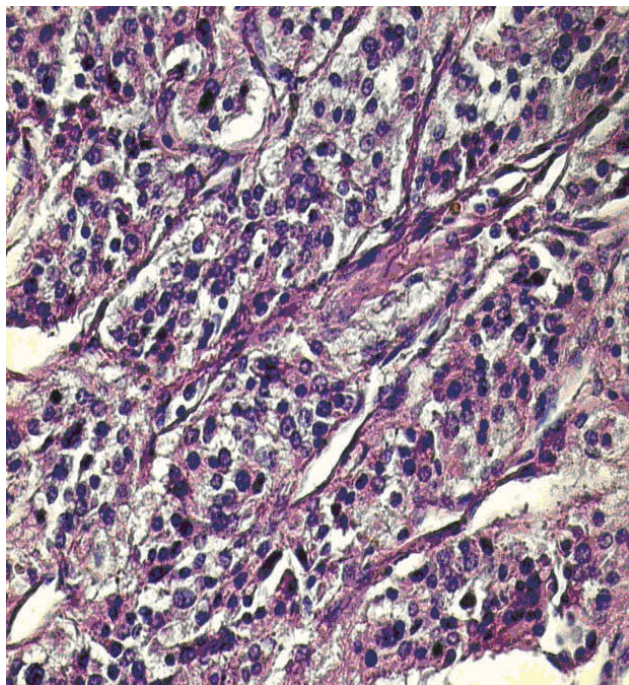
**Fig. 3.** Tumor emboli in the vessels. Color gem. and eos. x 400



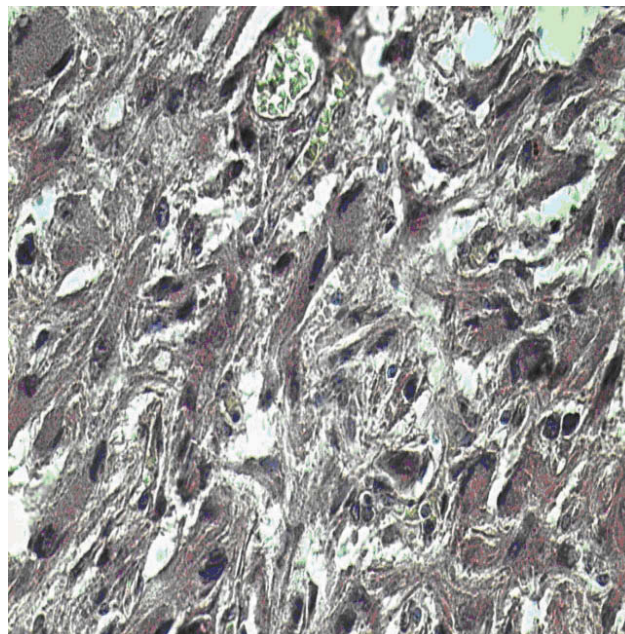
**Рис. 4.** Крупные поля опухолевых клеток в капсуле. Окраска гем. и эоз. x100

**Fig. 4.** Large fields of tumor cells in the capsule. Color gem. and eos. x100





**Рис. 5.** Крупные гнезда мономорфных опухолевых клеток. Окраска гем. и эоз. x400  
**Fig. 5.** Large nests of monomorphic tumor cells. Color gem. and eos. x400



**Рис. 6.** Выраженный клеточный полиморфизм, наличие веретенообразных и многоядерных клеток. Окраска гем. и эоз. x400  
**Fig. 6.** Pronounced cellular polymorphism, the presence of spindle-shaped and multinucleated cells. Color gem. and eos. x400

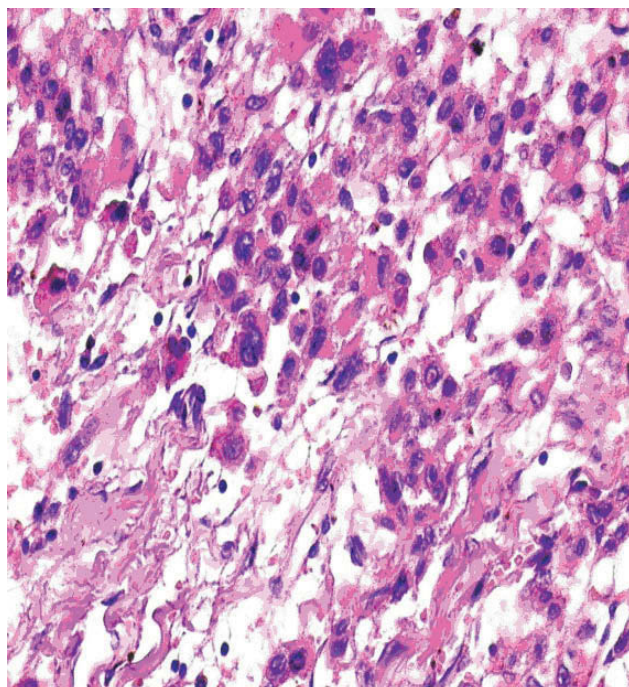
физмом, инвазией в сосуды и капсулу, а также обширными очагами некрозов, высокой клеточностью (рис. 6). Центральные и обширные очаги некрозов, прорастание опухоли в жировую ткань, клеточный мономорфизм, фигуры митоза более трех в 10 полях зрения диагностировали в трех препаратах (23%) из 13-ти (рис. 7), а атипичные фигуры митоза, ядерная гиперхромия и высокая клеточность — в четырех (30,76%) из них (рис. 8).

В остальных препаратах (31), где количество баллов по шкале PASS колебалось от 0 до трех баллов, обнаружены только четыре признака злокачественности. В 30,8% диагностировали центральные и обширные очаги некрозов опухолевых клеток, в 23,1% — инвазию капсулы надпочечника, клеточный полиморфизм и гиперхромия ядер.

Большинство пациентов (39) после хирургического лечения по поводу ОХТ и выписки из стационара находились под наблюдением в поликлинике ПККБ от одного года до 19 лет. При диспансерных осмотрах диагностировано три рецидива ОХТ (7,69%) на стороне удаленной

опухоли в течение первых двух лет после оперативного вмешательства. Клинически значимого повышения артериального давления, болевого синдрома и других специфических симптомов у этих пациентов не было. Диагноз рецидива был установлен на основании исследования гормонального фона и результатов компьютерной томографии. Во всех случаях, как при первичной операции, так и при повторной, удаленные опухоли обладали низким потенциалом злокачественности — не менее 4 баллов. Срок с момента первой операции в двух случаях составил два года, в одном — 10 месяцев. Рецидивы возникли у двух пациентов после «открытых» операций и у одного — после лапароскопической адреналэктомии. Развитие рецидива феохромоцитомы не зависело от размера первичной опухоли ( $p=0,75$ ,  $R=0,05$ ), от возраста пациента ( $p=0,06$ ,  $R=0,33$ ), от степени потенциала злокачественности опухоли ( $p=0,17$ ,  $R=0,24$ ), от клинической формы заболевания ( $p=0,82$ ,  $R=0,03$ ). Причиной повторного появления опухоли, по-видимому, послужило неполное удаление ткани надпочечника при первичной операции.



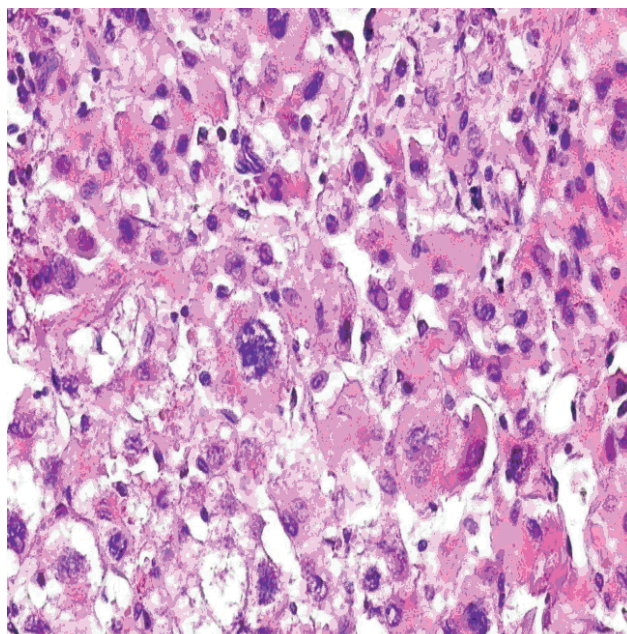


**Рис. 7.** Обширные очаги некрозов опухолевых клеток. Окраска гем. и эоз. x400

**Fig. 7.** Extensive foci of necrosis of tumor cells. Color gem. and eos. x400

После адреналэктомии в различные сроки умерло пять пациентов. Смерть троих (7,69%) из них наступила вследствие генерализации опухоли через 6-24 месяца после адреналэктомии. У двух (5,12%) из трех пациентов индекс по шкале PASS составил 7 и 10 баллов у третьего (2,56%) — всего два балла, которые соответствовали прорастанию в капсулу и инвазии в сосуды. В двух случаях выживаемость составила 2 года. У пациента, умершего через 24 месяца после перенесенной адреналэктомии от генерализованного метастатического поражения, потенциал злокачественности опухоли оценивался лишь в 2 балла. В одном случае смерть наступила через 6 месяцев после операции. В ходе вмешательства у этого пациента опухоль надпочечника диаметром 9 см удалена единым блоком с почкой, выполнена лимфодиссекция в забрюшинном пространстве и парааортально, удален метастаз из клетчатки малого таза.

Два пациента на момент проведения исследования через 7 и 13 лет после хирургического вмешательства умерли от причин, не связанных с перенесенным вмешательством (острый ин-



**Рис. 8.** Атипичные фигуры митоза (рассеивание хромосом, асимметричные митозы). Окраска гем. и эоз. x400

**Fig. 8.** Atypical figures of mitosis (chromosome scattering, asymmetric mitosis). Color gem. and eos. x400

фаркт миокарда, внебольничная пневмония). Данных о состоянии 4 пациентов получить не удалось.

Пятилетняя выживаемость в среднем составила 87,1%. После адреналэктомии по поводу доброкачественной феохромоцитомы с индексом по шкале PASS от 0 до 3 — 96,2%, поводу опухоли с индексом по шкале PASS от 4 до 10 — 80%. Статистически достоверной разницы пятилетней выживаемости в группах с низким и высоким потенциалом злокачественности опухолей не выявлено ( $p=0,11$ ,  $R=0,26$ ). Чувствительность шкалы PASS при количестве баллов от 0 до трех составила 96,8%, от четырех до 10 — 15,4%.

### Обсуждение

По результатам нашего исследования, морфологическая оценка по шкале PASS имеет высокую чувствительность (96,8%) при сумме баллов от 0 до трех. При более высоких баллах чувствительность снижается в шесть раз и достигает лишь 15,4%. В половине этих препаратов обнаружен выраженный полиморфизм опухолевых клеток, инвазия опухолевых клеток в сосуды и

капсулу, их диффузный рост и крупные гнезда. Kim K.Y. и соавт. считают инвазию в капсулу, сосуды и обширные некрозы клеток предикторами метастазирования опухоли в отдаленном периоде или локального рецидива [9].

Thompson L.D.R. в своем оригинальном исследовании установил стопроцентную чувствительность шкалы при сумме баллов менее четырех и определил более высокие показатели как потенциально злокачественные [4].

С 2002 года проведено множество исследований с использованием шкалы PASS, в которых обнаружены значительные расхождения по балльной оценке [1-3, 5-8, 10, 12]. Высокие баллы (более четырех) не позволяют достоверно прогнозировать метастазирование в отдаленном послеоперационном периоде [3]. Более точные данные о злокачественном потенциале ОХТ можно получить при иммуногистохимическом исследовании препаратов, изучая экспрессию хромогранина А, синаптофизина, протеина S-100, Ki-67, тенастина, виментина, циклооксигеназы-2, металлопротеиназы-9 и некоторых других параметров [1, 2, 10]. На основании обследования и лечения 117 пациентов со злокачественными опухолями надпочечников Н.А. Майстренко и соавт. (2011 г.) дополнили критерии злокачественности ОХТ и предложили отнести к ним опухоли с суммой баллов по шкале PASS 8 и выше, индекс Ki-67 более 4-6%, экспрессию тенастина [2]. В других исследованиях показано наличие прямой зависимости потенциала злокачественности феохромоцитом от ее размеров, а наличие некрозов в опухоли, повышение индекса Ki-67 более 4% и отсутствие протеина S-100 указывает на высокий риск метастазирования или рецидива заболевания [12].

По результатам нашего исследования пятилетняя выживаемость после адреналэктомии по поводу феохромоцитом составила 87,1%, что соответствует данным литературы [11], причем достоверной разницы в продолжительности после удаления ОХТ с суммой баллов менее 3 и более четырех не обнаружено. Вероятно, это объясняется медленным прогрессированием опухолей с высоким потенциалом злокачественности, а пациенты после адреналэктомии требуют пожизненного диспансерного наблюдения.

## **Заключение**

Чувствительность шкалы PASS для прогнозирования метастазирования феохромоцитом в отдаленном послеоперационном периоде при количестве баллов от 0 до трех составляет 96,8%, от четырех до 10 — 15,4%. Целесообразно использовать определение митотического индекса и индекса пролиферации опухолевых клеток наряду с другими иммуногистохимическими критериями для более объективного определения потенциала злокачественности опухоли.

**Котельникова Л.П.**

<https://orcid.org/0000-0002-8602-1405>

**Федачук А.Н.**

<https://orcid.org/000-0001-5756-8981>

## **Литература**

1. Калинин А.П., Полякова Г.А. Морфологические и иммуногистохимические маркеры злокачественности феохромоцитомы надпочечников // Хирург. — 2011. — №1. — С. 62-66.
2. Майстренко Н.А, Ромашенко П.Н., Бабич А.И. Современные подходы к диагностике и лечению злокачественных новообразований надпочечников // Медицинский академический журнал. — 2011. — Т. 11, №2. — С. 117-126.
3. Stenman A., Zedenius J., Juhlin C.C. The value of histological algorithms to predict the malignancy potential of pheochromocytomas and abdominal paragangliomas — a meta-analysis and systematic review of the literature // Cancers. — 2019. — 11 (2). — 225. — doi:10.3390/cancers11020225.
4. Thompson L. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases // Am. J. Surg. Pathol. — 2002. — 26 (5). — P. 551-566. doi:10.1097/00000478-200205000-00002.
5. Kimura N., Takayanagi R., Takizawa N., et al. Pathological grading for predicting metastasis in pheochromocytomas and paraganglioma // Endocr. Relat. Cancer. — 2014. — 21. — P. 405-414. doi:10.1530/ERC-13-0494.
6. Ромашенко П.Н. Современные подходы к диагностике и хирургическому лечению хромоафринных опухолей: автореф. дис. ... док. мед. наук. — Санкт-Петербург. — 2007. — 42 с.

7. Полякова Г.А., Ромащенко П.Н., Гуревич Л.Е. Современные морфологические технологии в прогнозировании исхода заболевания после хирургического лечения больных злокачественными хромоффиномами // Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. — 2007. — Т. 26, №2. — С. 4-10.
8. de Wailly P., Oragano L., Radé F., et al. Malignant pheochromocytoma: new malignancy criteria // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2012. — 397 (2). — P. 239-246. doi: 10.1007/s00423-011-0850-3.
9. Kim K.Y., Kim J.H., Hong A.R., et al. Disentangling of malignancy from benign pheochromocytomas/paragangliomas // *PLoS One.* — 2016. — 11 (12). — e0168413. — doi:10.1371/journal.pone.0168413.
10. Петров С.В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. — Казань, 2012. — 624 с.
11. Бельцевич Д.Г. Особенности обследования и ведения больных с феохромоцитомой // *Доктор.ру.* — 2009. — №6-2 (50). — С. 30-34.
12. Tischer A., Lloyd R.V., DeLellis R.A., et al. Observer variation in the application of the pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2009. — 33 (4). — P. 599-608. Doi:10.1097/PAS.0b013e318190dl2e.

© В.В. Мочальникова, А.Г. Перевошиков, О.А. Малихова, 2019

УДК 616.33-006.6-036.13-06:612.428-033.2-07

## ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ОЦЕНКИ РИСКА ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ РАННЕГО РАКА ЖЕЛУДКА

*В.В. Мочальникова<sup>1</sup>, А.Г. Перевошиков<sup>1</sup>, О.А. Малихова<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Москва

## PROGNOSTIC FACTORS OF EVALUATION OF THE RISK OF LYMPHOGENIC METASTATIC SPREADING OF EARLY GASTRIC CANCER

*V.V. Mochalnikova<sup>1</sup>, A.G. Perevoshchikov<sup>1</sup>, O.A. Malikhova<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF, Moscow

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the MH of RF, Moscow

**Мочальникова Валерия Васильевна** — врач-патологоанатом патологоанатомического отделения отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел. +7-916-640-85-95, e-mail: mochalnikova70@yandex.ru

**Mochalnikova V.V.** — pathologist of the pathoanatomical department of the department of morphological and molecular genetic diagnosis of tumors of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF

23 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115478, tel. +7-916-640-85-95, e-mail: mochalnikova70@yandex.ru

### Реферат

**Введение.** Наличие регионарного лимфогенного метастазирования имеет решающее значение для определения тактики лечения раннего рака желудка (РРЖ). Страны азиатского региона используют показания эндоскопической резекции (ЭР), предложенные JGCA [1], однако эта система не учитывает индивидуальные клинические данные и морфологические особенности опухоли. Мы предложили математическую модель, чтобы предсказать персональный уровень риска лимфогенного метастазирования РРЖ.

**Материал и методы.** Изучен операционный материал четырехсот четырех пациентов, перенесших радикальную хирургическую операцию по поводу раннего рака желудка в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России в период с января 1990 по декабрь 2006 года. У всех больных был определен уровень регионарного метастазирования, прослежена 10- и 15-летняя общая выживаемость. К общей группе больных были применены абсолютные и относительные показания ЭР РРЖ.

**Результаты.** Проведен однофакторный и многофакторный логистический регрессионный анализ, выявлено шесть факторов риска лимфогенного метастазирования РРЖ. Была создана математическая модель для прогнозирования индивидуального риска лимфогенного метастазирования. Процент корректных составил 92,2. Чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение и отрицательное прогностическое значение прогнозирования регионарных метастазов составили 79,6%, 89,4%, 88,1%, 53,8%, и 96,6% соответственно.

**Выводы.** Модель для прогнозирования лимфогенного метастазирования у больных РРЖ показала, что предсказательный результат в группе с низким риском метастазирования был лучше, чем в группе больных РРЖ, соответствующим расширенным показаниям JGCA с точки зрения клинической эффективности (2,4% против 0,8%).

**Ключевые слова:** ранний рак желудка, показания эндоскопической резекции, метастазирование.

### Abstract

**Introduction.** The presence of lymphogenic metastatic spreading is a decisive factor for a choice of treatment tactics for patient with early gastric cancer (EGC). Countries of Asian region use endoscopic resection indications proposed by JGCA [1], however, this system does not consider individual clinical data and morphological features of tumor. We have proposed a mathematical model to predict personal risk level of lymphogenic metastatic spreading of early gastric cancer.



**Material and methods.** We have analyzed surgery material of four hundred and four patients with early gastric cancer, who have undergone radical surgeries in Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation during the period since November 1990 until December 2006. We have measured the level of regional metastatic spreading and tracked 10- and 15-year general and tumor-specific survival rate for all of the cases. We have applied absolute and relative indications for ER of RGC to the general group of patients.

**Results.** We have performed univariate and multivariate logistic regressive analysis; there have been detected six factors of risk of lymphogenic metastatic spreading of early gastric cancer. There has been created a mathematical model for prediction of individual risk level for lymphogenic metastatic spreading. The percentage of correct (?) was 92.2. Sensitivity, specificity, accuracy, positive prognostic value and negative prognostic value of prediction of lymphogenic metastatic spreading were 79,6%, 89,4%, 88,1%, 53,8% and 96,6% respectively.

**Conclusion.** Model for prognostication of lymphogenic metastatic spreading of early gastric cancer displayed that predictive result in a group with low risk level of lymphogenic metastatic spreading was better than in a group of patients with ERG, matching the expanded indications JGCA in terms of clinical effectiveness (2.4% vs. 0.8%).

**Key words:** early gastric cancer, indications for endoscopic resection, metastatic spreading.

## Введение

Эндоскопическая резекция (ЭР) широко используется в качестве радикального лечения раннего рака желудка (РРЖ) [1-4], однако точная оценка риска лимфогенного метастазирования имеет решающее значение для отбора пациентов. В странах Азиатского региона критериями отбора служат абсолютные и расширенные показания ЭР, предложенные JGCA [5]. Показания разработаны при анализе крупных баз данных больных РРЖ, включавших более 5 тыс. пациентов [1, 6], но все же РРЖ, соответствующий показаниям ЭР, имеет минимальный риск лимфогенного метастазирования. Так, Kang с соавт. [7] сообщили о 1,4% и 15% регионарного метастазирования для внутрислизистого и подслизистого РРЖ соответственно, в то время как эти поражения соответствовали нулевому риску метастазирования в соответствии с критериями Gotoda/JGCA [5, 6]. Hölscher A.H. и соавт. сообщили о лимфогенном метастазировании при внутрислизистом РРЖ, независимо от гистологического типа опухоли, при размере опухоли  $\geq 2$  см [8], поэтому обоснованность этих показаний обсуждается до сих пор [9-11]. В то же время при гастрэктомии РРЖ, превышающего показания ЭР JGCA, метастазы были обнаружены лишь в 6-8% случаев и часто в этих случаях может наблюдаться высокая продолжительность жизни [12].

Возможно, гастрэктомия с лимфодиссекцией в этих случаях будет излишней.

Количественных моделей прогнозирования риска лимфогенного метастазирования РРЖ, при использовании которых у клиницистов есть возможность соотнести преимущества и риски вариантов лечения для каждого конкретного

больного, по-прежнему немного. Как правило, они основаны на анализе материала стран Азиатского региона [11, 13-15]. Поэтому мы считаем важной переоценку факторов риска лимфогенного метастазирования и предлагаем модель для расчета индивидуального риска лимфогенного метастазирования РРЖ, для оценки тактики лечения и необходимости дальнейшей операции после ЭР.

## Материал и методы

В исследование включены 404 больных РРЖ (214 (53,0%) мужчин и 190 (47,0%) женщин). Возраст больных варьировал от 24 до 90 лет (средний возраст  $57,6 \pm 11,5$  лет, медиана — 58,4 года). Всем пациентам в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина была проведена радикальная хирургическая операция с лимфодиссекцией в отделении абдоминальной хирургии, за период с ноября 1990 года по июль 2006 года. Среднее время наблюдения за больными составило  $119,6 \pm 61,9$  месяца (от 0,3 до 252,3 месяцев, медиана — 131,7 месяца). При пересмотре ретроспективный операционный материал был реклассифицирован в соответствии с гистологической классификацией опухолей Всемирной организации здравоохранения 2010 г., классификацией Lauren P. и классификацией JGCA 2014 г. Ко всем пациентам были применены абсолютные и относительные показания ЭР РРЖ, рекомендованные JGCA/JCOG0607 [5], был определен уровень регионарного метастазирования для абсолютного и каждого из расширенных критериев ЭР.

Для оценки диагностической значимости были рассчитаны показатели чувствительности, специфичности, точности и тест прогнозирова-

**Таблица 1.** Данные обучающей и тестирующей выборки  
**Table 1.** The data of the training and testing samples

|                                |             | Обучающая выборка |      | Тестирующая выборка |      |
|--------------------------------|-------------|-------------------|------|---------------------|------|
| Число пациентов                |             | 269               |      | 135                 |      |
|                                |             | Абс               | %    | Абс                 | %    |
| Пол                            | м           | 145               | 53,9 | 69                  | 51,1 |
|                                | ж           | 124               | 46,1 | 66                  | 48,9 |
| Возрастная группа              | До 40 лет   | 21                | 7,8  | 12                  | 8,9  |
|                                | 40-49       | 41                | 15,2 | 23                  | 17,0 |
|                                | 50-59       | 87                | 32,4 | 41                  | 30,4 |
|                                | 60-69       | 82                | 30,5 | 43                  | 31,9 |
|                                | 70 и старше | 38                | 14,1 | 16                  | 11,8 |
| Глубина инвазии                | M           | 177               | 65,8 | 89                  | 65,9 |
|                                | SM1         | 54                | 20,1 | 27                  | 20,0 |
|                                | SM2         | 38                | 14,1 | 19                  | 14,1 |
| Метастазы в лимфатические узлы | N0          | 233               | 86,6 | 117                 | 86,7 |
|                                | N+          | 36                | 13,4 | 18                  | 13,3 |

ния положительного результата. Расчет осуществлялся на основании полученных в ходе исследования результатов (истинно положительных (ОП), истинно отрицательных (ИО), ложно положительных (ЛП), ложно отрицательных (ЛО)).

### Результаты

В нашем исследовании метастазы в регионарных лимфоузлах были выявлены у 54 (13,4%) из 404 больных РРЖ. При однофакторном анализе мы выявили характеристики опухоли, связанные с лимфогенным метастазированием — размер опухоли, глубина инвазии, наличие изъязвления и фиброза, гистологический тип по классификации ВОЗ, JGCA, макроскопический тип, наличие лимфо-вазкулярной инвазии. Уровень метастазирования не зависел от пола и возраста больных, локализации и мультицентричности процесса.

Для создания математической модели исследуемая популяция была случайным образом разделена на 2 группы: 269 пациентов — в обучающей выборке и 135 пациентов — в тестирующей

выборке. Пациенты в двух группах были хорошо сбалансированы по основным характеристикам. Данные приведены в таблице 1.

Далее для обучающей выборки (269 пациентов) мы провели однофакторный регрессионный анализ для выявления значимых прогностических факторов лимфогенного метастазирования, данные представлены в таблице 2.

Затем был проведен многофакторный логистический регрессионный анализ методом пошагового исключения для пациентов обучающей выборки ( $n=269$ ), была получена значимая модель.  $R^2$  Нэйджелкерка = 0,83. Процент корректно предсказанных данных составил 92,2%. Данные представлены в таблице 3.

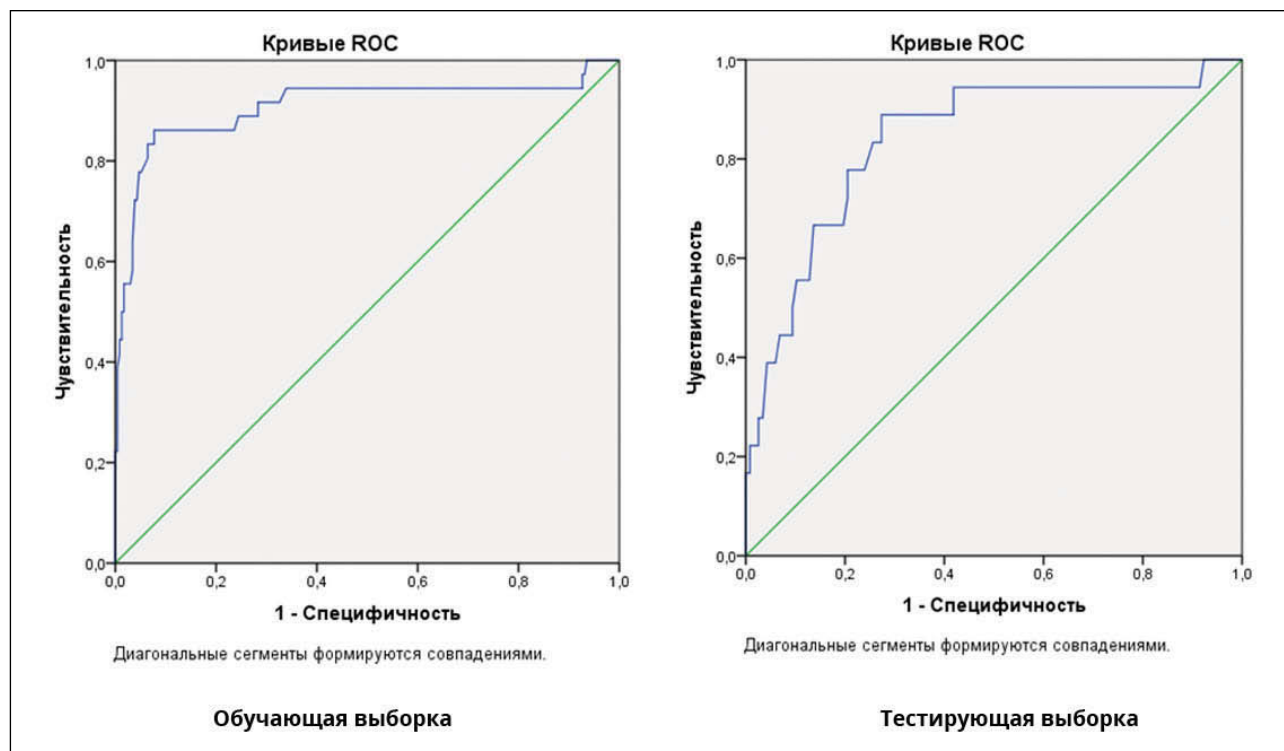
Для каждого из шести независимых факторов риска были получены коэффициенты, которые были использованы для вычисления индекса лимфогенного метастазирования. При расчетах были учтены градации независимых признаков: глубина инвазии (слизистый/подслизистый —  $M/SM1+SM1$ ) = 1/2; наличие лимфо-вазкулярной инвазии = 0/1; наличие

**Таблица 2.** Результаты однофакторной логистической регрессии  
**Table 2.** The results of one-way logistic regression

|                               | Оценка параметра | Стандартная ошибка | Хи-квадрат Вальда | Достигнутый уровень значимости | Отношение шансов | 95% ДИ для отношения шансов |         |
|-------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------------|---------|
|                               |                  |                    |                   |                                |                  | Нижняя                      | Верхняя |
| Глубина инвазии (M, SM1, SM2) | -1,124           | 0,124              | 81,552            | 0,0001                         | 0,325            | 0,255                       | 0,415   |
| Лимфоваскулярная инвазия      | 0,811            | 0,425              | 3,642             | 0,056                          | 2,250            | 0,978                       | 5,175   |
| Фиброз и изъязвление          | -0,856           | 0,214              | 15,962            | 0,0001                         | 0,425            | 0,279                       | 0,646   |
| Глубина инвазии в мкм         | -0,214           | 0,073              | 8,550             | 0,003                          | 0,807            | 0,699                       | 0,932   |
| Максимальный размер           | -0,766           | 0,088              | 75,594            | 0,0001                         | 0,465            | 0,391                       | 0,552   |
| ВОЗ классификация             | -0,529           | 0,061              | 74,015            | 0,0001                         | 0,589            | 0,523                       | 0,665   |
| JGCA классификация            | -0,364           | 0,044              | 70,137            | 0,0001                         | 0,695            | 0,638                       | 0,757   |
| Nikamura классификация        | -1,029           | 0,108              | 90,005            | 0,0001                         | 0,357            | 0,289                       | 0,442   |
| Макроскопический тип          | -1,192           | 0,137              | 75,913            | 0,0001                         | 0,303            | 0,232                       | 0,397   |

**Таблица 3.** Многофакторный логистический регрессионный анализ  
**Table 3.** Multivariate logistic regression analysis

|                               | Оценка параметра | Стандартная ошибка | Хи-квадрат Вальда | Достигнутый уровень значимости | Отношение шансов | 95% ДИ для отношения шансов |         |
|-------------------------------|------------------|--------------------|-------------------|--------------------------------|------------------|-----------------------------|---------|
|                               |                  |                    |                   |                                |                  | Нижняя                      | Верхняя |
| Глубина инвазии (M, SM1, SM2) | -5,166           | 0,953              | 29,395            | 0,0001                         | 0,006            | 0,001                       | 0,037   |
| Лимфоваскулярная инвазия      | 3,180            | 0,729              | 19,039            | 0,0001                         | 24,053           | 5,765                       | 100,361 |
| Фиброз и изъязвление          | 1,579            | 0,656              | 5,801             | 0,016                          | 4,850            | 1,342                       | 17,527  |
| Глубина инвазии в мкм         | 1,542            | 0,278              | 30,848            | 0,0001                         | 4,676            | 2,713                       | 8,059   |
| Максимальный размер           | 0,358            | 0,318              | 1,264             | 0,261                          | 1,430            | 0,766                       | 2,670   |
| ВОЗ классификация             | 0,251            | 0,205              | 1,495             | 0,221                          | 1,285            | 0,860                       | 1,920   |
| JGCA классификация            | -1,473           | 0,859              | 2,939             | 0,086                          | 0,229            | 0,043                       | 1,235   |
| Nikamura P. классификация     | 1,939            | 0,622              | 9,717             | 0,002                          | 6,955            | 2,054                       | 23,547  |



**Рис. 1.** ROC-кривые для обучающей и тестирующей выборки

**Fig. 1.** ROC-curves for training and testing samples

изъязвления и фиброза = 0/1; глубина инвазии в мкм (нет, 1-100, 101-300, 3-301-500, более 500) = 0,1,2,3,4; Максимальный размер (1-2 см, 2,1-3 см, 3 и более) = 1,2,3; гистологический тип по классификации LGCA 2014 г. = 1/2/3/4/5/6/7; классификация Nikamura P. = 1/2. макроскопический тип опухоли (I+II, III) = 1/2. В результате была получена формула для вычисления индекса метастазирования:  $ИМ = -5,166 * \text{Слизистый/подслизистый} + 3,180 * \text{Лимфо-васкулярная инвазия} + 1,579 * \text{Фиброз} + \text{Изъязвление} + 1,542 * \text{Глубина инвазии в мкм} + 0,358 * \text{Максимальный размер} + 0,251 * \text{JGCA классификация} - 1,473 * \text{Nikamura P.} + 1,939 * \text{Макроскопический тип}$ .

Для определения индекса лимфогенного метастазирования в обучающей выборке нами построена ROC-кривая. Площадь под кривой равна 0,908 ( $p=0,0001$ , 95% CI = 0,836-0,980). По ROC-кривой мы определили точку отсечения между LN (+) и LN (-), равной -1,5, в которой наблюдается оптимальное соотношение чувствительности и специфичности (86,1% и 91,8% соответственно). При значении индекса метастазирования выше -1,5 частота метастазирования составила

31/50 (62,0%), при значении -1,5 и менее — 5/219 (2,3%) ( $p=0,00001$ ). При выборе критической точки -1,5 чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение и отрицательное прогностическое значение прогнозирования наличия лимфогенного метастазирования в обучающей выборке составила 86,1%, 91,8%, 91,1%, 62,0% и 97,7% соответственно. В итоге, значение индекса выше -1,5 свидетельствует о высокой вероятности наличия метастазов в лимфатических узлах.

Для проверки модели мы вычислили индекс прогнозирования метастазирования, применив нашу формулу в тестирующей выборке из 135 пациентов. Проверка показала площадь под кривой ROC, равной 0,839 ( $p=0,0001$ , 95% CI=0,733-0,945), данные представлены на рисунке 1.

При значении индекса метастазирования в тестирующей выборке выше -1,5 частота метастазирования составила 12/30 (40,0%), при значении -1,5 и менее — 6/105 (5,7%) ( $p=0,00001$ ). Чувствительность, специфичность, точность, положительное прогностическое значение и отрицательное прогностическое значение прогно-



**Таблица 4.** Информативность данных групп низкого и высокого риска  
**Table 4.** The information content of the groups of low and high risk

|                  | Группа низкого риска | %     | Группа высокого риска | %     | Общее количество | Общее количество % |
|------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|------------------|--------------------|
| ИО               | 313                  | 96,6% | 0                     | 0,0%  | 313              | 77,5%              |
| ЛО               | 11                   | 3,4%  | 0                     | 0,0%  | 11               | 2,7%               |
| ИП               | 0                    | 0,0%  | 43                    | 53,8% | 43               | 10,6%              |
| ЛП               | 0                    | 0,0%  | 37                    | 46,3% | 37               | 9,2%               |
| Общее количество | 324                  |       | 80                    |       | 404              | 100,0%             |

зирования узловых метастазов в тестирующей выборке составила 66,7%, 84,6%, 82,2%, 40,0% и 94,3% соответственно.

Из 404 больных РРЖ 324 (80,2%) пациента были отнесены к группе низкого риска, 80 (19,8%) — к группе высокого риска. Чувствительность — 79,6%, специфичность — 89,4%, точность — 88,1%, прогностическая ценность положительного результата — 53,8%, прогностическая ценность отрицательного результата — 96,6%. Данные информативности приведены в таблице 4.

Среди пациентов, отнесенных моделью к группе с низким риском регионарного метастазирования, метастазы были выявлены в 3,4% (11/324). В группе с высоким риском частота метастазирования составила 53,8% (43/80) соответственно ( $p=0,00001$ ).

Чтобы оценить эффективность мы рассмотрели работу нашей системы в группах больных, соответствующих показаниям ЭР JGCA. Мы приме-

нили к общей группе 404 больных РРЖ показания ЭР, разработанные JGCA. Абсолютным показаниям соответствовали 50 (12,4%) больных (метастазов не обнаружено), расширенным показанием соответствовало 125 (30,9%) больных (лимфогенное метастазирование выявлено у 3 больных — 2,4%), превышающие расширенные критерии 229 (56,7%) больных (лимфогенное метастазирование выявлено у 51 больного — 22,3%).

Чтобы оценить работу нашей модели во времени, мы исследовали показатели выживаемости и смертности в группах низкого и высокого риска за весь период наблюдения (медиана наблюдения 131,7 месяца). Смертность от прогрессирования РРЖ была достоверно выше в группе высокого риска ( $p=0,00001$ ). Данные о смертности приведены в таблице 5.

### Обсуждение

Эндоскопическая резекция широко используется в качестве стандартного лечения РРЖ, отве-

**Таблица 5.** Данные смертности в группах наблюдения  
**Table 5.** Mortality data in observation groups

|                                    | Группа низкого риска | %     | Группа высокого риска |       | Все | Все %  | p       |
|------------------------------------|----------------------|-------|-----------------------|-------|-----|--------|---------|
| Общая смертность                   | 97                   | 29,9% | 34                    | 42,5% | 131 | 32,4%  | 0,023   |
| Смертность от прогрессирования РРЖ | 17                   | 5,2%  | 22                    | 27,5% | 39  | 9,7%   | 0,00001 |
| Прогрессирование                   | 17                   | 5,2%  | 23                    | 28,8% | 40  | 9,9%   | 0,00001 |
| Всего                              | 324                  |       | 80                    |       | 404 | 100,0% |         |

чающего показанием JGCA, однако эта система может быть излишне жесткой для отбора случаев на ЭР. Также эта система не учитывает индивидуальные клинические данные и морфологические особенности опухоли.

Часть диагностических исследований оценивают индивидуальный риск лимфогенного метастазирования РРЖ количественно, путем наличия или отсутствия набора определенных предикторов метастазирования вместо четкого клинического решения [16]. Так, например, в исследовании Abe N. и соавт. при III макроскопическом типе подслизистая инвазия, размер опухоли более 2 см, женский пол и лимфо-вазкулярная инвазия были определены как независимые факторы риска лимфогенного метастазирования и наличие трех из этих факторов являлось простым указанием на хирургическое лечение [17].

В нашем исследовании мы разработали математическую модель, которая позволяет на основании коэффициентов 6 независимых факторов лимфогенного метастазирования высчитать индивидуальный индекс риска метастазирования для каждого конкретного пациента. На основании этого индекса из 404 больных РРЖ 324 (80,2%) пациента были отнесены к группе низкого риска, 80 (19,8%) — к группе высокого риска. Соответственно группе с низким риском метастазирования можно было предложить ЭР, а в группе высокого риска рекомендовать расширенную операцию.

Предложенные в последнее время математические модели доказывают свою информативность с применением сложных методов вычисления эффективности [18-20]. Так, Zheng Z. и соавт. [18] впервые разработали модель для прогнозирования лимфогенного метастазирования на основе по восьми предикторов метастазирования с относительно высокой площадью под ROC-кривой, равной 0,860, однако не привели точных данных по количественным показателям работы их системы. В нашем исследовании, не смотря на достаточно высокую площадь под ROC-кривой (0,908) и высокие данные чувствительности, специфичности и точности нашей модели (79,6%, 89,4%, 88,1% соответственно), количественные показатели составили: ИП-43, ИО-313, ЛП-37, ЛО-11. Т.е. в 11 из 404 случаев

модель не диагностировала наличие регионарных метастазов, и эти больные остались бы без нужного лечения, а в 37 из 404 случаев гастрэктомия была бы излишней. «Пропуск» случаев лимфогенного метастазирования при РРЖ имеет более худшие последствия, чем излишняя операция, поэтому мы решили проанализировать 11 ложно отрицательных случаев, сопоставив данные 404 больных РРЖ с показаниями ЭР JGCA, и определив место этих случаев в группах больных, соответствующих абсолютным и расширенным показаниям.

Из 404 больных 50 пациентов, соответствующих абсолютным показаниям, подлежащим ЭР и не имевшим метастазы, наша модель также отнесла к группе с низким риском метастазирования.

В группе из 125 больных РРЖ, соответствующих расширенным показаниям, наша модель показала себя более эффективной, чем система показаний JGCA. Система показаний JGCA не спрогнозировала метастазирование у 3 больных (3/125 — 2,4%) и предложила им ЭР. В этой группе больных наша модель не определила только 1 из 11 ложноотрицательных случаев (1 из 3 больных с метастатическим процессом в группе, соответствующей расширенным показаниям JGCA 1/125 — 0,8%). Гипердиагностика нашей модели (ложноположительный результат) в группе 125 больных составила 0,8% — 1 больной попал в группу с высоким риском метастазирования и модель предложила излишнюю гастрэктомию. Можно утверждать, что в группе больных РРЖ, соответствующим расширенным критериям наша модель имеет небольшое преимущество перед системой показаний JGCA (0,8% и 2,4% соответственно).

В других исследованиях ложноотрицательные случаи встречались чаще. Так, Guo C. и соавт. предложили номограмму для прогнозирования регионарного метастазирования с площадью под ROC-кривой 0,786 (95% CI, 0,749 до 0,822), а ложноотрицательный и ложноположительный показатели составили 1,1% (2/175) и 88,2% (685/777) соответственно [14]. Fujikawa и соавт., с помощью своей модели просчитали, что две трети случаев РРЖ будут подходящими для эндоскопического лечения при ложно отрицательном показателе в 5% [19].

Из 11 пациентов, у которых наша система не диагностировала метастатический процесс, 10 пациентов относились к группе, превышающей расширенные показания JGCA (229 больных). Из 229 больных РРЖ 152 больных, (в том числе и 10 больных РРЖ с не диагностированным метастатическим процессом) наша система отнесла в группу низкого риска. Количество ложноотрицательных случаев — 6,6% (10/152), что согласуется с данными Hatta W. и соавт., что при исследовании материала гастрэктомий после нерадикальных ЭР регионарные метастазы определяются только в 6-8% случаев, а больные, отказавшиеся от операции, имеют достаточно высокую продолжительной жизни [12]. В группе высокого риска (77 больных) метастазы в регионарные лимфатические узлы были обнаружены в 53,25% (41/77) случаев, количество ложноположительных случаев — 36.

Не выявленный метастатический процесс имеет более худший прогноз, чем излишний объем операции, поэтому мы предлагаем совместно с показаниями ЭР JGCA использовать нашу математическую модель, так как в группе с расширенными показаниями ЭР наша модель более достоверно выявляет метастатический процесс. В группе, превышающей расширенные показания JGCA, применение нашей модели поможет избежать излишних операций, однако гиподиагностика метастатического процесса в 6,6% случаев требует дальнейших исследований этой группы больных.

### Выводы

Мы считаем, что наша модель в сочетании с показаниями ЭР JGCA будет полезной для более точного выявления метастатического процесса при РРЖ. Наше исследование может помочь врачам и пациентам в количественной оценке потенциальных случаев метастазирования для принятия более объективного решения в выборе варианта лечения РРЖ. Кроме того, наш метод поможет пациентам с незначительным превышением расширенных показаний, чтобы избежать чрезмерной хирургической операции.

Для снижения количества ложноотрицательных результатов необходимо проводить дополнительные исследования на большем количестве случаев РРЖ.

### Литература

1. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer // *Gastric Cancer*. — 2007. — 10. — P. 1-11.
2. Kim J.J., Lee J.H., Jung H.Y., et al. EMR for early gastric cancer in Korea: a multicenter retrospective study // *Gastrointest Endosc*. — 2007. — 66. — P. 693-700.
3. Hull M.J., Mino-Kenudson M., Nishioka N.S., et al. Endoscopic mucosal resection: an improved diagnostic procedure for early gastroesophageal epithelial neoplasms // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2006. — 30. — P. 114-8.
4. Choi K.K., Bae J.M., Kim S.M., et al. The risk of lymph node metastases in 3951 surgically resected mucosal gastric cancers: implications for endoscopic resection // *Gastrointest Endosc*. — 2016. — 83. — P. 896-901.
5. Japanese Gastric Cancer A. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4) // *Gastric Cancer*. — 2017. — 20. — P. 1-19.
6. Gotoda T., Yanagisawa A., Sasako M., et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers // *Gastric Cancer*. — 2000. — 3. — P. 219-25.
7. Kang H.J., Kim D.H., Jeon T.Y., et al. Lymph node metastasis from intestinal-type early gastric cancer: experience in a single institution and reassessment of the extended criteria for endoscopic submucosal dissection // *Gastrointest Endosc*. — 2010. — 72. — P. 508-15.
8. Hölscher A.H., Drebber U., Mönig S.P., et al. Early gastric cancer: lymph node metastasis starts with deep mucosal infiltration // *Ann Surg*. — 2009. — 250. — P. 791-7.
9. Abdelfatah M.M., Barakat M., Lee H., et al. The incidence of lymph node metastasis in early gastric cancer according to the expanded criteria in comparison with the absolute criteria of the Japanese Gastric Cancer Association: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Gastrointestinal Endoscopy*. — 87 (2). — P. 338-347. doi: 10.1016/j.gie.2017.09.025.
10. Wang H., Zhang H., Wang C., et al. Expanded endoscopic therapy criteria should be cautiously used in intramucosal gastric cancer // *Chin J. Cancer Res*. — 2016. — 28. — P. 348-54.
11. Ning F.-L., Zhang C.-D., Wang P., et al. Endoscopic resection versus radical gastrectomy for early gastric cancer in Asia: A meta-analysis // *International Journal of Surgery*. — 2017. — 48. — P. 45-52. doi: 10.1016/j.ijso.2017.09.068.

12. Hatta W., Gotoda T., Oyama T., et al. Scoring System to Stratify Curability after Endoscopic Submucosal Dissection for Early Gastric Cancer: «eCura system» // *Am. J. Gastroenterol.* — 2017. — 112 (6). — P. 874-881.
13. Chen S., Rao H., Liu J., et al. Lymph nodes ratio based nomogram predicts survival of resectable gastric cancer regardless of the number of examined lymph nodes // *Oncotarget.* — 2017. — 8. — P. 45585-45596. doi.org/10.18632/oncotarget.17276
14. Guo C., Zhao D., Liu Q., et al. A nomogram to predict lymph node metastasis in patients with early gastric cancer // *Oncotarget.* — 2017. — Feb. 14. — 8 (7). — P. 12203-12210. doi: 10.18632/oncotarget.14660.
15. Shi Chen, Run-Cong N., Li Ying, et al. Nomogram analysis and external validation to predict the risk of lymph node metastasis in gastric cancer // *Oncotarget.* — 2017. — 8 (7). — P. 11380-11388.
16. Li C., Kim S., Lai J.F., et al. Risk factors for lymph node metastasis in undifferentiated early gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol.* — 2008. — 15. — P. 764-9.
17. Abe N., Watanabe T., Suzuki K., et al. Risk factors predictive of lymph node metastasis in depressed early gastric cancer // *Am. J. Surg.* — 2002. — 183. — P. 168-72.
18. Zheng Z., Zhang Y., Zhang L., et al. A nomogram for predicting the likelihood of lymph node metastasis in early gastric patients // *BMC Cancer.* — 2015. — 16. — P. 92-99.
19. Fujikawa H., Sakamaki K., Kawabe T., et al. A New Statistical Model Identified Two-thirds of Clinical T1 Gastric Cancers as Possible Candidates for Endoscopic Treatment // *Ann Surg. Oncol.* — 2015. — 22. — P. 2317-2322.
20. Vickers A.J., Elkin E.B. Decision curve analysis: a novel method for evaluating prediction models // *Med. Decis. Making.* — 2006 Nov-Dec. — 26 (6). — P. 565-74.

© А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте, Ф.А. Романчишен, Е.А. Тымкив, 2019

УДК 616.441-006-07-08

## ДИНАМИКА В ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ И РЕЗУЛЬТАТАХ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТИРЕОИДНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОМ ЦЕНТРЕ ЭНДОКРИННОЙ ХИРУРГИИ И ОНКОЛОГИИ

*А.Ф. Романчишен, К.В. Вабалайте, Ф.А. Романчишен, Е.А. Тымкив*

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,  
г. Санкт-Петербург

## DYNAMICS IN PROPHYLAXIS OF POSTOPERATIVE COMPLICATIONS AND TREATMENT OF THYROID PATIENTS IN ST. PETERSBURG CENTER OF ENDOCRINE SURGERY AND ONCOLOGY

*A.F. Romanchishen, K.V. Vabalayte, F.A. Romanchishen, E.A. Tymkiv*

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg

**Вабалайте Кристина Викторовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии с курсами травматологии и ВПХ

194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. (812) 275-73-60, e-mail: vabalayte@bk.ru

**Vabalayte K.V.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Hospital Surgery with courses in traumatology and MFS

2 Litovskaya Str., Saint-Petersburg, Russian Federation, 194100, tel. (812) 275-73-60, e-mail: vabalayte@bk.ru

**Реферат.** Представлены результаты 44 летнего опыта диагностики и лечения 29877 больных тиреоидной патологией в Санкт-Петербургском центре эндокринной хирургии и онкологии.

**Материал и методы.** Средний возраст больных 47 лет. Соотношение м:ж — 1:6,7. В экстренном порядке оперированы 896 (3%) больных различной тиреоидной патологией. Уточнена топографическая анатомия возвратного гортанного и добавочного нервов, околощитовидных желез на основе изучения 30 тел умерших от причин, не связанных с болезнями щитовидной железы. С целью уточнения эстетических результатов предложены боковой и «змеевидный» доступы для шейной лимфаденэктомии. Степень распространения карцином щитовидной железы исследована с помощью хромотиреолимфографии. С 2000 г. в повседневную практику Центра внедрен интраоперационный нейромониторинг нервов шеи и лица. Дан краткий литературный обзор истории применения указанных методов диагностики. Отмечено благоприятное влияние плазмофереза у больных диффузным токсическим зобом и фотодинамической терапии (ФДТ) у больных папиллярным раком щитовидной железы.

**Результаты.** Применение перечисленных новаций обеспечило снижение частоты односторонних повреждений ВГН с 3,1% до 0,43%, двусторонних — с 1,2% до 0,12%, кровотечения в ложе — с 0,61% до 0,40%, гипопаратиреоза — 1% до 0,46% в период с 1974 по 2015 гг.

**Ключевые слова:** рак щитовидной железы, нейромониторинг, болезни щитовидной железы.

**Abstract.** Results of 44-year's St. Petersburg Center of Endocrine surgery and oncology experience of diagnostics and treatment of 29877 thyroid patients are presented.

**Material and methods.** Average age of patients was 47 years. Male:female — 1:6,7. 896 (3%) thyroid patients were operated for urgent indication. Topographic anatomy of recurrent laryngeal nerves, spinal accessory nerves and parathyroid glands were qualified on a base of 30 cadavers. They deaths were not associated with thyroid glands. Lateral and serpantinous approaches were recommended for lateral neck dissection to improve esthetic results. The spread of thyroid cancer was detected by chromothyreolymphography. Intraoperative integrity neuromonitoring of neck's and face's nerves is using since 2000 in our Center. Literature review is adduced. Benefits of plasmopheresis in diffuse toxic patients and fotodinamic therapy in papillary thyroid cancer patients were described.



**Results.** Using of the said technics lead to decreasing of postoperative complications (unilateral RLN injury — from 3,1% to 0,43%, bilateral RLN injury — from 1,2% to 0,12%, bleeding — from 0,61% to 0,40%, hypoparathyroidism — from 1% to 0,46%) in period from 1974 to 2015.

**Key words:** thyroid cancer, neuromonitoring, disease of thyroid gland.

## Введение

Санкт-Петербургский центр эндокринной хирургии и онкологии имеет славную историю, отражающую развитие хирургии с России. Н.И. Пирогов в 1831 г. заложил основу техники удаления щитовидной железы (ЩЖ), предложив, прежде всего, перевязывать основные сосуды органа. Он же первым в мире выполнил операцию на ЩЖ под общим обезболиванием. Н.И. Пирогов и его соученик по Дерптскому университету Ф.И. Иноземцев возглавили две кафедры хирургии в Московском университете и Медико-хирургической академии в Санкт-Петербурге, где создали две школы хирургов, в том числе, и тиреоидных. В них в дальнейшем вошли от Ф.И. Иноземцева — Н.В. Склифосовский, А.А. Бобров, Л.Ф. Лежнев в Москве и В.А. Ратимов, Г.Ф. Цейдлер, С.П. Федров, В.А. Шаак, В.А. Оппель, Е.С. Драчинская — от Н.И. Пирогова в Санкт-Петербурге. Славные представители тиреоидной хирургии И.Д. Аникин, В.Д. Корхов, Л.Н. Камардин возглавили кафедры ЛПМИ и внедрили в практику Марининской больницы основы хирургии щитовидной и околощитовидной желез (ОЩЖ). В 1996 г. приказом председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга официально был создан Санкт-Петербургский Центр эндокринной хирургии и онкологии под руководством профессора А.Ф. Романчишена.

## Материал и методы

В период с 1974 по 2015 гг. в Центре оперировано 29877 больных по поводу заболеваний ЩЖ и ОЩЖ в возрасте от 3 до 93 лет. Средний возраст больных 47 лет. Соотношение мужчин и женщин — 1:6,7. Причиной хирургических вмешательств были узловой эутиреоидный зоб (57%), диффузный токсический зоб (15%), рак ЩЖ (21%), другие заболевания ЩЖ (7%). Основная масса больных оперирована в плановом порядке, а 896 (3%) - по неотложным и срочным показаниям. Стандарт периоперационного об-

следования включал лучевые, лабораторные, электрофизиологические, ларингологические методы исследования в различные сроки до- и после хирургических вмешательств.

Для уточнения анатомических особенностей ВГН, ОЩЖ и добавочного нерва (ДН) препарированы 30 тел больных, умерших от причин, не связанных с болезнями ЩЖ. Уточнены топографо-анатомические особенности расположения сосудов, кровоснабжающих ЩЖ и ОЩЖ, возвратных, верхних гортанных и добавочных нервов, что определило необходимость изменений методики и техники хирургических вмешательств. До- и после оперативных вмешательств предпринимались ларингоскопические исследования у 390 больных (телефаринголарингоскопия, ларингостобоскопия).

С целью улучшения эстетических результатов хирургического лечения предложены и запатентованы боковой доступ (патент №2345441) для резекции ЩЖ, змеевидный доступ (патент №1647951) для шейной лимфаденэктомии. Для определения степени распространения карцином в ЩЖ и регионарных лимфатических узлах в клиническую практику был внедрен метод не прямой хромотиреолимфографии (ХТЛГ) с 1979 г. Нами в эксперименте использована коррозивная, рентгеноконтрастная лимфография, а в клинике — не прямая рентгеноконтрастная тиреолимфография (ТЛГ) для изучения интратиреоидных, междолевых и внетиреоидных лимфоанатомозов при выборе объема операций у больных раком ЩЖ (Изобретения. Полезные модели. — 2000. — №28). Мы выполнили 539 таких исследований у 307 больных, что позволило внести фундаментальные изменения морфологические и клинические основы хирургии рака ЩЖ: определить границы долей ЩЖ, возможность метастазирования рака из одной доли в другую и оценить понятие «сторожевой лимфоузел».

Изучены причины повреждений ВГН, послеоперационных кровотечений в ложе ЩЖ (патент

№1218) и гипопаратиреоза. Разработаны пути профилактики и лечения этих осложнений при различной тиреоидной патологии.

С 2000 г. в повседневную хирургическую практику включен интраоперационный мониторинг ВГН и ДН, лицевых нервов, что позволило принимать резекцию ЩЖ под визуальным контролем этих структур и регистрировать на бумажном носителе факт сохранности их функции на момент завершения операций.

В практику Центра внедрена интраоперационная фотодинамическая терапия при агрессивных формах рака ЩЖ (у 27 больных). Изучены анатомические особенности локализации ОЩЖ у больных диффузным токсическим зобом и раком ЩЖ для предупреждения и анализа уровня послеоперационного гипопаратиреоза. С 1983 г. предпринимается экстракорпоральная детоксикация больных резистентным к тиреостатикам тяжелым тиреотоксикозом до- и после хирургического лечения.

Исследована динамика частоты послеоперационных осложнений после вмешательств на ЩЖ и ОЩЖ, регулярного выполнения центральной лимфаденэктомия у больных раком ЩЖ под контролем интраоперационного мониторинга нервов шеи. Дана сравнительная оценка результатов лечения 10310 оперированных (2011-2011 гг.) в Центре и 59478 (2009 г.) — в США.

### Результаты и обсуждение

Разработанные в Центре доступы для тиреоидэктомий и лимфаденэктомий значительно улучшили эстетические и функциональные результаты операций. Установлено, что перешеек является частью одной из долей ЩЖ, а лимфатическая сеть каждой доли автономна в 93% наблюдений. Исходя из границ распространения красителя, ХТЛГ позволяет определять пределы выполнения гемитиреоидэктомий и показания к тиреоидэктомии при локализации Т1 в средней части ЩЖ, улучшает визуализацию ВГН и ОЩЖ. Кроме того, это исследование показывает пути свободного оттока лимфы от ЩЖ и косвенно обозначает заблокированные лимфатические сосуды и узлы клетками рака. Так называемым «сторожевым лимфоузлом» является лишь тот, что неравномерно или совсем не окрашен анилиновым красителем, но поглощает туморотропный

препарат. Иссечение именно такого лимфатического узла, а не окрашенного, отражает истинное распространение рака.

Необходимо отметить и помнить, что J.B. Kinmonth первым показал, что при T1-2 N0 абластично лишь полное удаление доли с карциномой ЩЖ и для этого необходимо точное определение границ долей и принадлежности опухоли к той или иной из них. Н.А. Семейна, И.Ф. Эсман предложили использовать лимфографию при лимфостазе с клиническими целями. Н.А. Семейна, Г.Ф. Ярчевский, С.А. Сергеев, С.В. Рачинский, J.F. Moreau применили непрямую коррозивную и рентгеноконтрастную лимфографию для изучения внутритиреоидных, междолевых и внетиреоидных лимфоанастомозов. Д.А. Леонов применил ХТЛГ для исследования внутриорганных анастомозов и оттока лимфы от ЩЖ. Р. Malek показал, что лимфоузлы с метастазами рака плохо окрашивались. А.Ф. Романчишен в 1983, 1989, 1992, 2009, 2013, 2017 гг. опубликовал ряд статей и методических рекомендаций МЗ РСФСР на тему «Применение ХТЛГ для выбора объема операции при раке ЩЖ». R. Spenser et al., А.Ф. Романчишен (1989) опубликовали положительные результаты использования «Сочетание сцинтиграфии <sup>75</sup> Se-met... в дифференциальной диагностике рака ЩЖ».

Считается, что D. Morton впервые предложил биопсию сторожевого (Sentinel — страж, специальная метка, сигнализатор, метка) лимфатического узла при раке с помощью лимфографии анилиновыми красителями, а не туморотропными изотопами.

K. Motumura et al. (2013, BMC Medical Imaging) применили у 184 больных компьютерную томографическую контрастную лимфографию с биопсией «сигнальных» лимфоузлов и показали, что в половине идентифицированных как «сигнальные» и удаленных лимфоузлах метастазов не было. В то же время, L. Xiong et al. (2013, European Journal of Surgical Oncology) написали, что визуализация лимфатических путей в перспективе является многообещающим исследованием, с чем нельзя не согласиться.

Предложенный нами хирургический доступ через складку на боковой поверхности шеи для удаления ЩЖ у 74 женщин и 7 мужчин, явился оригинальным, альтернативным, эстетическим

вмешательством, не нарушавшим естественную красоту человека. Указанный доступ позволяет выполнять гемитиреоидэктомию, тиреоидэктомию и центральную лимфаденэктомию под визуальным контролем ВГН, не повышает стоимость типичных хирургических вмешательств. Единственным дополнительным требованием к его широкому внедрению в практику является наличие у тиреоидного хирурга высокого профессионализма.

Залогом сохранения нормальной функции голосовых связок и обмена кальция крови является тиреоидэктомия под визуальным контролем ВГН и ОЩЖ. На протяжении последних 20 лет к этим мероприятиям обосновано присоединен интраоперационный мониторинг ВГН при всех операциях на этих органах. Доказательством эффективности данных рекомендаций служит динамика частоты послеоперационных осложнений у 29877 больных, оперированных в Центре за 40 лет. А именно: снижение частоты односторонних повреждения ВГН в период с 1974 по 2015 гг. — с 3,1% до 0,43%, двусторонних — с 1,2% до 0,12%; кровотечений в ложе ЩЖ — с 0,61% до 0,40%; гипопаратиреоза — с 1% до 0,46%.

Сравнение частоты таких же послеоперационных осложнений после 59478 операций, выполненных в 2009 г. в США (по данным R. Vashishta et al., 2012) и в нашем Центре в 2002-2012 гг. (12260 операций) отражают наши преимущества. У оперированных в нашем Центре односторонний паралич ВГН был выявлен в 0,38%, против 0,85% у американцев; двусторонний — у 0,10% против 0,34%; гипопаратиреоз — у 0,46% против 6,18%; кровотечение в ложе ЩЖ — у 0,45 % против 2,10%; послеоперационная летальность — у 0,10% против 0,61%.

Интраоперационная ФДТ в 27 наблюдениях показала относительную эффективность у больных анапластическим и низкодифференцированным раком ЩЖ, если она предпринималась сразу же на операционном столе после максимально возможного удаления опухолей. ФДТ безопасна и эффективна в зоне ее применения (Гостимский А.В., 2013).

У 77 больным диффузным токсическим зобом, резистентным к тиреостатикам, в период с 1981 г. была использована предоперационная подготовка 2-3 сеансами экстракорпоральной

детоксикации. Она оказала быстрый и выраженный эффект в виде уменьшения гормональной интоксикации, нормализации сердечно-сосудистой и дыхательной функций. Это и определило нашу приверженность к использованию усовершенствованных методик и аппаратуры для детоксикации за неделю до операций или, иногда, на протяжении 1-2 дней после тиреоидэктомии по поводу диффузного токсического зоба.

Послеоперационное снижение уровня кальция и паратгормона, отмечено в ряду: полинодозный эутиреоидный зоб, диффузный токсический зоб, рак ЩЖ. Если всех больных с гипопаратиреозом принять за 100%, то какие либо его клинические проявления наблюдались лишь в 33%. В 67% — послеоперационный гипопаратиреоз был лабораторным и предупреждался дооперационным и послеоперационным применением комплексного минерального препарата.

### **Заключение**

Проведенные на протяжении 44 лет практики Санкт-Петербургского Центра эндокринной хирургии и онкологии научные исследования по уточнению топографической анатомии сосудов и нервов ЩЖ и ОЩЖ, использованию эстетических доступов для операций на них с учетом данных ХТЛГ по распространению карцином в железе и лимфатическом аппарате шеи, внедрение в практику интраоперационного мониторинга возвратных и добавочных нервов, профилактических мероприятий для предотвращения кровотечения в ложе ЩЖ, облучение операционного поля при низкодифференцированном раке ЩЖ, а также методов экстракорпоральной детоксикации, обеспечили значительное улучшение, как непосредственных, так отдаленных результатов лечения больных тиреоидной патологией.

### **Литература**

1. Романчишен А.Ф. Хирургия щитовидной и околощитовидных желез. — СПб.: Вести, 2009. — 647 с.
2. Романчишен А.Ф. Неотложные состояния в тиреоидной и паратиреоидной хирургии. — СПб.: Феникс, 2014. — 168 с.
3. Романчишен А.Ф., Вабалайте К.В., Зенкова А.В. Причины, предупреждение и результаты лечения по-

- слеоперационного гипопаратиреоза у больных тиреоидной патологией. — СПб.: Спецлит, 2017. — 96 с.
4. Романчишен А.Ф., Накатис Я.А., Вабалайте К.В., Готовяхина Т.В. Причины расстройств голосовой функции после операций на щитовидной железе. — СПб.: Спецлит, 2017. — 112 с.
  5. Романчишен А.Ф., Багатурия Г.О., Вабалайте К.В., Сокуренок Г.Ю. Местно-распространенный рак щитовидной железы: диагностика, лечение, непосредственные и отдаленные результаты. — СПб: Спецлит, 2017. — 175 с.
  6. Vashishta R. et al. Otolaryngology — Head Neck Surgery. — 2012. — Vol. 147, №6. — P. 1027-1034.
  7. Clark O.H., Quan-Yang Duh Textbook of endocrine surgery. — Philadelphia: WB Saunders, 1997. — P. 8-75.
  8. Романчишен А.Ф., Романчишен Ф.А., Вабалайте К.В. Хирургическая профилактика повреждений возвратных гортанных нервов и околощитовидных желез // Онкохирургия. — 2013. — Т. 5, №2. — С. 52-56.
  9. Романчишен А.Ф. Применение хромотиреолимфографии для выбора объема операции при раке щитовидной железы // Вопросы онкологии. — 1989. — Т. 35, №9. — С. 1037-1040.
  10. Гостимский А.В., Романчишен А.Ф., Гавшук М.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении больных недифференцированным раком щитовидной железы // Онкохирургия. — 2013. — Т. 5, №S1. — С. 31-32.

© О.А. Малихова, Л.В. Черкес, Р.С. Савосин, 2019

УДК 616.24-006.6-07

## ЗНАЧИМОСТЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

*О.А. Малихова, Л.В. Черкес, Р.С. Савосин*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,  
г. Москва

## SIGNIFICANCE OF THE ENDOSCOPIC ULTRASONIC TRANSBRONCHIAL PUNCTION IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER

*O.A. Malikhova, L.V. Cherkess, R.S. Savosin*

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF, Moscow

**Малихова Ольга Александровна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндоскопическим ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: malikhova@inbox.ru

**Malikhova O.A.** — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of Endoscopic Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF

23 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115478, e-mail: malikhova@inbox.ru

### Реферат

**Целью работы** явилась оценка использования эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной пункцией лимфатических узлов средостения для диагностики периферического рака легкого. В исследование включено 56 пациентов (29 мужчин и 27 женщин), которым было выполнено эндобронхиальное ультразвуковое исследование с последующей трансbronхиальной биопсией группы лимфатических узлов. Полученный материал при трансbronхиальной пункции исследовался с использованием жидкостной цитологии. Результаты морфологических заключений были разделены в зависимости от размеров пунктированных лимфатических узлов и точности полученного материала. Наилучшая эффективность верификации опухолевого поражения была достигнута при пункции лимфоузлов размерами 1,5-3 см (46%) и более 3 см (78%). При размерах лимфатических узлов менее 1,5 см не удалось получить морфологическое подтверждение ни в одном из случаев. Таким образом, эндобронхиальная ультрасонография представляет собой хорошо зарекомендовавший себя малоинвазивный метод для N-стадирования рака легкого при поражении лимфатических узлов средостения. Точность получения материала путем тонкоигольной пункции под эндобронхиальной навигацией во многом зависит от размера пораженного лимфатического узла.

**Ключевые слова:** эндобронхиальная ультрасонография, периферические образования легких, трансbronхиальная биопсия.

### Abstract

**The aim of the work** was to evaluate the use of endobronchial ultrasonography with fine needle puncture of mediastinal lymph nodes for the diagnosis of peripheral lung cancer. The study included 56 patients (29 men and 27 women) who underwent endobronchial ultrasound followed by a transbronchial biopsy of a group of lymph nodes. The obtained material was investigated using liquid Cytology in case of transbronchial puncture. The results of morphological conclusions were divided depending on the size of the punctured lymph nodes and the accuracy of the obtained material. The best efficiency of tumor lesion verification was achieved with lymph node puncture of 1.5-3 cm (46%) and more than 3 cm (78%). When the size of the lymph nodes is less than 1.5 cm, it was not possible to obtain morphological confirmation in any of the cases. Thus, endobronchial ultrasonography is a well-established minimally invasive method for N-staging lung cancer in mediastinal lymph nodes. The accuracy of obtaining the material by fine needle puncture under endobronchial navigation depends largely on the size of the affected lymph node.

**Key words:** endobronchial ultrasonography, peripheral lung formations, transbronchial biopsy.



### Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, рак легкого остается нерешенной проблемой в современной онкологии. Ежегодно в мире регистрируется 1,8 млн новых случаев рака легкого, при этом более 1,59 млн человек погибает от этого заболевания (19,4% всех смертей от рака и около 3% общей смертности) [1]. В последние годы в России, в структуре смертности доля умерших от злокачественных новообразований составила 15,6% (295 729 случаев), из них наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%). Каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,1%), локализуется в органах дыхания, у женщин доля этих опухолей почти в 5 раз ниже (4,2%) [2].

В первый год от установленного диагноза рак легкого погибает 49,6% больных [3]. Соотношение «заболеваемость — смертность» при раке легкого одно из самых неблагоприятных — умирают 95,6% заболевших [4-6]. Проблема рака легкого перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено быстрым ростом заболеваемости, большими затратами на диагностику и лечение и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. В России, за последний год, впервые выявлено 56 545 больных с диагнозом рак легкого. Средний возраст заболевших составил 65,6 лет. Из них с I-II стадиями было 29,4%, с III стадией — 27,9%, IV стадией — 40,8% [2]. Только 10-20% из вновь заболевших могут быть прооперированы, из которых радикальная операция возможна не более чем у 70-80% больных [6-10].

Эффективность лечения рака легкого зависит от стадии болезни, возможности проведения оперативного вмешательства и его радикальности. Достойной альтернативы хирургическому лечению рака легкого на сегодняшний день до сих пор нет. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после химиотерапии составляет около 6,5 месяцев, 1-летняя выживаемость доходит до 25%. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после лучевой терапии составляет около 10 мес., а 3-летняя выживаемость — не более 5%. При одновременной химио-лучевой терапии 5-летняя выживаемость повышается до 20% [15-18].

Несмотря на известные скрининговые рентгенологические методы диагностики выявление рака легкого, на сегодняшний день не позволяют нам увеличить количество пациентов с ранними стадиями (I-II стадии). Цитологическое исследование мокроты также не показало преимуществ в выявлении ранних стадий заболевания и снижения смертности.

На фоне роста общего показателя возможностей морфологической верификации опухолей, наименьший удельный вес морфологически верифицированного диагноза имеет рак поджелудочной железы — 64,1%, печени — 66,3%, трахеи, бронхов, легкого — 77,8% [2]. Учитывая отсутствие морфологической верификации опухоли невозможно установить стадию процесса, а значит определить тактику лечения.

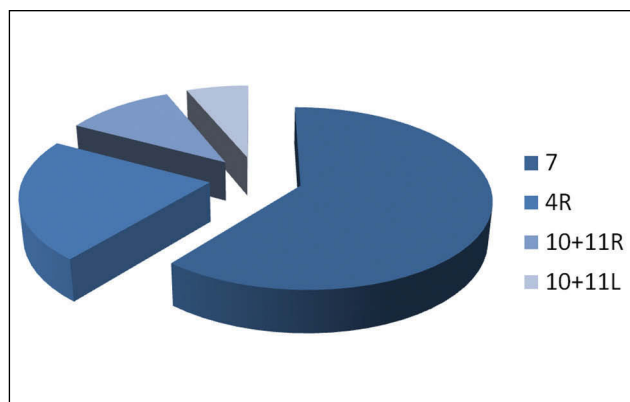
Все это остается актуальными не только для онкологии, но и для других сфер медицины.

Создание и внедрение в клиническую практику новейших видеоэндоскопических систем существенно улучшает возможности ранней диагностики рака легкого. В настоящее время видеоэндоскопическое исследование в установлении рака легкого является окончательным и определяющим, однако четко выработанного алгоритма обследования как при подозрении на рак легкого, так и в определении стадии процесса в России нет. Также, необходимо отметить, что стандартные методы забора биопсийного материала при видеоэндоскопическом исследовании, зачастую являются неудовлетворительными и не всегда позволяют установить морфологическую принадлежность опухоли.

Исторически, с 1980-х гг., бронхологи во всем мире использовали метод обычной трансбронхиальной тонкоигольной аспирации под контролем радиального ультразвукового датчика для стадирования рака легкого при поражении регионарных медиастинальных лимфатических узлов [11].

С появлением EBUS-TBNA стали использовать интегрированные в бронхоскоп конвексные зонды [14], при использовании которых трансбронхиальная пункция контролировалась в режиме реального времени.

В Российской Федерации получения диагностического материала при лимфаденопатии средостения являлась видеоторакоскопия с би-



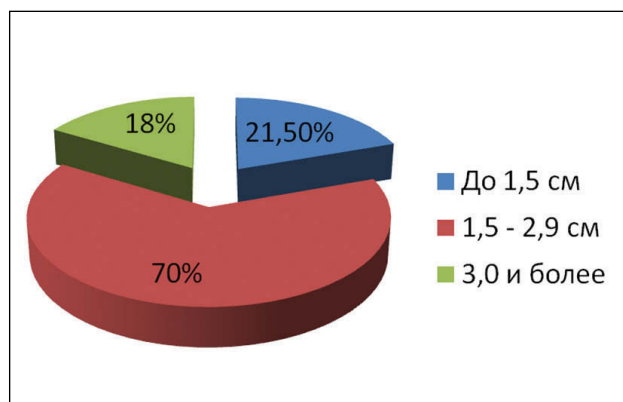
**Рис. 1.** Группы лимфатических узлов  
**Fig. 1.** Groups of lymph nodes

опсией медиастинальных лимфатических узлов, за рубежом — видеомедиастиноскопия [12, 13].

Доказанным преимуществом хирургического метода является прямая визуализация лимфатических узлов во время биопсии, получение достаточного количества материала для постановки «надежного» морфологического диагноза. Однако данный метод связан с возможными осложнениями, как и любой хирургический метод и экономически менее выгодный [14].

Низкий уровень морфологической верификации диагноза рака легкого, не превышающий 74% и трудности объективного N-стадирования требуют совершенствования диагностических методик. Пункционные методики под контролем эндосонографии (EUS-FNA и EBUS-TBNA) рассматриваются в настоящее время как дополнительные, однако их чувствительность и специфичность по данным опубликованных исследований зарубежных авторов превышает таковые при медиастиноскопии. Так, чувствительность и точность EUS-FNA при ПЭТ-положительных средостенных лимфатических узлах составляет 93% и 94% соответственно, а диагностическая чувствительность EBUS-TBNA составляет 89% [20]. При этом комбинация обеих методик позволяет получить материал для морфологической верификации практически из всех групп лимфатических узлов средостения с диагностической точностью до 98% [21].

Низкий риск осложнений и биопсия, выполняемая в режиме реального времени, которую при необходимости можно повторно проводить, используя EUS-FNA и EBUS-TBNA с целью



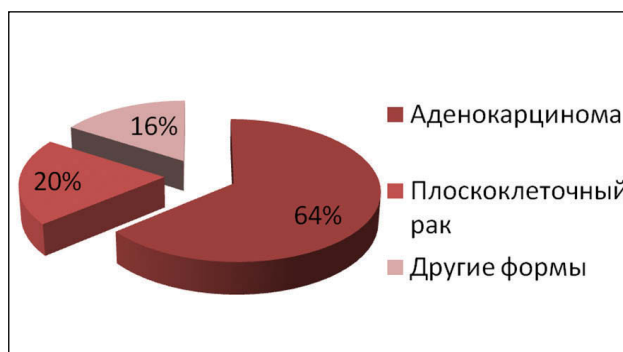
**Рис. 2.** Размер лимфатических узлов\*  
**Fig. 2.** The size of the lymph nodes\*

*Примечание: \* — в 9,5% — единовременная пункция различных групп лимфатических узлов*  
*Note: \* — in 9.5% — a single puncture of various groups of lymph nodes*

получения необходимого количества материала для проведения молекулярно-генетических исследований, является основным условием современной таргетной терапии рака легкого, требующей перехода от исключительно гистологической/цитологической классификации к выделению подтипов на основе статуса мутации, особенно в подтипах немелкоклеточного (аденокарциномы) рака легкого [19].

С учетом приведенных выше проблем диагностики рака легкого в отделении эндоскопии НМИЦ им. Н.Н. Блохина разработана комплексная программа диагностики, которая объединяет систематизированные данные прошлых лет и дополнена новыми современными методиками.

Выработанный алгоритм эндоскопического обследования при уточняющей диагностики улучшает эффективность стадирования рака



**Рис. 3.** Варианты морфологии опухоли  
**Fig. 3.** Tumor morphology options

**Таблица 1.** Зависимость размеров пунктированных лимфатических узлов и точности полученного материала

**Table 1.** The dependence of the size of punctured lymph nodes and the accuracy of the material

| Размеры лимфатических узлов | Количество пациентов (%) | Верификация лимфоидной ткани в пунктате (%) | Морфологическое подтверждение опухоли (%) |
|-----------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|
| До 1,5 см                   | 12 (21,5%)               | 8 (67%)                                     | 0                                         |
| 1,5-2,9 см                  | 39 (70%)                 | 29 (74%)                                    | 18 (46%)                                  |
| 3,0 см и более              | 10 (18%)                 | 10 (100%)*                                  | 7 (78%)                                   |

*Примечание: \* — в 1 случае (10%) выявлено туберкулезное поражение*

*Note: \* — in 1 case (10%) a tuberculous lesion was detected*

легкого, а соответственно, позволяет вовремя и корректно определить тактику лечения.

### Материал и методы

За последние несколько месяцев в отделении эндоскопии НМИЦ им. Н.Н. Блохина выполнено 56 трансбронхиальных пункций лимфатических узлов средостення различных групп.

В настоящее время полученный при трансбронхиальной пункции материал исследуется с использованием жидкостной цитологии. Это современный метод, основанный на стандартизации технологии приготовления тонкослойных или монослойных цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии, полученной при выполнении, пункции. Клетки в таких мазках располагаются практически в один слой, что позволяет добиться максимального качества монослоя и свести к нулю потери клеточного материала, используя специальные консервирующие жидкости (Cytospin-3) и центрифуги.

Среди всех пациентов, вошедших в научный анализ, было 29 мужчин и 27 женщин. Выявленные группы лимфатических узлов распределились следующим образом (рис. 1).

По критериям оценки также определялся размер пунктируемых лимфатических узлов (рис. 2).

### Результаты

В результате анализа полученных морфологических заключений, мы получили следующие данные о зависимости размеров пунктирован-

ных лимфатических узлов и точности полученного материала (табл. 1).

Среди подтвержденных верифицированных лимфатических узлов мы получили следующие морфологические формы (рис. 3).

Таким образом, исходя из полученных нами результатов, можно сделать **выводы**:

1. Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) представляет собой хорошо зарекомендовавший себя малоинвазивный метод для N-стадирования рака легкого при поражении лимфатических узлов средостення.

2. Исторически, грудные лимфатические узлы, доступные для EBUS-TBNA включают группы 2-4, 7 и 10-12.

3. Точность получения материала, безусловно, зависит от размера пораженного лимфатического узла.

4. Использование метода жидкостной цитологии позволяет выделить клеточный материал даже из минимального количества пунктата.

### Литература

1. Epidemiology of lung cancer worldwide. Source: GLOBOCAN, 2012. Ссылка на сайт: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. — С. 4-5, 131-132.
4. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Ссылка на сайт: [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat\\_main/rosstat/ru/](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/)
5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб.: ООО «ИПК БИОНТ», 2007. — 422 с.
6. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. — М.: Медицина, 1994. — 160 с.
7. Бычков М.Б. Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2003. — 1. — С. 8-12.
8. Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S., et al. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials // Eur. J. Cancer. — 1994. — 30A. — P. 635-642.
9. Берлавлетов С. Причины смерти радикально оперированных больных раком легкого // Вопр. онкологии. — 1978. — 24 (2). — С. 88-92.
10. Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2004. — 1. — С. 33-43.
11. Wang K.P. et al. Transbronchial needle aspiration of a mediastinal mass: therapeutic implications // Thorax. — 1983. — Vol. 38, №7. — P. 556-557.
12. Navani N. et al. Endobronchial ultrasound — guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2012. — Vol. 186, №3. — P. 255-260.
13. McManus T.E. et al. Isolated mediastinal adenopathy: the case for mediastinoscopy // The Ulster medical journal. — 2008. — Vol. 77, №2. — P. 97-101.
14. Karfis E.A. et al. Video-assisted cervical mediastinoscopy: our seven-year experience // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. — 2008. — Vol. 7, №6. — P. 1015-1018.
15. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) // Lancet Oncol. — 2015. — 2. — P. 187-199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
16. Curran W.J. Jr., Paulus R., Langer C.J., et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 // J. Natl. Cancer Inst. — 2011. — 103 (19). — P. 1452-1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.
17. De Ruyscher D., Botterweck A., Dirx M., et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study // Ann. Oncol. — 2009. — 20 (1). — P. 98-102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
18. Rigas J.R., Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced nonsmall cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. — 2007. — 2 (Suppl. 2). — P. 77-85.
19. Tracy L. et al., 2017, Sakakibara R. et al., 2017.
20. Dietrich C.F., 2015.
21. Vilman P., 2015.

© А.И. Иванов, М.В. Бурмистров, В.А. Попов, А.А. Емельянова, С.И. Бебезов, 2019

УДК 616.329-006.6-72.1

## АНАЛИЗ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПОСЛЕ СТЕНТИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПИЩЕВОДА И ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

*А.И. Иванов<sup>1,3,4</sup>, М.В. Бурмистров<sup>2,3</sup>, В.А. Попов<sup>2-4</sup>, А.А. Емельянова<sup>1</sup>, С.И. Бебезов<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», г. Казань

<sup>3</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань

<sup>4</sup>Приволжский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Казань

## ANALYSIS OF LIFE EXPECTANCY AFTER STENTING IN PATIENTS WITH MALIGNANT PATHOLOGY OF THE ESOPHAGUS AND ESOPHAGEAL-GASTRIC JUNCTION

*A.I. Ivanov<sup>1,3,4</sup>, M.V. Burmistrov<sup>2,3</sup>, V.A. Popov<sup>2-4</sup>, A.A. Emelyanova<sup>1</sup>, S.I. Bebezov<sup>1</sup>*

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

<sup>2</sup>Republican Clinical Hospital of the MH of RT, Kazan

<sup>3</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the MH of RF, Kazan

<sup>4</sup>Volga Region branch of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF, Kazan

**Попов Владимир Альбертович** — аспирант кафедры эндоскопии, общей и эндоскопической хирургии Казанской государственной медицинской академии — филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, ученый секретарь Приволжского филиала ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ», врач-эндоскопист отделения эндоскопии ГАОУЗ «Республиканская клиническая больница МЗ РТ» 420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, тел. +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru

**Popov V.A.** — postgraduate student of the Department of Endoscopy, General and Endoscopic Surgery of Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the MH of RF, Scientific Secretary of the Volga Region branch of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF, Junior Researcher of the Research Department of Republican Clinical Hospital of the MH of RT, endoscopist of the Republican Clinical Hospital of the MH of RT 138 Orenburgskiy trakt, Kazan, Russian Federation, 420064, tel. +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru

**Реферат.** Большинство карцином пищевода диагностируются на поздней стадии, оставляя паллиативный метод лечения как более реалистичный вариант для этой группы больных. Дисфагия при этом является ведущим симптомом, что приводит к кахексии, снижению качества и продолжительности жизни. Стентирование является относительно безопасным методом выбора при злокачественных обструкциях пищевода, позволяющая быстро и эффективно устранить симптомы дисфагии. Однако на сегодняшний день не существует единого мнения в выборе оптимального метода паллиативной помощи для этой группы больных. С целью изучения данной проблемы выполнена эта работа. В статье проведен анализ продолжительности жизни у 193 больных с имплантированными пищеводными стентами с различной злокачественной патологией пищевода и пищеводно-желудочного перехода. Представлены данные выживаемости больных в зависимости от локализации злокачественного процесса и гистологического типа опухолей.

**Ключевые слова:** стентирование пищевода, рак пищевода, продолжительность жизни, выживаемость.



**Abstract.** Most esophageal carcinomas are diagnosed at a late stage, leaving palliative care as a more realistic choice for this group of patients. Dysphagia in this case is the leading symptom, which leads to cachexy, a decrease in the quality and duration of life. Stenting is a relatively safe method of choice for malignant esophageal obstruction, allowing you to quickly and effectively eliminate the symptoms of dysphagia. However, to date, there is no consensus in choosing the optimal method of palliative care for this group of patients. In order to study this problem, this work has been done. The article analyzes the life expectancy of 193 patients with implanted esophageal stents with various malignant pathology of the esophagus and esophageal-gastric junction. The data of survival of patients depending on the localization of malignant process and histological type of tumors are presented. **Key words:** esophageal stenting, esophageal carcinoma, life expectancy, survival.

## Введение

Плоскоклеточный рак пищевода является восьмым по частоте раком в мире, тогда как карцинома пищеводно-желудочного перехода является опухолью с самой высокой динамикой заболеваемости за последние два десятилетия [5]. Средняя 5-летняя выживаемость больных с раком пищевода составляет всего 35-45% [7]. Более 50% больных раком пищевода неоперабельны на момент постановки диагноза в следствии локального прогрессирования и наличия отдаленных метастазов [6]. У данной категории больных неминуемо прогрессирует дисфагия приводящая к кахексии и снижению качества и продолжительности жизни.

На сегодняшний день существует множество методов паллиативной помощи при раке пищевода: эндоскопическое стентирование, брахитерапия, гастростомия, химиолучевая и фотодинамическая терапии. Стентирование при дисфагии обладает рядом преимуществ [2, 4]. Это связано с его относительной безопасностью, технической простотой, широкой доступностью и немедленным облегчением дисфагии. Однако, стоит учитывать что имеется ряд редких, но серьезных осложнений, таких как кровотечение, перфорация, образование эзофаго-респираторных свищей и аспирационная пневмония. Предыдущие исследования показали, что показатели смертности, связанные с размещением стентов пищевода, составляют от 3,9 до 27,2% [1, 3]. Поэтому необходимо проводить дальнейшие исследования с целью индивидуализации подхода стентирования и определения показаний для снижения риска возможных осложнений.

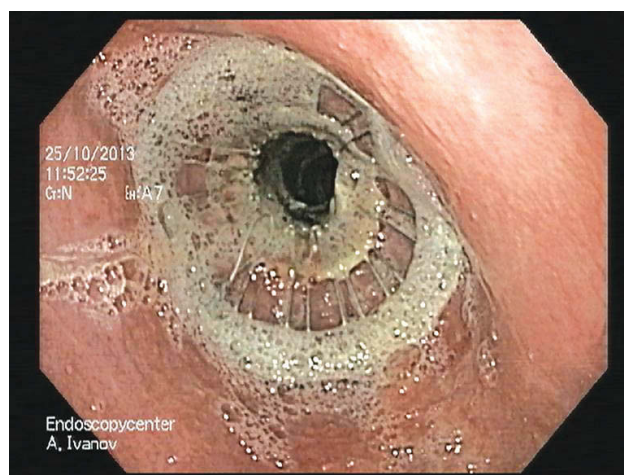
**Цель исследования** — анализ продолжительности жизни после имплантации пищеводных стентов при злокачественных стенозах пищевода, гастро-эзофагеального перехода и пищеводных анастомозов, а также у больных со

злокачественными эзофаго-респираторными свищами.

## Материал и методы

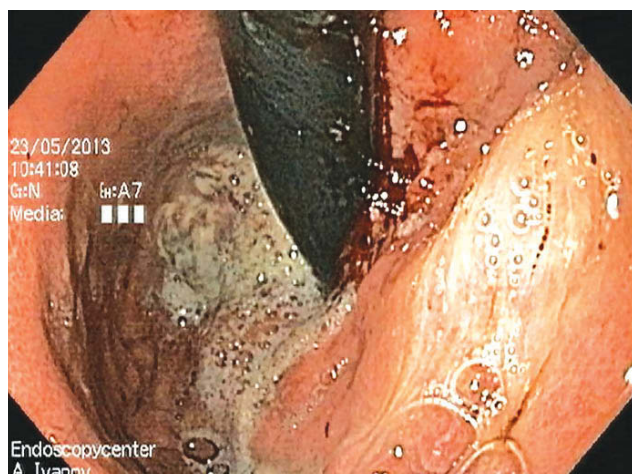
На базе эндоскопического центра Республиканского клинического онкологического диспансера (РКОД) МЗ Республики Татарстан стентирование пищевода выполняется с 2002 года, и эта методика вошла в лечебно-диагностический алгоритм у пациентов с патологией пищевода и желудка. За период с 2011 по 2018 гг. проведено более 400 стентирований при различных патологиях пищевода.

Проведен анализ продолжительности жизни у больных после имплантации пищеводных стентов под видеоэндоскопическим контролем при злокачественных стенозах пищевода, гастро-эзофагеального перехода и пищеводных анастомозов, а также у больных со злокачественными пищеводно-респираторными фистулами в период с 2011 по 2018 гг. Группу интереса составили 193 человека с различной злокачественной патологией пищевода и пищеводно-желудоч-



**Рис. 1.** Стентирование пищевода при злокачественном стенозе

**Fig. 1.** Stenting of the esophagus with malignant stenosis

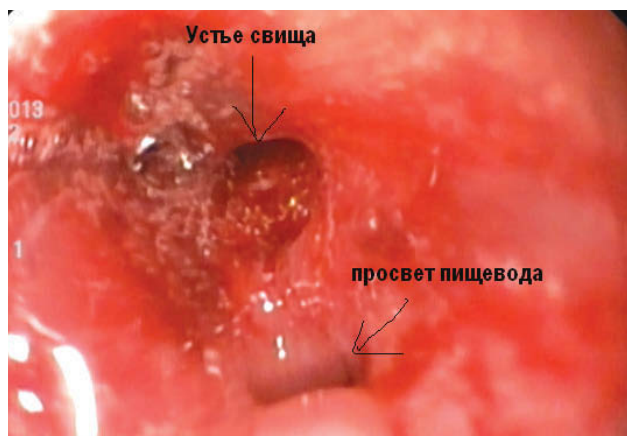


**Рис. 2.** Кардиоэзофагеальный рак  
**Fig. 2.** Cardioesophageal cancer

ного перехода от 35 до 90 лет — мужчин 140 и 53 женщины. Преимущественно стентирование проводилось при карциномах пищевода и кардиоэзофагеальной зоны — 71 и 60 человек соответственно.

Стентирование в следствии продолженного роста после операции потребовалось у 29 больных. В 21 случае имплантация была выполнена при диагностировании злокачественных эзофаго-респираторных свищей, как самостоятельно сформировавшихся, так и после стентирования.

У 12 больных человек потребовалась установка стента в результате сдавления извне пищевода, вызвавшая полную дисфагию.



**Рис. 3.** Злокачественный трахео-пищеводный свищ  
**Fig. 3.** Malignant tracheo-esophageal fistula

Во всех случаях стентирование выполнялось под видеоэндоскопическим контролем. Мы считаем эндоскопически ассистированную методику наименее трудоёмкой для специалиста и наиболее безопасной для пациента. Обязательным условием является рентгенологический контроль после имплантации. В подавляющем большинстве случаев перед имплантацией мы проводили реканализацию и восстановление просвета до диаметра, необходимого для проведения проводника доставляющего устройства стента. Для этого выполнялись эндоскопические методы реканализации просвета пищевода: баллонная дилатация, бужирование и аргонплазма-

**Таблица 1.** Продолжительность жизни по возрасту пациентов после имплантации пищеводных стентов

**Table 1.** Life expectancy by age of patients after implantation of esophageal stents

| Возраст/продолжительность жизни | До 1 мес. | От 1 до 3 мес. | От 3 мес. до 6 | От 6 до 1 года | От года до 2 | От 3 лет |
|---------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------|
| До 45 лет                       | 3         | 2              | 3              |                |              | 1        |
| 46-55 лет                       | 7         | 10             | 5              | 5              |              |          |
| 56-65 лет                       | 16        | 15             | 16             | 7              | 3            |          |
| 66-75 лет                       | 15        | 17             | 14             | 10             | 2            | 1        |
| 76-85 лет                       | 8         | 8              | 13             | 4              | 2            |          |
| 86 и более                      | 1         | 3              | 1              |                | 1            |          |
| Итого                           | 50        | 55             | 52             | 26             | 8            | 2        |

**Таблица 2.** Продолжительность жизни больных в зависимости от патологии  
**Table 2.** Life expectancy of patients depending on pathology

| Диагноз/<br>Продолжи-<br>тельность<br>жизни | Количе-<br>ство па-<br>ци-<br>ентов | До<br>1 мес. | % соот-<br>ноше-<br>ние | От<br>1 до<br>3 мес. | % соот-<br>ноше-<br>ние | От<br>3 мес.<br>до 6 | % соот-<br>ноше-<br>ние | От<br>6 до<br>1 года | % соот-<br>ноше-<br>ние | От<br>года<br>до 2 | % соот-<br>ноше-<br>ние | От<br>3<br>лет | % соот-<br>ноше-<br>ние |
|---------------------------------------------|-------------------------------------|--------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|-------------------------|--------------------|-------------------------|----------------|-------------------------|
| Кардиоэзо-<br>фагеальный<br>рак             | 60                                  | 8            | 13                      | 16                   | 27                      | 19                   | 32                      | 10                   | 17                      | 6                  | 10                      | 1              | 2                       |
| Продолжен-<br>ный рост                      | 29                                  | 6            | 21                      | 7                    | 24                      | 6                    | 21                      | 10                   | 34                      |                    | 0                       |                |                         |
| Рак<br>пищевода                             | 71                                  | 22           | 31                      | 25                   | 35                      | 18                   | 25                      | 5                    | 7                       | 1                  | 1                       |                |                         |
| Сдавление<br>извне                          | 12                                  | 6            | 50                      | 3                    | 25                      | 2                    | 17                      |                      | 0                       | 1                  | 8                       |                |                         |
| Эзофагиаль-<br>ный свищ                     | 21                                  | 8            | 38                      | 4                    | 19                      | 7                    | 33                      | 1                    | 5                       |                    | 0                       | 1              | 5                       |
| Итого                                       | 193                                 | 50           |                         | 55                   |                         | 52                   |                         | 26                   |                         | 8                  |                         | 2              |                         |

менная деструкция. Длину стента мы подбирали таким образом, чтобы проксимальный и дистальный край стента был выше и ниже краёв опухоли на 2 см во избежание миграции. Также необходимым условием подбора стента являлось его полное покрытие во избежание прорастания опухолевой тканью.

### Результаты и их обсуждения

Во всех случаях нам удалось успешно выполнить поставленную перед нами задачу и полностью разрешить дисфагию у больного. В случаях со злокачественными пищеводно-респираторными свищами все фистулы были надежно разобщены путем герметизации имплантированных стентов. В дальнейшем все пациенты были выписаны из стационара под наблюдение у врача-онколога. В таблице 1 представлены данные по продолжительности жизни в зависимости от возраста больных.

В подавляющем большинстве больные умирали от злокачественной прогрессии в сроки до 3 месяцев, что составило 105 больных — 54%, в том числе до месяца 50 больных, которые составляют 26% от общего количества больных. Летальность до 6 месяцев составила 52 человека (27%).

От 6 месяцев до 1 года прожили 26 больных (13%). Одногодичный рубеж преодолело всего 10 больных, что составляет 5% от общего числа исследуемой группы.

В таблице 2 приведены данные продолжительности жизни в зависимости от патологии злокачественного процесса.

Наихудший прогноз установлен у пациентов со злокачественным сдавлением пищевода извне: летальность в течение месяца составила 50% от общего числа больных в данной группе. Также наиболее неблагоприятные результаты были выявлены у пациентов с злокачественными эзофаго-респираторными свищами: выживаемость в течение месяца составила 38%. Во всей исследуемой группе наименьшая летальность в течение месяца выявлена у больных с кардиоэзофагеальным раком. Однако во всех исследуемых группах 3 месячная летальность в процентном соотношении составила приблизительно 50%.

Помимо вышеизложенных данных мы вывели статистические данные (табл. 3) по гистологическому типу злокачественных опухолей и продолжительности жизни. Многообразие гистологических результатов не позволяет произвести качественную оценку влияния на выживаемость

**Таблица 3.** Продолжительность жизни больных в зависимости от гистологического типа опухолей  
**Table 3.** Life expectancy of patients depending on the histological type of tumors

| Гистология/Продолжительность жизни пациентов         | До 1 мес. | От 1 до 3 мес. | От 3 мес. до 6 | От 6 до 1 года | От года до 2 | От 3 лет |
|------------------------------------------------------|-----------|----------------|----------------|----------------|--------------|----------|
| Аденогенный рак                                      |           |                | 1              |                |              |          |
| Аденокарцинома                                       | 6         | 8              | 19             | 9              | 3            | 1        |
| Высокодифференцированный плоскоклеточный рак         |           | 2              |                |                |              |          |
| Железистый рак                                       |           |                | 1              |                |              |          |
| Лимфома Ходжкина                                     |           |                | 1              |                |              |          |
| Мелкоклеточный недифференцированный рак              | 1         |                |                |                |              |          |
| Мелкоклеточный нейроэндокринный рак                  | 1         | 1              |                |                |              |          |
| Недифференцированный диффузный рак                   |           |                |                | 1              |              |          |
| Недифференцированный рак                             | 2         | 1              | 1              |                | 1            |          |
| Низкодифференцированная аденокарцинома               | 5         | 5              | 2              | 3              | 2            |          |
| Низкодифференцированный плоскоклеточный рак          | 1         | 7              | 2              |                |              |          |
| Овсяноклеточный рак                                  |           |                |                |                | 1            |          |
| Перстневидноклеточный рак                            | 2         | 2              | 2              | 3              |              |          |
| Плоскоклеточный неороговевающий рак                  | 1         | 3              | 4              |                |              |          |
| Плоскоклеточный ороговевающий рак                    | 6         | 2              |                |                |              |          |
| Плоскоклеточный рак                                  | 22        | 19             | 18             | 6              | 1            | 1        |
| Т-клеточная неспецифицированная лимфома              | 1         |                |                |                |              |          |
| Умереннодифференцированная аденокарцинома            | 2         | 2              | 1              | 3              |              |          |
| Умереннодифференцированный перстневидноклеточный рак |           | 1              |                |                |              |          |
| Умереннодифференцированный плоскоклеточный рак       |           | 2              |                | 1              |              |          |
| Итого                                                | 50        | 55             | 52             | 26             | 8            | 2        |

больных с имплантированными пищеводными стентами.

### Заключение

Паллиативное лечение злокачественных стенозов пищевода и пищеводно-желудочного перехода является сложной и актуальной задачей практической медицины. Для успешного его решения должен применяться индивидуальный подход к выбору способа лечения. Для этой цели могут применяться новые современные методики, улучшающие качество и продолжительность жизни. Методом выбора в данной ситуации является стентирование — как наименее травматичное и весьма эффективное вмешательство. Но на сегодняшний день не существует единого мнения в отношении выбора наиболее оптимального метода паллиативного лечения в каждом индивидуальном случае. Исходя из этого, необходимы дальнейшие клинические исследования.

### Литература

1. Dai Y., Li C., Xie Y. et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer // The Cochrane database of systematic reviews. — 2014. — Vol. 10.
2. Lambert R. Palliation of carcinoma of the esophagus: is there a hope for cure? // American journal of gastroenterology supplements. — 1994. — №89. — P. 27-40.
3. Lecleire S., Di Fiore F., Ben-Soussan E., et al. Prior chemoradiotherapy is associated with a higher life-threatening complication rate after palliative insertion of metal stents in patients with oesophageal cancer // Alimentary pharmacology & therapeutics. — 2006. — №23. — P. 1693-1702.
4. Ludwig D., Dehne A., Burmester E. et al. Treatment of unresectable carcinoma of the esophagus or the gastroesophageal junction by mesh stents or without radiochemiotherapy // International journal of surgery. — 1998. — №13. — P. 583-588.
5. Sehdev A., Catencchi D. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification, and staging // Discovery Medicine. — 2016. — P. 103-111.
6. Sihvo E.I., Luostarinen M.E., Salo J.A. Fate of patients with adenocarcinoma of the esophagus and the esophagogastric junction: a population-based analysis // American journal of gastroenterology supplements. — 2004. — №99. — P. 419-424.
7. Thompson S.K., Ruszkiewicz A.R., Jamieson G.G. et al. Improving the accuracy of TNM staging in esophageal cancer: a pathological review of resected specimens // Annals of surgical oncology. — 2008.

© О.А. Малихова, И.А. Карасев, Т.С. Давыдкина, В.В. Верещак, А.Г. Малихов, А.О. Туманян, 2019

УДК 616.34-008.87:616.348/.35-006.6

# КИШЕЧНЫЙ МИКРОБИОМ И КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*О.А. Малихова, И.А. Карасев, Т.С. Давыдкина, В.В. Верещак, А.Г. Малихов, А.О. Туманян*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

## INTESTINAL MICROBIOME AND COLORECTAL CANCER. LITERATURE REVIEW

*O.A. Malikhova, I.A. Karasev, T.S. Davydkina, V.V. Vereshchak, A.G. Malikhov, A.O. Tumanyan*

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF, Moscow

**Карасев Иван Александрович** — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эндоскопического ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, тел. +7-925-333-19-33, e-mail: ronc-karasev@yandex.ru

**Karasev I.A.** — PhD (Medicine), Senior Researcher of Endoscopic Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center for Oncology

23 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115478, tel. +7-925-333-19-33, e-mail: ronc-karasev@yandex.ru

**Реферат.** Все больше данных свидетельствуют о том, что кишечная микробиота является одним из ключевых факторов, связанных с канцерогенезом колоректального рака. Механизмы, с помощью которых бактерии влияют на слизистую оболочку толстой кишки, сложны и не до конца изучены. Очевидно, что трансформация слизистой оболочки это поэтапный и многофакторный процесс, ассоциированный с генетическим механизмом, генетическими воспалительными процессами, дисрегуляцией иммунной системы и дисбиозом микробиома.

**Цель данного обзора** — показать возможные связи между кишечной микробиотой и колоректальным канцерогенезом, уделяя особое внимание дисбиозу и проканцерогенным свойствам бактерий, таким как генотоксичность и другие факторы вирулентности, модуляция защиты хозяина, окислительный стресс и антиоксидантная защита, и как модификация бактериальной микробиоты могут представлять новые маркеры прогноза и/или цели для инновационных терапевтических стратегий лечения.

**Ключевые слова:** кишечная микробиота, колоректальный рак, дисбиоз, канцерогенез.

**Abstract.** More and more evidence suggests that intestinal microbiota is one of the key factors associated with carcinogenesis of colorectal cancer. The mechanisms by which bacteria affect the mucous membrane of the colon are complex and not fully understood. Obviously, the transformation of the mucous membrane is a phased and multifactorial process associated with the genetic mechanism, genetic inflammatory processes, dysregulation of the immune system and microbiome dysbiosis.

**The purpose of this review** is to show possible relationships between intestinal microbiota and colorectal carcinogenesis, with particular attention to the dysbiosis and pro-carcinogenic properties of bacteria, such as genotoxicity and other virulence factors, host defense modulation, oxidative stress and antioxidant defense, and how new bacterial microbiota modifications may present new markers prognosis and / or goals for innovative therapeutic treatment strategies.

**Key words:** intestinal microbiota, colorectal cancer, dysbiosis, carcinogenesis.

### Введение

Колоректальный рак (КРР) является одной из ведущих причин смертности от онкологических

болезней в мире [1]. Примерно 1,8 млн новых случаев КРР были диагностированы в 2018 году, а также на них приходится 8% всех случаев смер-



ности от злокачественных опухолей [2]. Считается, что генетические условия, дисфункция иммунной системы, хроническое воспаление, а также дисбиоз кишечной микробиоты (КМ) считаются составляющей патогенеза колоректального рака [3, 4].

### Обсуждение

Комменсальная микробиота кишечного тракта играет немаловажную роль в разных системных функциях, которые включают модуляцию иммунной системы, нейрогормональную активность, кишечный барьер, а также целостность эпителия. Иммунная дисрегуляция, дисбиоз и разрушение эпителия содействуют канцерогенезу КРР. Данные факторы, по мнению зарубежных авторов, являются ведущими в патогенезе эпителиальных опухолей колоректальной локализации [5-7].

Приблизительно 100 триллионов микроорганизмов (включая бактерии, вирусы и грибки) находятся в кишечнике взрослого человека и составляют микробиоту, бактериальное разнообразие включает более тысячи видов. При метагеномном анализе выявлено, что число генов микроорганизмов, пребывающих в кишечном тракте, в 150 раз превосходит количество генов клеток человеческого организма. 99% генов относятся к бактериальным генам [8]. Микробиоту человека, как правило, именуют скрытым физиологическим «органом», что обуславливается ее существенным воздействием на состояние здоровья человека, обмен веществ, физиологические процессы, пищеварение и иммунитет. Доказывается, что микробиом ЖКТ, сосуществуя с человеческим организмом, способен иметь как позитивное, так и негативное влияние на состояние слизистой оболочки [9].

Состав микробиоты довольно стабилен по всей длине кишки, но абсолютное количество микроорганизмов значительно различается между ротовой полостью и прямой кишкой. Микробиом кишечника приобретает на первых этапах жизни через комменсальную флору из кожи матери, влагалища и кала и созревает преимущественно в течение первых двух лет. Развитие микробиоты является результатом взаимодействия между физиологическим процессом в хо-

из окружающей среды. После начальных стадий микробиота стабилизируется и сохраняет постоянный состав, несмотря на некоторые колебания в течение всей взрослой жизни в ответ на экологические и патологические воздействия. В пожилом возрасте состав микробиоты изменяется постепенно, но может поддерживать сходные физиологические функции. В микробиоте кишечника человека преобладают четыре основных типа: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria и Proteobacteria. Общее количество микробных видов в кишечнике человека оценивается в 1000-1150, при этом каждый особь имеет по меньшей мере 160 подособей (Qin, Li et al., 2010) [10]. Изменения в микробиоме вызванные окружающей среды (например, инфекция, диета и/или образ жизни) могут нарушать симбиотические отношения и способствовать развитию воспалительных заболеваний, которые, в свою очередь, при хроническом течении могут стимулировать дисрегуляторные процессы в слизистой оболочке ободочной и прямой кишки.

Многочисленные эффекты кишечной микробиоты, отличающейся удивительным многообразием состава входящих в нее микроорганизмов, не могли не привлечь интерес ученых к исследованию ее значимости в патогенезе КРР. Так как незаменимым атрибутом колоректального рака считаются мутационные перестройки генома клеток эпителия толстой кишки. Микробиота, вероятно, сопряжена как с формированием генотоксического стресса, содействующего генетическим и эпигенетическим трансформациям кишечного эпителия, так и с поддержанием хронического воспаления, которые совместно с окислительным и нитрозативным стрессами приводят к колоректальному раку [11].

Классические культуральные методы анализа микробиома дают возможность идентифицировать не более 10-25% разновидностей микроорганизмов, другая часть, представленная анаэробами, почти не была доступна для идентификации из-за неосуществимости их культивирования. Только введение методов секвенирования нуклеиновых кислот последнего поколения позволило оценить разнообразие видового состава микробиоты.

Для анализа состава микробиоты используются сведения о первичной структуре генов 16S

рибосомальной РНК, идентифицируемых в ДНК микроорганизмов фекалий. Выбор генов 16S рибосомальной РНК был предопределен их небольшим размером, а также консервативностью структуры, сочетающихся с присутствием вариабельных областей, которых оказалось в достаточной мере для дифференциации разновидностей [12]. Итоги оценки видового и численного состава микробиоты человека значительно варьируют в зависимости от способов рассмотрения, выбора контингента исследуемых субъектов, критериев идентификации и иных условий [12, 13].

В случае если изменения микробиома находятся вне границ ее эластичности, они ведут к непрерывному изменению ее состава. Данные перемены, рушащие симбиотические отношения между хозяином и микробиотой, как правило, рассматриваются как дисбиоз. Дисбиоз приводит к потере контроля над патогенными микроорганизмами и нерегулируемому воспалению. Подобное состояние микробиома приводит к острому либо хроническому тканевому поражению, наблюдаемому, к примеру, при воспалительных заболеваниях кишечного тракта, таких как заболевание Крона и неспецифический язвенный колит.

Роль микробиоты в развитии КРР может прямо либо косвенно реализовываться, прежде всего, путем развития и укрепления воспаления при дисбиозе. Последнее входит в количество ключевых маркеров канцерогенеза, прежде всего вследствие того, что повышает генетическую нестабильность клеток кишечного эпителия.

Изучение ряда зарубежных исследований показало, что КМ содействует канцерогенезу КРР посредством перемены бактерио-кишечных биопленок, гомеостаза микроокружения и иммунной реакции. Бактериальные биопленки состоят из высокоорганизованных многоорганизмических структур в микробных сообществах слизистой оболочки кишечного тракта человека и выступают в качестве первой линии защиты от инвазивных индуцированных микробами воспалительных реакций и продуцирования генотоксических соединений, приобретенных из бактерий [14-16].

Dejea С.М. и соавторы выполнили доклинические испытания для исследования механизмов,

отвечающих за патогенез семейного аденоматозного полипоза (САП) — наследственного заболевания, которое во основной массе случаев перерождается в колоректальный рак. Биопленка субъектов с САП в основном содержала *Proteobacteria* (от 60 вплоть до 70%) и *Bacteroides* (от 10 вплоть до 30%). В отличие от пациентов со спорадической формой КРР, у которых биопленка на поверхности толстой кишки была однородной, у субъектов с САП биопленка имела неравномерную и разнородную структуру. В данной неоднородной биопленке были идентифицированы две доминирующие бактерии: *Escherichia coli* и *Bacteroides fragilis*. Данные бактерии есть и у здоровых людей, но итоги анализа демонстрируют важное преимущество генов, кодирующих онкотоксины, колибактин (*clbB*) и токсин *Bacteroides fragilis* (*bft*), в слизистой оболочке толстой кишки пациентов с САП [17].

Доклинический анализ элементов воздействия онкотоксинов выявил, что одновременная колонизация кишечного тракта энтеротоксигенными штаммами (ETBF) *E. coli pks+* и *B. fragilis* играет немаловажную роль в патогенезе КРР. У мышей, колонизированных несколькими типами бактерий, прослеживались более высокие показатели смертности и опухолевого роста по сопоставлению с мышами, колонизированными одним видом бактерий. По мнению авторов, разрушение слизистой оболочки толстой кишки штаммами ETBF содействует адгезии *E. coli pks+* [18, 19]. Кроме того, есть данные, что у особей, которые имели признаки дезорганизации КМ, вызванной приемом антибиотиков, отмечалось снижение выработки фактора некроза опухоли и, как следствие, снижение эффективности противоопухолевой терапии [20].

Мутации в гене APC могут поменять характер взаимодействия между клетками человека и бактерий и послужить причиной высокой адгезии бактерий к слизистой оболочке. В данном случае колонизация толстой кишки будет содействовать секреции колибактинов при участии *E. coli pks+*, приводя к разрушению ДНК-клеток эпителия слизистой оболочки кишечного тракта и ускоряя ETBF-опосредованный опухолевый рост. Эти две бактерии кроме того могут запускать продукцию ИЛ-17, отвечающего за

местное воспаление. Постоянная колонизация толстой кишки может приводить к повреждению слизистой оболочки в раннем возрасте и воздействовать на патогенез САП и, возможно, даже спорадические формы КРР. Последующие изучения коэкспрессии *clbV* при участии *E. coli* *pks+* и *bft* при участии ETBF дадут возможность улучшать меры профилактики КРР.

Исследования McCoу A., Araujo-Perez F., Azcarate-Peril A. говорят о прямой взаимосвязи *Fusobacterium* с КРР [21]. При КРР возрастает число разновидностей *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium mortiferum* и *Fusobacterium necrophorum* [22-24].

*F. nucleatum* содействует переходу предракового состояния в онкологический процесс, но кроме того прогрессированию рака толстой кишки [25, 26]. Последующие изучения показали, что *F. nucleatum* способствует пролиферации клеток посредством индуцирования воспалительной реакции и повышения числа миелоидных иммунных клеток, подавляющих пролиферацию Т-клеток, тем самым индуцируя Т-клеточный апоптоз [27, 28].

При КРР определяется существенное сокращение бактерий типов *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, что может указывать на то, что данные бактерии содействуют канцерогенезу посредством индукции воспаления через иммунный ответ хозяина. Кроме того доказывается взаимосвязь КРР с размножением *E. coli* (*pks+*) [29].

Грамположительные комменсальные бактерии *Fusobacterium nucleatum*, создают провоспалительное окружение, способны индуцировать развитие КРР путем экспрессии фактора вирулентности *FadA*, являющегося молекулой поверхностной адгезии и облегчающего прикрепление микроорганизмов к эпителиальным клеткам кишечного тракта. *FadA* взаимодействует с мембранным Е-кадгеринном, поддерживающим целостность межклеточных взаимосвязей эпителиальных клеток, что приводит к утрате контактов между клетками, возрастанию клеточной проницаемости и проникновению в эпителий иных бактерий, вызывающих реакцию иммунной системы. Помимо того, *FadA* способен активизировать бета-катениновый сигналинг и экспрессию ряда генов, в том числе факторов транскрипции, маркеров стволовых

клеток и факторы, стимулирующих пролиферацию эпителия [30, 31].

Так как *Fusobacterium nucleatum* способны прикрепляться к слизистой оболочке кишечного тракта, а также аденоматозным полипам, предполагается, что они содействуют как формированию КРР в нормальной слизистой оболочке, так и ускорению канцерогенеза в ранее существующих аденомах [32]. Токсин — фрагилизин, продуцируемый представителями рода *Bacteroides*, индуцирует пролиферацию эпителия толстого кишечного тракта путем активации онкогена *c-MYC* и запуска воспалительных реакций с помощью интерлейкина-8 [32, 33].

Потенциально развитие спорадического КРР может происходить с участием генотоксических субстанций, выделяемых разными микроорганизмами. Так, бактерии могут способствовать формированию клетками самого хозяина оксида азота  $NO$  и второстепенных реактивных сочетаний азота (через активацию макрофагов), которые могут повреждать ДНК. К тому же сами бактерии готовы генерировать  $NO$  как промежуточный субстрат азотистого цикла, в котором нитрат  $NO_3$  возобновляется вплоть до азота  $N_2$  анаэробными денитрофицирующими бактериями [34].

Иной мощный источник мутаций генома — реактивные соединения кислорода  $O_2$ , которые выделяются как иммунными клетками при воспалении, так и представителями микробиоты (к примеру, *Enterococcus faecalis*) [35]. Эффекты реактивных соединений  $O_2$  многогранны и содержат точечные мутации, разрывы ДНК, сшивки белков с ДНК. Продуцируемые бактериями токсины обладают возможностью повреждать ДНК. Показано, что цитолетальный раздувающий токсин — CDT (*Cytolethal Distending Toxin*) и колибактин, продуцируемые *Escherichia coli* и иными грамотрицательными бактериями, повреждают ДНК, иницируя нестабильность генома, и ведут к формированию КРР [29].

Помимо влияния на ДНК, другие продукты нормального метаболизма комменсальных бактерий могут влиять на развитие КРР. Так, например, сульфат-редуцирующие бактерии *Desulfovibrio*, *Desulfomonas*, *Desulfobacter* и *Desulfococcus* при восстановлении сульфатов  $SO_4^{2-}$  за счет энергии лактата, пирувата или ацетата выделяют серово-

дород H<sub>2</sub>S, который хотя и не повреждает ДНК, но модулирует процессы пролиферации, апоптоза и дифференциации эпителиальных клеток толстого кишечника через RAS-MEK-ERK-путь и выступает как потенциально способствующий канцерогенезу агент [36, 37].

Группа ученых из Гонконга изучила специфику микробиома у пациентов с колоректальным раком. Проанализировав образцы кала 73 пациентов и 92 здоровых добровольцев, ученые обнаружили определенную грибковую зависимость у пациентов с КРР — соотношение Basidiomycota:Ascomycota (двух наиболее распространенных представителей человеческого микробиома) увеличено, при этом численность и разнообразие грибов не изменены.

В приведенном исследовании в стуле пациентов с КРР преобладали шесть родов грибов, в том числе ряд оппортунистических патогенов, таких как *Acremonium* (Ascomycota) и *Rhodotorula* (Basidiomycota). Ученые также обнаружили дрожжи *Malassezia* (Basidiomycota), которые обычно встречаются на коже и связаны с развитием атопического дерматита и других заболеваний. Следовательно, они могут колонизировать кишечник тем же способом, что и *Candida albicans* (Ascomycota). У пациентов с КРР было также повышено содержание некоторых видов *Aspergillus*, особенно *A. flavus*, который продуцирует афлатоксин и может обладать канцерогенными свойствами [38].

И наоборот, содержание дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, которые колонизируют кишечную микробиоту и обладают противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, у пациентов с КРР было снижено. По мнению авторов исследования, эти результаты могут лечь в основу нового терапевтического подхода. Ученые выявили аналогичные нарушения грибкового равновесия еще в двух когортах, а это значит, что полученные данные можно использовать в качестве диагностических биомаркеров [39].

На основании недавних доклинических исследований на опухолевых моделях, иммунотерапия или химио-иммунотерапия могут иметь переменную зависимость от КМ для активации и функционирования Т-клеток, тем самым, опреде-

ляя потенциал КМ для развития новых вариантов лечения [40].

### Заключение

Таким образом, резюмируя вышесказанное можно сделать вывод, что требуются углубленные исследования кишечного микробиома в различных популяциях. Это позволит выявить группы риска по КРР, а следовательно определить дополнительные скрининговые популяции пациентов и установить роль и состав сообщества, *Fusobacteria*, *Proteobacteria*, как потенциально патогенных в контексте развития колоректальных необластных процессов.

### Литература

1. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., et al. Global cancer statistics, 2012 // *CA Cancer J. Clin.* — 2015. — 65 (2). — P. 87-108.
2. Ghouri Y.A., Richard D.M., Rahimi E.F., et al. Systematic review of randomized controlled trials of probiotics, prebiotics and synbiotics in inflammatory bowel disease // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2014. — 7. — P. 473-487.
3. Fearon E.R. Molecular genetics of colorectal cancer // *Ann Rev. Pathol.* — 2011. — 6 (1). — P. 479-507.
4. Jafri S.H., Mills G. Lifestyle modification in colorectal cancer patients: an integrative oncology approach // *Future oncol.* — 2013. — 9 (2). — P. 207-218/7.
5. Coleman O.I., Nunes T. Role of the Microbiota in Colorectal Cancer: Updates on Microbial Associations and Therapeutic Implications // *Biores Open Access.* — 2016. — 5. — P. 279-288.
6. Hibberd A.A., Lyra A., Ouwehand A.C. Intestinal microbiota is altered in patients with colon cancer and modified by probiotic intervention // *BMJ Open Gastroenterol.* — 2017. — 4. — e000145.
7. Zackular J.P., Baxter N.T., Iverson K.D., et al. The gut microbiome modulates colon tumorigenesis // *mBio.* — 2013. — 4. — e00692-13.
8. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature.* — 2010. — 464. — P. 59-65.
9. Осадчук А.М., Давыдкин И.Л., Гриценко Т.А., и др. Роль микробиоты желудочно-кишечного тракта в развитии заболеваний внутренних органов // *Экс-*

- периментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2018. — 153 (5). — С. 133-139.
10. Bruner S.D., Jobin C. Intestinal microbiota in inflammatory bowel disease and carcinogenesis: implication for therapeutic // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2016. — 99 (6). — P. 585-587
  11. Irrazabal T., Belcheva A., Girardin S.E. et al. The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer // *Molecular Cell.* — 2014. — 54 (2).
  12. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C. et al. Role of the normal gut microbiota // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — 21 (29). — P. 8787-803.
  13. Dzutsev A., Goldszmid R.S., Viaud S. et al. The role of the microbiota in inflammation, carcinogenesis, and cancer therapy // *Eur. J. Immunol.* — 2015. — 45 (1). — P. 17.
  14. Dejea C.M., Wick E.C., Hechenbleikner E.M., et al. Microbiota organization is a distinct feature of proximal colorectal cancers // *Proc Natl. Acad. Sci.* — 2014. — 111 (51). — P. 18321-18326.
  15. Li S., Konstantinov S.R., Smits R., Peppelenbosch M.P. Bacterial biofilms in colorectal cancer initiation and progression // *Trends Mol Med.* — 2017. — 23 (1). — P. 18-30.
  16. Sicard J-F., Le Bihan G., Vogeleer P., et al. Interactions of intestinal bacteria with components of the intestinal mucus // *Front Cell Infect. Microbiol.* — 2017. — 7. — P. 387.
  17. Dejea C.M. et al. Patients with familial adenomatous polyposis harbor colonic biofilms containing tumorigenic bacteria // *Science.* — 2018. — 359. — P. 592-597.
  18. Li Y., Kundu P., Seow S.W., et al. Gut microbiota accelerate tumor growth via c-jun and STAT3 phosphorylation in APC Min/+ mice // *Carcinogenesis.* — 2012. — 33 (6). — P. 1231-1238.
  19. Uronis J.M., Muhlbauer M., Herfarth H.H., et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal susceptibility // *PloS One.* — 2009. — 4 (6). — e6026.
  20. Васильев А.Н., Трансплантация фекальной микробиоты: возможные терапевтические подходы и вопросы правового регулирования / А.Н. Васильев, Д.В. Горячев, Е.В. Гавришина и др. // *Биопрепараты. Рецензируемый научно-практический журнал.* — 2015. — №2 (54). — С. 15-23.
  21. McCoy A., Araujo-Perez F., Azcarate-Peril A. et al. *Fusobacterium* is associated with colorectal adenomas // *PLoS One.* — 2013. — 8 (1). — P. e53653.
  22. Yu J., Feng Q., Wong S.H., et al. Metagenomic analysis of faecal microbiome as a tool towards targeted non-invasive biomarkers for colorectal cancer // *Gut.* — 2017. — 66 (1). — P. 70-78
  23. Huipeng W., Lifeng G., Chuang G., et al. The differences in colonic mucosal microbiota between normal individual and colon cancer patients by polymerase reaction- denaturing gradient gel electrophoresis // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — 48 (2). — P. 138-144.
  24. Nakatsu G., Li X., Zhou H., et al. Gut mucosal microbiome across stages of colorectal carcinogenesis // *Nat. Commun.* — 2015. — 6 (1). — P. 8727.
  25. Ito M., Kanno S., Nosh K., et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with clinical and molecular features in colorectal serrated pathway // *Int. J. Cancer.* — 2015. — 137 (6). — P. 1258-1268.
  26. Park C.H., Han D.S., Oh Y-H., et al. Role of *Fusobacteria* in the serrated pathway of colorectal carcinogenesis // *Sci Rep.* — 2016. — 6 (1). — P. 25271.
  27. Nosh K., Sukawa Y., Adachi Y., et al. Association of *Fusobacterium nucleatum* with immunity and molecular alterations in colorectal cancer // *World J. Gastroenterol.* — 2016. — 22 (2). — P. 557-566.
  28. Ye X., Wang R., Bhattacharya R., et al. *Fusobacterium nucleatum* subspecies *Animalis* influences proinflammatory cytokine expression and monocyte activation in human colorectal tumors // *Cancer Prev. Res.* — 2017. — 10 (7). — P. 398-409.
  29. Arthur J.C., Perez-Chanona E., Muhlbauer M. et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota // *Science.* — 2012. — 338 (6103). — P. 120-3.
  30. Fardini Y., Wang X., Temoin S. et al. *Fusobacterium nucleatum* adhesin FadA binds vascular endothelial cadherin and alters endothelial integrity // *Mol. Microbiol.* — 2011. — 82 (6). — P. 1468-80.
  31. Kahouli I., Tomaro-Duchesneau C., Prakash S. Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives // *J. Med. Microbiol.* — 2013. — 62 (Pt\_8). — P. 1107-1123.
  32. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W. et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/b-catenin signaling via its FadA adhesion // *Cell Host Microbe.* — 2013. — 14 (2). — P. 195-206.
  33. Wu S., Morin P.J., Maouyo D. et al. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces c-Myc expression and cellular proliferation // *Gastroenterology.* — 2003. — 124 (2). — P. 392-400.

34. Lundberg J.O., Weitzberg E., Cole J.A. et al. Nitrate, bacteria and human health // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2004. — 2 (7). — P. 593-602.
35. Huycke M.M., Moore D.R. In vivo production of hydroxyl radical by *Enterococcus faecalis* colonizing the intestinal tract using aromatic hydroxylation // *Free Radic. Biol. Med.* — 2002. — 33 (6). — P. 818-26.
36. Christl S.U., Scheppach W., Kasper H. Hydrogen metabolism in the large intestine — physiology and clinical implications // *Z Gastroenterol.* — 1995. — 33 (7). — P. 408-13.
37. Deplancke B., Finster K., Graham W.V. et al. Gastrointestinal and microbial responses to sulfate supplemented drinking water in mice // *Exp. Biol. Med (Maywood).* — 2003. — 228 (4). — P. 424-33.
38. Coker O.O. et al. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer // *Gut.* — 2018 Nov 24. — pii: gutjnl-2018-317178
39. Hannigan G.D. et al. Diagnostic Potential and Interactive Dynamics of the Colorectal Cancer Virome // *MBio.* — 2018 Nov 20. — 9 (6). — pii: e02248-18
40. Хакимова Г.Г., Трякин А.А., Заботина Т.Н., и др. Роль кишечной микробиоты при иммунотерапии рака толстой кишки // *Злокачественные опухоли.* — 2019. — 9 (2). — С. 5-11.



© А.И. Иванов, С.В. Зинченко, А.П. Максимов, 2019

УДК 616.24-006.61-08:615.84

# ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТА С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ СИНХРОННЫМ БИЛАТЕРАЛЬНЫМ ЦЕНТРАЛЬНЫМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.И. Иванов<sup>1,2</sup>, С.В. Зинченко<sup>1,3</sup>, А.П. Максимов<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, г. Казань

<sup>3</sup>Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань

## FIRST EXPERIENCE OF PHOTODYNAMIC THERAPY FOR TREATMENT OF PATIENT WITH MULTIPLE PRIMARY BILATERAL CENTRAL SQUAMOUS CELL CANCER

A.I. Ivanov<sup>1,2</sup>, S.V. Zinchenko<sup>1,3</sup>, A.P. Maksimov<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the MH of RF, Kazan

<sup>3</sup>Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan

**Максимов Александр Петрович** — врач-эндоскопист, врач-рентгенолог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: (843) 519-27-70, +7-905-377-66-57, e-mail: a.p.maksimov@inbox.ru

**Maksimov A.P.** — endoscopist, radiologist of Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel.: (843) 519-27-70, +7-905-377-66-57, e-mail: a.p.maksimov@inbox.ru

**Реферат.** Данный клинический случай представляет пример успешного применения фотодинамической терапии у пациента с первично-множественным билатеральным синхронным центральным плоскоклеточным раком легкого.

**Ключевые слова:** рак легкого, фотодинамическая терапия.

**Abstract.** This clinical case is an example of successful application of photodynamic therapy for treatment of patient with multiple primary bilateral central squamous cell cancer.

**Key words:** lung cancer, photodynamic therapy.

### Введение

Рак легкого стабильно сохраняет первое место по распространенности как в мире, так и на территории Российской Федерации. С одной стороны, существуют различные методы лечения рака легкого, такие как хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия, таргетная терапия принятые как стандарты лечения. С другой стороны, существуют методы, такие как фотодинамическая терапия, аргонплазмен-

ная деструкция, лазерная хирургия, которые так же могут быть успешно применены в нестандартных клинических ситуациях, как, например, первично-множественный центральный рак легкого [1-4].

### Клинический пример

Пациент мужчина, 73 года, обратился в клинику по поводу увеличения размеров образования правой доли щитовидной железы. Была выпол-



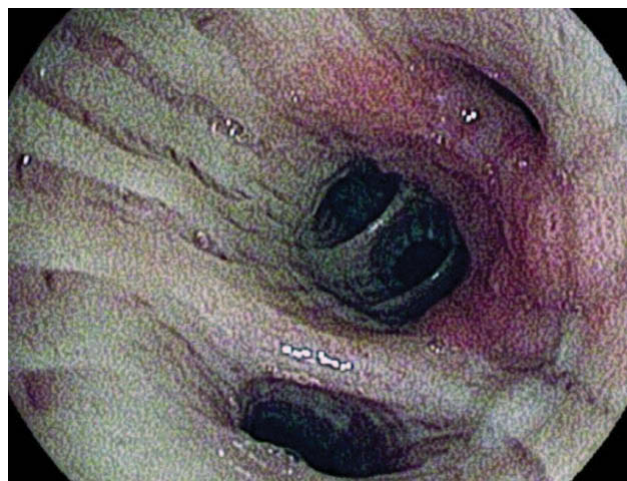
**Рис. 1.** Очаг плоскоклеточного рака междолевой шпоры слева

**Fig. 1.** The center of squamous cell carcinoma of the interlobar spur on the left

нена правосторонняя гемитиреоидэктомия. Гистологическое заключение — узловой коллоидный зоб. В послеоперационном периоде 16.11.18 была выполнена санационная бронхоскопия при которой были обнаружены два очага плоскоклеточного рака. Один из очагов представлял собой округлое гиперемированное утолщение слизистой диаметром приблизительно 10 мм, располагавшееся на междолевой бронхиальной шпоре слева (рис. 1).

Второй очаг представлял собой участок стекающейся опухолевой инфильтрации размерами приблизительно 15x25 мм, на поверхности которого определялись «спиралевидные» и «штопорообразные» сосуды. Необходимо добавить, что у пациента отмечалось вариантное строение бронхиального дерева справа, а именно наличие «добавочного» бронха, располагавшегося между устьями 6 и 10 сегментарного бронхов по задне-латеральной стенке. Второй участок опухолевой инфильтрации располагался в бронхах нижней доли правого легкого начинаясь устья «добавочного» бронха и распространялся дистальнее по просвету нижнедолевого бронха (рис. 2).

Результаты гистологического исследования биопсийного материала подтвердили наличие у пациента плоскоклеточного рака в обоих исследованных участках. Далее по результатам комплексного дообследования у пациента не было выявлено никаких других признаков рас-



**Рис. 2.** Участок опухолевой инфильтрации бронхов нижней доли справа

**Fig. 2.** The site of tumor infiltration of the bronchi of the lower lobe on the right

пространенности процесса ни по N ни по M критерию. В том числе по данным компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным контрастированием не были визуализированы ни первичные участки опухолевого поражения в бронхах, ни увеличенные лимфоузлы средостения.

По результатам консилиума пациенту было отказано в хирургическом лечении по причине распространенности процесса в обоих легких. Также пациенту было отказано в проведении дистанционной лучевой терапии из-за невозможности топировать очаги опухолевого поражения по данным КТ. В проведении химиотерапии пациенту было отказано из-за сопутствующей патологии.

Пациенту был предложен вариант проведения фотодинамической терапии, на который он согласился.

#### Описание методики

В качестве инструментов для проведения фотодинамической терапии были использованы видеостойка Olympus Evis Exera II, видеобронхоскоп Olympus BF 1T-180, лазерный аппарат ЛАХ-ТА-МИЛОН.

29.01.19 за три часа до проведения фотодинамической терапии пациенту была проведена внутривенная инъекция Радахлорина из расчета 1 мг на килограмм массы тела. Под внутривенной



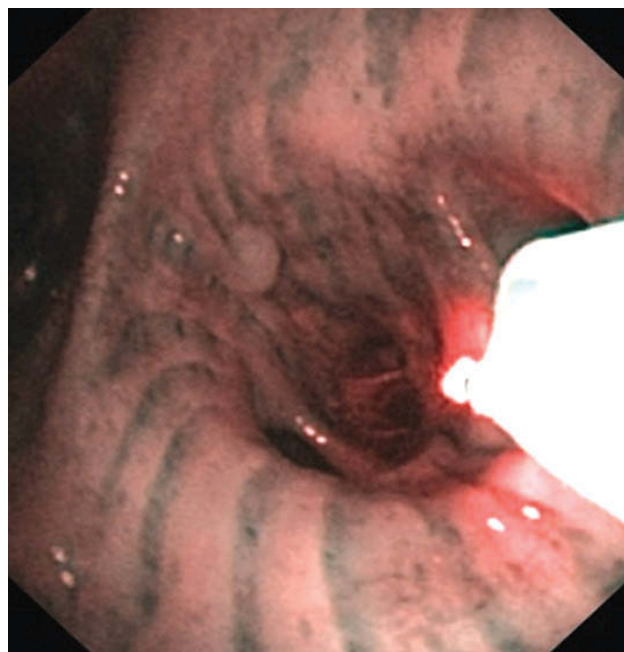
**Рис. 3.** Сеанс фотодинамической терапии очага плоскоклеточного рака междолевой шпоры слева  
**Fig. 3.** A session of photodynamic therapy of a lesion of squamous cell carcinoma of the interlobar spur on the left

седацией пропофолом, с использованием ларингеальной маски, была выполнена бронхоскопия с фотодинамической терапией сначала очага левого легкого (рис. 3) — выходная мощность 1,7 Вт, экспозиция 5 минут, доведенная энергия 300 Дж, затем очага правого легкого (рис. 4) — выходная мощность 1,7 Вт, экспозиция 8 минут, доведенная энергия 480 Дж. Пациент перенес манипуляцию удовлетворительно, отмечается умеренная гиперемия и отек в зонах облучения.

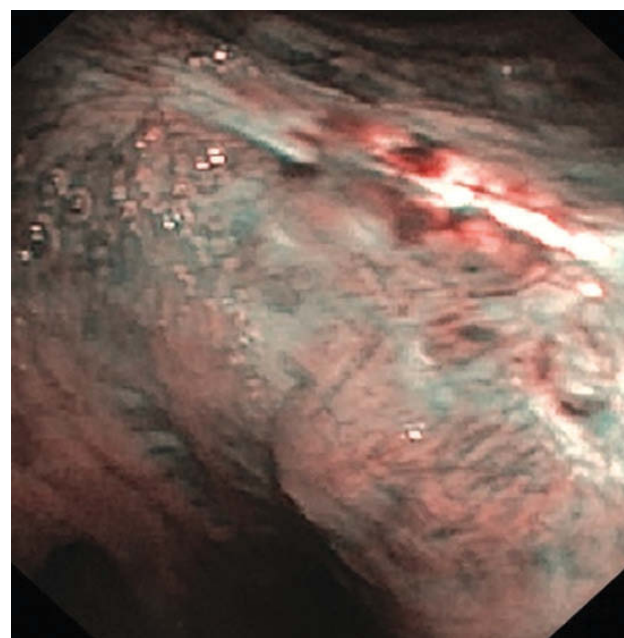
Через месяц после проведенной фотодинамической терапии выполнена контрольная бронхоскопия. На междолевой шпоре левого легкого определяется поверхностный рубец без признаков опухолевой ткани, выполнена повторная биопсия — гистологически признаков опухолевого роста не выявлено. В просвете нижнедолевого бронха правого легкого сохраняются резидуальные очаги поухолевой инфильтрации — гистологически плоскоклеточный рак.

23.04.19 выполнен второй сеанс фотодинамической терапии.

Далее пациент проходил динамическое наблюдение в течение полугода, признаков про-

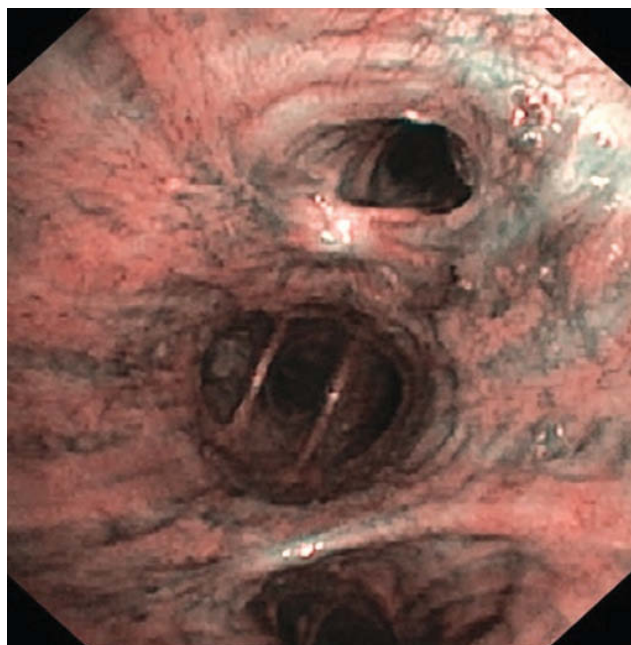


**Рис. 4.** Сеанс фотодинамической терапии участка опухолевой инфильтрации бронхов нижней доли справа  
**Fig. 4.** Photodynamic therapy session of the site of tumor infiltration of the bronchi of the lower lobe on the right



**Рис. 5.** Поверхностный рубец на междолевой шпоре левого легкого через 6 месяцев после второго курса фотодинамической терапии  
**Fig. 5.** Superficial scar on the interlobar spur of the left lung 6 months after the second course of photodynamic therapy





**Рис. 6.** Поверхностный рубец в зоне ранее располагавшейся опухоли нижнедолевого бронха справа через 6 месяцев после второго курса фотодинамической терапии. Пациент остается на динамическом диспансерном наблюдении

**Fig. 6.** A superficial scar in the area of the previously located tumor of the lower lobe bronchus on the right 6 months after the second course of photodynamic therapy. The patient remains on dynamic follow-up

грессии или рецидива отмечено не было, в месте ранее располагавшихся опухолей отмечаются поверхностные рубцы. В том числе пациенту были выполнены три диагностические бронхоскопии с биопсией через 1,3 и 6 месяцев (рис. 5 и 6) по-

сле второго сеанса фотодинамической терапии. По результатам гистологического исследования данные за опухолевый рост не выявлены.

### Заключение

Данный клинический случай представляет собой пример успешного применения фотодинамической терапии у пациента с первично-множественным синхронным центральным билатеральным плоскоклеточным раком легкого, что позволило достичь радикального эффекта на момент наблюдения и сохранить достаточное качество жизни пациента. Фотодинамическая терапия представляет собой эффективный метод лечения, однако требует дальнейшего изучения, тщательного отбора пациентов и строгого динамического наблюдения.

### Литература

1. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. — М.: Радикс, 1994. — 206 с.
2. Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., Соколов С.А. Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2014. — №4.
3. Соколов В.В., Телегина Л.В., Пикин О.В., Волченко Н.Н., Рубцова Н.А. Современная эндобронхиальная хирургия при первично-множественном раке легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. — 2014. — №6.
4. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология.

© М.А. Бусыгин, Р.Г. Хамидуллин, В.А. Чернышев, А.Н. Рудык, Ф.М. Мазитова, 2019

УДК 616.349-006.66:616.22-033.2

## МЕТАСТАЗ АДЕНОКАРЦИНОМЫ СИГМОВИДНОЙ КИШКИ В ГОРТАНЬ

*М.А. Бусыгин, Р.Г. Хамидуллин, В.А. Чернышев, А.Н. Рудык, Ф.М. Мазитова*

ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань

## LARYNGEAL METASTASIS FROM SIGMOID COLON CANCER

*M.A. Busygin, R.G. Khamidullin, V.A. Chernyshev, A.N. Rudyk, F.M. Mazitova*

Tatarstan Cancer Center, Kazan

**Бусыгин Максим Александрович** — врач-онколог первой категории ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»

420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел.: +7-927-420-11-03, (843) 202-27-40, e-mail: maximbus@gmail.com

**Busygin M.A.** — oncologist of the Tatarstan Cancer Center

29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel.: +7-927-420-11-03, (843) 202-27-40, e-mail: maximbus@gmail.com

**Реферат.** В структуре опухолевой патологии гортани метастатические опухоли редки. Приведен случай метастаза аденокарциномы сигмовидной кишки в гортань ввиду прогрессирования болезни с развитием стеноза верхних дыхательных путей, потребовавшего наложения трахеостомы.

**Ключевые слова:** метастаз в гортань, рак сигмовидной кишки, вторичная опухоль.

**Abstract.** Metastases to the larynx from distant tumors are rare in the pattern of laryngeal tumors. The clinical case of metastasis from colon sigmoideum adenocarcinoma is described. It arose during chemotherapy and leads to a stenosis of the upper respiratory airway.

**Key words:** secondary tumor, laryngeal metastasis, sigmoid colon adenocarcinoma

Вторичные опухоли гортани встречаются редко, менее 1% (0.09-0.4%) всех злокачественных опухолей гортани [1-3]. Среди случаев метастатического поражения гортани встречаются метастазы меланом, злокачественных новообразований почки, легких и иных локализаций, и мезенхимальных опухолей [1, 2].

Путь метастазирования, как правило, гематогенный, через большой круг кровообращения: нижняя полая вена, правые отделы сердца, легкие, левые отделы сердца, аорта, наружная сонная артерия, верхняя артерия щитовидной железы и верхняя гортанная артерия. Лимфатическое распространение метастазов происходит через грудной проток, надключичные, внутренние яремные лимфатические узлы, далее через лимфатическую сеть надсвязочного пространства, которая связана с верхними гортанными сосудами [4, 5].

Среди вторичных (метастатических) опухолей гортани распределение в зависимости от первичного очага происходит следующим образом: при меланоме кожи — 39,1%, при раке почки — 13,3%, при раке молочной железы — 9,2%, при раке легкого — 7,5%, при раке простаты — 6,7%, при раке толстой кишки — 3,3%, при раке желудка — 2,5%, другие локализации — 18,4% [2].

Наиболее часто поражается преддверие гортани (35-40% всех случаев), подсвязочный отдел (10-20%) и голосовая щель (5-10%). Синхронное поражение нескольких отделов наблюдается приблизительно в 35% случаев [2, 3].

В английской литературе описано, что метастазы колоректальной аденокарциномы более распространены, чем ранее предполагалось, составляя почти четверть (24%) из 41 констатированного случая метастатического поражения гортани [3, 6].

Локализация гортанного метастазирования колоректальной аденокарциномы у этих пациентов: 50% — в подсвязочном отделе гортани, в 21% случаев — метастазы располагались на уровне голосовой складки, в 14% — в надсвязочном отделе, и в 7% — был поражен надгортанник [3].

Симптомы гортанных метастазов напоминают симптомы первичных опухолей гортани. Общие жалобы: дисфония (66%) и одышка при физической нагрузке (60%); стридор возникает приблизительно в 20% случаев [3].

У пациентов с метастатическим поражением гортани обычно крайне неблагоприятный прогноз, так как вовлечение гортани говорит о распространенности процесса [4, 6].

Мы приводим клинический случай метастаза аденокарциномы сигмовидной кишки в гортань с развитием стеноза верхних дыхательных путей у пациентки, которая наблюдается и получает лечение в РКОД с 2010 года по настоящее время.

Пациентка Р., 1965 г.р., поступила в онкологическое отделение №5 Республиканского клинического онкологического диспансера из отделения химиотерапии №1 с диагнозом: субкомпенсированный стеноз гортани, рак сигмовидной кишки рТ3N0M1, метастазы в оба легких, печень, правый яичник, мягкие ткани левой голени, гортань, на этапе химиотерапевтического лечения.

Анамнез: в условиях неотложной хирургической клиники 05.07.2010 г. выполнена операция Гартмана по поводу нарастающей кишечной непроходимости, вызванной опухолевым процессом в сигмовидной кишке. Гистологическое заключение: аденокарцинома с прорастанием стенки кишки. 26.08.2010 г. в условиях онкологического диспансера выполнена лапаротомия, деколостомия, воссоединение толстой кишки (колоректоанастомоз), тубоовариэктомии слева. Гистологически: в стенке кишки, 7 лимфатических узлах опухолевого роста нет, фолликулярная киста яичника. Далее проведена 1 линия полихимиотерапии (ПХТ) — 8 курсов по схеме FOLFOX (лейковорин, 5-фторурацил, оксалиплатин). По данным планового обследования от марта 2011 года выявлен метастаз заболевания в мягкие ткани левой голени. Цитологически в

пунктате комплексы клеток аденогенного Са. Проведена 2 линия ПХТ — 8 курсов по схеме FOLFIRI (лейковорин, 5-фторурацил, иринотекан) + бевацизумаб. При очередном обследовании в 2012 г. выявлены метастазы в правую долю печени, левое и правое легкие. 07.08.2012 г. выполнена лапаротомия, правосторонняя гемигепатэктомия, холецистэктомия. При гистологическом исследовании — метастаз рака кишки в печень. Спустя 2 месяца выполнена торакотомия, атипичная резекция левого легкого. Гистологически метастаз аденокарциномы толстой кишки в легкое. Затем, через 1 месяц, выполнена торакотомия, атипичная резекция правого легкого, гистологически метастаз аденокарциномы толстой кишки в легкое. Проведена 3 линия ПХТ — 4 курса капецитабином в монорежиме. При обследовании в марте 2013 г. выявлена опухоль правого яичника. 22.03.2013 г. выполнена лапаротомия, правосторонняя овариэктомия. Гистологически в яичнике метастаз аденокарциномы. В маточной трубе опухолевого роста нет. Проведена 4 линия ПХТ — 3 курса по схеме Мейо (5-фторурацил, лейковорин), которые перенесла с гематологической токсичностью в виде легкой анемии. С учетом данных об имеющихся метастазах в легких в октябре 2014 г. выполнена торакотомия, атипичная резекция правого легкого, гистологически — с учетом анамнеза, метастаз муцинозной аденокарциномы. Проведена 5 линия ПХТ — 1 курс по схеме FOLFOX, по причине токсичности пациентка отказалась от продолжения химиотерапевтического лечения. Ввиду прогрессирования заболевания 04.02.2016 выполнена торакотомия, атипичная резекция правого легкого. Гистологически метастазы аденокарциномы кишечного типа. После заживления послеоперационных ран проведена 6 линия ПХТ — 5 курсов по схеме Мейо. По данным рентгеновской компьютерной томографии от апреля 2017 — увеличение количества и размеров метастазов в легких. Проведена 7-я линия ПХТ, получила 4 курса по схеме Мейо. Клинически — стабилизация процесса. Получила 3 курса ПХТ по схеме Мейо в паллиативном режиме.

По данным очередной рентгеновской компьютерной томографии от февраля 2018 г. — отрицательная динамика по всем очагам в легких,



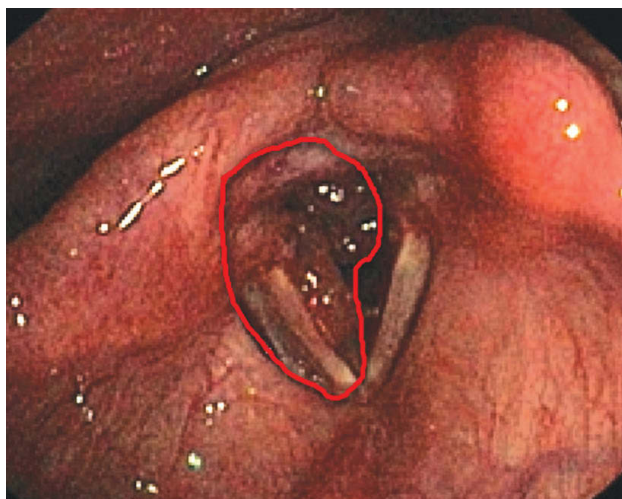
и дополнительно обнаружено подслизистое очаговое образование правого подвязочного пространства гортани: описание РКТ — определяется асимметрия подвязочного пространства за счет подслизистого образования справа. Выполнена фиброларингоскопия, при которой обнаружено: правая истинная голосовая связка малоподвижна, белого цвета, в задней трети по нижней поверхности экзофитный компонент образования красного цвета, выступающего в просвет гортани (см. рис.), откуда был забран материал для морфологического исследования.

Цитологически — низкодифференцированный рак, гистологически, с учетом иммуногистохимии в опухолевых клетках обнаруживается диффузная экспрессия CK20, CEA и CDX2, а экспрессии CK7 в них не выявлено — метастаз аденокарциномы толстой кишки.

В марте 2018 г. — начат 1 курс химиотерапии иринотеканом, на фоне которого развилась клиническая картина стеноза гортани, что потребовало наложения трахеостомы. После заживления послеоперационной раны на основании решения мультидисциплинарного консилиума проведена паллиативная 3D конформная сочетанная химиолучевая терапия на область гортани до суммарной очаговой дозы 60 Гр на аппарате Theratron Synergy S с использованием индивидуального фиксирующего устройства — термопластической маски, с введением капецитабина 1000 мг 2 раза в сутки ежедневно.

При контрольном осмотре через 2 месяца, по данным видеофибrolарингоскопии и рентгеновской компьютерной томографии выявлено: опухолевая инфильтрация по левому краю лепестка надгортанника и в подвязочном отделе гортани слева размерами до 4 мм, гистологически аденокарцинома. В гистологическом материале выявлена мутация гена K-RAS (Gly12Ala — положительно). Также отмечалось прогрессирование метастатического процесса в легких. С сентября 2018 г. по январь 2019 г. принимала Регорафениб в монорежиме по 120 мг/сут (3 курса), на фоне которого отмечался регресс опухоли в гортани, стабилизация очагов в легких.

При контрольном обследовании через 3 месяца выявлено прогрессирование метастатической болезни в области легких и горта-



**Рис.** Вторичная стенозирующая опухоль правой половины гортани

**Fig.** Secondary stenotic tumor of the right half of the larynx

ни — увеличение размеров очагов. Мультидисциплинарным консилиумом принято решение отменить регорафениб, назначить капецитабин курсами по 2500 мг/сут.

При контрольной рентгеновской компьютерной томографии органов брюшной полости, грудной клетки, шеи, контрольной фиброларингоскопии в июне 2019 г. определяется отрицательная динамика со стороны метастазов в легких, появление экзофитного образования на гортанной поверхности надгортанника. Цитологически из гортани — аденокарцинома, гистологически — метастаз аденокарциномы кишечного типа.

Вследствие прогрессирования заболевания, резистентности опухоли к противоопухолевым препаратам, решено прекратить специфическую терапию. Пациентка продолжает носить трахеостомическую канюлю, находится под наблюдением онколога по месту жительства на симптоматической терапии.

Данный клинический случай интересен длительным течением заболевания с эпизодами прогрессирования, сменами схем химиотерапии, клиническими проявлениями.

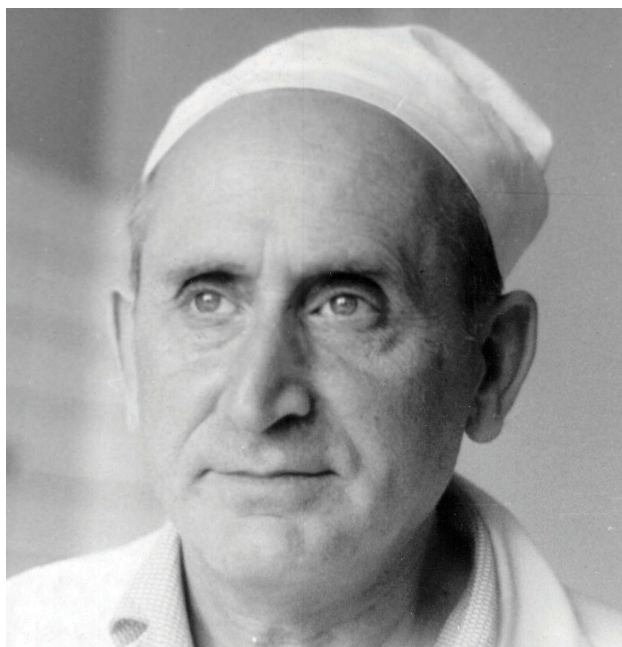
### Литература

1. Карпищенко С., Рябова М., Долгов О., и др. Метастаз светлоклеточного рака почки в щитовидную железу и гортань // Врач. — 2014. — №11. — С. 31-34.

2. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. WHO Classification Head and neck tumors // Pathology & Genetics Head and Neck Tumors. — 2005. — Chap.3. — P. 162.
3. Kalai U., Madan K., Jain D., et al. Laryngeal metastasis from lung cancer. // Lung India. — 2015. — Vol. 32, Is. 3. — P. 268-270
4. Heyes R., Balakumar R., Ramdoo K., Tatla T. Subglottic Metastatic Rectal Adenocarcinoma: A Specialist Multidisciplinary Airway Team Approach for Optimized Voice and Airway Outcome // Case Reports in Otolaryngology. — Vol. 2017. — Article ID 2131068. — 4 p.
5. Puxeddu R., Pelagatti C.L., Ambu R. Colon adenocarcinoma metastatic to the larynx // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. — 1997. — 254. — P353-355
6. Zenga J., Mehrad M., Bradley J.P. Metastatic cancer to the larynx: a case report and update // Journal of Voice. — 2016. — Vol. 30, №6. — P. 774.

**100 ЛЕТ ПРОФ.  
СИГАЛУ М.З. —  
ОСНОВОПОЛОЖНИКУ  
КАЗАНСКОЙ ШКОЛЫ ОНКОЛОГОВ**

**100 YEARS OF PROF. SIGAL M.Z. —  
TO THE FOUNDER OF THE KAZAN  
SCHOOL OF ONCOLOGISTS**



В январе 2020 г. исполняется 100 лет со дня рождения М.З.Сигала. Имя казанского онколога М.З. Сигала широко известно среди медиков не только Казани и Татарии, но и далеко за ее пределами. 45 лет, проведенные им в стенах Казанской медицинской академии, отмечены напряженным, плодотворным трудом. От первых научных разработок проблем онкологии и хирургии он прошел путь до существенных открытий, получивших признание как в нашей стране, так и за рубежом.

Автором более чем 200 научных статей, 9 монографий, учебного пособия, 20 изобретений является профессор М.З. Сигал. Под его руководством были выполнены 52 диссертации, 10 из которых — докторские. Многие его ученики стали в дальнейшем докторами наук, профессорами, руководителями кафедр и крупных клиник в Казани и других городах. Только человек целеустремленный, обладающий огромной работоспособностью, большим умом и талантом мог совершить столько, сколько он успел за свою жизнь.

Наследие профессора Сигала М.З. уникально. Оригинальный труд Сигала М.З. о лучевом и комбинированном методе лечения опухолей кожи отнесено к открытию казанского ученого. А предложенное им устройство — расширитель для коррекции хирургического доступа (РСК-10)

применяется ныне во многих клиниках Татарстана, России и мира. Сигалом М.З. впервые была выполнена по оригинальной методике асептическая электрохирургическая гастрэктомия. Опыт казанских клиник, а также результаты работ других онкологических учреждений страны, давно применяющих эту методику, подтверждают ее целесообразность и безопасность. Он также был создателем нового направления в онкологии и хирургии — ангиотензометрии, благодаря сконструированному им оригинальным инструментам. Сигал М.З. был одним из первых хирургов-онкологов России, который стал выполнять расширенную лимфаденэктомию при раке желудка и прямой кишки. Многие ученые страны называли казанскую школу по лечению рака желудка — «Меккой для онкологов».

С момента открытия в 1972 г. в Казани Клинического онкологического центра МЗ РТ, который стал базой кафедры хирургии и онкологии КГМА, профессор Сигал М.З. до конца своих дней был научным руководителем этого крупного лечебного учреждения.

М.З. Сигалу были присущи такие человеческие качества, как интеллигентность, высокая эрудиция, прекрасное владение литературным языком, неподдельный интерес ко всему новому. Он был примером для окружающих, почти все свое время отдавал работе, воспитанию научных

кадров. Он оперировал больше всех и оставался в операционной дольше других. И никому не удавалось уговорить его уменьшить объем этой работы. А последнюю в своей жизни операцию он успешно завершил за два часа до своей смерти.

Рак — это грозное заболевание не отступающее, прогрессирующее и занимающее сегодня второе место после сердечно-сосудистых заболеваний. И надо ли доказывать, какое огромное значение сегодня имеет наследие профессора Сигала! Ведь в его трудах представлены разработки и изобретения, касающиеся самых разных аспектов хирургического лечения больных злокачественными опухолями: диагностики во время операции, хирургической анатомии, фи-

зиологии, патологии, предупреждения послеоперационных осложнений и т.д.

Профессор М.З. Сигал по праву считается создателем Казанской школы онкологов.

В преддверии 100-летнего юбилея М.З. Сигала и в течение всего 2020 г. журнал «Поволжский онкологический вестник» будет открыт и признателен всем авторам за публикации, посвященных этому событию от небольших воспоминаний до оригинальных статей по наследию профессора Сигала М.З.

**Члены редколлегии журнала  
«Поволжский онкологический вестник»**

© И.В. Мыслевцев, А.Н. Андрианов, А.Ю. Заров, В.В. Воробьева, М.Ю. Шокурова, Д.С. Бурмистров, Я.Л. Красная, Г.Т. Мнацаканян, А.С. Фукалов, 2019

УДК 616-089.819.1

### ИМПЛАНТИРУЕМАЯ ПОРТ-СИСТЕМА КАК ОПТИМАЛЬНЫЙ ВЫБОР ДЛИТЕЛЬНОГО ВЕНОЗНОГО ДОСТУПА

*И.В. Мыслевцев, А.Н. Андрианов, А.Ю. Заров, В.В. Воробьева, М.Ю. Шокурова, Д.С. Бурмистров, Я.Л. Красная, Г.Т. Мнацаканян, А.С. Фукалов*

АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви», г. Москва

### IMPLANTABLE PORT-SYSTEM AS AN OPTIMAL CHOICE FOR LONG-TERM VENOUS ACCESS

*I.V. Myslevtsev, A.N. Andrianov, A.Yu. Zarov, V.V. Vorobyova, M.Yu. Shokurova, D.S. Burmistrov, Ya.L. Krasnaya, G.T. Mnatsakanyan, A.S. Fukalov*

Central Clinical Hospital of St. Alexy Metropolitan of Moscow of the Moscow Patriarchate of the Russian Orthodox Church, Moscow

**Мыслевцев Игорь Валерьевич** — кандидат медицинских наук, заведующий отделением дневного стационара, онколог-хирург АНО «Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви»

119071, г. Москва, Ленинский пр., д. 27, тел. +7-926-337-95-94, e-mail: moi2003@mail.ru

SPIN COD: 3556-1761

**Myslevtsev I.V.** — PhD (Medicine), Head of the department of the day hospital, oncologist-surgeon of Central Clinical Hospital of St. Alexy Metropolitan of Moscow of the Moscow Patriarchate of the Russian Orthodox Church

27 Leninskiy Pr., Moscow, Russian Federation, 119071, tel. +7-926-337-95-94, e-mail: moi2003@mail.ru

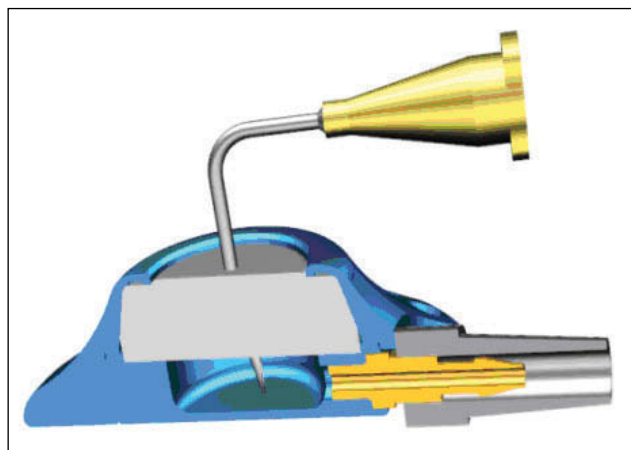
**Реферат.** В статье дается комплексная оценка преимуществ инфузионной терапии, у онкологических пациентов в паллиативном отделении и дневном стационаре, с установленными порт-системами отечественного производства (титановая порт-система выдерживающая высокое давление; с силиконовыми катетерами 6-7 fr, не содержащими латекса) по сравнению с центральными венозными катетерами (ЦВК) и периферическими катетерами. Результаты многих исследований показали, что химические свойства препаратов, вводимых в периферические вены напрямую влияют на развитие инфузионных осложнений. Частыми и серьезными осложнениями являются экстравазация, некроз и флебит. Как следствие этого склероз и окклюзия периферических вен верхних конечностей, что приводит к невозможности обеспечения дальнейшего венозного доступа. Риск прерывания назначенного курса лечения из-за возникновения катетер-ассоциированной инфекции и невозможности пункции вен. Этих проблем можно избежать, обеспечив пациенту безопасный центральный венозный доступ путем имплантации порт-системы

**Ключевые слова:** имплантируемая порт-система, венозный доступ, химиотерапия, MYPORT, российская порт-система, паллиативная помощь.

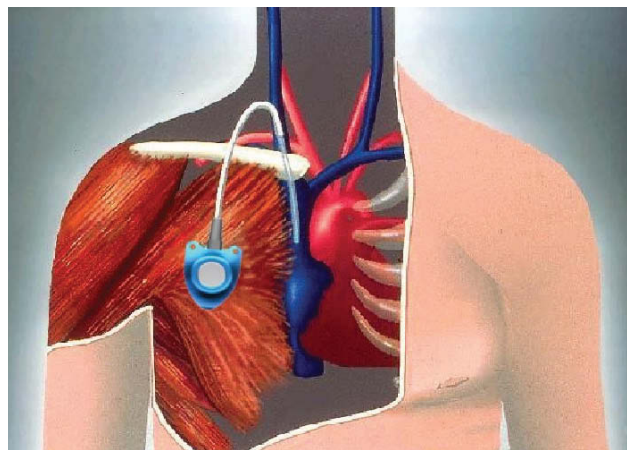
**Abstract.** The abstract is about the comprehensive assessment of the infusion therapy advantages. There is the compare between the domestic-made port system (titanium port system withstands high pressure; with latex-free silicone catheters 6-7 fr) and the central venous catheters (SVS) and peripheral catheters which is using by the cancer patients in the palliative station and day hospital. The results of many research studies have shown that the chemical properties of drugs injected into peripheral veins directly is worked on the development of infusion complications. Frequent and serious complications are extravasation, necrosis and phlebitis. As a consequence of this, sclerosis and occlusion of the peripheral veins of the upper extremities, which makes it impossible to provide further venous access. The risk of interruption of the prescribed course treatment due to the occurrence of a catheter associated infection and the inability to puncture the veins. The risk of interruption of the prescribed course treatment due to the occurrence of a catheter associated infection and the inability to puncture the veins. These problems can be avoided by providing the patient with secure central venous access by implanting a port system.

**Key words:** implantable port-system, venous access, chemotherapy, MYPORT, Russian port-system, palliative care.





**Рис. 1.** Игла Губера введена в камеру порта  
**Fig. 1.** Guber needle inserted into the port chamber



**Рис. 1.1.** Порт-система, яремный доступ  
**Fig. 1.1.** Port-system, jugular access

Порт-система была изобретена в США в 1988 году доктором Робертом Вудберном и запатентована им же в 1989 году. Игла Губера была изобретена в 1946 году дантистом Ральфом Губером из США для снижения болевых ощущений при пункции сосудов. Благодаря острой специальной формы иглы Губера, мембрана камеры порта не режется, а раздвигается и после удаления иглы в мембране не остается туннель, и соответственно порт служит длительное время.

Порт-система — это небольшая камера (рис. 1), в верхней части которой расположена силиконовая мембрана, через которую иглой Гу-

бера (рис. 1) выполняется пункция для введения препарата.

Венозная система имплантируется подкожно, боковая часть камеры порта соединяется с катетером, а другой конец катетера устанавливается в верхнюю полую вену (рис. 1.1). Основными функциями порт-системы являются инфузии любых внутривенных препаратов, забор крови, введение парентерального питания и контрастного вещества во время КТ и МРТ-исследований.

Традиционно клиницисты имели концепцию — использовать периферические вены до тех пор, пока не будут окончательно поврежде-



**Рис. 2.** Пункция правой общей яремной вены под уз-навигацией  
**Fig. 2.** Puncture of the right common jugular vein under the us-navigation







**Рис. 3.** Этапы установки струны, проводника и катетера  
**Fig. 3.** Stages of installing the string, conductor and catheter

ны и станут не доступны. Результаты многих исследований показали, что химические свойства препаратов, вводимых в периферические вены, напрямую влияют на развитие инфузионных осложнений. Частыми и серьезными осложнениями являются экстравазация, некроз и флебит. Как следствие этого склероз и окклюзия периферических вен верхних конечностей, что приводит к невозможности обеспечения дальнейшего венозного доступа. Риск прерывания назначенного курса лечения из-за возникновения катетер ассоциированной инфекции и невозможности пункции вен. Этим проблем можно избежать, обеспечив пациенту безопасный центральный венозный доступ.

**Цели и задачи статьи** — комплексная оценка преимуществ инфузионной терапии, у онкологических пациентов в паллиативном отделении и дневном стационаре, с установленными порт-системами отечественного производства (титановые порты выдерживающие высокое давление; с силиконовыми катетерами 6-7 fr, не содержащими латекса) по сравнению с ЦБК и периферическими катетерами.

#### Материал и методы

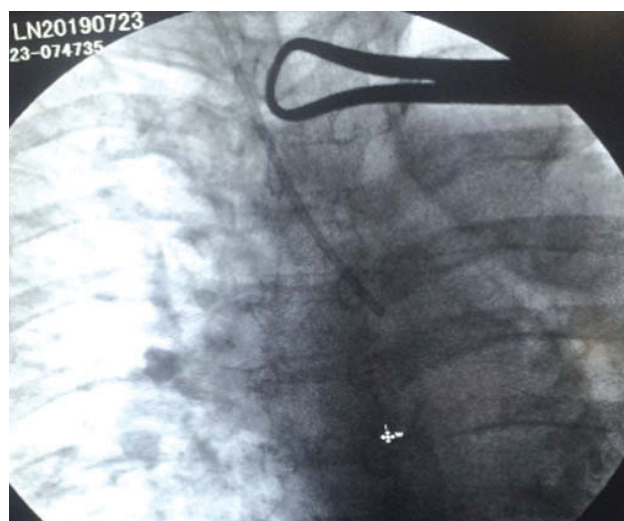
В отечественной онкологической практике, на данный момент, широко представлены имплантируемые венозные системы зарубежных производителей. В нашей работе использовались порт-системы MYPORT, которые производятся в Российской Федерации. Были выделены 3 группы, по 10 больных в каждой: первая группа — па-

циенты с периферическим венозным доступом; вторая — с центральным венозным доступом (ЦБК); третью — составили пациенты, которым устанавливались порт-системы MYPORT. Группы оценивались по критериям: особенности установки, удобство проведения терапии, качество жизни пациентов, сложность ухода, осложнения.

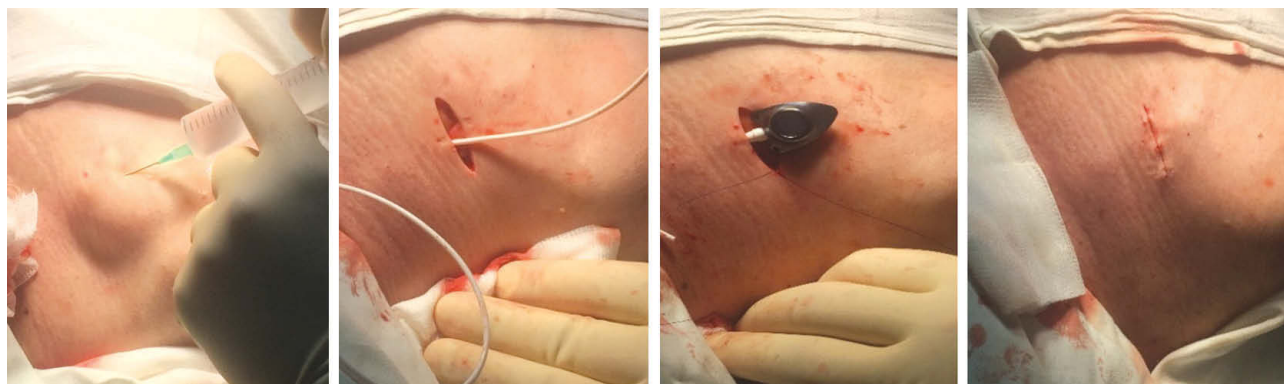
#### Результаты

##### Группа с периферическими катетерами

Установку производил средний медицинский персонал, в некоторых случаях требовалось от 2-х попыток для удачной постановки. У пациентов отмечались флебиты начиная с 4-5 дня после



**Рис. 4.** Формирование ложа под порт, соединение катетера и порт-системы  
**Fig. 4.** The formation of the bed under the port, the connection of the catheter and port-system



**Рис. 5.** Формирование ложа под порт, соединение катетера и порт-системы  
**Fig. 5.** The formation of the bed under the port, the connection of the catheter and port-system

постановки периферического катетера как в паллиативном отделении, так и при введении более 3-х дней терапии в дневном стационаре, даже при периодической смене катетера. Проведение длительной инфузии требовало постоянного контроля и вынужденного положения конечности, что ограничивало уход за этими больными.

#### Группа с ЦВК (подключичный катетер)

Установку производил врач-анестезиолог в условиях перевязочной. В одном случае была неудачная попытка с пункцией артерии, при повторной попытке установлен с противоположной стороны. Может быть необходимость рентген-контроля. При обслуживании отмечено меньшее количество инфекционных осложнений (однако они возрастают при использовании катетера более 1 месяца — даже при переустановке), наличие центрального доступа значительно повысило скорость введения лекарств и мобильность пациентов при длительной инфузии.

#### Группа с порт-системами MYPORT

Установка производилась под местной анестезией, через яремный доступ (наиболее оптимальный как нам кажется), в операционной под уз-навигацией и рентген-контролем (рис. 2-5). Осложнений не отмечено (связано с уровнем обучения персонала по работе с порт-системами), значительно расширились возможности как амбулаторного лечения, так и лечения в паллиативном отделении.

#### **Выводы**

Данные порты полностью идентичны зарубежным аналогам B. Braun Medical (Франция), Bard Access Systems (США), PFM Medical crrp SA (Швейцария). Имплантируемые порт-системы MYPORT позволяют упростить процедуры проведения множественных сеансов химиотерапии, особенно цитостатическими препаратами, забора венозной крови на лабораторные исследования, существенно облегчить парентеральное питание, переливания компонентов крови, а также ряд других манипуляций, требующих длительного венозного доступа. Сложность ухода и риск осложнений ниже, чем у пациентов с ЦВК и периферическими катетерами. Осложнения могут быть только следствием несоблюдения условий стерильности и правил установки, поэтому при работе с порт-системами высочайшие требования предъявляются к гигиене и обучению медицинского персонала.

#### **Литература**

1. Woodburn R.T. Subcutaneous venous access device and needle system. USA Patent №220609. 29.08.1989.
2. Huber R.R. Hypodermic needle. USA Patent №654373. 22.10.1946.
3. Rykov M.Yu., Dzampaev A.Z., Buydenok Yu.V., Susuleva N.A., Polyakov V.G. Primenenie implantiruemykh venoznykh port-sistem v onkologii [Application of implantable venous port systems in oncology] // Onkologiya. — 2014. — 3 (4). — P. 38-44.

На правах рекламы

**ТИТАНБИО**

## **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» решением Президиума ВАК 29.12.15 включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук. Порядковый номер журнала в перечне - 1577.

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

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

1.7. 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.

1.8. Публикация статей для автора(ов) бесплатная.

1.9. 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 мето-

дическом и методологическом уровне, отвечать требованиям актуальности и обладать новизной.

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

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

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

Образец сопроводительного письма: «Настоящим письмом 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](http://www.oncovestnik.ru)).

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

2.7. Информация, предоставляемая авторами на английском языке (название статьи, титульный лист, авторский реферат (abstract) и ключевые слова), необходима для включения научных работ, публикуемых в журнале «Поволжский онкологический вестник», в Библиометрическую базу научных данных Scopus и

отслеживания Глобального индекса научного цитирования. Предоставляемая на английском языке информация не должна уступать по качеству оригинальным англоязычным изданиям. Она должна быть понятна зарубежному специалисту, не знающему русского языка, но имеющему возможность по заглавиям, авторским резюме и ключевым словам составить представление об основных результатах описываемых в статье исследований и их уровне.

2.8. Комплект документов, предоставляемых в редакцию:

- сопроводительное письмо;
- лицензионный договор, подписанный всеми авторами в 2-х экземплярах;
- заполненная форма о конфликте интересов/финансировании;
- статья (полный комплект рукописи) в 2-х экземплярах.

### 3. Требования к соблюдению этических норм

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

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

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

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

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

Хельсинкской декларации при проведении исследования были соблюдены.

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

3.7. Если публикуемая работа выполнена на животных, то в тексте рукописи необходимо отразить информацию о том, что протокол исследования был одобрен Локальным комитетом по защите животных. Если в учреждении нет такого комитета, необходимо указать, что в работе были соблюдены международные принципы по защите лабораторных животных, например, «Guide for the care and use of laboratory animals» Национального института здоровья США (<http://grants.nih.gov/grants/olaw/Guide-for-the-Care-and-Use-of-Laboratory-Animals.pdf>).

### 4. Требования к оформлению рукописей

4.1. Рукопись печатается на одной стороне листа формата A4:

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

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

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

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

4.5. Если в публикации присутствуют рисунки, фотографии и таблицы, то они также включаются в общий файл с текстом статьи. Иллюстрации (рисунки и фотографии) должны быть представлены в составе электронного варианта рукописи с приложением файлов в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

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

4.7. Все сопроводительные электронные документы 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, мтДНК, АТФаза), необходимо давать их полное наименование и сокращение в скобках, в последующем применять только сокращение.

4.9. Текст оригинальной статьи обязательно должен включать следующие разделы:

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

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

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

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

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

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

## 5. Требования к составлению рукописей

5.1. Рукопись (статья) должна содержать следующие разделы:

- титульная страница на русском языке;
- титульная страница на английском языке;
- реферат на русском языке;
- реферат на английском языке (Abstract);
- ключевые слова на русском языке;
- ключевые слова на английском языке (Key words);
- текст статьи на русском языке;

- список литературы для русскоязычной базы данных РИНЦ (Список литературы);

- список литературы для англоязычной базы данных Scopus (References);

- иллюстрации (рисунки, фотографии), таблицы, графики;

- подписи к иллюстрациям, таблицам и графикам на русском и английском языках;

- перечень сокращений на русском языке.

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

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

- подписи всех авторов.

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

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

- Цель (Aim);

- Материал и методы (Material and methods);

- Результаты (Results);

- Заключение (Conclusion).

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

Основное отличие реферата (abstract) от статьи состоит в том, что каждому из разделов посвящается 1–2 предложения. Текст составляют в прошедшем времени с соблюдением единства терминологии без употребления аббревиатуры. Язык реферата (abstract) должен быть максимально простым и понятным для широкого круга специалистов. Необходимо помнить, что большинство читателей получает информацию о научной работе только через реферат (abstract). В связи с этим авторы должны быть уверены, что ре-

ферат (abstract) точно отражает содержание статьи. Рекомендуется использовать короткие предложения, содержащие стандартные клише научного языка: в статье рассмотрены / изучены / обобщены / проанализированы / показано, что / получено и т.д.

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

При составлении англоязычной версии реферата (abstract) использование автоматизированных электронных систем перевода (например, <https://translate.google.ru/>) категорически запрещено. При возникновении трудностей с качественным переводом реферата на английский язык, принятый в международном медицинском сообществе, можно обратиться к сервису, предоставляемому издательством Elsevier «Elsevier's Language Services» на странице <http://webshop.elsevier.com/languageservices/translationservices/> (ресурс платный!), а также в «American Medical Writers Association» по адресу [www.amwa.org](http://www.amwa.org) (Products/Services, далее Basic Grammar and Usage, Punctuation for Clarity and Style, Sentence Structures and Patterns), «Council of Science Editors» по адресу [www.councilscienceeditors.org](http://www.councilscienceeditors.org) (Services, далее Manuscript Services) или в «Society for Scholarly Publishing» по адресу [www.sspnet.org](http://www.sspnet.org) (Services Directory, далее Copy Editing).

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

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

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

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

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

Описание методов должно быть настолько подробным, чтобы другие люди, имеющие доступ к публикуемой информации, могли полностью воспро-

извести полученные в исследовании результаты. При этом в раздел включается только та информация, которая была известна на момент начала исследования. Вся информация, полученная в ходе научной работы, должна быть описана в разделе «Результаты». В разделе необходимо отразить информацию о том, что исследование было одобрено Локальным/Национальным этическим комитетом или не нуждалось в таком одобрении. В случае отсутствия в учреждении Локального этического комитета необходимо заявление о том, что исследование было проведено в соответствии с Принципами Хельсинкской декларации.

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

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

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

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

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



были представлены в работе, или на незавершенные исследования.

5.6. Список литературы для русскоязычной научной базы данных РИНЦ

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

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

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

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

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

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

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

Ссылки на другие русскоязычные источники составляются следующим образом:

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

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

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

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

5. Автореферат: Фамилия И.О. Название: 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. Булл. изобр. № 4.

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

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствии с каталогом названий

базы данных MedLine (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals/>). Если журнал не индексируется в MedLine, необходимо указывать его полное название.

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

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

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

В библиографическом описании статьи должны быть приведены все авторы.

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

В библиографическом описании ссылок на англоязычные статьи название англоязычных журналов следует приводить в соответствии 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 привести его транслитерацию с использованием латинского алфавита в стандарте BSI (автоматически транслитерация в стандарте BSI производится на странице <http://translit.net/>).

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

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

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

В списке литературы ссылки на неопубликованные или находящиеся в печати работы не допускаются. Автор несет полную ответственность за точность данных, приведенных в приставном 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 разрешением не менее 300 точек на дюйм и размером не менее 6х9 см в объеме не менее 1 Мб. Ссылка на тот или иной рисунок (таблицу) должна быть в тексте раньше места помещения рисунка (таблицы).

Подписи к рисункам и фотографиям располагаются сразу под ними. Сначала дается общая подпись к рисунку, а затем объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Таблицы предоставляются в редакторе Word в формате \*.doc. (docx.) Сверху справа необходимо обозначить номер таблицы, ниже дается ее название (курсивом). Таблицы не должны дублировать данные, приведенные в тексте. Графики 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. Все статьи, поступившие в редакцию, проходят независимое открытое рецензирование 1-2 рецензентами с целью их экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов и имеют в течение последних 3 лет публикации по тематике рецензируемой статьи.

6.2. Рецензии должны содержать ответы на вопросы, сформулированные на основе Руководства Комитета по этике научных публикаций и Издательства Elsevier (см. «Подготовка и издание научного журнала. Международная практика по этике редактирования, рецензирования, издания и авторства научных публикаций: Руководства комитета по этике научных публикаций (Committee on publication ethics – COPE) и издательства Elsevier. Сборник переводов». М. 2013; 140 с. Адрес доступа: <http://shkola.neicon.ru/recommendations?start=20>).

6.4. Редакция обязуется направлять копии рецензий в Министерство образования и науки Российской Федерации при поступлении в редакцию журнала соответствующего запроса.

6.5. Если в рецензии имеется указание на необходимость исправления статьи, то она направляется автору на доработку. В этом случае датой поступления в редакцию считается дата возвращения доработанной статьи.

6.6. Статья, направленная автору на доработку, должна быть возвращена в исправленном виде в максимально короткие сроки. К переработанной рукописи необходимо приложить письмо от авторов, содержащее ответы на все замечания и поясняющее все изменения, сделанные в статье.

6.7. Доработанная статья при необходимости повторно направляется на рецензирование.

6.8. Статья, требующая доработки после рецензирования, снимается с рассмотрения, если она не возвращается авторами более 3 месяцев.

6.9. В случае несогласия с мнением рецензента автор(ы) статьи имеет(ют) право предоставить аргументированный ответ в редакцию журнала. По реше-

нию редколлегии статья может быть направлена на повторное рецензирование другому специалисту.

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

6.11. При опубликовании статей в журнале необходима положительная рецензия экспертов и учитываются дата поступления статьи в редакцию журнала, соответствие статьи настоящим требованиям, опубликованным на сайте журнала «Поволжский онкологический вестник» [www.oncovestnik.ru](http://www.oncovestnik.ru), а также соответствие рубрики журнала.

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

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

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

**Редакция журнала «Поволжский онкологический вестник»**

**Бурмистрову Михаилу Владимировичу**

**Тел. +7-917-869-53-07**

**e-mail: [burma71@mail.ru](mailto:burma71@mail.ru) Бурмистрову М.В., [oncovestnik@mail.ru](mailto:oncovestnik@mail.ru)**

#### **Уважаемые коллеги!**

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