ISSN 2078-1466

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

www.oncovestnik.ru / www.oncort.ru Том 11, №4. 2020

Том 11, № 4. 2020
Сквозной номер выпуска – 44
Издается с 2010 г.

Vol. 11, no. 4. 2020
Continuous issue – 44
Published since 2010

ПОВОЛЖСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК
ONCOLOGY BULLETIN OF THE VOLGA REGION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ *SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL*

DOI: 10.32000/2078-1466-2020-4

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

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

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

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

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

FOUNDER OFFICE
29 Sibirskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420029

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

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

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

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

PUBLISHER OFFICE
26 Shchapova St., of. 219 D, PO Box 142,
Kazan, 420012
Tel. (843) 267-60-96
e-mail: dir@mfvt.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: 19.12.2020
Дата выхода: 24.12.2020
Тираж: 2 000 экз.

16+

Printed in Orange Key typography
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan, Russian Federation
Passed for printing: 19 December 2020
Date of issue: 24 December 2020
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 рентгенхирургических методов диагностики и лечения ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, pushkov.aleksei@inbox.ru (Казань, Россия)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Хамидуллин Ринат Габбасович — кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением №5 (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 Медицинского института ФГБОУ ВО «Пензенский государственный университета»

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

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

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

КООРДИНАЦИОННЫЙ СОВЕТ (ГЛАВНЫЕ ВРАЧИ ОНКОДИСПАНСЕРОВ ПФО)

Хидиятов Ильгиз Ринатович (Казань) — Председатель
Смирнов Владимир Викторович (Ульяновск)
Вертянкин Сергей Викторович (Саратов)
Гамаюнов Сергей Викторович (Нижний Новгород)
Измайлов Адель Альбертович (Уфа)
Кудряков Лев Александрович (Оренбург)
Бакин Сергей Анатольевич (Киров)
Мезенцев Максим Юрьевич (Пермь)
Морозов Михаил Юрьевич (Саранск)
Долгов Игорь Юрьевич (Чебоксары)
Орлов Андрей Евгеньевич (Самара)
Фролов Александр Сергеевич (Тольятти)
Савельев Валерий Петрович (Пенза)
Баженов Алексей Эдуардович (Ижевск)
Принцев Александр Николаевич (Йошкар-Ола)

EDITORIAL BOARD MEMBERS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ilgiz R. Hidiyatov (Kazan) — the Chairman
Vladimir V.Smirnov (Ulyanovsk)
Sergey V. Vertyankin (Saratov)
Sergey V.Gamayunov (Nizhny Novgorod)
Adel A. Izmailov (Ufa)
Lev A. Kudyakov (Orenburg)
Sergey A.Bakin (Kirov)
Maksim Yu. Mezentsev (Perm)
Mikhail Yu. Morozov (Saransk)
Igor Yu.Dolgov (Cheboksary)
Andrey E. Orlov (Samara)
Alexander S. Frolov (Tolyatti)
Valeriy P. Savelyev (Penza)
Alexey E.Bazhenov (Izhevsk)
Alexander N.Printsev (Yoshkar-Ola)

Содержание

Клинические исследования

А.Е. Орлов, О.И. Каганов, А.Г. Габриелян, М.А. Постников
Аутофлуоресцентная стоматоскопия в диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта 7

В.Н. Диомидова, А.Н. Дмитриева
Рак желудка и рак пищеводно-желудочного перехода, эпидемиологические данные по Чувашской Республике 11

А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров
Опыт имплантаций пищеводных стентов отечественного производства в клинической практике 20

И.Р. Хидиятов, Р.Ш. Хасанов, А.Н. Хисамутдинов, Э.В. Нагуманов, Ю.В. Аржанов, Л.В. Яшина, Е.Ю. Яровая, М.А. Акберова, К.Т. Шакиров
Злокачественные новообразования и состояние онкологической помощи населению в Республике Татарстан 27

А.Р. Савинова, И.Г. Гатауллин
Разработка программы для ЭВМ «Индекс оценки риска рецидивирования рака яичников» 46

Обзор литературы

О.Н. Липатов, Р.Р. Рахимов, А.В. Султанбаев, Р.Р. Абдеев, А.Ф. Бикметов, М.Р. Закареев, В.А. Сураваткин
Антиангиогенная терапия метастатического рака желудка 53

А.А. Морошек, М.В. Бурмистров
Аденокарцинома пищевода. Обзор литературы. Состояние проблемы к началу XXI века: профилактика и прогноз 63

Клинический случай

К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, И.Р. Шайхутдинов
Лечение метастатического гепатоцеллюлярного рака. Клинический случай и обзор литературы 75

Content

Clinical study

A.E. Orlov, O.I. Kaganov, A.G. Gabrielyan, M.A. Postnikov
Somatoscope autofluorescence in the diagnosis of tumors of the mucosa of the oral cavity 7

V.N. Diomidova, A.N. Dmitrieva
Stomach cancer and esophagogastric junction cancer. Epidemiological data of Chuvash Republic compared to Russian Federation data 11

A.I. Ivanov, V.A. Popov, M.V. Burmistrov
Experience of implantation of domestic esophageal stents in clinical practice 20

I.R. Khidiyatov, R.Sh. Khasanov, A.N. Khisamutdinov, E.V. Nagumanov, Yu.V. Arzhanov, L.V. Yashina, E.Yu. Yarovaya, M.A. Akberova, K.T. Shakirov
Malignant neoplasms and the state of cancer care in the Republic of Tatarstan 27

A.R. Savinova, I.G. Gataullin
Development of the computer programm «Algorithm of risk of relapse of neoplasm of ovary score» 46

Literature review

O.N. Lipatov, R.R. Rakhimov, A.V. Sultanbaev, R.R. Abdeev, A.F. Bikmetov, M.R. Zakareev, V.A. Suravatkin
Antiangiogenic therapy for metastatic gastric cancer 53

A.A. Moroshek, M.V. Burmistrov
Esophageal adenocarcinoma. Literature review. State of the problem to the beginning of the XXI century: prevention and prognosis 63

Clinical case

K.V. Menshikov, A.V. Sultanbaev, S.I. Musin, A.A. Izmaylov, I.A. Menshikova, A.F. Nasretdinov, I.R. Shaykhutdinov
Treatment of metastatic hepatocellular cancer. Medical case and literature review 75

© А.Е. Орлов, О.И. Каганов, А.Г. Габриелян, М.А. Постников, 2020
УДК 616.31-006-07

АУТОФЛУОРЕСЦЕНТНАЯ СТОМАТОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

А.Е. Орлов[1,2], О.И. Каганов[1,2], А.Г. Габриелян[1], М.А. Постников[1]

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара
[2]ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара

SOMATOSCOPE AUTOFLUORESCENCE IN THE DIAGNOSIS OF TUMORS OF THE MUCOSA OF THE ORAL CAVITY

A.E. Orlov[1,2], O.I. Kaganov[1,2], A.G. Gabrielyan[1], M.A. Postnikov[1]

[1]Samara State Medical University, Samara
[2]Samara Regional Clinical Oncology Dispensary, Samara

Каганов Олег Игоревич — доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ; заместитель главного врача по научной работе ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, тел. +7-905-017-52-33, e-mail: okaganov@yandex.ru, SPIN-код: 2705-4187

Kaganov Oleg I. — MD, Professor of the oncology department of the Samara State Medical University; Deputy chief physician for scientific work of the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary
89 Chapaevskaya Str., Samara, Russian Federation, 443099, tel. +7-905-017-52-33, e-mail okaganov@yandex.ru, SPIN-code: 2705-4187

Реферат. Ранняя диагностика рака полости рта является приоритетной задачей практического здравоохранения. Главная роль в этом отведена врачам первичного звена [7]. По данным современных публикаций, ранняя диагностика во многом связана с несвоевременной обращаемостью пациентов и недостаточной онконастороженностью врачей первичного контакта [5, 6]. Отсутствие логистики и четкого алгоритма обследования больных с новообразованиями слизистой оболочки полости приводит как к гипер-, так и гиподиагностике предрака и рака данной локализации [3]. Использование в дополнении к клиническому осмотру неинвазивных аутофлуоресцентных методов диагностики, является на сегодняшний день перспективным направлением [8]. В данной статье приведены результаты исследования 28 амбулаторных карт больных, направленных в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» в период с 2017 по 2019 гг. к онкологу, с экзофитными образованиями слизистой оболочки полости рта, которым проведена аутофлуоресцентная стоматоскопия с определением очагов свечения и последующая инцизионная биопсия с целью верификации диагноза. Проведен анализ совпадения светового свечения и гистологического заключения после биопсии с оценкой эффективности аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта.
Ключевые слова: слизистая оболочка полости рта (СОПР), аутофлуоресцентная стоматоскопия (АФС), предрак, инцизионная биопсия.

Abstract. Early diagnosis of oral cancer is a priority for practical health care. The mainrole in this is assigned to primary care physicians [7]. According to modern publications, early diagnosis is largely associated with untimely treatment of patients and insufficient cancer care of primary contact doctors [5, 6]. The lack of logistics and a clear algorithm for examining patients with neoplasms of the oral mucosa leads to both Hyper-and under-diagnosis of precancerous and cancer of this localization [3]. The use of non-invasive autofluorescent diagnostic methods in addition to clinical examination is currently a promising direction [8]. This article presents the results of a study of 28 outpatient records of patients sent to the Samara Regional Clinical Oncology Dispensary in the period from 2017 to 2019 to an oncologist with exophytic formations of the oral mucosa, who underwent autofluorescence stomatoscopy to determine the foci of luminescence and subsequent incisional biopsy to verify the diagnosis. The analysis matches the light glow and histological findings after biopsy with evaluation of the effectiveness of somatoscope autofluorescence in the diagnosis of tumors of the mucosa of the oral cavity.
Key words: mucous membrane of oral cavity (MOC), autofluorescence dentoscope (AFD), precancer, incision biopsy.

Введение

В структуре онкологической заболеваемости РФ рак слизистой оболочки полости занимает 18 место. Ежегодно в России диагностируется более 9 тысяч новых случаев заболеваний раком слизистой оболочки полости рта, из них запущенные стадии у 69% больных [1]. Несмотря на не высокий процент заболеваемости (3,5%) в структуре онкопатологии, число пациентов с запущенными стадиями по сей день остается высоким. К причинам запущенности относятся: поздняя обращаемость пациентов, недоработка врачей первичного звена в плане онконастороженности в системе первичной и вторичной профилактики. При обследовании пациентов с образованиями слизистой оболочки полости рта врачи стоматологи применяют в основном рутинные методы: опрос, осмотр и пальпацию, что зачастую не позволяет поставить правильный диагноз и в последующем приводит к гипо- и гипердиагностике [2-4]. В России и за рубежом широкое применение в стоматологических поликлиниках получил неинвазивный метод аутофлуоресцентной стоматоскопии с целью дифференциальной диагностики образований слизистой оболочки полости рта [5, 6]. По данным различных авторов метод АФС достаточно информативен при поверхностных образованиях эпидермиса [7].

Цель исследования — изучить эффективность аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта путем оценки светового свечения и полученных результатов гистологического исследования после биопсии.

А. Традиционное освещение
A. Traditional lighting

Б. В лучах АФС
B. In the rays of the AFS

Рис. 1. Гемангиома слизистой языка
Fig. 1. Hemangiomas mucosa of the tongue

Материал и методы исследования

Проведен анализ 28 амбулаторных карт больных из 213, направленных от различных специалистов первичного звена в ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер» в период с 2017 по 2019 гг., к онкологу, с наличием образований слизистой оболочки полости рта подозрительных в отношении злокачественного процесса. В исследование вошли

А. Традиционное освещение
A. Traditional lighting

Б. В лучах АФС
B. In the rays of the AFS

Рис. 2. Веррукозная лейкоплакия слизистой языка
Fig. 2. Verrucous leukoplakia of the tongue mucosa

А. Традиционное освещение
A. Traditional lighting

Б. В лучах АФС
B. In the rays of the AFS

Рис. 3. Болезнь Боуэна
Fig. 3. Bowen's Disease

А. Традиционное освещение
A. Traditional lighting

Б. В лучах АФС
B. In the rays of the AFS

Рис. 4. Хронический рецидивирующий стоматит
Fig. 4. Chronic recurrent stomatitis

28 пациентов, которым перед выполнением биопсии образований слизистой оболочки полости рта применена аутофлуоресцентная стоматостокия с использованием аппарата «АФС 400» и очков с зеленым и оранжевым светофильтром. Световое свечение при использовании АФС, оценивалось по спектрально-световой шкале. По данным ряда ранее проведенных многочисленных исследований, с применением аппарата «АФС 400» и других аналогов [5, 6, 9]: зеленое спектральное свечение — имеет нормальная слизистая, розовое и красное — очаги воспаления, травмы, сосудистые новообразования, коричневое и темное — очаги предрака и рака. Возраст исследуемых больных от 29 до 87 лет. Соотношение М/Ж — 21/7. Далее всем пациентам проводилась инцизионная биопсия образований с участков спектрального свечения при помощи оториноларингологических конхотомов, а с целью обезболивания применялась местная аппликационная и проводниковая анестезия. Критерием эффективности аутофлуоресцентной стоматоскопии являлось совпадение светового свечения при предраке и раке (коричневого и темного) с полученными результатами гистологического исследования образований слизистой оболочки полости рта после биопсии.

Таблица 1. Распределение больных с патологическими образованиями СОПР и светового свечения в лучах «АФС 400»
Table 1. Distribution of patients with pathological formations of MMOC and light glow in the rays of «AFS 400»

Световое свечение в лучах «АФС 400»	Пациенты с различными патологическими образованиями СОПР, n=28
Белое	3
Розовое/Красное	11
Коричневое/темное	14

Результаты исследования и их обсуждение

После проведенной АФС, были получены три типа спектрально-светового свечения (табл. 1). У трех пациентов с белым свечением в лучах «АФС 400», диагностированы различные виды предраков (рис. 2). У больных с преимущественно розовым/красным спектральным свечением при аутофлуросценции в 7 случаях морфологически подтверждены воспалительные процессы, в трех — предраки и у одного больного — рак (рис. 3-5). У пациентов с темным спектральным свечением в 11 случаях диагностирован рак, в двух — предрак и в одном случае — воспалительный процесс (рис. 1, табл. 2). Процент ложноположительных результатов в основной группе составил 4%, ложноотрицательных — 25%. В целом чувствительность метода аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике предрака и рака слизистой оболочки полости рта составила 65%, его специфичность — 87%, точность — 69%. Полученные результаты исследования не противоречат данным современной литературы, за исключением белового свечения при предраке, которое мы наблюдали в трех случаях [8, 9].

Таблица 2. Совпадение светового свечения в лучах «АФС 400» с полученными результатами гистологического исследования после биопсии
Table 2. Coincidence of the light glow in the rays of «AFS 400» with the results of histological examination after biopsy

Данные биопсии	Световое спектральное свечение в лучах «АФС 400»		
	Белое	Красное	Темное
Всего	3	11	14
Воспаление		7	1
Предрак	3	3	2
Рак		1	11

А. Традиционное освещение
A. Traditional lighting

Б. В лучах АФС
B. In the rays of the AFS

Рис. 5. Рак слизистой боковой поверхности языка
Fig. 5. Cancer of the mucosa of the lateral surface of the tongue

Заключение

Применение аутофлуоресцентной стоматоскопии в диагностике новообразований слизистой оболочки полости рта с использованием аппарата «АФС 400», в дополнении к имеющемуся клиническому осмотру позволяет более точно проводить дифференциальную диагностику и определять показания к проведению биопсии.

Литература

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадовой А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — илл. — 239 с. ISBN 978-5-85502-255.
2. Сулимов А.Ф., Кузнецова А.Б. Клиническая значимость морфологических методов диагностики слизистой оболочки полости рта и красной каймы губ с целью выявления ранних признаков малигнизации // Российский стоматологический журнал. — 2013. — 2. — С. 30-32.
3. Шкаредная О.В, Горячева Т.П., Чунихин А.А., и др. Оптимизация ранней диагностики патологических состояний слизистой оболочки полости рта // Современные технологии в медицине. — 2017. — 9 (3). — С. 119-125.
4. Скородумова Л.О., Мураев А.А., Володина Е.В., и др. Лейкоплакия слизистой оболочки полости рта: классификация, гистопатология, методы диагностики и лечения // Вопросы онкологии. — 2013. — 5. — С. 548-554.
5. Позднякова Т.И., Смирнова Ю.А., Волков Е.А., Булгакова Н.Н. Возможности аутофлуоресцентной спектроскопии в выявлении предраковых заболеваний слизистой оболочки полости рта // Дентал-Ревю. — 2013. — 2. — С. 46-47.
6. Максимовская Л.Н., Абрамова М.Я., Лукина Г.И. Государственная программа онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта в России // Кафедра. — 2018. — 65. — С. 56-58.
7. Межевкина Г.С., Глухова Е.А. Современные методы диагностики предраковых и раковых изменений слизистой оболочки рта // Наука молодых. — 2018. — 6 (4). — С. 600-604.
8. Пурсанова А.Е., Казарина Л.Н., Гущина О.О., др. Клинико-иммунологические особенности предраковых заболеваний слизистой оболочки рта и красной каймы губ // Стоматология. — 2018. — 5. — С. 23-26.
9. Булгакова Н.Н., Волков Е.А., Познякова Т.И. Аутофлуоресцентная стоматоскоптя как метод онкоскрининга заболеваний слизистой оболочки рта // Российский стоматологический журнал. — 2015. — 19 (1). — С. 27-30.

ONCOLOGY
BULLETIN
OF THE VOLGA REGION

Vol. 11, no. 4. 2020

© В.Н. Диомидова, А.Н. Дмитриева, 2020
УДК [616.33:616.329]-006.6-073.756.8

РАК ЖЕЛУДКА И РАК ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА, ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ПО ЧУВАШСКОЙ РЕСПУБЛИКЕ

В.Н. Диомидова[1], А.Н. Дмитриева[1,2]

[1]ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», г. Чебоксары
[2]АУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Чувашской Республики, г. Чебоксары

STOMACH CANCER AND ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION CANCER. EPIDEMIOLOGICAL DATA OF CHUVASH REPUBLIC COMPARED TO RUSSIAN FEDERATION DATA

V.N. Diomidova[1], A.N. Dmitrieva[1,2]

[1]Ulyanov Chuvash State University, Cheboksary
[2]Republican Clinical Oncology Dispensary, Cheboksary

Диомидова Валентина Николаевна — доктор медицинских наук, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней с курсом лучевой диагностики ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова».
428015, г. Чебоксары, Московский пр., д. 15, тел. (8352) 45-26-97, e-mail: diomidovavn@rambler.ru
Diomidova Valentina N. — MD, Head of the Department of Internal Medicine Propaedeutic with a course of radiation diagnosis of the Ulyanov Chuvash State University
15 Moskovsky Ave., Cheboksary, the Chuvash Republic, Russian Federation, 428015, tel. (8352) 45-26-97, e-mail: diomidovavn@rambler.ru.

Реферат.
Цель исследования — анализ эпидемиологических аспектов заболеваемости рака желудка (РЖ) и рака пищеводно-желудочного перехода (РПЖП) среди населения, проживающего на территории Чувашской Республики (ЧР), и сравнение соответствующих региональных показателей со средними общероссийскими статистическими данными.
Материал и методы. В качестве материалов для ретроспективного анализа заболеваемости РЖ и РПЖП среди населения ЧР и Российской Федерации (РФ) использовались статистические данные из официальных источников. Были проведены сравнительный анализ и статистическая обработка полученных данных.
Результаты. По данным за 2018 г., в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения, проживающего на территории РФ, РЖ занимает 6-е место, в структуре смертности — 2-е место. В период с января 2015 г. и по декабрь 2019 г. в ЧР было выявлено 169 пациентов с опухолевой патологией в области пищеводно-желудочного перехода, из них у 128 (75,74%) пациентов верифицирован РПЖП. Доля РПЖП в структуре РЖ составила 11,64%. Возраст пациентов с РПЖП составил от 35 до 87 лет, средний возраст — 63,81±10,71 лет. Были отмечены крайне высокие показатели летальности пациентов с РПЖП на первом году с момента установки диагноза — 57%. Такой высокий показатель смертности связан с частыми случаями поздней диагностикой РПЖП — заболевание на III и IV стадиях были выявлены у 73,4% больных.
Заключение. Установлено, что на территории ЧР показатели поздней диагностики РПЖП и летальности от него на первом году с момента установления диагноза превосходят аналогичные показатели РЖ по России, хотя при этом в целом показатели заболеваемости РЖ и смертности от него в ЧР ниже, чем таковые в России.
Ключевые слова: эпидемиология, заболеваемость, смертность, рак желудка, рак пищеводно-желудочного перехода.

Abstract
The aim of the study — an analysis of the epidemiology of morbidity stomach cancer (SC) and esophagogastric junction cancer (EGJC) among the population, living on the territory of Chuvash Republic (CR), and the comparison of relevant Republican indicators with average statistical data of Russian Federation.
Material and methods. As material and methods of retrospective analysis statistical data from official sources was used as input for a retrospective analysis of morbidity SC and EGJC among the population of Chuvash Republic Russian Federation. A comparative analysis and statistical processing of the data obtained were conducted as well.

Results. According to the data of 2018, stomach cancer is the 2nd against the morbidity rate of malignant tumor and the 6th against the mortality rate among the population of Russian Federation. From January 2015 to December 2019 on the territory of Chuvash Republic 166 patients were diagnosed tumor pathology of esophagogastric junction, 128 of which (75,74%) were detected the EGJC. The proportion of EGJC in the structure of stomach cancer was 11,64%. The age of the patients with EGJC fluctuated between 35 and 87 years old, middle age — 63,81±10,71 years old. Since the moment the patients had been diagnosed with EGJC, the mortality during the first year among them was — 57%. Such high level of mortality is caused with a frequent percentage of late diagnosis of EGJC — 73,4% of patients were diagnosed with stage III and IV of the disease.
Conclusion. It was established that, on the territory of CR the rate of late diagnosis of EGJC and the mortality during the first year from the date of the initial diagnosis higher than similar patterns of stomach cancer in Russian Federation although in general the morbidity and mortality of stomach cancer in CR are lower than the same ones in Russian Federation.
Key words: epidemiology, morbidity, mortality, stomach cancer, esophagogastric junction cancer.

В настоящее время онкологические заболевания представляют собой серьезную угрозу жизни человечества. Они являются одной из основных причин заболеваемости, инвалидизации и смертности трудоспособного населения Земли.

Согласно данным международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) в мире в 2018 г. зарегистрировано 1 033 701 новых случаев рака желудка, что составляет 5,7% (5-е место) от всех злокачественных новообразований [1].

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают 2-е место (на 1-м месте находятся болезни системы кровообращения). По данным за 2018 г. от онкологических заболеваний умерло более 293,7 тыс. человек, что составляет 16,1% в общей структуре смертности. Уровень смертности от рака почти в два раза выше, чем аналогичный показатель у травм и отравлений [2, 3].

Россия относится к регионам с высоким уровнем заболеваемости раком желудка (РЖ) и смертности от данного заболевания. Так, ежегодно в РФ регистрируют около 36 тыс. новых случаев РЖ (в 2018 г. — 36941 случай) и более 34 тыс. больных умирает от этого заболевания [4].

С середины XX в. по всему миру отмечается тенденция к снижению заболеваемости РЖ за счет сокращения числа больных раком дистальных отделов желудка, однако доля больных с раком пищеводно-желудочного перехода (РПЖП) растет, причем среди них больше молодых людей (моложе 40 лет) [5, 6]. В Северной Америке и некоторых европейских странах основным типом РЖ является рак кардии. Такая же тенденция в последние годы отмечается и в странах Азии. Частота смертей, связанных с РПЖП, выше, чем при раке других отделов желудка [7].

Цель исследования — анализ эпидемиологических аспектов заболеваемости РЖ и РПЖП среди населения, проживающего на территории Чувашской Республики, и сравнение соответствующих региональных показателей со средними общероссийскими статистическими данными.

Материал и методы

В качестве материалов для ретроспективного анализа заболеваемости РЖ и РПЖП среди населения ЧР и РФ использовались статистические данные из официальных источников. Были проведены также сравнительный анализ и статистическая обработка полученных данных.

Результаты и обсуждения

По данным за 2018 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями (ЗНО) среди населения, проживающего на территории РФ, рак желудка среди всех ЗНО занимает 6-е место (оба пола), составляя 25,16 на 100 тыс. человек (5,9%). Причем среди мужчин заболеваемость РЖ находится на 4-м месте (31,24 на 100 тыс., или 7,4%), среди женщин — на 6-м месте (19,9 на 100 тыс., или 4,6%). Рак желудка занимает 2-е место в структуре онкологической смертности (18,97 на 100 тыс. человек, или 9,5%). По данному показателю РЖ уступает место лишь раку легкого. Смертность от РЖ у мужчин находится на 2-м месте (24,06 на 100 тыс. человек, или 10,4%), у женщин — на 3-м месте (14,56 на 100 тыс. человек, или 8,4%) [2, 3, 8].

Показатели данного заболевания среди населения Чувашской Республики схожи с общероссийскими, но они немного ниже последних. Так, в 2018 г. заболеваемость РЖ (оба пола) в ЧР составила 22,57 на 100 тыс. населения (4-е место), при этом среди мужчин — 30,82 на 100 тыс. на-

Таблица 1. Показатели диагностики РЖ (С16) на территории России и ЧР
Table 1. Indicators of diagnosis of SC (C16) on the territory of Russia and the Chuvash Republic

Показатель	ЧР								РФ
	2000	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2018
Вновь заболевших, всего (абс.)	310	251	233	235	187	230	238	210	**36941**
Из них больных, стадия заболевания которых установлена, %	77,7	92,5	92,0	98,8	98,0	96,0	99,6	98,2	97,9
В том числе: I стадия	4,8	12,8	10,4	12,2	15,1	13,3	16,7	15,0	12,4
II стадия	6,8	12,8	20,0	25,2	17,6	20,2	15,5	14,1	22,7
III стадия	21,3	22,3	28,4	22,0	26,8	28,2	27,9	29,1	22,9
IV стадия	44,8	44,5	33,2	39,4	38,5	38,3	39,5	40,0	39,9
Из них больных, выявленных активно, %	4,5	0	0,4	6,8	20,3	21,3	19,7	19,1	14,2
Летальность на первом году с момента установления диагноза, %	49,4	49,4	43,4	48,1	52,8	49,7	37,4	43,3	47,4
Диагноз подтвержден морфологически, %	64,8	92,0	88,0	90,7	94,6	92,7	93,8	94,5	94,8

селения (4-е место), среди женщин — 15,31 на 100 тыс. населения (6-е место). Смертность (оба пола) от РЖ составила 15,56 на 100 тыс. населения (среди мужчин — 22,46 на 100 тыс., среди женщин — 9,49 на 100 тыс.) [2, 3].

Летальность больных в течение года с момента установления диагноза РЖ за последние 10 лет несколько снизилась, но этот показатель все еще остается достаточно высоким и достигает практически 50%, что связано в первую очередь с увеличением доли больных с III и IV стадией заболевания [9].

Показатель несвоевременной диагностики (IV стадии) РЖ в РФ достаточно высокий — в 2018 г. он составлял 39,9%. Он уступает лишь аналогичному показателю для рака поджелудочной железы (58,9%) и рака трахеи, бронхов, легкого (41,0%). Схожая картина наблюдается и в ЧР (табл. 1) [9].

Анализ показателей активной диагностики РЖ за период с 2015 по 2018 гг. указывает на лучшие показатели выявляемости РЖ при профилактических осмотрах на территории ЧР по сравнению с общероссийскими показателями: 2015 г. — 6,8% (РФ — 9,9%); 2016 г. — 20,3 % (РФ — 11,0%), 2017 г. — 21,3% (РФ — 13,2%), 2018 г. — 19,7% (РФ — 14,4%), что, в свою очередь, свидетельствует о хорошей работе системы профилактических и скрининговых обследований населения в ЧР.

Рак пищеводно-желудочного перехода (РПЖП) (синоним — кардиоэзофагеальный рак) — рак проксимального отдела желудка с переходом на пищевод, представляет собой высокозлокачественную опухоль, характеризующуюся быстрым инфильтративным ростом, лимфогенным метастазированием как в абдоминальные, так и медиастинальные лимфоузлы, и более неблагоприятным прогнозом в отличие от такового при изолированном РЖ или пищевода.

Согласно исследованиям 2018 г. в мире из 1,03 миллиона случаев рака желудка зарегистрировано 181 тыс. (17,5%) случаев кардиального рака и 853 тыс. (82,5%) случаев некардиального рака желудка [10].

За последние 20 лет на фоне снижения заболеваемости РЖ отмечен резкий рост случаев РПЖП [11]. Согласно исследованиям EPIC, аденокарциномы зоны кардии составляют 29,4% всех аденокарцином желудка в Европе, при этом доля их выше в северных странах (35%), чем в странах Средиземноморья (18%) [12]. В США данный показатель составил 24,1% в базе данных SEER за период 1978-2005 гг. [13]. Низкий уровень забо-

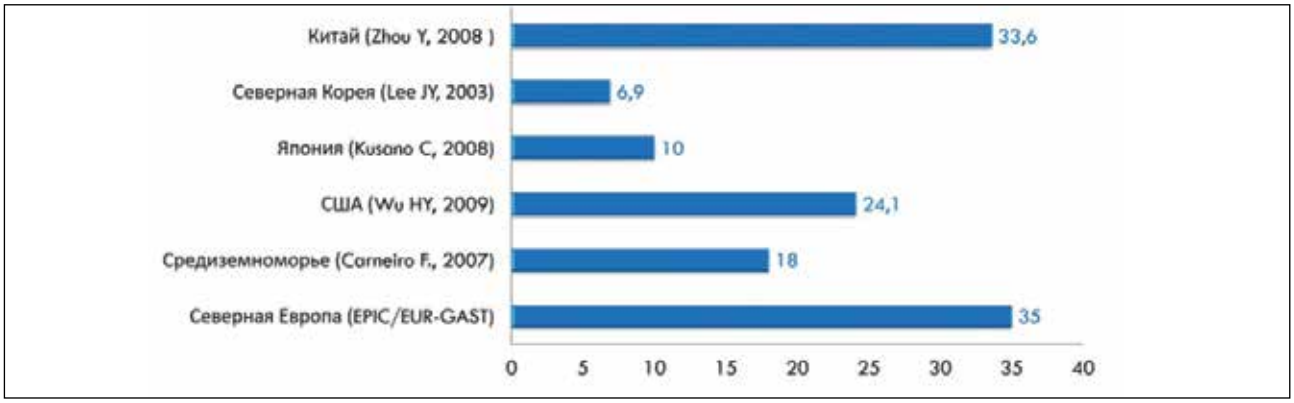


Рис. 1. Доля РПЖП в структуре рака желудка в странах мира, %
Fig. 1. The proportion of EGJC in the structure of stomach cancer in the world, %

леваемости РПЖП наблюдается в Южной Корее (6,2%) [14] и Японии (10%) [15], в Китае же данные сопоставимы с данными Северной Европы (33,6%) [16] (рис. 1).

К сожалению, в России РПЖП не выделен в отдельную нозологию, в связи с этим статистических данных по данному заболеванию недостаточно.

В период с января 2015 г. и по декабрь 2019 г. на территории ЧР было выявлено 169 пациентов с опухолевой патологией области ПЖП, из них у 128 (75,74%) пациентов верифицирована аденокарцинома ПЖП (АКПЖП, РПЖП), у 32 (18,93%) — плоскоклеточный рак ПЖП, у 7 (4,14%) — гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО), и по 1 случаю (0,59%) — лейомиома и карциноид-

Таблица 2. Гистологическая структура опухолей ПЖП (2015-2019 гг.)
Table 2. Histological structure of EGJ tumors (2015-2019)

Классификация опухолей ВОЗ*	Название	Число наблюдений	
		абс. n	доля, %
8140	Высокодифференцированная аденокарцинома	21	12,43
8140	Умереннодифференцированная аденокарцинома	40	23,67
8140	Низкодифференцированная аденокарцинома	41	24,26
8020	Недифференцированный рак с железистым компонентом (при полном отсутствии плоскоклеточного компонента и наличии железистого компонента классифицируется и стадируется как аденокарцинома)	9	5,33
8480	Слизистая (муцинозная) аденокарцинома	2	1,18
8490	Перстневидно-клеточный рак (перстневидно-клеточная аденокарцинома)	15	8,88
8071	Плоскоклеточный ороговевающий рак	15	8,88
8072	Плоскоклеточный неороговевающий рак	16	9,47
8020	Недифференцированный рак с плоскоклеточным компонентом (при наличии любого плоскоклеточного компонента классифицируется и стадируется как плоскоклеточный рак)	1	0,59
8890	Лейомиома	1	0,59
8240	Карциноидная опухоль	1	0,59
8936	ГИСО	7	4,14
Морфологически верифицировано		169	100

*Примечание: * — Bosman F., Carniero F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. — Lyon, JARC-Press, 2010.*
*Note: * — Bosman F., Carniero F., Hruban R. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. — Lyon, JARC-Press, 2010.*

Таблица 3. Распределение больных РПЖП согласно классификации J.R. Siewert (1987 г.)
Table 3. Distribution of patients with EGJC according to the classification of J.R. Siewert (1987)

Тип/пол	Мужчины		Женщины		Всего	
	Абс, n	Доля от общего числа больных, %	Абс, n	Доля от общего числа больных, %	Абс, n	Доля от общего числа больных, %
Siewert 1	16	12,5	7	5,5	23	18,0
Siewert 2	37	28,9	22	17,2	59	46,1
Siewert 3	28	21,9	18	14,0	46	35,9
Итого	81	63,3	47	36,7	128	100

ная опухоль. Доля РПЖП в структуре РЖ составила 11,64%.

Заболеваемость РПЖП в ЧР составила: в 2015 г. — 1,62; 2016 г. — 2,26; 2017 г. — 2,43; 2018 г. — 2,11 и 2019 г. — 1,96 на 100 тыс. населения (оба пола).

По гистологическому строению преобладали аденокарциномы ПЖП с преимущественно низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток (табл. 2).

Определение типа РПЖП основано на общепринятой классификации J.R. Siewert (1987 г.). В ее основу заложены топографо-анатомический и гистологический принципы: во-первых, опухоль локализована в зоне пищеводно-желудочного перехода (ПЖП); во-вторых, она представлена аденокарциномой. Выделяют следующие типы РПЖП согласно данной классификации: I — эпицентр опухоли располагается на 1-5 см выше линии ПЖП; II — эпицентр опухоли располагается на 1 см выше и на 2 см ниже линии ПЖП; III — эпицентр опухоли располагается на 2-5 см ниже линии ПЖП [17].

Согласно классификации J.R. Siewert (1987 г.) больные были разделены на 3 группы в зависимости от типа локализации аденокарциномы относительно ПЖП, в первой группе 23 (18%) пациента, во второй — 59 (46,1%) и в третьей — 46 (35,9%) (табл. 3).

Возраст пациентов с РПЖП составил от 35 до 87 лет, средний возраст — 63,81±10,71 лет. Среди больных почти во всех возрастных категориях было больше лиц мужского пола — 81 (63,28%), чем женского — 47 (36,72%). Средний возраст заболевших мужчин 62,05±9,27 года, что меньше среднего возраста женщин на 4,8 года (средний

Таблица 4. Распределение больных РПЖП по полу и возрастным группам
Table 4. Distribution of patients with EGJC by gender and age groups

Возрастные группы, годы	Пол					
	Мужчины		Женщины		Всего	
	Число больных	Доля от общего числа больных, %	Число больных	Доля от общего числа больных, %	Число больных	Доля от общего числа больных, %
35-39	2	1,56	0	0,00	2	1,56
40-44	0	0	1	0,78	1	0,78
45-49	5	3,91	3	2,34	8	6,25
50-54	6	4,69	4	3,13	10	7,81
55-59	20	15,63	5	3,91	25	19,53
60-64	15	11,72	7	5,47	22	17,19
65-69	17	13,28	7	5,47	24	18,75
70-74	8	6,25	6	4,69	14	10,94
75-79	5	3,91	6	4,69	11	8,59
80-84	3	2,34	3	2,34	6	4,69
85-90	0	0,00	5	3,91	5	3,91
Итого	81	63,28	47	36,72	128	100

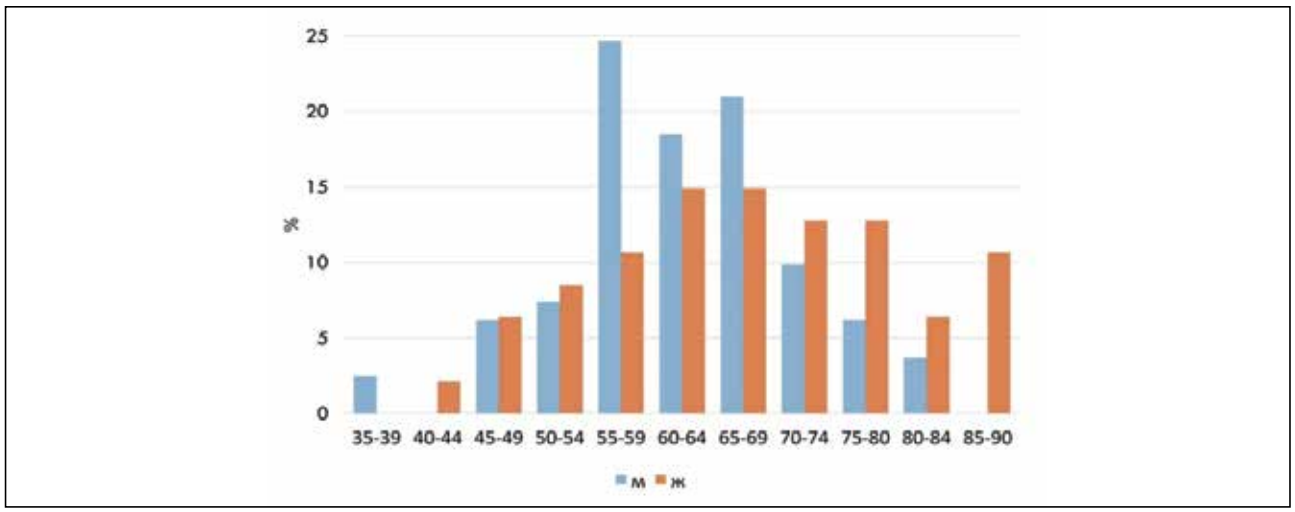


Рис. 2. Возрастная характеристика заболеваемости РПЖП в ЧР за 2015-2019 гг.
Fig. 2. The age characteristics of incidence of EGJC in the Chuvash Republic for 2015-2019

возраст женщин — 66,81±12,35 года), таким образом большая часть больных РПЖП как среди мужской, так и женской части населения это пациенты пожилого и старческого возраста. Отмечено, что РПЖП чаще встречается у мужчин в более молодом возрасте, а у женщин в более старшем возрасте, так у мужчин максимальное число заболевших пришлось на возрастную группу 55-69 лет (64,2%) с пиком заболеваемости в 55-59 лет (24,69%), а у женщин — 60-79 лет (55,32%) с пиком 60-69 лет (29,79%) (табл. 4, рис. 2).

Заболеваемость РПЖП выше у городского населения — 76 (59,38%), чем у сельского — 52 (40,62%). Причем заболеваемость среди мужчин, проживающих в городе, ненамного выше заболеваемости у мужчин из сельской местности (44 человека (54,32%) и 37 (45,68%) соответственно), но среди женщин, живущих в городе, данный показатель в 2 раза выше, чем у женщин из сельской местности — 32 (68,09%) и 15 (31,91%) соответственно.

Распределение по стадиям опухолевой патологии РПЖП: I стадия — 16 (12,5%) пациентов, II стадия — 18 (14,1%), III — 46 (35,9%), IV — 48 (37,5%).

Одним из основных критериев оценки эффективности своевременной диагностики больных в учреждениях общей лечебной сети административной территории является показатель запущенности ЗНО, так удельный вес больных с IV стадией РПЖП в период с 2015 по 2019 гг. составил 37,5%. Однако реальный показатель запущенности следует считать выше, так как следует учитывать и новообразования в III стадии — 35,9%.

Рис. 3. Динамика показателей заболеваемости от РЖ и РПЖП среди населения Чувашской Республики за 2015-2019 гг. (оба пола), на 100 тыс. населения
Fig. 3. Dynamics of morbidity rates from SC and EGJC among the population of the Chuvash Republic in 2015-2019 (both sexes), per 100 thousand population

Рис. 4. Динамика показателей смертности от РЖ и РПЖП среди населения Чувашской Республики за 2015-2019 гг. (оба пола), на 100 тыс. населения
Fig. 4. Dynamics of mortality rates from SC and EGJC among the population of the Chuvash Republic in 2015-2019 (both sexes), per 100 thousand population

Таблица 5. Показатели диагностики РПЖП на территории ЧР
Table 5. Indicators of diagnosis of EGJC in the territory of the Chuvash Republic

Показатель	Годы										Итого	
	2015		2016		2017		2018		2019			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Вновь заболевших, всего	20	100	28	100	30	100	26	100	24	100	128	100
Из них:												
I стадия	5	25	3	10,7	1	3,3	3	11,5	4	16,7	16	12,5
II стадия	5	25	1	3,6	7	23,3	2	7,7	3	12,5	18	14,1
III стадия	5	25	11	39,3	11	36,7	12	46,2	7	29,2	46	35,9
IV стадия	5	25	13	46,4	11	36,7	9	34,6	10	41,7	48	37,5
Умерших в течение года с момента установления диагноза	9	45	22	78,6	19	63,3	13	50	10*	41,7*	73*	57*

*Примечание: * — данные на 01.05.2020 г.*
*Note: * — data as of 01.05.2020.*

Таким образом, почти ¾ (73,4%) больных РПЖП выявляются в запущенной стадии, в связи с чем отмечены крайне высокие показатели летальности пациентов с РПЖП на первом году с момента установки диагноза, данный показатель за последние 5 лет варьировал от 45 до 78,6%, в среднем — 57% (данные на 01.05.2020 г.) (табл. 5).

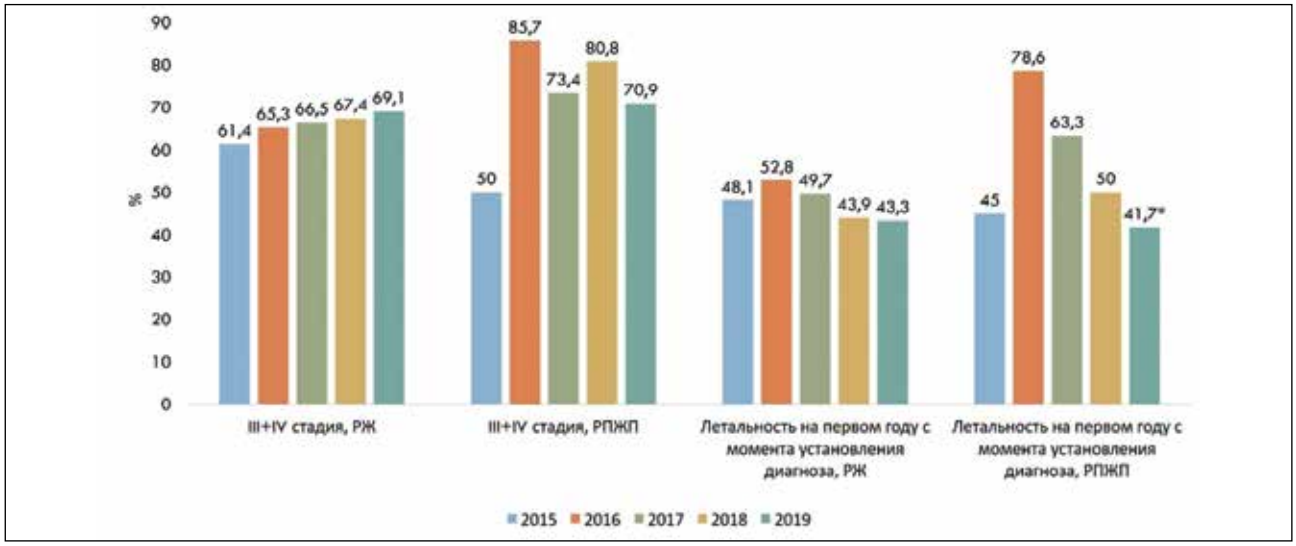
Смертность РПЖП в ЧР составила: в 2015 г. — 0,73; 2016 г. — 1,78; 2017 г. — 1,54; 2018 г. — 1,06 и 2019 г. — 0,82 на 100 тыс. населения (оба пола).

Динамика показателей заболеваемости и смертности от РЖ и РПЖП на территории ЧР представлена на рисунках 3, 4.

Показатели запущенности РПЖП превосходят аналогичные показатели для РЖ в ЧР (рис. 5), что еще раз доказывает более неблагоприятный прогноз проксимальных раков желудка и недостаточность мер ранней диагностики РПЖП на территории ЧР.

Ранняя диагностика РЖ в целом, и РПЖП в частности, остается актуальной проблемой здра-

Рис. 5. Сравнение данных поздней диагностики (III-IV стадия заболевания) и одногодичной летальности пациентов с РЖ и РПЖП в ЧР, 2015-2019 гг.
Fig. 5. Comparison of data on late diagnosis (stage III-IV of the disease) and one-year mortality of patients with SC and EGJC in the Chuvash Republic, 2015-2019



*Примечание: * — данные на 01.05.2020 г.*
*Note: * — data as of 01.05.2020.*

воохранения во многих странах мира. Для ее решения необходимо совершенствование мер профилактики, ранней диагностики, скрининговых программ, а также модификация помимо основного эндоскопического метода диагностики данной патологии еще и всех современных лучевых методов исследования полых органов пищеварения [17-20]. РЖ и РПЖП относятся к злокачественным новообразованиям с высокой летальностью. При этом установлено, что поражение опухолью проксимального отдела желудка проявляется более агрессивными формами РЖ с неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью пациентов [21, 22].

Заключение

Установлено, что на территории ЧР показатели поздней диагностики РПЖП и летальности от него на первом году жизни превосходят аналогичные показатели РЖ по России, хотя при этом в целом показатели заболеваемости и смертности по раку желудка в ЧР ниже, чем в России. Почти 3/4 больных РПЖП выявляются в запущенной стадии, в связи с чем отмечены крайне высокие показатели одногодичной летальности пациентов с РПЖП. Для улучшения своевременной диагностики рака желудка любой его локализации по органу необходимо совершенствовать диагностический алгоритм с использованием современных технологий лучевой диагностики.

Литература

1. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Bray F., et al. — CA: A Cancer Journal for Clinicians. — 2018. — 0. — P. 1-31. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. — М.: Издательская группа РОНЦ; 2014.
5. Bowles M.J., Benjamin I.C. ABC of the upper gastrointestinal tract. Cancer of the stomach and pancreas // BMJ. — 2001. — 323. — P. 1413-1416. Available from: doi:10.1136/bmj.323.7326.1413.
6. Paul C. Schroy. Gastric cancer: Pathology, pathogenesis, and risk factors // Up To Date. — June, 2003.
7. Lei Wen, Xin-Zu Chen, Bin Wu et al. Total vs. Proximal Gastrectomy for Proximal Gastric Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // Hepatogastroenterology. — 2012. — 59. — P. 633-640. Available from: doi:10.5754/hge11834.
8. Петрова Г.В., Каприн А.Д., Грецова О.П., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013 гг. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
10. Arnold M., Ferlay J., van Berge Henegouwen M.I., Soerjomataram I. Global burden of oesophageal and gastric cancer by histology and subsite in 2018 [published online ahead of print, 2020 Jun 30] // Gut. — 2020; gutjnl-2020-321600. doi:10.1136/gutjnl-2020-321600
11. Fukagawa T., Sasako M., Nunobe S., et al. Isolated Tumor Cells in Lymph Nodes in Proximal Gastric Cancer. The proceedings of the 6th International Gastric Cancer Congress. — Tokyo; 2005. — p. 7.
12. Carneiro F., Moutinho C., Pera G. et al. Pathology fndings and validation of gastric and esophageal cancer cases in a European cohort (EPIC/EUR-GAST) // Scand. J. Gastroenterol. — 2007. — 42 (5). — P. 618-627. Available from: doi:10.1080/00365520601101641.
13. Wu H.Y., Rusiecki J.A., Zhu K.M. et al. Stomach carcinoma incidence patterns in the United States by histologic type and anatomic site // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2009. — 18 (7). — P. 1945-1952. Available from: doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0250.
14. Lee J.Y., Kim H.Y., Kim K.H. et al. No changing trends in incidence of gastric cardia cancer in Korea // J. Korean Med. Sci. — 2003. — 18. — P. 53-57. Available from: doi: 10.3346/jkms.2003.18.1.53

15. Kusano C., Gotoda T., Khor C.J. et al. Changing trends in the proportion of adenocarcinoma of the esophagogastric junction in a large tertiary referral center in Japan // J. Gastroenterol Hepatol. — 2008. — 23 (11). — P. 1662–1665.Available from: doi: 10.1111/j.1440-1746.2008.05572.x.
16. Zhou Y., Zhang Z., Zhang Z. et al. A rising trend of gastric cardia cancer in Gansu Province of China // Cancer Lett. — 2008. — 269. — P. 18-25. Available from: doi:10.1016/j.canlet.2008.04.013.
17. Siewert J.R. Classification of the adenocarcinoma of the oesophagogastric junction // Br. J. Surg. — 1998. — 85. — P. 1457-1459
18. Дмитриева А.Н. Информативность методов лучевой диагностики при раке пищеводно-желудочного перехода // Acta medica Eurasica. — 2019. — 1. — С. 7-17. URL: http://acta-medica-eurasica.ru/single/2019/1/2 (дата обращения: 22.09.2019).
19. Дмитриева А.Н., Мальчугина Е.Л. Лучевая диагностика кардиоэзофагеального рака в Чувашской республике методом мультиспиральной компьютерной томографии // Поволжский онкологический вестник. — 2017. — 3 (30). — С. 51-59.
20. Диомидова В.Н. Визуальная характеристика неизмененного и оперированного желудка при ультразвуковом исследовании // Медицинская визуализация. — 2015. — 4. — С. 46-55.
21. Диомидова В.Н., Дмитриева А.Н. Частота и характер поражения желудка в структуре гастроинтестинальных стромальных опухолей // Практическая медицина. — 2020. — Т. 18, №4. — С. 69-74. DOI: 10.32000/2072-1757-2020-4-69-74
22. Акберов Р.Ф., Зыятдинов К.Ш., Михайлов М.К., и др. Комплексная клинико-лучевая диагностика заболеваний, функциональных нарушений, пороков развития и опухолевых поражений пищевода, желудка и пилородуоденальной зоны. — Набережные Челны, 2010. — 413 с.

© А.И. Иванов, В.А. Попов, М.В. Бурмистров, 2020
УДК 616.329-072.1

ОПЫТ ИМПЛАНТАЦИЙ ПИЩЕВОДНЫХ СТЕНТОВ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А.И. Иванов[1,3,4], В.А. Попов[2], М.В. Бурмистров[2-4]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, г. Казань
[2]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань
[3]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань
[4]Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

EXPERIENCE OF IMPLANTATION OF DOMESTIC ESOPHAGEAL STENTS IN CLINICAL PRACTICE

A.I. Ivanov[1,3,4], V.A. Popov[2], M.V. Burmistrov[2-4]

[1]Tatarstan Cancer Center, Kazan
[2]Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Tatarstan Republic, Kazan
[3]Kazan Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan
[4]Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Попов Владимир Альбертович — врач-эндоскопист отделения эндоскопии, научный сотрудник научно-исследовательского отдела ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ
420064, г. Казань, Оренбургский тракт, д. 138, тел. +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru
Popov Vladimir A. — endoscopist, researcher of the research department of the Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of Tatarstan Republic
138 Orenburgskiy Tract, Kazan, Russian Federation, 420064, tel. +7-999-156-88-20, e-mail: lyapac@mail.ru

Реферат. Дисфагия является наиболее распространенным симптомом запущенного рака пищевода. Это один из самых тревожных и изнурительных симптомов, который усиливается по мере прогрессирования заболевания, приводя к болевому синдрому, недоеданию, снижению работоспособности и качества жизни. Прогрессирующая кахексия является определяющим фактором толерантности к лечению и существенно снижает продолжительность жизни. Стентирование пищевода саморасширяющимися металлическими стентами является простым, относительно безопасным и широкодоступным методом разрешения дисфагии. Для достижения хорошего клинического эффекта существует необходимость индивидуального подхода к каждому больному с учетом предполагаемой продолжительности жизни, специализированного химио-лучевого лечения, локализации, распространенности опухолевого поражения и выбора модели стента. Хотя стентирование является относительно безопасным и эффективным способом купирования симптомов дисфагии и повышения качества жизни, оно также не освобождает от осложнений, которые могут возникнуть в раннем и позднем периоде после имплантации стента. На сегодняшний день достоверно не определены факторы, влияющие на возникновение осложнений. По данным некоторых авторов, одним из таких факторов является выбор модели стента. Однако вопрос об оптимальной конструкции стента до сих пор остается дискутивным. И для ее решения необходимы большие клинические исследования с различными моделями стентов. Данная работа выполнена с намерением приближения к достижению этой цели. В статье впервые приведен опыт имплантаций пищеводных стентов отечественного производства у 28 больных со злокачественной дисфагией. Анализ осложнений и продолжительности жизни после стентирования выполнен у исследуемой группы. Результаты стентирования в сочетании с химио-лучевой терапией также отражены в статье.
Ключевые слова: сдавление извне пищевода, эндоскопическое стентирование, самораспрaвляющиеся металлические стенты, дисфагия, пищеводный анастомоз, продолжительность жизни, осложнения стентирования.

Abstract. Dysphagia is the most common symptom of advanced esophageal cancer. This is one of the most troubling and debilitating symptoms that gets worse as the disease progresses, leading to pain, malnutrition, decreased performance and quality of life. Progressive cachexia is a determining factor in treatment tolerance and significantly reduces life expectancy. Esophageal stenting with self-expanding metal stents is a simple, relatively safe and widely available method for the palliative treatment of dysphagia. There is a need for an individual approach to each patient, taking into account the expected life expectancy, specialized

chemotherapy and radiation treatment, the location and extent of the tumor lesion, and the choice of a stent model to achieve a good clinical effect. Although stenting is a relatively safe and effective way to relieve dysphagia symptoms and improve quality of life, it also does not relieve complications that may arise in the early and late period after implantation. There are no reliable factors influencing the occurrence of complications today. According to some authors, one of these factors is the choice of the stent model. However, the question of the optimal stent design is still controversial. And large clinical trials using various stent models are needed to solve it. This work is done with the intention of getting closer to achieving this goal. For the first time, the article presents the experience of implantation of esophageal domestic stents in 28 patients with malignant dysphagia. The analysis of complications and life expectancy after stenting was performed in the study group. The results of stenting in combination with chemo-radiation therapy are also reflected in the article.

Key words: extrinsic compression of esophagus, endoscopic stenting, self-expanding metal stents, dysphagia, esophageal anastomosis, complications of stenting.

Введение

В связи с местным распространенным процессом, наличием отдаленных метастазов или тяжелой сопутствующей патологии в подавляющем большинстве у больных раком пищевода паллиативное лечение является единственным вариантом [1]. Дисфагия является наиболее распространенным симптомом запущенного рака пищевода. Это один из самых тревожных и изнурительных симптомов, который усиливается по мере прогрессирования заболевания, приводя к болевому синдрому, недоеданию, снижению работоспособности и качества жизни [2, 3]. Прогрессирующая кахексия является определяющим факторам толерантности к лечению и существенно снижает продолжительность жизни [4, 5].

Целью паллиативного лечения больных с распространенным раком пищевода является эффективное купирование дисфагии и улучшение качества жизни за счет технологий, имеющих минимальные риски осложнений [6].

Стентирование пищевода саморасширяющимися металлическими стентами является простым, относительно безопасным и широкодоступным методом для паллиативного лечения дисфагии с эффективностью 80-100% [7-9]. Благодаря своей конструкции стенты могут избавлять от дисфагии на длительный промежуток времени [10, 11].

Хотя стентирование является относительно безопасным и эффективным способом купирования симптомов дисфагии и повышения качества жизни, оно также не освобождает от осложнений, которые могут возникнуть в раннем и позднем периодах после его имплантации. Среди них можно выделить как незначительные побочные явления, не требующие коррекции, так и серьезные и смертельные осложнения [12, 13]. Ряд исследований демонстрирует, что частота осложнений высока и колеблется от 22 до 50% в зависимости от локализации опухоли, наличия фистулы, сопутствующей химиолучевой терапии и конструкции стента [14]. В некоторых исследованиях сообщается, что частота осложнений зависит от нескольких факторов, включая сопутствующие заболевания, гистологические характеристики опухоли, стадию заболевания, а также конструкцию и диаметр стента [15].

Необходимо отметить, что на рынке имеется масса различных типов стентов с жесткой конкуренцией среди производителей. Каждая из моделей стентов имеет свои преимущества и недостатки. На сегодняшний день не существует универсального стента для различных клинических ситуаций [16]. Также в современной литературе нет единого мнения относительно того, какой стент имеет более низкие показатели осложнений [11]. Поэтому вопрос об оптимальной конструкции стента до сих пор остается дискутивным [17-19]. Зачастую это связано с тем, что большинство исследований имеют небольшую выборку, и в связи с этим оптимальные показания, методика стентирования и продолжительность эффективности стента еще не определены [20].

Для того чтобы определить факторы, которые предсказывают эффективность эндоскопической терапии или ее осложнения, а также период без дисфагии, необходимы большие исследования [21, 22].

Цель исследования — анализ результатов имплантаций пищеводных стентов отечественного производства у больных со злокачественной дисфагией.

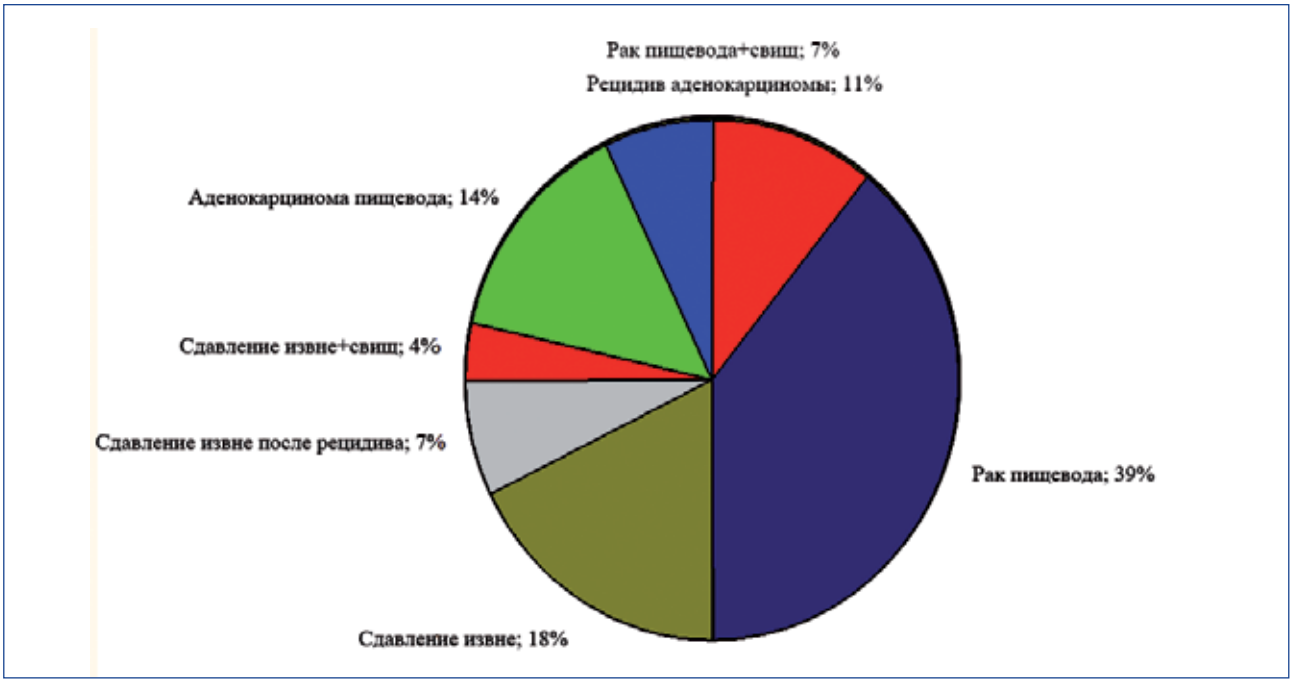


Рис. 1. Процентное соотношение больных в зависимости от злокачественной патологии
Fig. 1. Percentage of patients depending on malignant pathology

Материал и методы

Проведен анализ возникших осложнений и продолжительности жизни у больных после имплантаций самораспрaвляющихся нитиноловых пищеводных стентов отечественного производителя «Endo-Stars» под видеоэндоскопическим контролем при злокачественных стенозах пищевода, гастро-эзофагеального перехода и пищеводных анастомозов, а также у больных с экстраорганными злокачественными сдавлениями пищевода и злокачественными пищеводными фистулами за период с 2019 по 2020 гг.

Группу интереса составили 28 больных с различной злокачественной патологией пищевода, пищеводно-желудочного перехода и пищеводных анастомозов в возрасте от 35 до 90 лет — всего 17 мужчин и 11 женщин. Всем больным стентирование потребовалась по причине клинически значимой дисфагии III-IV степени по Савицкому.

При злокачественной дисфагии, обусловленной раком пищевода, стентирование выполнено в 13 случаях, из них у 2 больных имелись эзофаго-плевральный и эзофаго-бронхиальный свищи. У больных аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода стенты имплантированы в четырех случаях. Стентирование в результате рецидива в зоне пищеводных анастомозов было выполнено у 3 больных. В 8 случаях имплантация стентов потребовалась по причине злокачественной дисфагии, обусловленной экстраорганным сдавлением и/или прорастаниемрака легкого или его метастазов. У одного больного из этой группы был выявлен эзофаго-бронхиальный свищ. Процентное соотношение исследованных больных в зависимости от злокачественной патологии представлено на рисунке 1.

Во всех случаях стентирование выполнялось под видеоэндоскопическим контролем. Протяженность опухолевого сужения у больных составила от 6 до 12 см. Степень стенозирования злокачественного поражения составила не более 7 мм. Перед имплантацией стентов при необходимости проводилась реканализация и восстановление просвета до диаметра, необходимого для проведения проводника доставляющего устройства стента. Для этого были выполнены следующие эндоскопические методы реканализации просвета пищевода: баллонная дилатация, бужирование и аргоноплазменная деструкция. Длина стента подбиралась таким образом, чтобы проксимальный и дистальный край покрытой

Таблица 1. Продолжительность жизни в зависимости от патологии злокачественного процесса
Table 1. Life expectancy depending on the pathology of the malignant process

Диагноз	Средняя продолжительность жизни	Кол-во больных	% соотношение больных	Минимальная продолжительность жищни	Максимальная продолжительность жизни	Медиана продолжительности жизни
Рак пищевода	57,36	11	39,29	4	121	60
Рецидив аденокарциномы в зоне анастомоза	130,33	3	10,71	45	281	65
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого	38,20	5	17,86	11	84	37
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого после рецидива	32,00	2	7,14	11	53	32
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого осложненное формированием пищеводной фистулы	9,00	1	3,57	9	9	9
Аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода	54,75	4	14,29	10	133	38
Рак пищевода осложненныйформированием фистулы	84,00	2	7,14	72	96	84
Всего	59,75	28	100,00	4	281	51,5

части стента была выше и ниже краев образования на 2 см во избежание миграции. Преимущественно имплантировались стенты диаметром 20 мм. Необходимым условием подбора стента являлось его полное покрытие с целью предотвращения прорастания опухолевой тканью и избыточным грануляционным ростом в непокрытых частях стента. После этапа стентирования всем больным проводился рентгенологический контроль с контрастированием.

Результаты и обсуждение

Технический успех стентирования достигнут во всех случаях. Непосредственно во время имплантаций стентов осложнений не наблюдалось. Степень дисфагии была купирована в среднем на 2 балла по Савицкому в течение нескольких дней после стентирования.

Смерть в стационаре возникла у 2 больных. В первом случае у больного раком пищевода смерть наступила на 4-й день с момента имплантации стента в следствии ТЭЛА и острой сердечно-легочной недостаточности. Фатальное кровотечение возникло у больного аденокарциномой пищевода на 58-й день после имплантации стента. Эндоскопически была выявлена фистула между пищеводом и крупным сосудом покрытая фиксированным тромб сгустком. Из анамнеза больной проходил специфическое химио-лучевое лечение перед имплантацией стента и курсы химиотерапии после стентирования.

Миграция стента зафиксирована в четырех случаях. В двух из них миграция возникла у больных аденокарциномой пищеводно-желудочного перехода и по одному случаю у паци-

Таблица 2. Продолжительность жизни больных исследуемой группы в зависимости от проведенного специфического лечения (химио- и/или лучевая терапия)
Table 2. Life expectancy of patients in the study group depending on the specific treatment (chemo- and/or radiation therapy)

Диагноз	Средняя продолжительность жизни в днях	Количество больных
Без специфической терапии		
Рак пищевода	69,3	6
Аденокарцинома пищевода	14	2
Рак пищевода осложненный фистулой	72	1
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого	11	1
Средняя продолжительность жизни — 52,7		
Всего		10
Специфическая терапия проведена до и после стентирования		
Рецидив аденокарциномы пищевода	65	1
Аденокарцинома пищевода	58	1
Средняя продолжительность жизни — 61,5		
Всего		2
Специфическая терапия проведена до стентирования		
Рецидив аденокарциномы пищевода	163	2
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого	45	4
Рак пищевода	43	5
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого после рецидива	32	2
Сдавление пищевода проростанием и/или метастазами рака легкого осложненное фистулой	9	1
Рак пищевода осложненный фистулой	96	1
Средняя продолжительность жизни — 59		
Всего		15
После стентирования		
Аденокарцинома пищевода	133	1
Средняя продолжительность жизни — 133		
Всего		1

ентов с экстраорганным сдавлением среднегрудного отдела пищевода и рецидивом зоны эзофаго-гастроанастомоза. Двое из них получали специфическую химио-лучевую терапию перед стентированием. Во всех случаях была выполнена репозиция стента за проксимальный край с помощью эндоскопических щипцов «крысиный зуб». У больного с рецидивом в зоне анастомоза потребовалась дополнительная фиксация стента эндоскопическими клипсами. В последующем у больного отмечался продолженный рост опухоли выше стента, что потребовало бужирования и аргоноплазменной деструкции в несколько этапов.

В одном из осложнений у больного раком пищевода, осложненным эзофаго-плевральным свищом, возникло формирование язвенного дефекта в результате компрессии дистального края стента на большую кривизну желудка.

Продолжительность жизни у больных после имплантации стентов

В подавляющем большинстве больные умирали от злокачественной прогрессии в сроки до

3 месяцев, что составило 22 больных — 78,57%, в том числе до месяца — 8 больных, которые составили 28,57% от общего количества больных. Смертность в диапазоне от 4 до 6 месяцев составила 3 человека (10,72%). В наблюдаемой группе всего один больной прожил 281 день, что составило 9,3 мес.

В таблице 1 приведены данные продолжительности жизни в зависимости от патологии злокачественного процесса.

Наихудший прогноз по показателям средней продолжительности жизни установлен у пациентов со злокачественными сдавлениями пищевода извне на фоне рака легкого, в целом летальность в диапазоне около месяца составила 28,5% от общего числа больных. В исследуемой группе наилучшие показатели по продолжительности жизни выявлены у больных с рецидивом аденокарциномы в зоне дигестивных анастомозов, у которых средняя продолжительность жизни составила 130 дней.

В таблице 2 представлена продолжительность жизни больных исследуемой группы в зависимости от проведенного специфического лечения (химио- и/или лучевая терапия).

Исходя из данных таблицы, наилучший показатель средней продолжительности жизни определяется у больных, имеющих в анамнезе специализированную химио- и/или лучевую терапию. Однако небольшая выборка больных, не дает возможности объективно интерпретировать полученные результаты.

Заключение

Стентирование пищевода является эффективным методом выбора при разрешении злокачественной дисфагии с низкими показателями осложнений. Для достижения хорошего клинического эффекта существует необходимость индивидуального подхода к каждому больному с учетом предполагаемой продолжительности жизни, специализированного химиолучевого лечения, локализации и распространенности опухолевого поражения и выбора модели стента. Необходимо проводить дальнейшее изучение и анализ результатов стентирования различными моделями стентов и факторов риска с целью сведения к минимуму возникновение ранних и отсроченных осложнений.

Литература

1. Stein H.J., Siewert J.R. Improved prognosis of resected esophageal cancer // World J. Surg. — 2004. — №28. — P. 520-525.
2. Torre L.A., Bray F., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. — 2015. — №65. — P. 87-108.
3. Hanna W.C., Sudarshan M., Roberge D. et al. What is the optimal management of dysphagia in metastatic esophageal cancer? // Curr Oncol. — 2012. — №19. — P. e60-6. doi: 10.3747/co.19.892.
4. Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F. et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium // Int. J. Epidemiol. — 2012. — №41. — P. 1706-1718.
5. Lecleire S., Di Fiore F., Antonietti M. et al. Undernutrition is predictive of early mortality after palliative self-expanding metal stent insertion in patients with inoperable or recurrent esophageal cancer // Gastrointest Endosc. — 2006. — №64. — P. 479-484.
6. Sigounas D.E., Krystallis C., Couper G. et al. Argon plasma coagulation compared with stent placement in the palliative treatment of inoperable oesophageal cancer // United European Gastroenterol J. — 2017. — Vol. 1, №5. — P. 21-31.
7. Dubecz A., Watson T.J., Raymond D.P. et al. Esophageal stenting for malignant and benign disease: 133 Cases on a Thoracic Surgical Service // Ann Thorac Surg. — 2011. — №92 (6). — P. 2028-2032.
8. Gasparri G., Casalegno P.A., Camandona M. et al. Endoscopic insertion of 248 prostheses in inoperable carcinoma of the esophagus and cardia: Short-term and long-term results // Gastrointest Endosc. — 1987. — Vol. 5, №33. — P. 354-356.
9. Sarper A., Oz N., Cihangir C. et al. The efficacy of self-expanding metal stents for palliation of malignant esophageal strictures and fistulas // Eur. J. Cardiothorac Surg. — 2003. — Vol. 5, №23. — P. 794-798.
10. Madhusudhan C., Saluja S.S., Pal S., et al. Palliative stenting for relief of dysphagia in patients with inoperable esophageal cancer: impact on quality of life // Dis Esophagus. — 2009. — №22. — P. 331-336.
11. Sreedharan A., Harris K., Crellin A., et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer // Cochrane Database Syst Rev. — 2009. — №4: CD005048. doi: 10.1002/14651858.CD005048.pub2.
12. Raijman I., Siddique I., Ajani J. et al. Palliation of malignant dysphagia and fistulae with coated expandable metal stents: experience with 101

patients // Gastrointest Endosc. — 1998. — №48. — P. 179-182.
13. Shaikh M., Choudhury N.R., Knott R. et al. Engineering stent based delivery system for esophageal cancer using docetaxel // Mol Pharm. — 2015. — №12. — P. 2305-2317.
14. Jee S.R., Cho J.Y., Kim K.H. et al. Evidence-based recommendations on upper gastrointestinal tract stenting: a report from the stent study group of the Korean society of gastrointestinal endoscopy // Clin. Endosc. — 2013. — №46. — P. 342-354.
15. Sharma P., Kozarek R. Role of esophageal stents in benign and malignant diseases // Am. J. Gastroenterol. — 2010. — №105. — P. 258-273.
16. Kang Y. A Review of Self-Expanding Esophageal Stents for the Palliation Therapy of Inoperable Esophageal Malignancies // Biomed Research International. — 2019. doi: 10.1155/2019/9265017.
17. Katsanos K., Sabharwal T., Adam A. Stenting of the upper gastrointestinal tract: current status // Cardiovasc. Intervent Radiol. — 2010. — №33. — P. 690-705.
18. Baron T.H. Expandable metal stents for the treatment of cancerous obstruction of the gastrointestinal tract // N. Engl. J. Med. — 2001. — №344. — P. 1681-1687.
19. Dormann A., Meisner S., Verin N. et al. Self-expanding metal stents for gastroduodenal malignancies: systematic review of their clinical effectiveness // Endoscopy. — 2004. — №36. — P. 543-550.
20. Kang H.W., Kim S.G. Upper Gastrointestinal Stent Insertion in Malignant and Benign Disorders // Clinical Endoscopy. — 2015. — Vol. 3, №48. — P. 187-193.
21. Lu Q., Yan H., Wang Y. et.al. The role of endoscopic dilation and stents in refractory benign esophageal strictures: a retrospective analysis // BMC Gastroenterology. — 2019. — №19. — P. 95.
22. Forootan M., Tabatabaeefar M., Mosaffa N. et al. Investigating Esophageal Stent-Placement Outcomes in Patients with Inoperable Non-Cervical Esophageal Cancer // Journal of Cancer. — 2018. — Vol. 1, №9. — P. 213-218.

© И.Р. Хидиятов, Р.Ш. Хасанов, А.Н. Хисамутдинов, Э.В. Нагуманов, Ю.В. Аржанов, Л.В. Яшина, Е.Ю. Яровая, М.А. Акберова, К.Т. Шакиров, 2020
УДК 616-006.04(470.41)

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ И СОСТОЯНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН

И.Р. Хидиятов[1], Р.Ш. Хасанов[2], А.Н. Хисамутдинов[1,3], Э.В. Нагуманов[1], Ю.В. Аржанов[1], Л.В. Яшина[1], Е.Ю. Яровая[1], М.А. Акберова[1], К.Т. Шакиров[1,2]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань
[2]Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань
[3]ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Казань

MALIGNANT NEOPLASMS AND THE STATE OF CANCER CARE IN THE REPUBLIC OF TATARSTAN

I.R. Khidiyatov[1], R.Sh. Khasanov[2], A.N. Khisamutdinov[1,3], E.V. Nagumanov[1], Yu.V. Arzhanov[1], L.V. Yashina[1], E.Yu. Yarovaya[1], M.A. Akberova[1], K.T. Shakirov[1,2]

[1]Tatarstan Cancer Center, Kazan
[2]Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan
[3]Kazan State Medical University, Kazan

Шакиров Камиль Тавхитович — кандидат медицинских наук, и.о. начальника организационно-методического отдела ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-905-318-11-52, e-mail: Kamil.Shakirov@tatar.ru

Shakirov Kamil T. — Ph.D. (medicine), acting Head of the Organizational and Methodological Department of the Tatarstan Cancer Center
29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel. +7-905-318-11-52, e-mail: Kamil.Shakirov@tatar.ru

Реферат. Неуклонный рост числа больных злокачественными новообразованиями, высокий уровень инвалидизации пациентов и, как следствие, значительные социально-экономические потери общества от злокачественных новообразований, поддерживают непреходящий интерес к вопросу изучения закономерностей формирования заболеваемости и смертности при рассматриваемой группе заболеваний. В статье представлена информация о злокачественных новообразованиях и состоянии онкологической помощи в Республике Татарстан за период 2010-2019 годы.
Ключевые слова: злокачественные новообразования, заболеваемость, смертность, состояние онкологической помощи.

Abstract. The steady increase in the number of patients with malignant neoplasms, the high level of disability of patients and, as a result, significant socio-economic losses of society from malignant neoplasms, support the ongoing interest in the study of the patterns of morbidity and mortality in this group of diseases. The article presents information on malignant neoplasms and the state of cancer care in the Republic of Tatarstan for the period 2010-2019.
Key words: malignant neoplasms, morbidity, mortality, state of cancer care.

Введение

Основными статистическими показателями, свидетельствующими о распространенности злокачественных новообразований, являются показатели заболеваемости и смертности. Впервые в мире учет этих данных был организован в СССР в 1948 г. Изучение и анализ количественных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями различных групп населения, смертности от них, а также показателей состояния онкологической помощи позволяют органам управления системы здравоохране-

Таблица 1. Заболеваемость населения ЗНО на 100 тыс. населения, оба пола
Table 1. Morbidity of the population of malignant neoplasms per 100 thousand population, both sexes

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	346,22	418,46	423,17	22,2
ПФО	365,52	436,10	451,78	23,6
РФ	364,22	425,46	436,34	19,8

ния разрабатывать и совершенствовать программы противораковой борьбы [1]. Особенно важное значение анализ показателей, характеризующих распространенность злокачественных новообразований, смертность при них и состояние онкологической помощи населению приобретают в свете реализации национальной онкологической программы в Российской Федерации [3].

Материал и методы

Ежегодно на основании основных источников информации из числа первичных документов «Извещений о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования» (форма №090/у) и «Контрольных карт диспансерного наблюдения больных злокачественными новообразованиями» (форма №030-6/у) составляется «Отчет о заболеваниях злокачественными новообразованиями» по форме №7 и «Отчет о больных со злокачественными новообразованиями» по форме №35 (с 2016 г. — форма №7, в которой содержатся все таблицы вышеупомянутых форм). На основании отчета по форме №7 определяется структура заболеваемости, рассчитываются показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, выявляются показатели, характеризующие контингенты больных со злокачественными новообразованиями, состоящих на учете, сведения об умерших от злокачественных новообразований, сведения о лечении больных злокачественными новообразованиями, подлежащих специальному лечению, показатели состояния диагностики злокачественных новообразований.

Результаты и обсуждение

В Российской Федерации наблюдается ежегодный рост заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях [2].

В Республике Татарстан по состоянию на 31 декабря 2019 г. численность больных злокачественными новообразованиями (далее — ЗНО) составила 114 600 человек, что на 3,9% больше, чем в 2018 г. (110 306 чел.) (каждый 34-й житель республики страдает онкологическим заболеванием).

В 2019 г. количество впервые выявленных случаев ЗНО возросло по сравнению с 2018 г. на 202 случая и составило 16 507 случаев (2018 г. — 16 305 сл.), прирост показателя заболеваемости составил 1,1% (2019 г. — 423,2; 2018 г. — 418,5 случая на 100 тыс. населения).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) прирост показателя заболеваемости ЗНО составил 22,2% (2019 г. — 423,2; 2010 г. — 346,2 случая на 100 тыс. населения) (табл. 1).

Среди мужского населения в 2019 г. зарегистрировано снижение заболеваемости ЗНО по сравнению с 2018 г. на 2,0% (2019 г. — 418,6; 2018 г. — 427,2 случая на 100 тыс. мужского населения). За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) темп прироста заболеваемости мужского населения ЗНО составил 18,1% (2019 г. — 418,6; 2010 г. — 354,4 случая на 100 тыс. мужского населения) (табл. 2).

Среди женского населения в 2019 г. заболеваемость ЗНО возросла по сравнению с 2018 г. на 4,0% (2019 г. — 427,2; 2018 г. — 410,9 случая на 100 тыс. женского населения). За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) темп прироста показателя составил 26,0% (2019 г. — 427,2; 2010 г. —

Таблица 2. Заболеваемость мужского населения ЗНО на 100 тыс. населения
Table 2. Morbidity of the male population of malignant neoplasms per 100 thousand population

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	354,44	427,20	418,56	18,1
ПФО	373,90	441,68	450,50	20,5
РФ	362,56	419,85	427,98	18,0

Таблица 3. Заболеваемость женского населения ЗНО на 100 тыс. населения
Table 3. Morbidity of the female population of malignant neoplasms per 100 thousand population

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	339,20	410,91	427,16	26,0
ПФО	358,40	431,31	452,89	25,9
РФ	365,64	430,32	443,58	21,3

339,2 случая на 100 тыс. женского населения) (табл. 3).

Среди населения Республики Татарстан наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются при ЗНО толстой кишки (2019 г. — 55,83 на 100 тыс. нас.); кожи (с меланомой) (2019 г. — 55,04 на 100 тыс. нас.); молочной железы (2019 г. — 48,61 на 100 тыс. нас.); легких, бронхов и трахеи (2019 г. — 41,15 на 100 тыс. нас.); женских половых органов (2019 г. — 38,97 на 100 тыс. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) наиболее высокие темпы прироста заболеваемости зарегистрированы при ЗНО толстой кишки

Таблица 4. Заболеваемость ЗНО основных локализаций в Республике Татарстан, оба пола, на 100 тыс. населения
Table 4. Incidence of malignant neoplasms of the main localizations in the Republic of Tatarstan, both sexes, per 100 thousand population

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Толстая кишка (С18, С19-21)	40,42	56,10	55,83	38,1
в том числе: ободочная кишка (С18)	18,53	28,72	29,35	58,4
прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (С19-21)	21,89	27,38	26,48	21,0
Кожа, с меланомой кожи (С43, С44)	40,15	52,74	55,04	37,1
в том числе: меланома кожи (С43)	3,92	5,47	5,92	51,0
кожа кроме меланомы (С44)	36,23	47,27	49,12	35,6
Молочная железа (С50)	40,44	45,04	48,61	20,2
Легкое (С33, 34)	36,84	42,76	41,15	11,7
Женские половые органы (С51-54, С56, С58)	30,28	39,16	38,97	28,7
Желудок (С16)	29,01	29,69	27,15	-6,4
Предстательная железа (С61)	19,85	26,99	23,76	19,7
Прочие	109,25	128,36	132,66	21,4
Всего (С00-С96)	346,22	418,46	423,17	22,2

Таблица 5. Заболеваемость ЗНО основных локализаций мужского населения в Республике Татарстан, на 100 тыс. населения
Table 5. Incidence of malignant neoplasms of the main localizations of the male population in the Republic of Tatarstan, per 100 thousand population

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Легкое (С33, 34)	63,52	74,84	71,75	13,0
Толстая кишка (С18, С19-21)	40,89	60,04	61,18	49,6
в том числе: ободочная кишка (С18)	16,77	27,14	29,04	73,2
прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (С19-21)	24,12	32,90	32,14	33,3
Предстательная железа (С61)	43,08	58,22	51,28	19,0
Кожа, с меланомой кожи (С43, С44)	34,81	42,15	41,82	20,1
в том числе: меланома кожи (С43)	3,39	4,76	4,48	32,2
кожа кроме меланомы (С44)	31,42	37,39	37,34	18,8
Желудок (С16)	34,92	36,95	33,64	-3,7
Почки (С64)	14,70	20,40	20,19	37,3
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-С96)	17,63	18,39	27,55	56,3
Прочие	104,88	116,31	111,15	6,0
Всего	354,44	427,20	418,56	18,1

(38,1%); кожи (с меланомой) (37,1%); женских половых органов (28,7%); молочной железы (20,2%); предстательной железы (19,7%).

В 2019 г. зарегистрировано снижение заболеваемости ЗНО желудка на 8,6% по сравнению с 2018 г. (2019 г. — 27,15; 2018 г. — 29,69 случая на 100 тыс. нас.), за десятилетний период (2010 — 2019 гг.) величина этого показателя снизилась на 6,4% (2019 г. — 27,15; 2010 г. — 29,01 случая на 100 тыс. нас.) (табл. 4).

Среди мужского населения наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы при ЗНО легких, бронхов и трахеи (2019 г. — 71,75 на 100 тыс. муж. нас.); толстой кишки (2019 г. — 61,18 на 100 тыс. муж. нас.); предстательной железы (2019 г. — 51,28 на 100 тыс. муж. нас.); кожи (с меланомой) (2019 г. — 41,82 на 100 тыс. муж. нас.); желудка (2019 г. — 33,64 на 100 тыс. муж. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) наиболее высокие темпы прироста заболеваемости мужского населения зарегистрированы при ЗНО лимфатической и кроветворной ткани* (56,3%, рост числа заболевших на 191 чел.); толстой кишки (49,6%, рост числа заболевших на 394 чел.); почки (37,3%, рост числа заболевших на 109 чел.); кожи (с меланомой) (20,1%, рост числа заболевших на 150 чел.); предстательной железы (19,0%, рост числа заболевших на 177 чел.).

**Комментарий: «взрывной рост» в 2019 г. заболеваемости ЗНО лимфатической и кроветворной ткани мужского населения по сравнению с 2018 г. (на 35,1%) маловероятен и вероятно связан с дефектами ведения первичного учета больных.*

В 2019 г. зарегистрировано снижение заболеваемости ЗНО желудка на 9,0% по сравнению с 2018 г. (2019 г. — 33,64; 2018 г. — 36,95 случая на 100 тыс. муж. нас.), за десятилетний период (2010 — 2019 гг.) величина показателя снизилась

Таблица 6. Заболеваемость ЗНО основных локализаций женского населения в Республике Татарстан, на 100 тыс. населения
Table 6. Incidence of malignant neoplasms of the main localizations of the female population in the Republic of Tatarstan, per 100 thousand population

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Молочная железа (С50)	75,00	83,49	90,15	20,2
Женские половые органы (С51-54, С56, С58)	55,91	72,93	72,61	29,9
в том числе: вульва (С51)	-	2,73	3,68	29,6 (2011 — 2019 гг.)
влагалище (С52)	-	0,48	0,43	-20,4 (2011 — 2019 гг.)
шейка матки (С53)	18,70	24,63	24,65	31,8
тело матки (С54)	20,37	26,92	24,89	22,2
яичник (С56)	16,4	18,03	18,82	14,8
плацента (С58)	0,44	0,14	0,14	-68,2
Кожа, с меланомой кожи (С43, С44)	44,77	61,87	66,46	48,4
в том числе: меланома кожи (С43)	4,37	6,07	7,17	64,1
кожа кроме меланомы (С44)	40,4	55,80	59,29	46,8
Толстая кишка (С18, С19-21)	40,01	52,70	51,21	28,0
в том числе: ободочная кишка (С18)	20,03	30,08	29,62	47,9
прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (С19-21)	19,98	22,62	21,59	8,1
Желудок (С16)	23,95	23,43	21,55	-10,0
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-С96)	15,85	17,93	28,71	81,1
Легкие (С33, С34)	14,04	15,06	14,71	4,8
Прочие	69,50	83,52	81,76	17,6
Всего	339,20	410,91	427,16	25,9

на 3,7% (2019 г. — 33,64; 2010 г. — 34,92 случая на 100 тыс. муж. нас.) (табл. 5).

Среди женского населения наиболее высокие показатели заболеваемости зарегистрированы при ЗНО молочной железы (2019 г. — 90,15 на 100 тыс. жен. нас.); женских половых органов (2019 г. — 72,61 на 100 тыс. жен. нас.); кожи (с меланомой) (2019 г. — 66,46 на 100 тыс. жен. нас.); толстой кишки (2019 г. — 51,21 на 100 тыс. жен. нас.); лимфатической и кроветворной ткани (2019 г. — 28,71 на 100 тыс. жен. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) наиболее высокие темпы прироста заболеваемости женского населения зарегистрированы при ЗНО лимфатической и кроветворной ткани * (81,1%, рост числа заболевших на 278 чел.); кожи (с меланомой) (48,4%, рост числа заболевших на 480 чел.); женских половых органов (29,9%, рост числа заболевших на 376 чел.); толстой кишки (28,0%, рост числа заболевших на 257 чел.); молочной железы (20,2%, рост числа заболевших на 359 чел.).

**Комментарий: «взрывной рост» в 2019 г. заболеваемости ЗНО лимфатической и кроветворной ткани женского населения по сравнению*

Таблица 7. Динамика структуры заболеваемости ЗНО населения Республики Татарстан, оба пола
Table 7. Dynamics of the structure of morbidity of malignant neoplasms in the population of the Republic of Tatarstan, both sexes

Локализация	2010 г.		2018 г.		2019 г.		Темп прироста доли в структуре всех ЗНО за 10 лет (2010–2019 гг.), %	Абс. прирост за 10 лет (2010–2019 гг.), чел.
	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %		
Толстая кишка (С18, С19-21)	1527	11,7	2186	13,4	2178	13,2	12,8	651
Кожа, с меланомой кожи (С43, С44)	1517	11,6	2055	12,6	2147	13,0	12,1	630
Молочная железа (С50)	1528	11,7	1755	10,8	1896	11,5	-1,7	368
Легкое (С33, 34)	1392	10,6	1666	10,2	1605	9,7	-8,5	213
Женские половые органы (С51-54, С56, С58)	1144	8,7	1525	9,4	1520	9,2	5,7	376
Желудок (С16)	1096	8,4	1157	7,1	1059	6,4	-23,8	-37
Предстательная железа (С61)	750	5,7	1051	6,4	927	5,6	-1,8	177
Прочие	4128	31,6	5000	30,7	5175	31,4	-0,6	1047
Всего	13082	100	16305	100	16507	100		3425

с 2018 г. (на 60,2%) маловероятен и вероятно связан с дефектами ведения первичного учета больных.

В 2019 г. зарегистрировано снижение заболеваемости ЗНО желудка на 8,0% по сравнению с 2018 г. (2019 г. — 21,55; 2018 г. — 23,43 случая на 100 тыс. жен. нас.), за десятилетний период (2010 — 2019 гг.) величина этого показателя снизилась на 10,0% (2019 г. — 21,55; 2010 г. — 23,95 случая на 100 тыс. жен. нас.) (табл. 6).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди всех заболевших ЗНО зарегистрирован прирост доли заболевших ЗНО толстой кишки (на 12,8%), кожи (с меланомой) (на 12,1%), женских половых органов (на 5,7%).

При этом зарегистрирована убыль доли заболевших ЗНО желудка (на 23,8%); легких, бронхов и трахеи (на 8,5%); предстательной железы (на 1,8%); молочной железы (на 1,7%) (табл. 7).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди всех заболевших мужчин зарегистрирован прирост доли заболевших ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (на 32,0%), толстой кишки (на 27,0%), почки (на 17,1%), кожи (с меланомой) (на 2,0%).

При этом зарегистрирована убыль доли заболевших ЗНО желудка (на 19,2%); легких, бронхов и трахеи (на 4,5%) (табл. 8).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди всех заболевших женщин зарегистрирован прирост доли заболевших ЗНО лимфатической

Таблица 8. Динамика структуры заболеваемости ЗНО мужского населения Республики Татарстан
Table 8. Dynamics of the structure of morbidity of malignant neoplasms in the male population of the Republic of Tatarstan

Локализация	2010 г.		2018 г.		2019 г.		Темп прироста доли в структуре всех ЗНО за 10 лет (2010–2019 гг.), %	Абс. прирост за 10 лет (2010–2019 гг.), чел.
	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %		
Легкое (С33, 34)	1106	17,9	1351	17,5	1297	17,1	-4,5	191
Толстая кишка (С18, С19-21)	712	11,5	1084	14,1	1106	14,6	27,0	394
Предстательная железа (С61)	750	12,2	1051	13,6	927	12,3	0,8	177
Кожа, с меланомой кожи (С43, С44)	606	9,8	761	9,9	756	10,0	2,0	150
Желудок (С16)	608	9,9	667	8,6	608	8,0	-19,2	0
Почки (С64)	256	4,1	368	4,8	365	4,8	17,1	109
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-С96)	307	5,0	332	4,3	498	6,6	32,0	191
Прочие	1826	29,6	2098	27,2	2009	26,6	-10,1	183
Всего	6171	100	7712	100	7566	100		1395

Таблица 9. Динамика структуры заболеваемости ЗНО женского населения Республики Татарстан
Table 9. Dynamics of the structure of morbidity of malignant neoplasms in the female population of the Republic of Tatarstan

Локализация	2010 г.		2018 г.		2019 г.		Темп прироста доли в структуре всех ЗНО за 10 лет (2010–2019 гг.), %	Абс. прирост за 10 лет (2010–2019 гг.), чел.
	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %		
Молочная железа (С50)	1528	22,1	1746	20,3	1887	21,1	-4,5	359
Женские половые органы (С51-54, С56, С58)	1144	16,6	1525	17,7	1520	17,0	2,4	376
Кожа, с меланомой кожи (С43, С44)	911	13,2	1294	15,1	1391	15,6	18,2	480
Толстая кишка (С18, С19-21)	815	11,8	1102	12,8	1072	12,0	1,7	257
Желудок (С16)	488	7,1	490	5,7	451	5,0	-29,6	-37
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-С96)	323	4,7	375	4,4	601	6,7	42,6	278
Легкие (С33, С34)	286	4,1	315	3,7	308	3,4	-17,1	22
Прочие	1416	20,5	1746	20,3	1711	19,1	-6,8	295
Всего	6911	100	8593	100	8941	100		2030

Таблица 10. Смертность населения от ЗНО на 100 тыс. населения
Table 10. Mortality of the population from malignant neoplasms per 100 thousand population

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	174,83	195,79	185,89	6,3
ПФО	189,83	192,32	194,68	2,6
РФ	204,44	200,03	200,59	-1,9

Таблица 11. Смертность мужского населения от ЗНО на 100 тыс. населения
Table 11. Mortality of the male population from malignant neoplasms per 100 thousand population

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	205,85	238,09	222,78	8,2
ПФО	226,51	234,82	236,26	4,3
РФ	236,15	231,90	231,77	-1,9

и кроветворной ткани (на 42,6%), кожи (с меланомой) (на 18,2%), женских половых органов (на 2,4%), толстой кишки (на 1,7%).

При этом зарегистрирована убыль доли заболевших ЗНО желудка (на 29,6%); легких, бронхов и трахеи (на 17,1%), молочной железы (на 4,5%) (табл. 9).

В Республике Татарстан в 2019 г. по сравнению с 2018 г. число умерших от ЗНО уменьшилось на 367 человек (2019 г. — 7251 чел.; 2018 г. — 7618 чел.), зарегистрировано снижение показателя смертности от ЗНО на 5,1% (2019 г. — 185,89; 2018 г. — 195,79 на 100 тыс. нас.).

Показатель смертности от ЗНО в Республике Татарстан в 2019 г. ниже аналогичного показателя по Приволжскому федеральному округу на 4,5% (РТ — 185,89; ПФО — 194,68 на 100 тыс. нас.) и показателя по Российской Федерации — на 7,3% (РТ — 185,89; РФ — 200,59 на 100 тыс. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) прирост показателя смертности от ЗНО в Республике Татарстан составляет 6,3% (2019 г. — 185,89; 2010 г. — 174,83 на 100 тыс. нас.), в Приволжском федеральном округе — 2,6% (2019 г. — 194,68; 2010 г. — 189,83 на 100 тыс. нас.). По Российской Федерации за десятилетний период зарегистрировано снижение показателя смертности от ЗНО на 1,9% (2019 г. — 200,59; 2010 г. — 204,44 на 100 тыс. нас.) (табл. 10).

В Республике Татарстан показатель смертности мужского населения от ЗНО в 2019 г. снизился по сравнению с 2018 г. на 6,4 % (2019 г. — 222,78; 2018 г. — 238,09 на 100 тыс. муж. нас.). За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) зарегистрировано увеличение этого показателя на 8,2% (2019 г. — 222,78; 2010 г. — 205,85 на 100 тыс. муж. нас.) (табл. 11, 13).

Показатель смертности женского населения от ЗНО в 2019 г. снизился по сравнению с 2018 г. на 3,3% (2019 г. — 154,03; 2018 г. — 159,28 на 100 тыс. муж. нас.). За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) зарегистрировано увеличение показателя на 3,8% (2019 г. — 154,03; 2010 г. — 148,3 на 100 тыс. муж. нас.) (табл. 12, 13).

Наиболее высокие показатели смертности населения Республики Татарстан регистрируются при ЗНО легких, бронхов и трахеи (2019 г. — 30,94 на 100 тыс. нас.), толстой кишки (2019 г. — 25,38 на 100 тыс. нас.), желудка (2019 г. — 17,61 на 100 тыс. нас.), женских половых органов

Таблица 12. Смертность женского населения от ЗНО, на 100 тыс. населения
Table 12. Mortality of the female population from malignant neoplasms, per 100 thousand population

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	148,32	159,28	154,03	3,8
ПФО	158,66	155,88	158,99	0,2
РФ	177,16	172,46	173,60	-2,0

Таблица 13. Смертность населения Республики Татарстан от злокачественных новообразований в зависимости от пола на 100 тыс соответствующего населения (грубый показатель)
Table 13. Mortality of the population of the Republic of Tatarstan from malignant neoplasms depending on gender per 100 thousand of the corresponding population (rough indicator)

Пол	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Мужчины	205,85	238,09	222,78	8,2
Женщины	148,32	159,28	154,03	3,8
Все население	174,83	195,79	185,89	6,3

Таблица 14. Смертность от ЗНО основных локализаций в Республике Татарстан, оба пола, на 100 тыс. населения
Table 14. Mortality from malignant neoplasms of the main localizations in the Republic of Tatarstan, both sexes, per 100 thousand population

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Легкое (С33, 34)	30,17	34,01	30,94	2,6
Толстая кишка (С18, С19-21)	22,87	25,54	25,38	11,0
в том числе: ободочная кишка (С18)	10,93	13,55	13,07	19,6
прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (С19-21)	11,94	11,99	12,31	3,1
Желудок (С16)	21,41	20,58	17,61	-17,7
Молочная железа (С50)	13,15	14,91	13,51	2,7
Женские половые органы (С51-С58)	12,23	12,25	13,79	12,8
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-96)	9,58	11,88	11,05	15,3
Поджелудочная железа (С25)	8,28	11,32	12,25	47,9
Предстательная железа (С61)	7,65	10,76	10,25	34,0
Губа, полость рта и глотки (С00-14)	5,45	6,62	6,49	19,1
Почка (С64)	4,92	5,93	5,87	19,3
Пищевод (С15)	5,69	5,88	6,13	7,7
Печень (С22)	5,19	4,62	4,26	-17,9
Прочие	28,24	31,27	28.36	0,42
Всего (С00-С96)	174,83	195,79	185,89	6,3

(2019 г. — 13,79 на 100 тыс. нас.), молочной железы (2019 г. — 13,51 на 100 тыс. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) наиболее высокие темпы прироста смертности от ЗНО зарегистрированы при ЗНО поджелудочной железы (47,9%), предстательной железы (34,0%), ободочной кишки (19,6%), почки (19,3%), губы, полости рта и глотки (19,1%), лимфатической и кроветворной ткани (15,3%), женских половых органов (12,8%).

За период с 2010 по 2019 гг. зарегистрировано снижение смертности от ЗНО печени (на 17,9%) и желудка (на 17,7%) (табл. 14).

Среди мужского населения наиболее высокие показатели смертности регистрируются при ЗНО легких, бронхов и трахеи (2019 г. — 55,71 на 100 тыс. муж. нас.), толстой кишки (2019 г. — 28,22 на 100 тыс. муж. нас.), предстательной железы (2019 г. — 22,13 на 100 тыс. муж. нас.), желудка (2019 г. — 21,96 на 100 тыс. муж. нас.), поджелудочной железы (2019 г. — 13,55 на 100 тыс. муж. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) наиболее высокие темпы прироста смертности мужского населения от ЗНО зарегистрированы при ЗНО поджелудочной железы (42,9%; рост числа умерших на 80 чел.), предстательной железы (33,3%; рост числа умерших на 111 чел.), ободочной кишки (31,8%; рост числа умерших на 64 чел.), пищевода (20,6%; рост числа умерших на 37 чел.), губы, полости рта и глотки (16,5%; рост числа умерших на 35 чел.).

Таблица 15. Смертность от ЗНО основных локализаций мужского населения Республики Татарстан, на 100 тыс. населения
Table 15. Mortality from malignant neoplasms of the main localizations of the male population of the Republic of Tatarstan, per 100 thousand population

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Легкое (С33, 34)	53,70	60,32	55,71	3,7
Толстая кишка (С18, С19-21)	23,32	27,58	28,22	21,0
в том числе: ободочная кишка (С18)	9,99	13,07	13,17	31,8
прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (С19-21)	13,33	14,51	15,05	12,9
Желудок (С16)	25,39	27,59	21,96	-13,6
Предстательная железа (С61)	16,60	23,21	22,13	33,3
Поджелудочная железа (С25)	9,48	12,46	13,55	42,9
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-96)	11,43	12,35	11,51	0,7
Губа, полость рта и глотки (С00-14)	9,59	10,91	11,17	16,5
Пищевод (С15)	8,44	9,92	10,18	20,6
Печень (С22)	6,09	5,71	5,64	-7,4
Прочие	41,81	48,06	42,71	2,2
Всего (С00-С96)	205,85	238,09	222,78	8,2

Зарегистрировано снижение смертности от ЗНО желудка (на 13,6%) (табл. 15, 18).

Среди женского населения наиболее высокие показатели смертности регистрируются при ЗНО женских половых органов (2019 г. — 25,71 на 100 тыс. жен. нас.), молочной железы (2019 г. — 25,03 на 100 тыс. жен. нас.), толстой кишки (2019 г. — 22,93 на 100 тыс. жен. нас.), желудка (2019 г. — 13,85 на 100 тыс. жен. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) наиболее высокие темпы прироста смертности женского населения от ЗНО зарегистрированы при ЗНО лимфатической и кроветворной ткани (33,1%, рост числа умерших на 60 чел.), губы, полости рта и глотки (27,7%, рост числа умерших на 12 чел.), женских половых органов (13,4%, рост числа умерших на 76 чел.), ободочной кишки (10,7%, рост числа умерших на 33 чел.).

Зарегистрировано снижение смертности от ЗНО печени (на 30,8%), желудка (на 23,1%), пищевода (на 21,3%), легких (на 5,0%) (табл. 16, 19).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди всех умерших от ЗНО зарегистрирован прирост доли умерших от ЗНО поджелудочной железы (на 40,4%), предстательной железы (на 25,0%), губы, полости рта и глотки (на 12,9%), лимфатической и кроветворной ткани (на 7,3%), женских половых органов (на 5,7%), толстой кишки (на 4,6%). При этом зарегистрирована убыль доли умерших от ЗНО печени (на 23,3%), желудка (на 22,1%); легких, бронхов и трахеи (на 4,1%); молочной железы (на 2,7%) (табл. 17).

Среди мужчин, умерших от ЗНО, за период с 2010 по 2019 гг. регистрируется прирост доли умерших от ЗНО поджелудочной железы (на 32,6%), предстательной железы (на 22,2%), же-

Таблица 16. Смертность от ЗНО основных локализаций женского населения Республики Татарстан, на 100 тыс. населения
Table 16. Mortality from malignant neoplasms of the main localizations of the female population of the Republic of Tatarstan, per 100 thousand population

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
Молочная железа (С50)	24,39	27,59	25,03	2,6
Толстая кишка (С18, С19-21)	22,48	23,76	22,93	2,0
в том числе: ободочная кишка (С18)	11,73	13,96	12,99	10,7
прямая кишка, ректосигмоидное соединение, анус (С19-21)	10,75	9,80	9,94	-7,5
Женские половые органы (С51-С58)	22,68	22,81	25,71	13,4
в том числе: шейка матки (С53)	5,60	6,22	6,50	16,1
другие новообразования матки (С54, 55)	7,12	6,31	6,69	6,0
яичник (С56)	7,56	8,51	9,56	26,5
другие женские половые органы (С51, 52, 57, 58)	2,40	1,77	2,96	23,3
Желудок (С16)	18,01	14,49	13,85	-23,1
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-С96)	8,00	11,48	10,65	33,1
Легкие (С33,С34)	10,06	11,29	9,56	-5,0
Печень (С22)	4,42	3,68	3,06	-30,8
Губа, полость рта, глотка (С00-14)	1,91	2,92	2,44	27,7
Пищевод (С15)	3,34	2,39	2,63	-21,3
Прочие	33,03	38,89	38,17	15,6
Всего	148,32	159,28	154,03	3,8

лудка (на 19,5%), толстой кишки (на 12,4%), пищевода (на 12,2%), губы, полости рта и глотки (на 6,4%).

Убыль доли умерших зарегистрирована при ЗНО печени (на 16,7%), лимфатической и кроветворной ткани (на 7,1%), трахеи, бронхов и легких (на 4,2%).

Среди женщин, умерших от ЗНО, за период с 2010 по 2019 гг. регистрируется прирост доли умерших от ЗНО поджелудочной железы (на 46,9%), лимфатической и кроветворной ткани (на 27,8%), губы, полости рта и глотки (на 23,1%), женских половых органов (на 9,2%).

Убыль доли умерших женщин зарегистрирована при ЗНО печени (на 33,3%), пищевода (на 26,1%), желудка (на 25,6%), трахеи, бронхов и легких (на 8,8%) (табл. 19).

В Республике Татарстан в 2019 г. показатель доли больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО, составил 58,7%, что превышает аналогичные показатели по Приволжскому федеральному округу (55,1%) и Российской Федерации в целом (55,3%). За период с 2010 по 2019 гг. темп прироста данного показателя в республике составил 10,8% (табл. 20).

Таблица 17. Динамика структуры смертности от злокачественных новообразований населения Республики Татарстан, оба пола
Table 17. Dynamics of the structure of mortality from malignant neoplasms of the population of the Republic of Tatarstan, both sexes

Локализация	2010 г.		2018 г.		2019 г.		Темп прироста доли в структуре всех ЗНО за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %	Абс. прирост за 10 лет (2010 — 2019 гг.), чел.
	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %		
Легкое (С33, 34)	1140	17,3	1325	17,4	1207	16,6	-4,1	67
Толстая кишка (С18, С19-21)	864	13,1	995	13,1	990	13,7	4,6	126
Желудок (С16)	809	12,2	801	10,5	687	9,5	-22,1	-122
Молочная железа (С50)	497	7,5	581	7,6	527	7,3	-2,7	30
Женские половые органы (С51-54, С56, С58)	462	7,0	477	6,3	538	7,4	5,7	76
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-96)	362	5,5	463	6,1	431	5,9	7,3	69
Поджелудочная железа (С25)	313	4,7	441	5,8	478	6,6	40,4	165
Предстательная железа (С61)	289	4,4	419	5,5	400	5,5	25,0	111
Губа, полость рта, глотка (С00-14)	206	3,1	258	3,4	253	3,5	12,9	47
Пищевод (С15)	215	3,3	229	3,0	239	3,3	0	24
Печень (С22)	196	3,0	180	2,4	166	2,3	-23,3	-30
Прочие	1253	19,0	1449	19,0	1335	18,4	-3,2	82
Всего	6606	100	7618	100	7251	100		645

Показатель доли ранних (I-II) стадий ЗНО среди всех впервые выявленных случаев в 2019 г. составил 60,3%, что превышает аналогичные показатели по Приволжскому федеральному округу (55,7%) и Российской Федерации в целом (57,4%). Темп прироста показателя доли ранних стадий ЗНО за десятилетний период (2010 — 2019 гг.) составил 19,2% (табл. 21).

Показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО в 2019 г. составил 24,9%, что превышает аналогичные показатели по Приволжскому федеральному округу (22,7%) и Российской Федерации в целом (21,7%).

Темп убыли данного показателя за период с 2010 по 2019 гг. составил 19,7%, что ниже темпов убыли аналогичных показателей в Приволжском федеральном округе (23,8%) и Российской Федерации (24,1%) (табл. 22).

При анализе показателя доли ранних (I-II) стадий ЗНО среди всех впервые выявленных случаев при различных локализациях обращает на себя внимание низкие показатели по таким локализациям, как ЗНО глотки (17,3%) и полости рта (42,9%) (табл. 23).

Зарегистрирована отчетливая тенденция к росту показателя летальности пациентов на 1-м году жизни с момента установления диагноза

Таблица 18. Динамика структуры смертности от злокачественных новообразований мужского населения Республики Татарстан
Table 18. Dynamics of the structure of mortality from malignant neoplasms of the male population of the Republic of Tatarstan

Локализация	2010 г.		2018 г.		2019 г.		Темп прироста доли в структуре всех ЗНО за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %	Абс. прирост за 10 лет (2010 — 2019 гг.), чел.
	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %		
Легкое (С33, 34)	935	26,1	1089	25,3	1007	25,0	-4,2	72
Толстая кишка (С18, С19-21)	406	11,3	498	11,6	510	12,7	12,4	104
Желудок (С16)	442	12,3	498	11,6	397	9,9	19,5	-45
Предстательная железа (С61)	289	8,1	419	9,7	400	9,9	22,2	111
Поджелудочная железа (С25)	165	4,6	225	5,2	245	6,1	32,6	80
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-96)	199	5,6	223	5,2	208	5,2	-7,1	9
Губа, полость рта, глотка (С00-14)	167	4,7	197	4,6	202	5,0	6,4	35
Пищевод (С15)	147	4,1	179	4,2	184	4,6	12,2	37
Печень (С22)	106	3,0	103	2,4	102	2,5	-16,7	-4
Прочие	728	20,3	867	20,2	772	19,2	-5,4	44
Всего	3584	100	4298	100	4027	100		443

Таблица 19. Динамика структуры смертности от злокачественных новообразований женского населения Республики Татарстан
Table 19. Dynamics of the structure of mortality from malignant neoplasms of the female population of the Republic of Tatarstan

Локализация	2010 г.		2018 г.		2019 г.		Темп прироста доли в структуре всех ЗНО за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %	Абс. прирост за 10 лет (2010 — 2019 гг.), чел.
	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %	Абс. число	Доля, %		
Молочная железа (С50)	497	16,4	577	17,3	524	16,3	-0,6	27
Толстая кишка (С18, С19-21)	458	15,2	497	14,9	480	14,9	-2,0	22
Женские половые органы (С51-54, С56, С58)	462	15,3	477	14,3	538	16,7	9,2	76
Желудок (С16)	367	12,1	303	9,1	290	9,0	-25,6	-77
Лимфатическая и кроветворная ткани (С81-96)	163	5,4	240	7,2	223	6,9	27,8	60
Легкое (С33, 34)	205	6,8	236	7,1	200	6,2	-8,8	-5
Поджелудочная железа (С25)	148	4,9	216	6,5	233	7,2	46,9	85
Печень (С22)	90	3,0	77	2,3	64	2,0	-33,3	-26
Губа, полость рта, глотка (С00-14)	39	1,3	61	1,8	51	1,6	23,1	12
Пищевод (С15)	68	2,3	50	1,5	55	1,7	-26,1	-13
Прочие	525	17,4	597	17,9	566	17,6	1,1	41
Всего	3022	100	3331	100	3224	100		202

Таблица 20. Доля больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО, %
Table 20. Percentage of patients registered in cancer institutions for 5 years or more since the diagnosis of malignant neoplasms, %

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	53,0	58,3	58,7	10,8
ПФО	52,2	54,3	55,1	5,6
РФ	51,0	54,5	55,3	8,4

Таблица 21. Доля ранних (I-II) стадий злокачественных новообразований среди всех впервые выявленных случаев, %
Table 21. Proportion of early (I-II) stages of malignant neoplasms among all newly detected cases, %

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	50,6	59,6	60,3	19,2
ПФО	49,1	57,2	57,7	17,5
РФ	47,8	56,4	57,4	20,1

Таблица 22. Летальность больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО, %
Table 22. Mortality of patients within a year from the date of diagnosis of malignant neoplasms, %

Территория	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), в %
РТ	31,0	25,1	24,9	-19,7
ПФО	29,8	23,1	22,7	-23,8
РФ	28,6	22,2	21,7	-24,1

при ЗНО глотки (на 33,5%) и злокачественных лимфомах (на 22,9%) (табл. 24).

За период с 2010 по 2019 гг. зарегистрировано снижение доли больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза, при ЗНО полости рта на 2,8%. По остальным основным локализациям ЗНО регистрируется положительный темп прироста данного показателя.

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) зарегистрирован отчетливый темп убыли показателя «доля больных, выявленных активно из числа больных с впервые установленным диагнозом», при ЗНО шейки матки (на 17,6%) и глотки (на 4,8%).

Выводы

1. Заболеваемость ЗНО.

В Республике Татарстан, как и в Российской Федерации в целом, сохраняется рост заболеваемости ЗНО.

В 2019 г. показатель заболеваемости ЗНО женского населения (427,16 на 100 тыс. нас.) превысил показатель заболеваемости ЗНО мужского населения (418,56 на 100 тыс. нас.).

Темп прироста заболеваемости ЗНО за последние 10 лет (с 2010 по 2019 гг.) составил 22,2%, в том числе мужчин — 18,1%, женщин — 26,0%.

Наиболее высокие темпы прироста заболеваемости мужского населения зарегистрированы при ЗНО толстой кишки (49,6%), почки (37,3%), кожи (с меланомой) (20,1%), предстательной железы (19,0%).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди мужчин, заболевших ЗНО, зарегистрирован прирост доли заболевших ЗНО толстой кишки на 27,0%, почки — на 17,1%, кожи (с меланомой) — на 2,0%.

Среди женского населения наиболее высокие темпы прироста заболеваемости зарегистрированы при ЗНО кожи (с меланомой) (48,4%), женских половых органов (29,9%), толстой кишки (28,0%), молочной железы (20,2%).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди женщин, заболевших ЗНО, зарегистрирован прирост доли заболевших ЗНО кожи (с меланомой) на 18,2%, женских половых органов — на 2,4%, толстой кишки — на 1,7%.

За период с 2010 по 2019 гг. зарегистрировано снижение заболеваемости ЗНО желудка на 6,4% (2019 г. — 27,15; 2010 г. — 29,01 случая на 100 тыс. нас.), в том числе мужского населения — на 3,7% (2019 г. — 33,64; 2010 г. — 34,92 случая на 100 тыс. нас.), женского населения — на 10,0% (2019 г. — 21,55; 2010 г. — 23,95 случая на 100 тыс. нас.).

2. Смертность от ЗНО.

В Республике Татарстан в 2019 г. по сравнению с 2018 г. зарегистрировано снижение показателя смертности от ЗНО на 5,1% (2019 г. — 185,89; 2018 г. — 195,79 на 100 тыс. нас.).

Таблица 23. Доля ранних (I-II) стадий злокачественных новообразований среди всех впервые выявленных случаев при различных локализациях в Республике Татарстан, %
Table 23. Proportion of early (I-II) stages of malignant neoplasms among all newly detected cases at various localizations in the Republic of Tatarstan, %

Локализация ЗНО	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %
Всего	50,6	59,6	60,3	19,2
Губы	88,1	88,1	93,5	6,1
Полости рта	-	43,7	42,9	17,9 (2011 — 2019 гг.)
Глотки	-	11,0	17,3	1,2 (2011 — 2019 гг.)
Пищевода	27,3	42,1	48,7	78,4
Желудка	29,2	35,2	42,1	44,2
Ободочной кишки	41,6	54,8	58,8	41,3
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	55,3	60,3	61,2	10,7
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	-	27,9	21,7	181,8 (2011 — 2019 гг.)
Поджелудочной железы	-	26,7	24,8	148,0 (2011 — 2019 гг.)
Гортани	28,9	46,8	50,3	74,0
Трахеи, бронхов, легкого	32,8	39,1	39,1	19,2
Костей и суставных хрящей	-	65,6	73,8	44,4 (2011 — 2019 гг.)
Меланома кожи	66,2	69,0	67,4	1,8
Других новообразований кожи	97,6	98,2	99,1	1,5
Соединительной и других мягких тканей	-	81,3	70,5	-2,4 (2011 — 2019 гг.)
Молочной железы	64,5	70,7	72,3	12,1
Шейки матки	77,8	77,1	79,9	2,7
Тела матки	76,4	84,5	82,4	7,9
Яичника	39,4	42,8	44,3	12,4
Предстательной железы	55,0	61,7	58,7	6,7
Почки	-	66,5	68,7	20,1 (2011 — 2019 гг.)
Мочевого пузыря	52,7	77,1	79,6	51,0
Щитовидной железы	79,0	79,5	84,6	7,1
Злокачественные лимфомы	41,1	52,0	56,1	36,5
Лейкозы	X	X	X	X

Таблица 24. Летальность пациентов на 1-м году жизни с момента установления диагноза при различных локализациях в ЗНО Республике Татарстан, %
Table 24. Mortality of patients at the 1st year of life from the moment of diagnosis in different localities of the malignant neoplasms in the Republic of Tatarstan, %

Нозологическая форма, локализация	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %
Все локализации	31,0	25,1	24,9	-19,7
Губы	3,3	4,2	7,3	121,2
Полости рта	-	35,6	29,1	-20,1 (2012 — 2019 гг.)
Глотки	-	42,5	51,4	33,5 (2012 — 2019 гг.)
Пищевода	64,8	62,5	56,5	-12,8
Желудка	56,2	54,1	46,4	-17,4
Ободочной кишки	32,7	26,4	23,7	-27,5
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	27,5	18,4	19,5	-29,1
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	-	70,8	63,3	-19,2 (2012 — 2019 гг.)
Поджелудочной железы	-	83,3	73,6	-5,9 (2012 — 2019 гг.)
Гортани	23,0	18,8	24,4	6,1
Трахеи, бронхов, легкого	57,8	56,1	54,1	-6,4
Костей и суставных хрящей	-	34,8	22,6	-20,1 (2012 — 2019 гг.)
Меланома кожи	14,3	11,7	13,7	-4,2
Других новообразований кожи	1,5	0,7	0,9	-40,0
Соединительной и других мягких тканей	-	15,5	17,8	-38,6 (2012 — 2019 гг.)
Молочной железы	7,6	5,3	5,1	-32,9
Шейки матки	9,9	8,4	12,6	27,3
Тела матки	10,8	9,5	8,8	-18,5
Яичника	24,7	26,2	20,0	-19,0
Предстательной железы	14,9	7,8	8,9	-40,3
Почки	-	17,2	16,9	-23,5 (2012 — 2019 гг.)
Мочевого пузыря	24,7	20,2	18,1	-26,7
Щитовидной железы	4,9	5,0	3,2	-34,7
Злокачественные лимфомы	24,8	23,8	30,5	22,9
Лейкозы	27,5	22,2	28,4	3,3

Таблица 25. Доля больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза при различных локализациях ЗНО, %
Table 25. Percentage of patients registered in oncological institutions for 5 years or more from the moment of diagnosis in various localities of malignant neoplasms, %

Нозологическая форма, локализация	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %
Все локализации	53,0	58,3	58,7	10,8
Губы	78,1	83,6	85,2	9,1
Полости рта	-	50,5	51,5	-2,8 (2011 — 2019 гг.)
Глотки	-	57,5	58,9	13,9 (2011 — 2019 гг.)
Пищевода	45,1	45,0	45,8	1,6
Желудка	58,6	62,6	62,7	7,0
Ободочной кишки	51,3	54,4	54,9	7,0
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	49,6	54,5	54,1	9,1
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	-	47,5	47,7	2,6 (2011 — 2019 гг.)
Поджелудочной железы	-	41,8	43,3	13,6 (2011 — 2019 гг.)
Гортани	56,2	61,7	61,5	9,4
Трахеи, бронхов, легкого	43,2	48,3	48,5	12,3
Костей и суставных хрящей	-	76,5	77,9	10,0 (2011 — 2019 гг.)
Меланома кожи	57,9	63,5	62,9	8,6
Других новообразований кожи	34,3	51,3	45,3	32,1
Соединительной и других мягких тканей	-	69,6	69,8	5,9 (2011 — 2019 гг.)
Молочной железы	57,5	63,1	64,0	11,3
Шейки матки	69,8	69,4	69,7	-0,1
Тела матки	61,1	64,6	66,5	8,8
Яичника	58,7	66,3	66,6	13,5
Предстательной железы	23,4	35,4	44,2	88,8
Почки	-	58,3	59,7	17,5 (2011 — 2019 гг.)
Мочевого пузыря	49,4	57,4	58,9	19,2
Щитовидной железы	61,6	62,4	62,4	1,3
Злокачественные лимфомы	53,8	65,4	64,0	19,0
Лейкозы	49,2	65,5	61,2	24,4

Показатель смертности от ЗНО в Республике Татарстан в 2019 г. ниже аналогичного показателя по Приволжскому федеральному округу на 4,5% (РТ — 185,89; ПФО — 194,18 на 100 тыс. нас.) и показателя по Российской Федерации — на 7,3% (РТ — 185,89; РФ — 200,59 на 100 тыс. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) прирост показателя смертности населения от ЗНО в Республике Татарстан составил 6,3%

Таблица 26. Доля больных ЗНО, выявленных активно из числа больных с впервые установленным диагнозом в Республике Татарстан, %
Table 26. Proportion of patients with malignant neoplasms identified actively from the number of patients with a first-time diagnosis in the Republic of Tatarstan, %

Нозологическая форма, локализация	2010 г.	2018 г.	2019 г.	Темп прироста показателя за 10 лет (2010 — 2019 гг.), %
Все локализации	14,2	29,4	20,3	43,0
Губы	27,7	36,6	24,6	-13,2
Полости рта	-	18,5	13,5	68,8 (2011 — 2019 гг.)
Глотки	-	11,2	5,9	-4,8 (2011 — 2019 гг.)
Пищевода	5,2	21,2	13,3	155,8
Желудка	7,1	19,3	15,0	111,3
Ободочной кишки	3,7	28,9	21,9	491,9
Прямой кишки, ректосигмоидного соединения, ануса	9,9	30,6	22,7	129,3
Печени и внутрипеченочных желчных протоков	-	10,8	10,4	8,3 (2011 — 2019 гг.)
Поджелудочной железы	-	15,2	10,0	61,3 (2011 — 2019 гг.)
Гортани	8,7	21,5	17,5	101,1
Трахеи, бронхов, легкого	20,7	31,9	22,9	10,6
Костей и суставных хрящей	-	12,9	24,4	123,9 (2011 — 2019 гг.)
Меланома кожи	23,3	26,8	14,9	-36,1
Других новообразований кожи	22,9	38,9	23,4	2,2
Соединительной и других мягких тканей	-	23,3	11,3	289,7 (2011 — 2019 гг.)
Молочной железы	25,8	42,7	33,9	31,4
Шейки матки	30,7	36,7	25,3	-17,6
Тела матки	11,9	27,7	16,2	36,1
Яичника	12,6	24,3	14,5	15,1
Предстательной железы	17,9	33,4	22,4	25,1
Почки	-	30,8	20,2	80,4 (2011 — 2019 гг.)
Мочевого пузыря	6,4	25,2	18,6	190,6
Щитовидной железы	22,5	30,7	26,0	15,6
Злокачественные лимфомы	4,0	18,4	9,5	137,5
Лейкозы	4,2	24,4	0,2	-95,2

(2019 г. — 185,89; 2010 г. — 174,83 на 100 тыс. нас.), в том числе мужского населения — на 6,4% (2019 г. — 222,78; 2010 г. — 205,85 на 100 тыс. нас.), женского населения — на 3,3% (2019 г. — 154,03; 2010 г. — 148,32 на 100 тыс. нас.).

За десятилетний период (2010 — 2019 гг.) среди мужского населения наиболее высокие темпы прироста смертности зарегистрированы от ЗНО поджелудочной железы (42,9%), предстательной железы (33,3%), ободочной кишки

(31,8%), пищевода (20,6%), губы, полости рта и глотки (16,5%). При этом зарегистрировано снижение смертности от ЗНО желудка (на 13,6%).

Среди мужчин, умерших от ЗНО, регистрируется прирост доли умерших от ЗНО поджелудочной железы (на 32,6%), предстательной железы (на 22,2%), желудка (на 19,5%), толстой кишки (на 12,4%), пищевода (на 12,2%), губы, полости рта и глотки (на 6,4%). При этом зарегистрирована убыль доли умерших от ЗНО печени (на 16,7%), лимфатической и кроветворной ткани (на 7,1%), легких, бронхов и трахеи (на 4,2%).

За период с 2010 по 2019 гг. среди женского населения наиболее высокие темпы прироста смертности зарегистрированы от ЗНО губы, полости рта и глотки (27,7%), женских половых органов (13,4%), ободочной кишки (10,7%). При этом зарегистрировано снижение смертности от ЗНО печени (на 30,8%), желудка (на 23,1%), пищевода (на 21,3%), легких, бронхов и трахеи (на 5,0%).

Среди женщин, умерших от ЗНО, регистрируется прирост доли умерших от ЗНО поджелудочной железы (на 46,9%), лимфатической и кроветворной ткани (на 27,8%), губы, полости рта и глотки (на 23,1%), женских половых органов (на 9,2%). Одновременно зарегистрирована убыль доли женщин, умерших от ЗНО печени (на 33,3%), пищевода (на 26,1%), желудка (на 25,6%), легких, бронхов и трахеи (на 8,8%).

3. Динамика показателей диагностики ЗНО.

В Республике Татарстан в 2019 г. показатель доли больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза ЗНО, составил 58,7%, что превышает аналогичные показатели по Приволжскому федеральному округу (55,1%) и Российской Федерации в целом (55,3%). За период с 2010 по 2019 гг. темп прироста данного показателя в республике составил 10,8%.

Показатель доли ранних (I-II) стадий ЗНО среди всех впервые выявленных случаев в 2019 г. составил 60,3%, что превышает аналогичные показатели по Приволжскому федеральному округу (55,7%) и Российской Федерации (57,4%). Темп прироста показателя за десятилетний период (2010 — 2019 гг.) составил 19,2%.

При анализе показателя доли ранних (I-II) стадий ЗНО среди всех впервые выявленных случаев при различных локализациях обращают на себя внимание низкие показатели по таким локализациям, как ЗНО глотки (2019 г. — 17,3%) и полости рта (2019 г. — 42,9%).

Показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза ЗНО в 2019 г. составил 24,9%, что превышает аналогичные показатели по Приволжскому федеральному округу (22,7%) и Российской Федерации (21,7%). Темп убыли данного показателя за период с 2010 по 2019 гг. составил 19,7%, что ниже темпов убыли аналогичных показателей в Приволжском федеральном округе (23,8%) и Российской Федерации (24,1%).

За период с 2010 по 2019 гг. зарегистрирована отчетливая тенденция к росту показателя летальности пациентов на 1-м году жизни с момента установления диагноза при ЗНО глотки (на 33,5%) и злокачественных лимфомах (на 22,9%).

Зарегистрировано снижение доли больных, состоящих на учете в онкологических учреждениях 5 лет и более с момента установления диагноза, при ЗНО полости рта на 2,8%. По остальным основным локализациям ЗНО регистрируется положительный темп прироста данного показателя.

Зарегистрирован отчетливый темп убыли показателя «доля больных, выявленных активно из числа больных с впервые установленным диагнозом» при ЗНО шейки матки (на 17,6%) и глотки (на 4,8%).

Литература

1. Онкология: учебник / М.И. Давыдов, Ш.Х. Ганцев. — 2010. — 920 с.
2. Злокачественные новообразования в России / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 252 с.
3. Чиссов В.И., Старинский В.В., Гнатюк А.П., Александрова Л.М. и др. Национальная онкологическая программа оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным и этапы ее реализации // Российский онкологический журнал. — 2009. — №6. — С. 43.

ПОВОЛЖСКИЙ
ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ
ВЕСТНИК

Том 11, №4. 2020

© А.Р. Савинова, И.Г. Гатауллин, 2020
УДК 618.11-007.6-07

РАЗРАБОТКА ПРОГРАММЫ ДЛЯ ЭВМ «ИНДЕКС ОЦЕНКИ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ РАКА ЯИЧНИКОВ»

А.Р. Савинова[1], И.Г. Гатауллин[2]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», г. Казань
[2]Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Казань

DEVELOPMENT OF THE COMPUTER PROGRAMM «ALGORITHM OF RISK OF RELAPSE OF NEOPLASM OF OVARY SCORE»

A.R. Savinova[1], I.G. Gataullin[2]

[1]Tatarstan Cancer Center, Kazan
[2]Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan

Савинова Айгуль Рафисовна — врач-онколог онкологического отделения №10 ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ»
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-950-313-99-99, e-mail: aigulkazan@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7048-4125
Savinova Aigul R. — oncologist of the Department of Oncology №10 or the Tatarstan Cancer Center
29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel. +7-950-313-99-99, e-mail: aigulkazan@mail.ru, ORCID: 0000-0001-7048-4125

Реферат

Цель — разработать и внедрить в клиническую практику компьютерную программу для диагностики доклинической манифестации рецидива рака яичников, после первичной циторедуктивной операции и химиотерапии платиновыми препаратами в качестве терапии первой линии, путем вычисления индекса индивидуального риска рецидива рака яичников.

Материал и методы. На основании ранее разработанного и запатентованного алгоритма оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников была разработана программа для ЭВМ со следующими характеристиками: тип реализующей ЭВМ — IBM PC совместимый персональный компьютер, язык программирования — C# или C Sharp, вид и версия операционной системы Microsoft Windows XP/Vista/7/8/10, требование к оборудованию — процессор 1ГГЦ ОЗУ 512 Мб, требуется поддержка Net Framework 3.5; объем программы для ЭВМ — 76,3 Кб. В качестве исходных параметров задаются индивидуальные показатели: стадия заболевания, степень дифференцировки опухоли, гистотип, наличие или отсутствие остаточной опухоли на УЗИ после лечения, значение уровня онкомаркера СА-125 до начала лечения, значение уровня онкомаркера HE-4 после лечения. На основании указанных характеристик программа рассчитывает индивидуальный риск рецидивирования рака яичников у пациента.

Результаты исследования. В статье приведены некоторые примеры применения данной программы у пациентов после завершения комбинированной терапии первой линии и результаты диспансерного наблюдения за данными пациентами.

Заключение. Интегрирование программы для ЭВМ «Алгоритм индекса оценки риска рецидивирования рака яичников» в план динамического наблюдения пациентов после окончания терапии первой линии позволит корректировать план динамического наблюдения и своевременно предпринимать лечебно-профилактические меры против рецидива рака яичников.

Ключевые слова: программа для оценки риска, рак яичников, рецидив рака яичников.

Abstract

Aim — to develop and implement in clinical practice a computer program to diagnose the preclinical manifestation of ovarian cancer recurrence, after primary cytoreductive surgery and first-line platinum-based chemotherapy, by calculating an individual risk index for ovarian cancer recurrence.

Material and methods. Based on the previously developed and patented ARRNO Score, a computer program was developed with the following characteristics: type of computer IBM PC compatible personal computer, programming language C# or C Sharp, type and version of the operating system Microsoft Windows XP/Vista/7/8/10, the hardware requirement processor 1GHz RAM 512 Mb, support for Net Framework 3 is required. 5; the software volume for the computer is 76.3 Kb. Following individual parameters are given at entrance: stage of disease, grade of tumour differentiation, histotype, presence or absence of residual tumour on

ultrasound after treatment, CA-125 level before treatment, and HE-4 level after treatment. Based on those parameters, the program calculates the individual risk of ovarian cancer relapse.
Results. The article presents some examples of the application of this program in patients after the completion of first-line combined therapy and the results of monitoring of patients' during several years.
Conclusion. Integration of the «Algorithm Of The Assessment Of Risk Of Relapse Of Neoplasm Ovary Score» computer program into the dynamic patient monitoring plan after the end of the first line therapy will make it possible to correct the follow-up plan of the patient and take timely preventive measures against the recurrence of ovarian cancer.
Key words: risk assessment program, ovarian cancer, ovarian cancer relapse.

Введение

Рак яичников занимает седьмое место среди восемнадцати самых распространенных онкопатологий в мире. При этом в структуре смертности рак яичников занимает лидирующие позиции: первое место среди смертности от онкогинекологических заболеваний и пятое место среди смертности женского населения по причине онкопатологии [1, 2]. Одной из главных причин высокой смертности при раке яичников являются диагностика первичного заболевания на запущенных стадиях и высокий риск рецидивирования. По данным некоторых исследователей при раке яичников после рецидивов в течение трех лет умирают все больные [3, 4].

Раннее выявление рецидивов дает возможность проведения вторичных циторедуктивных операций в сочетании с различными схемами химиотерапии, что, по данным некоторых авторов, увеличивает выживаемость пациентов до 47% [5].

С учетом вышесказанного на базе ГАУЗ «РКОД МЗ РТ» в 2016 году, на основании исследования данных 1484 больных с диагнозом «рак яичников» из базы «Канцер-регистра» Республики Татарстан, был разработан и введен в клиническую практику «Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников (ИРРРЯ)» [6, 7].

Все же, формула и таблица, указанные в алгоритме, громоздкие и затруднительны для использования в ежедневной деятельности практикующего врача-онколога, в связи с чем была поставлена цель разработать и внедрить в клиническую практику компьютерную программу для диагностики доклинической манифестации рецидива рака яичников, после применения первичной циторедуктивной операции и химиотерапии платиновыми препаратами в качестве терапии первой линии, путем вычисления индекса индивидуального риска рецидива рака яичников.

Материал и методы

Алгоритм ИРРРЯ, разработанный на базе нашего учреждения, является результатом статистического анализа методом логистической регрессии (SPSS 16.0). В окончательный шаг анализ были включены 6 переменных: стадия, степень дифференцировки, гистотип, УЗИ после химиотерапии, уровни СА-125 до начала терапии и НЕ-4 после окончания ХТ первой линии. В результате процент точной классификации окончательной модели составил 82,2%, а значение коэффициента «В» были использованы для вычисления индекса риска рецидивирования рака яичников (табл. 1).

Индекс ИРРРЯ был рассчитана по формуле (логистическая функция):

$$p=1/(1+e^{-z}) \quad (1),$$

где переменная z является мерой полного вклада всех независимых переменных, используемых в модели и известна как logit.

$$z=b1xX1+b2xX2+ \cdots +bnxXn \quad (2)$$

В нашей модели, после расчета кумулятивного риска всех независимых факторов (табл. 1), осталось только интегрировать значения в формулу (1) для окончательного расчета индекса ИРРРЯ.

Для определения диагностических характеристик модели мы провели ROC-анализ (рис. 1). Площадь под кривой (AUC) составила 0,761 (95% CI: 0,733 - 0,789). Значения ИРРРЯ распределились от минимального 0,0764 до максимального 0,996.

При анализе таблицы координат мы выделили 3 промежутка значений, соответствующих низкому (0 - 0,39), умеренному (0,40 - 0,85) и высокому (0,86 - 1,0) риску рецидивирования.

С целью практического применения в ежедневной работе практикующего врача-онколога указанная формула и данные из таблицы 1, а также промежутки значений низкого, умеренного

Таблица 1. Алгоритм оценки индивидуального риска рецидива рака яичников
Table 1. Algorithm for assessing the individual risk of ovarian cancer recurrence

Шаги вычислений	Параметр	Вычисление шкалы ИРРРЯ
A	Стартовый балл	- 3,346
B	Стадия IA IB IC IIA IIB IIIA IIIB IIIC IVA IVB	 0 0,621 0,930 1,005 1,200 1, 238 1,412 1,503 1,605 1,637
C	Гистотип Редкие опухоли Муцинозный Недифференцированный Светлоклеточный Серозный Эндометриоидный	 0,41 0,5215 0,79 0,351 0,86 0
D	Степень дифференцировки G1 G2 G3	 0 0,583 1,342
E	УЗИ Есть резидуальная ткань Нет резидуальной ткани	 2,5 0
H	CA 125до ≥ 200 Ед/мл < 200 Ед/мл	 1,207 0
F	HE 4после > 35 Пмоль/л/л ≤ 35 Пмоль/л/л	 1,0479 0
J	Расчет общего балла	Сумма баллов A-J
H	ИРРРЯ=1/1+exp (-Общий балл A-J)	

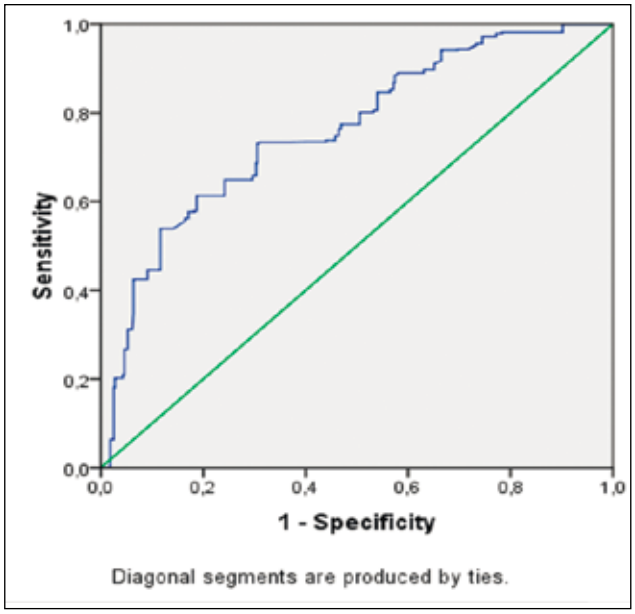


Рис. 1. ROC-анализ диагностических характеристик индекса ИРРРЯ в прогнозировании рецидива рака яичников
Fig. 1. ROC-analysis of diagnostic characteristics of the IROCR index in predicting ovarian cancer recurrence

Таблица 2. Базовые характеристики программы для ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ»
Table 2. Basic characteristics of the computer program «IROCR Algorithm»

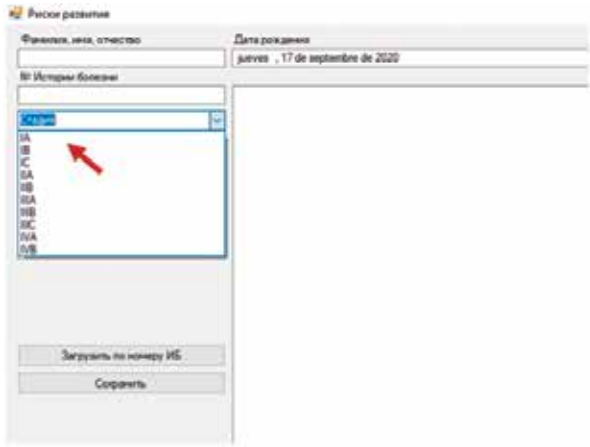
Характеристика	Описание
Тип реализующей ЭВМ	IBM PC — совместимый персональный компьютер
Язык программирования	C# или C Sharp
Вид и версия операционной системы	Microsoft Windows XP/ Vista/7/8/10
Требование к оборудованию	Процессор 1ГГЦ ОЗУ 512 Мб
Требуется поддержка	Net Framework 3.5
Объем программы для ЭВМ	76,3 Кб

и высокого риска рецидивирования были интегрированы в программу для ЭВМ (табл. 2).

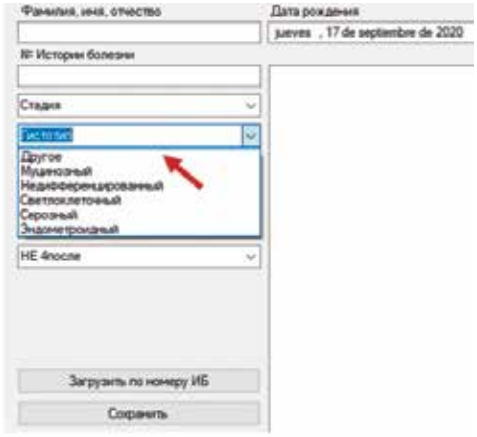
В качестве исходных параметров задаются индивидуальные показатели: стадия заболевания по FIGO (International Federation of Obstetrics and Gynecology) (рис. 2А), степень дифференцировки опухоли (рис. 2Б), гистотип (рис. 2В), наличие или отсутствие остаточной опухоли на УЗИ после лечения (рис. 2Г), значение уровня онкомаркера CA-125 до начала лечения (рис. 2Д), значение уровня онкомаркера HE-4 после лечения (рис. 2Е).

Результаты

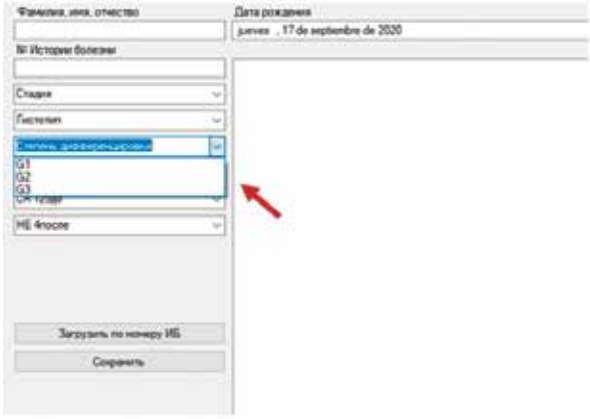
Разработанная программа для ЭВМ «ИРРРЯ» позволила дать индивидуальную оценку риска



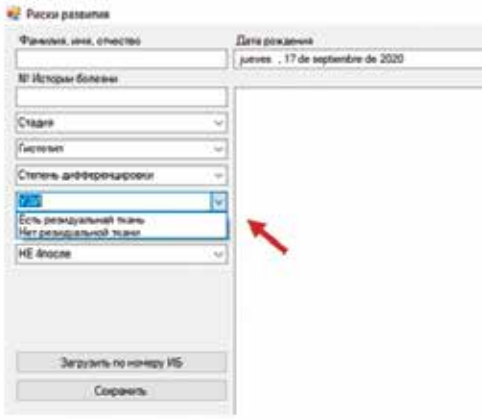
А. Выбор стадии по FIGO
A. FIGO stage selection



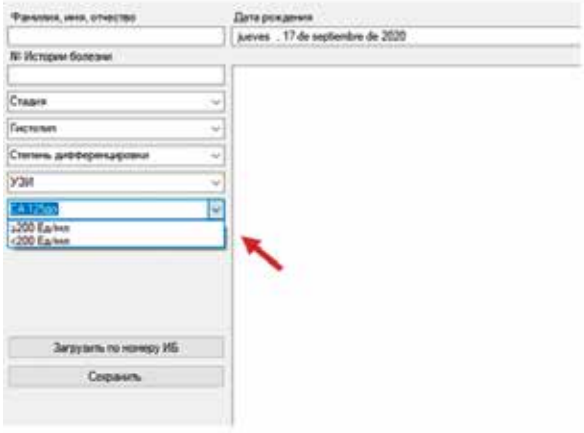
Б. Выбор гистотипа опухоли
B. Selection of tumor histotype



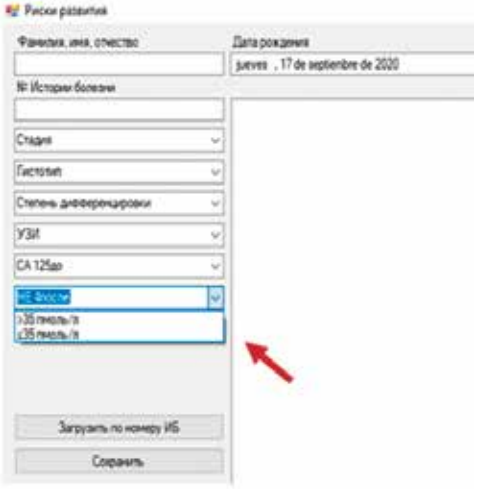
В. Выбор степени дифференцировки опухоли
C. Selection of the degree of differentiation of the tumor



Г. Наличие или отсутствие резидуальной ткани на УЗИ
D. Presence or absence of residual tissue on ultrasound



Д. Предоперационные уровни CA-125
E. Preoperative CA-125 levels



Е. Послеоперационные уровни HE-4
F. Postoperative levels of HE-4

Рис. 2А-Е. Пошаговый процесс ввода факторов риска в программу для ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ»
Fig. 2A-F. Step-by-step process of entering risk factors into the computer program «IROCR Algorithm»

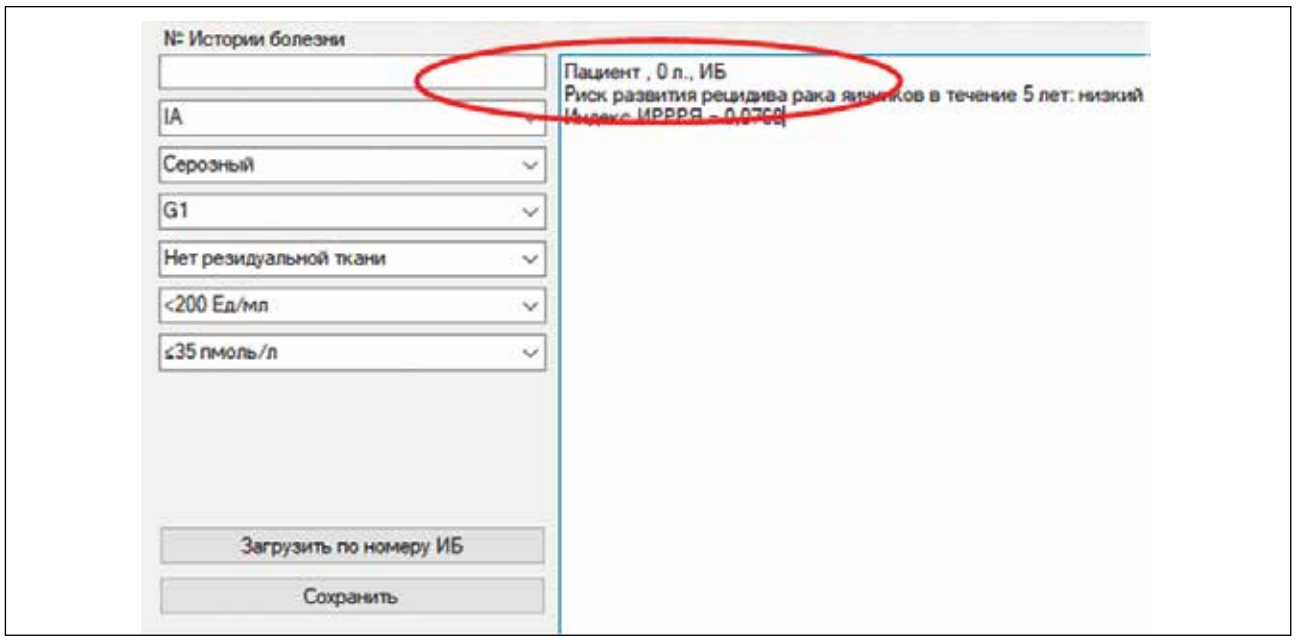


Рис. 3. Пример расчета индивидуального риска рецидивирования рака яичников после завершения комбинированной терапии первой линии, на программе ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ» (Пациентка Р., 45 лет)
Fig. 3. Example of calculating the individual risk of ovarian cancer recurrence after completion of first-line combination therapy, using the computer program «IROCR Algorithm» (Patient R., 45 years old)

рецидивирования рака яичников у пациентов после завершения комбинированной терапии первой линии. Рассмотрим пример ретроспективного применения программы у 3 пациентов с диагнозом «рак яичников» из базы «Канцер-регистра» Республики Татарстан.

Пациентка Р., 45 лет, поступила в ГАУЗ «РКОД М3 РТ» 25.01.2017 г. Диагноз: Рак яичников T1aN0M0. IA клиническая стадия. Послеоперационные уровни СА-125 — 34 Ед/мл, НЕ-4 до начала лечения — 28 Пмоль/л. Результат патогистологического исследования: серозная папиллярная аденокарцинома, в большом сальнике и матке ракового роста нет. Были проведены радикальная циторедуктивная операция и химиотерапия платиновыми препаратами. После завершения химиотерапии первой линии СА-125 составил 12 Ед/мл, НЕ-4 — 19 Пмоль/л. Результат послеоперационного УЗИ малого таза: культя влагалища без особенностей. Признаков ракового роста не обнаружено.

Индивидуальный риск пациента был вычислен в программе для ЭВМ (рис. 3) и составил 0,0768 (очень низкий). Пациент находится под диспансерным наблюдением и до 30 августа 2020 г. не были зарегистрированы признаки прогрессирования заболевания.

Пациентка М., 39 лет, поступила в ГАУЗ «РКОД М3 РТ» 13.07.2015 г. Диагноз: Рак яичников T1cN0M0, стадия IC. Дооперационные уровни СА-125 составили 235 Ед/мл, после завершения адъювантной химиотерапии первой линии — 18 Ед/мл. Дооперационные уровни НЕ-4 составили 16 Пмоль/л, после химиотерапии — 29 Пмоль/л. Результат гистологического исследования: недифференцированная опухоль яичников, средней степени дифференцировки, без признаков роста в матке или большом сальнике. Заключение послеоперационного ультразвукового исследования органов малого таза: признаков резидуальной ткани не обнаружено.

Расчет индивидуального риска рецидивирования у данного пациента при помощи программы ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ» приведен на рисунке 4.

10 марта 2018 г. пациентка поступила в отделение онкогинекологии ГАУЗ «РКОД М3 РТ» с рецидивом рака яичников, диссеминацией

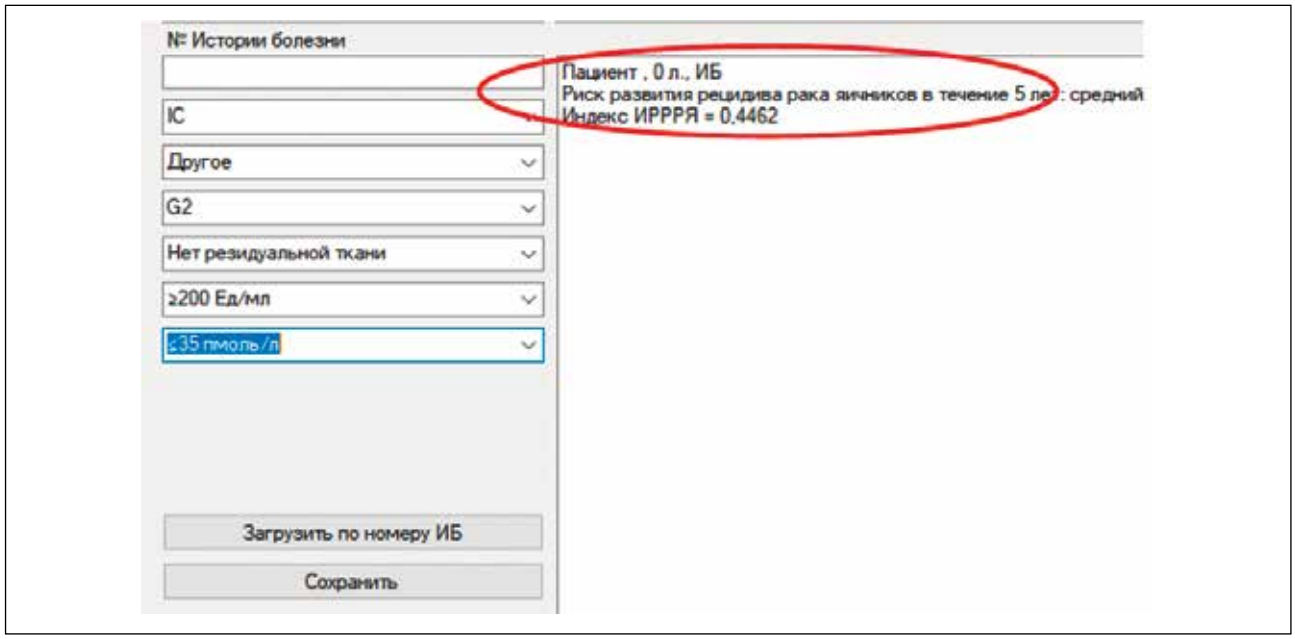


Рис. 4. Пример расчета индивидуального риска рецидивирования рака яичников после завершения комбинированной терапии первой линии, на программе ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ» (Пациентка М., 39 лет)
Fig. 4. Example of calculating the individual risk of ovarian cancer recurrence after completion of first-line combination therapy, using the computer program «IROCR Algorithm» (Patient M., 39 years old)

в брюшной полости, метастазами в селезенке. Проведено 8 курсов химиотерапии и вторичная циторедуктивная операция. До настоящего момента пациентка находится под динамическим наблюдением.

Пациентка В., 53 лет, поступила в ГАУЗ «РКОД М3 РТ» 23.05.2011 г. Диагноз: Рак яичников T1cN0M0, стадия IC, с уровнем СА-125 до лечения — 126 Ед/мл, после ХТ первой линии — 29 Ед/мл, с уровнем НЕ-4 — 258 Пмоль/л до и 42 Пмоль/л после завершения лечения, морфологически — серозная аденокарцинома высокой степени дифференцировки, с наличием резидуальной ткани на УЗИ после лечения. Результат расчета индивидуального риска для данного пациента приведен на рисунке 5.

4 февраля 2013 года пациентка поступила в ГАУЗ «РКОД М3 РТ» с прогрессированием заболевания в виде: метастатического плеврита слева, диссеминацией в брюшной полости.

Обсуждение

В настоящее время, после завершения комбинированной терапии первой линии, все пациенты с диагнозом «рак яичников» находятся под динамическим наблюдением, включающим обследование каждые три месяца в течение первых двух лет, раз в четыре месяца в течение третьего года, и один раз в шесть месяцев в течение четвертого, пятого годов и далее до прогрессирования заболевания. План обследования включает: определение уровня онкомаркера СА-125, инструментальное обследование (ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерную томографию (КТ), позитронно-эмиссионную компьютерную томографию (ПЭТ/КТ), маммографию и сцинтиграфию (по показаниям). Подобный алгоритм действий, без стратификации пациентов относительно риска развития рака яичников, не только неэффективен в плане своевременной диагностики рецидивов, но и лишает возможности индивидуализировать лечение рака яичников в зависимости от первичных характеристик опухоли, что приводит к неоправданным экономическим затратам со стороны государства.

Внедрение автоматизированной программы для ЭВМ на уровне онкологических кабинетов первичного звена поможет корректировать план

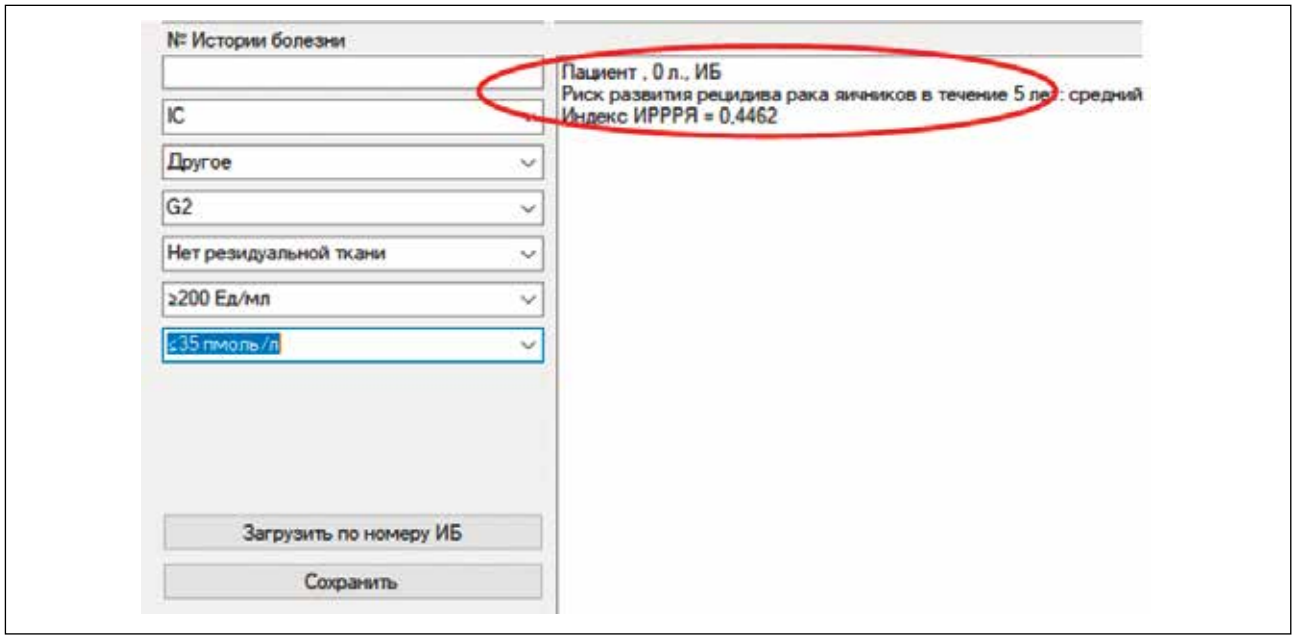


Рис. 5. Пример расчета индивидуального риска рецидивирования рака яичников после завершения комбинированной терапии первой линии, на программе ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ» (Пациентка В., 53 лет)
Fig. 5. Example of calculating the individual risk of ovarian cancer recurrence after completion of first-line combination therapy, using the computer program «IROCR Algorithm» (Patient V., 53 years old)

диспансерного наблюдения и сделать его более целенаправленным.

Заключение

Заявленный способ оценки риска рецидивирования рака яичников у пациентов после окончания комбинированной терапии первой линии может быть использован в повседневной практике первичных онкологических кабинетов, онкологических диспансеров, специализированных центров и др. Программа для ЭВМ «Алгоритм ИРРРЯ» позволяет оценить риск рецидивирования рака яичников у пациентов более комплексно, при помощи многоуровневого анализа всех прогностических маркеров риска и их возможных взаимодействий.

Литература

1. Kensler T.W. Transforming cancer prevention through precision medicine and immune-oncology / T.W. Kensler, A. Spira, J.E. Garber et al. // Cancer Prev Res (Phila). — 2016. — 9 (1). — P. 2-10.
2. Winham S.J. Investigation of exomic variants associated with overall survival in ovarian cancer / S.J. Winham, A. Pirie, Y.A. Chen et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2016. — Vol. 1 — Epub ahead of print.
3. Винокуров В.Л. Рак шейки матки, тела матки и яичников: итоги и перспективы в ЦНИИРРИ Минздрава РФ // Вопросы онкологии. — 2003. — №9. — С. 656-663.
4. Holschneider C.H. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors / C.H. Holschneider, J.S. Berek // Seminars in Surgical Oncology. — 2000. — 19 (1). — P. 3-10.
5. Poskus E., Cytoreductive surgery and HIPEC in the Baltic States: an international scientific workshop with live surgery / E. Poskus, K. Strupas, V. Guschin, P.H. Sugarbaker // Viszeralmedizin. — 2014. — 30. — P. 353-359.
6. Савинова А.Р. Алгоритм оценки индивидуального риска рецидивирования рака яичников / А.Р. Савинова, И.Г. Гатауллин // Наука и инновации в медицине. — 2019. — 4 (3) — С. 65-68.
7. Савинова А.Р. Способ оценки риска рецидивирования рака яичников / А.Р. Савинова, И.Г. Гатауллин, Р.Р. Шакиров // Патент Российской Федерации №2658047 от 19.06.2018 г. ФГБУ ФИПС. — Бюл. №17. — С. 1-28.

© О.Н. Липатов, Р.Р. Рахимов, А.В. Султанбаев, Р.Р. Абдеев, А.Ф. Бикметов, М.Р. Закареев, В.А. Сураваткин, 2020
УДК 616.33-006.6-033.2-08

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ЖЕЛУДКА

О.Н. Липатов[1,2], Р.Р. Рахимов[1], А.В. Султанбаев[1], Р.Р. Абдеев[1], А.Ф. Бикметов[1], М.Р. Закареев[1], В.А. Сураваткин[2]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

ANTIANGIOGENIC THERAPY FOR METASTATIC GASTRIC CANCER

O.N. Lipatov[1,2], R.R. Rakhimov[1], A.V. Sultanbaev[1], R.R. Abdeev[1], A.F. Bikmetov[1], M.R. Zakareev[1], V.A. Suravatkin[2]

[1]Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa
[2]Bashkir State Medical University, Ufa

Рахимов Радмир Радимович — кандидат медицинских наук, врач-онколог ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73, корп. 1, тел. +7-917-731-33-75, e-mail: radmir-rr@mail.ru
Rakhimov Radmir R. — PhD (Medicine), oncologist of the Republican Clinical Oncological Dispensary
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, Russian Federation, 450054, tel. +7-917-731-33-75, e-mail: radmir-rr@mail.ru

Реферат
Цель исследования — отразить основные результаты лечения метастатического рака желудка рамуцирумабом с анализом эффективности и безопасности данного лечения.
Материал и методы. Произвели поиск публикаций в системе PubMed в период с 2014 по 2020 гг.
Результаты. В данном литературном обзоре представлены клинические случаи успешного лечения распространенного рака желудка, а также описаны основные побочные действия данного препарата, и методы уменьшения их проявления. Раскрыты редкие осложнения, требовавшие хирургических вмешательств.
Заключение. Проведенный литературный обзор подчеркивает эффективность применения комбинированного режима рамуцирумаба с паклитакселом у селективных пациентов с метастатическим раком желудка. Необходимо продолжить дальнейший поиск биомаркеров и прогностических маркеров эффективность данного препарата. Однако не следует забывать о побочных действиях и возможных серьезных осложнениях, требующих хирургической коррекции, данного режима противоопухолевой терапии.
Ключевые слова: рак желудка, рамуцирумаб, химиотерапия, таргетная терапия, антиангиогенная терапия.

Abstract
The aim of this study is to reflect the main results of treatment of metastatic gastric cancer with ramucirumab with an analysis of the effectiveness and safety of this medication.
Material and methods. We searched for publications in the PubMed system since 2014 to 2020.
Results. This literature review presents clinical cases of successful treatment of advanced gastric cancer, as well as describes the main side effects of this drug, and methods for reducing their manifestation. Rare complications requiring surgical intervention have been disclosed.
Conclusion. This literature review highlights the effectiveness of the combined regimen of ramucirumab with paclitaxel in selective patients with metastatic gastric cancer. Further search for biomarkers and prognostic markers of the effectiveness of this medication should be continued. However, we should not forget about the side effects and possible serious complications that require surgical correction, this regimen of anticancer therapy.
Key words: gastric cancer, ramucirumab, chemotherapy, targeted therapy, antiangiogenic therapy.

Введение

Рамуцирумаб — это полное человеческое моноклональное антитело иммуноглобулина G1 с высокой способностью связываться с рецепторами сосудистого эндотелиального фактора роста 2 (VEGFR-2) во внеклеточном домене, блокируя активацию рецептора и блокируя множество лиганд VEGF. В данной работе мы отразим результаты основных публикаций лечения рамуцирумабом местастатического рака желудка. В Российской Федерации рак желудка находится на 5-м месте в структуре онкологических заболеваний. Он занимает второе место по частоте летальных исходов от злокачественных новообразований. Выявление новых прогностических факторов и биомаркеров эффективности терапии рамуцирумабом создает новые возможности лечения метастатического рака желудка. Поиск побочных действий проведенного лечения поможет предотвратить развитие тяжелых жизнеугрожающих осложнений.

Цель исследования — анализ последних публикаций об эффективности и безопасности проведения лекарственной терапии рамуцирумабом при метастатическом раке желудка. Произведен поиск статей в базе данных PubMed с ключевыми словами «рак желудка», «рамуцирумаб» в период с 2014 по 2020 гг.

21 апреля 2014 г. FDA (США) разрешила применение рамуцирумаба в лечении рака желудка и кардиоэзофагеального рака во второй линии после проведенной терапией фторпиримидинами или платиносодержащими химиопрепаратами. Проведены два основных слепых рандомизированных исследования RAINBOW и REGARD, доказывающие эффективность и безопасность режима рамуцирумаб с паклитакселом при метастатическом раке желудка. Однако клинические исследования по изучению препарата рамуцирумаб не останавливаются. Ежегодно появляются новые данные.

Оценка риска осложнений и плюсы от проведенного лечения являются очень важным компонентом в принятии решения между пациентом и врачом у отобранных больных со злокачественными заболеваниями. Есть необходимость в минимизации токсичности, связанной с терапией, и в то же время максимизации эффективности лечения. В начале нашей работы мы опишем результаты работ, которые исследовали побочные действия и осложнения терапии рамуцирумабом метастатического рака желудка.

Stephanie O. van der Woude с соавторами описали два клинических случая артериальной гипертензии после введения рамуцирумаба у пациентов с кардиоэзофагельаным раком. У обоих больных отмечено повышение артериального давления до 180 мм рт. ст. почти сразу после вливания рамуцирумаба. Артериальная гипертензия была резистентна к введению дексаметазона. Существуют несколько теорий появления данного побочного действия. Первая, уменьшение микроциркуляторного русла, ведущее к увеличению резистентности периферического кровообращения. Вторая, снижение функции почек из-за повышенной чувствительности к хлориду натрия. Третья, изменение оксида азота (NO) ведущее к увеличению резистентности сосудистой стенки. Уменьшение проникновения NO описано как первая ступень в инициации артериальной гипертензии из-за ингибирования VEGF пути. Взаимодействие VEGFR2 с VEGF-A приводит к активации NO синтетазы, что способствует продукции NO. Уменьшение биодоступности NO быстро увеличивает резистентность сосудистой стенки, ведущую к повышению артериального давления. Уменьшение экспрессии эндотелиальной и нейронной NO синтетазы в почках было найдено и ингибирование активности NO привело к повышению артериального давления из-за ингибирования VEGF пути. Однако инфузия VEGF ведет к быстрой вазодилатации, причиной которой является синтез NO. Авторы данной публикации пришли к выводу, что артериальная гипертензия может лечиться препаратами донорами NO, например, изосорбидом динитратом [1].

Giandomenico Roviello нашел взаимосвязь артериальной гипертензией, ассоциированной с рамуцирумабом, и ответом на лечение у пациентов с метастическим раком желудка. В 26,5% случаев лекарственной терапии рака желудка развилась артериальная гипертензия. В 2,9% первой степени, 5,9% второй степени, 17,6% третьей степени. Медиана безрецидивной выживаемости у больных с артериальной гипертензией составила 6,7 месяцев в сравнении с пациентами без данного осложнения данный показатель был

4.5 месяцев. Медиана общей выживаемости в группе с артериальной гипертензией находилась на уровне 11,6 месяцев, когда в контрольной группе 7,2 месяца. Наибольший ответ на лечение был у пациентов с артериальной гипертензией 3 степени, где медиана безрецидивной выживаемости составила 7,8 месяцев, медиана общей выживаемости была 11,9 месяцев. Частота контроля опухолевого процесса составила 100% у пациентов с артериальной гипертензией 3 степени, когда данный показатель был 76,9% в контрольной группе. Авторы данной публикации пришли к выводу, что рамуцирумаб ассоциированная артериальная гипертензия 3 степени является независимым предиктором эффективности лечения и увеличения выживаемости пациентов с метастатическим раком желудка в терапии комбинацией рамуцирумаб с паклитакселом [2].

Naoki Fukuda на основании проведенного исследования пришел к выводу, что артериальная гипертензия, возникшая во время первых двух циклов терапии комбинацией рамуцирумаб с паклитакселом ассоциируется с более продолжительными безрецидивной (6,7 против 3,8 месяцев) и общей (15 против 7,3 месяцев) выживаемостями. Частота объективных ответов была выше у больных с ранней артериальной гипертензией. В основной группе 63% по сравнению с контрольной группой 25%. N. Fukuda описал заключение, что ранняя артериальная гипертензия может быть предиктором лучшего результата терапией рамуцирумаба с паклитакселом при раке желудка [3].

Hiroki Ohara с соавторами описали клинический случай появления внутриопухолевой псевдоаневризмы печеночной артерии у больного с метастаитческим раком желудка. Пациенту со стадия IIIC была выполнена дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией в объеме D2. Больной получал препарат S-1 по 100 мг ежедневно после операции и дважды в день в течение 28 дней. Это лечение он продолжал один год. Через 1,5 года появился метастаз в 6 сегменте печени. Пациенту была прописана комбинация рамуцирумаба и паклитаксела в стандартных дозах. После 8 курсов были найдены новые метастазы в печени на КТ ОБП. Больному назначила ниволумаб в дозе 3 мг/кг дважды в неделю. Спустя 4 курса пациент обратился в приемное отделение с гипотонией и тахикардией. На КТ ОБП была найдена внутриопухолевая псевдоаневризма печеночной артерии 6 сегмента печени в диаметре 9 мм. Произведена эмболизация псевдоаневризмы печеночной артерии рентген-эндоваскулярно. Пациент успешно был выписан на 9 день. Авторы статьи полагают, что данное осложнение возникло в результате массивного некроза опухоли и стенки сегментарной печеночной артерии [4].

Esther Legaria Gaztambide описал первый случай разрыва селезенки после лечения рамуцирумабом у пациента с распространенным раком желудка. В первой линии лечения он получал химиопрепараты по схеме EOX. Позже перенес гастрэктомию и получил рамуцирумаб с паклитакселом в адьюватном режиме. Он также получил 6 инъекций филграстима в время второй линии в течение одного месяца. Пациент обратился в приемное отделение через два дня после 12 курсов лечения комбинацией рамуцирумаб с паклитаселом. На КТ ОБП найден разрыв селезенки и несостоятельность пищеводно-тонкокишечного анастомоза. Пациенту была выполнена спленэктомия, дренирование зоны несостоятельности анастомоза. Он также перенес два эпизода тромбоэмболии легочной артерии, позже выявлен перитонеальный канцероматоз. Больной получал симптоматическое лечение. Умер через несколько месяцев. Автор публикации не исключает, что введение филграстима могло быть причиной спонтанного разрыва селезенки [5].

Michael E. Christiansen с соавторами описали клинический случай острого нарушения мозгового кровообращения у пациента 82 лет с метастатическим раком желудка. На КТ ОБП были метастазы в большой сальник, забрюшинные и диафрагмальные лимфоузлы и асцит. Патогистологическое заключение: низкодифференцированная аденокарцинома с наличием клеток перстневидно-клеточного рака. Больной получил 2 курса рамуцирумаба в третьей линии в монорежиме, после карбоплатина и паклитасела в первой линии и капецитабина на второй ступени. На МРТ головного мозга с гадолинием были найдены множественные очаги в обеих гемисферах мозжечка, затылочных долях и в коре теменных долей, подтверждающие множественные ишемический инсульт головного мозга. Источник

тромботических масс исследователи не нашли. Две группы исследователей во главе с Faruque L. и Kindler H.L. описали 7 случаев острого нарушение мозгового кровообращения из 582 больных, получавших бевацузимаб с акситинибом при раке поджелудочной железы. В рандомизированном исследовании RAINBOW рамуцирумаб в комбинации с паклитакселом не увеличивал риск артериальных тромбоэмболических осложнений. Однако, в исследовании REGARD с рамуцирумабом в монорежиме описаны 4 случая артериальных тромбоэмболических осложнений из 236 больных. Michael E. Christiansen предположил, что тромб в мозговых артериях возник локально, потому что не был найден первичный источник. Автор связывает данный клинический случай с протромботическим побочным действием рамуцирумаба. В то же время данный пациент имел гиперкоагуляционный статус из-за распространенности онкологического процесса, пожилого возраста и наличии гипертонической болезни в прошлом [6].

Hong-Beum Kim с соавторами опубликовали работу со случаем бронхобилиарной фистулы у больного с распространенным раком желудка. Пациенту в связи с механической желтухой было выполнено чрезкожная чреспеченочная холангифистулография с последующей установкой стента в желчные протоки. Пациент получил 6 курсов химиотерапии в режиме XELOX. Произошло прогрессирование рака желудка и увеличение уровня билирубина до 61 мкмоль/л. Чрескожное чреспеченочное стентирование желчных протоков было повторено. Во второй линии он получал рамуцирумаб с паклитакселом в стандартных дозировках. В первый день второго цикла у больного появился кашель с выраженной одышкой. Сатурация О2 равнялась 68,1%. Лейкоциты в ОАК были на уровне 33,31х10^9/л. После интубации трахеи начала поступать в большом количестве мокрота желто-зеленного цвета. На КТ ОБП инфильтрация легочной ткани нижней доли правого легкого на большом протяжении и свободный газ вокруг печени. С целью уменьшения поступления желчи в бронхиальное дерево было выполнено дренирование скопление жидкости в околопеченочном пространстве. Выполнена фистулограмма, которая подтверждала наличие бронхо-билиарного свища. Позже развилась пневмония с тяжелым течением, и был зарегистрирован смертельный исход. Бронхобилиарная фистула — это крайне редкое заболевание с неблагоприятным прогнозом, которое впервые было описано в 1850 году. Наиболее частыми причинами являются абсцессы печени, холестаз, травмы, злокачественные опухоли. Вероятно, после 1 курса лечения рамуцирумабом и паклитакселом произошла перфорация диафрагмы со скоплением желчи в виде биломы в месте установки стента. Воспалительная реакция, вызванная излившейся желчью, могла привести к появлению бронхо-билиарной фистуле. Такой вывод описали авторы публикации. Однако данное осложнение возможно связано с хирургическим осложнением после смены стента желчных протоков [7].

Koichiro Mandai с соавторами опубликовали клинический случай успешного лечения перфорации желудка у пациента 67 лет. Через 7 дней во время второго курса лекарственной терапии у него появилась сильная боль в эпигастрии. На КТ ОБП найдена перфорация желудка в области малой кривизны. Пациенту был установлен назогастральный зонд, и он получил лечение ингибиторами водородной помпы. Зонд удалили на 15 день. На 27 день госпитализации увеличилась зона жидкостного скопления вне желудка. Произведено дренирование полости абсцесса под эндоскопическим ультразвуковым контролем в просвет желудка. Дренаж был удален на 34 сутки. Больной начал химиотерапевтическое лечение на 41 сутки в режиме S-1 с цисплатином [8].

Takahashi описал клинический случай перфорации желудка после лечения нинтеданибом и рамуцирумабом у больного с немелкоклеточным раком легкого. Пациент получил несколько линий химиотерапии и ниволумаб. После прогресии была предписана седьмая линия рамуцирумаб с паклитакселом. У больного наблюдался частичный ответ на проведенное лечение. У пациента развился пневмофиброз. Был назначен нинтедамиб. Выявлена пневмония верхней доли левого легкого. Нинтедаминой был отменен. Меропинем был не эффективен. Преднизолон был назначен на 4 день. По данным рентгенографии брюшной полости, КТ ОБП найден свободный газ в брюшной полости. На ФГДС перфоративное отверстие желудка было 7х9 мм. Проведено опера-

тивное лечение – ушивание перфорации задней стенки желудка. Лекарственная противоопухолевая терапия была отменена из-за пневмофиброза. Автор предположил, что перфорация желудка возникла вследствие регрессии нормальных сосудов желудочной стенки из-за избыточного ингибирования VEFG [9].

Shinya Urakawa с соавторами описали клинический случай перфорации тонкой кишки после лечения рамуцирумаба при раке желудка. У пациента 67 лет найден метастаз рака желудка в левый надпочечник по данным ПЭТ/КТ тела. Получил неоадъюватную химиотерапию в режиме доцетаксел, цисплатин и S-1 с регрессией опухоли в желудке и отсутствии опухоли в левом надпочечнике. После лапароскопической гастрэктомии он получал S-1, цисплатин, трастузумаб. Были диагностированы метастазы в печень и кости скелета. Больной получил 2 курса рамуцирумаба по 8 мг/кг и паклитаксел 80 мг/м^2. Спустя 7 дней после последнего введения рамуцирумаба пациент обратился в приемное отделение с болями в животе. Во время экстренной операции была выявлена перфорация тонкой кишки по брыжеечному краю на 50 см дистальнее межкишечного анастомоза. Хирурги резецировали данный участок тонкой кишки. Макроскопически стенка кишки не была изменена, опухолевые очаги не были найдены. Однако микроскопически в области перфорации тонкой кишки была выявлена аденокарцинома с инфильтрацией от подслизистого до субсерозного слоев. Дистрофия и некрозы были найдены в опухолевой ткани. Sashegy A. с исследователями провели мета-анализ рандомизированных исследований риска перфорации желудочно-кишечного тракта после приема рамуцирумаба. Они показали, что риск перфорации желудочно-кишечного тракта после введения рамуцирумаба составляет 1,5% со смертностью 29,8%. Метастатическое поражение тонкой кишки довольно редкое осложнение рака желудка и равняется 9,1%. Shinya Urakawa предложил две гипотезы появления перфорации тонкой кишки после рамуцирумаба. Первая связана с некрозом опухоли, что приводит к истончению стенки кишки. Второй механизм может быть связан с тромбозом мезентериальных сосудов или их вазоконстрикцией, что может быть причиной ишемии тонкой кишки. Выявление метастазов рака желудка не всегда легко выполнимо, поэтому ранее выявление очагов на тонкой кишке может привести к превенции рамуцирумаб ассоциированных перфораций тонкой кишки [10].

Teruhiro Fujii с соавторами описали нефротический синдром, вызванный терапией рамуцирумабом, у 2 больных с раком желудка и 3 пациентов с колоректальным раком. Диагноз был подтвержден на основании биопсии поврежденных почек у 2 больных. Повреждения почек были обратимыми. Патогенез появления данного осложнения полностью не изучен. Однако исследователи предположили, что VEGF терапия ингибирует подоциты. Изменяется регуляция гломеруло-фильтрационного барьера. Sugimoto продемонстрировал, что анти VEGF препараты могут на прямую повреждать подоциты с дисрегуляцией нефронов. Протеинурия также может быть причиной повышенного почечно-гломерулярного давления за счет артериальной гипертензии, что может блокировать гломеруло-эпителиальную VEGF продукцию. Все эти факторы могут работать в тандеме в развитии нефротического синдрома [11].

D. Arnold с группой исследователей провели мета-анализ, в который были включены 6 рандомизированных, плаце-контролированных исследований: REGARD, RAINBOW, REVEL, RAISE, REACH и ROSE. Во все эти исследования входил рамуцирумаб. Ученые изучали частоту побочных действий и осложнений, ассоциированных с терапией. Ими было отмечено, что артериальные тромбоэмболические осложнения связаны только с классом антиангиогенных препаратов, когда взаимосвязь с венозными тромбоэмболическими явлениями не доказана. Arnold получил следующие данные. Артериальная гипертензия возникла в 21,3%, данное побочное действие 3 степени проявилось в 9%. Протеинурия была всего в 9,4%, 3 степени — в 1,1%. Носовые кровотечения наблюдались в 37,5%, массивные кровотечения из носа встречались в 2,7%. Кровотечения из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) были в 6,8% случаев, массивные геморрагии возникали в 1,6%. Перфорации органов желудочно-кишечного тракта были в 1,1%. Артериальные тромбоэмболические осложнения встречались в 1,4%. Венозные тромбоэмболические осложне-

ния были в 3,9%. Плохое заживление ран встречалось в 0,5%. Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии наблюдался в 0,04%. Они наблюдали высокий процент носовых кровотечений, перфораций органов ЖКТ, плохого заживления послеоперационных ран, артериальной гипертензии и протеинурии в группах больных, которых лечения различными комбинированными режимами с рамуцирумабом. Частота и тяжесть осложнений сопоставима с другими клиническими исследованиями антиангеогенных препаратов [12].

Nobuyuki Koyama с соавторами опубликовали статью с исследованием факторов рисков появления пневмонитов после лечения в режиме рамцирумаб с паклитакселом. Частота пневмонитов была на 13,6%, что выше, чем в исследовании RAINBOW. Большинство пациентов были старше 70 лет. Было найдено, что наличие интерстициальных заболеваний легких может быть фактором риска развития пневмонита во время лечения рамуцирумабом с паклитакселом.

Naoya Hashimoto с соавторами предложил уменьшить период введения рамуцирумаба при распространённом раке желудка. Продолжительность первого вливания следует быть 60 минут. Однако, второе введение рекомендовал автор выполнять в течение 20 минут. Исследователь пришел к данной идее на основании следующих работ. Salar и Sehn со своими группами исследователей сообщили о быстром и безопасном введении ритуксимаба, также бевацизумаб, трастузумаб и панитумумаб вливали в короткие периоды. Naoya Hashimoto описали появление побочных действий в 32,5%. В 2,5% возникло желудочно-кишечное кровотечение. В 5% случаев была протеинурия 3 степени. Артериальная гипертензия, носовые кровотечения, протеинурия, тромбоэмболические осложнения были 1 и 2 степени [13].

Далее мы приведем результаты исследования успешного лечения местастического рака желудка с помощью рамуцирумаба.

S. Chakrabarti с соавторами описали два случая успешного лечения метастатического кардиоэзофагеального рака. Оба пациента проходили лечение в рамках клинического исследования KEYNOTE-059 во второй фазе. Больные получали пембролизумаб в третьей линии лекарственной терапии. Однако произошло прогрессирование кардиоэзофагеального рака на фоне проводимого лечения. Исследователи опирались на публикации, в которых описаны успешные случаи лечения немелкоклеточного рака легкого химиотерапевтическими препаратами после пембролилизумаба. В данных работах описано появление высокой чувствительности химиотерапии после иммунотерапии. Эти два пациента были пролечены в режиме рамуцирумаб с паклитакселом. Отмечено регрессирование рака желудка в одном случае и полный ответ в другом наблюдении. Данная гипотеза подтверждается в эксперименте на мышах с меланомой, которых лечили с блокадой PD-1 пути. Спустя 3 дня лабораторные животные получили паклитаксел или карбоплатин. Исследователи отметили выраженную супрессию опухолевого роста, также большую выживаемость мышей в данной группе. S. Chakrabarti отметил необходимость дальнейшего исследования механизма повышения чувствительности химиопрепаратов к опухолям после прогрессии во время лечения ингибиторами контрольных точек [14].

Maria Angeles Gil-Delgado с коллегами описали клинический случай успешного лечения кардиоэзофагеального рака с метастазами в печень в рамках двойного слепого рандомизированного исследования RAINBOW. Больной в первой линии получал химиотерапевтическое лечение в режиме FOLFOX. После прогрессии он был включен в вышеописанное клиническое исследование. Пациенту вводили рамуцирумаб 8 мг/кг и паклитаксел 80 мг/м^2. Отмечен частичный ответ после 2 курсов на 47%, далее после 8 курсов частичный ответ достиг значения 80%. У больного нарастали явления полинейропатии. На ЭКГ выявлена тяжелая аксональная сенсорно-моторная полинейропатия. Лекарственная терапия паклитакселом была прекращена. Однако лечение рамуцирумабом продолжено. Через 4 месяца на КТ ОБП был подтвержден частичный ответ 85%. Через 8 месяцев был достигнут полный ответ опухоли на лечение рамуцирумабом, подтвержденный ПЭТ/КТ тела. Однако через 4 месяца на КТ ОБП был найдено гиперваскулярное образование в печени 14 мм в диаметре, которое было расценено в качестве фокальной нодулярной гиперплазии печени. Спустя 2 месяца вышеописан-

ное образование печени увеличилось до 31 мм и появились 4 новых аналогичных образования. На ПЭТ/КТ тела с 18F флюородексиглюкозой не был найден повышенный метаболизм в образования печени. Биохимический анализ крови и онкомаркеры были в норме. Исследователи пришли к заключению, что данные образования являлись доброкачественными. В декабре 2016 г. лекарственная терапия рамуцирумабом была прекращена. В мае 2016 г. на КТ ОБП сохранялись образования печени прежних размеров без гиперметаболизма на ПЭТ/КТ тела. Период наблюдения с ноября 2011 г. по август 2017 г. у пациента развился пелиозис, необычное состояние сосудистой стенки с неизвестным патогенезом. Он ассоциируется с некоторыми злокачественными опухолями, включая гепатоцеллюлярную карциному, и препаратами, такими как метотрексат, азатиоприн, бевацизумаб [15].

Samuel J. Klempner с соавторами опубликовали результаты исследования применения комбинации рамуцирумаба с химиотерапевтическими препаратами в режиме FOLFIRI у больных с распространенным кардиоэзофагеальным раком. В свою работу они включили пациентов, у которых возникла прогрессия после первой линии химиотерапии. В связи с тем, что паклитаксел и препараты платины вызывают полинейропатию исследователи предложили заменить паклитаксел на комбинацию FOLFIRI во второй линии. 6 месячная и годовая выживаемости составили 90% и 41% соответственно. Частный ответ на лечение составил 23%. Медиана безрецидивной выживаемости была 6 месяцев. Медиана общей выживаемости находилась на уровне 13,4 месяцев. Данный режим лечения кардиоэзофагеального рака безопасен и не вызывает выраженную полинейропатию. К такому выводы пришли авторы данной публикации [16].

В третьей фазе исследования REGARD у больных с раком желудка безрецидивная выживаемость равнялась 2,1 месяца против 1,3 месяца в контрольной группе. Общая выживаемость составила 5,2 месяца, когда данный показатель в контрольной группе был 3,8 месяцев. В исследовании RAINBOW безрецидивная выживаемость составляла 4,4 месяца, в контрольной группе она сохранялась на уровне 2,9 месяцев. Общая выживаемость была 9,6 месяцев, в контрольной группе 7,4 месяца. В другом исследовании 2 фазы производилось лечение в режиме FOLFOX с и без рамуцирумаба при раке пищевода и аденокарциноме желудка. Безрецидивная и общая выживаемости были сопоставимы в обеих группах. Однако, частота контроля опухолевого процесса была выше в группе больных, которых лечили с рамуцирумабом [17].

Yasuhiro Doi с коллегами описали случай успешного лечения альфа-фетопротеин продуцирующего рака желудка. Данный тип рака желудка встречается в 1,1-8,8%. При этом типе рака желудка часто бывают метастазы в печень и забрюшинные лимфоузлы и неблагоприятный прогноз. 5-летняя выживаемость — 42%. Медиана выживаемости составляет 29 месяцев. Пациенту была проведение дистальная субтотальная резекция желудка с лимфодиссекцией 2+α. Пациент прожил 30 месяцев после операции и трансартериальной эмболизации печеночной артерии, и химиоинфузии в печеночную артерию, и системного введения рамуцирумаба с паклитакселом. Альфа-фетопротеин продуцирующий рак желудка обладает очень богатым ангиогенезом по сравнению с другими типа рака желудка. Благодаря тому, что рамуцирумаб ингибирует VEGF –A, VEGF-C, VEGF-D путем блокирования VEGF-R2, данный препарат может быть эффективным в лечении альфа-фетопротеин продуцирущего рака желудка. В данном клиническом случае частичный ответ возник после 8 курсов лечения рамуцирумабом [18].

Yasuhiro Arakawa с соавторами также описали клинический случай успешного лечения пациента с альфа-фетопротеин продуцирующим раком желудка, который с прогрессировал в параоартальные лимфоузлы после дистальной субтатольной резекции желудка с лимфодиссекцией D2. Был достигнут частичный ответ и снижение АФП с 12500 нг/мл до 225 нг/мл в течение 16 месяцев [19].

Matsubara с соавторами опубликовали случай успешного лечения нейроэндокринной опухоли желудка комбинацией рамуцирумаба и паклитаксела в третьей линии лечения. Они подтвердили высокую экспрессию VEGFR2 на основе иммуногистохимического анализа би-

опсионного материала из желудка. Обычно нейроэндокринная опухоль желудка гиперваскулизированное новообразование, поэтому от антиангиогенной терапии можно ожидать положительный эффект. Экспрессия тканей VEGFR2 может быть биомаркером эффективности рамуцирумаба не только для нейроэндокринной опухоли желудка, но и рака желудка, колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого. Kim с соавторами отметили примерно равную безрецидивную выживаемость при нейроэндокринной опухоли желудка и раке желудка [20].

Hiroshi Matsumoto с авторами опубликовали результаты исследования безопасности и эффективности рамуцирумаба с паклитакселом у больных с распространенным и метастатическим раком желудка, осложненным асцитом. Они получили следующие результаты. Частичный ответ получен в 31,8%. Асцит исчез в 8%, уменьшился асцит в 28%. Медиана безрецидивной выживаемости составила 4 месяца. Она была короче у больных с массивным асцитом на уровне 1,9 месяцев, и 3,2 месяца с небольшим асцитом. Общая выживаемость была на уровне 9,6%. Она составила 3,9 месяцев у пациентов с массивным асцитом и 9,6 месяцев у больных с малым и средним количеством асцитической жидкости. 56% пациентов получили лечение рамуцирумабом с паклитакселом после прекращенного лечения иринотекан-содержащими режимами. 29% пациентов с большим содержанием асцитической жидкости также продолжили лекарственную противоопухолевую терапию рамуцирумабом с паклитакселом после ранее приостановленного лечения [21].

Takaki Yoshikawa с исследователями опубликовали результаты двойного слепого рандоминизированного клинического исследования 2 фазы RAINSTORM. Применяли рамуцирумаба и S-1, и оксалиплатина при распространенном раке желудка. Режим S-1 80-120 мг/м^2 дважды в день в течение 14 дней, оксалиплатин 100 мг/м^2 в первый день, рамуцирумаб 8 мг/кг в 1 и 8 дни. Интервал между курсами составил 21 день. Контрольная группа пациентов получала оксалиплатин и S-1 в аналогичных дозах и интервалах плюс плацебо. Были получены следующие результаты. Медиана безрецидивой выживаемости примерно равнялась ей в группе контроля, 6,34 против 6,74 месяцев соответственно. Медиана общей выживаемости в группе с рамуцирумабом составила 14,65 месяцев и данный показатель в группе сравнения был 14,26 месяцев. Частота ответов на проведенное лечение в основной группе равнялась 58%, в контрольной группе данный показатель составил 50%. Частота контроля опухолевого процесса в основной группе равнялась 91%, когда в контрольной группе она была 87%. Предложенный режим лекарственной противоопухолевой терапии не оказался эффективным, поэтому авторы исследования не рекомендуют его к применению [22].

Josep Tabernero опубликовал результаты двух клинических исследований третьей фазы RAINBOW и REGARD применения рамуцирумаба во второй линии лечения распространенного рака желудка. В исследовании RAINBOW пациенты были разделены по квантилям распределения в зависимости вот минимальной концентрации рамуцирумаба в плазме. Quartiles: Q1=<25%; Q2=25%–<50%; Q3=50%–<75%; Q4=≥75%. Медиана общей выживаемости составила 6,6 месяцев (Q1), 9,6 месяцев (Q2), 11,1 месяцев (Q3), 12,6 месяцев (Q4) и 7,4 месяцев (плацебо). Медиана безрецидивной выживаемости была 2,1месяцев (Q1), 4,3 месяцев (Q2), 5,2 месяцев (Q3), 5,7 месяцев (Q4) и 2,9 месяцев (плацебо). В исследовании REGARD больные были разделены в зависимости от минимальной концентрации (Cmin) рамуцирумаба менее 65.35 mg/mL и выше 65.35 mg/mL. Медиана общей выживаемости была 6,2 месяцев (плацебо), 6,6 месяцев (Cmin<65.35 mg/mL), 10,7 месяцев (Cmin>65.35 mg/mL). Медиана безрецидивной выживаемости составила 2,8 месяцев (плацебо), 2,8 месяцев (Cmin<65.35 mg/mL), 5,2 месяцев (Cmin>65.35 mg/mL) [23].

В настоящее время есть проблема селекции пациентов на лечение комбинированным режимом рамуцирумаб с паклитакселом с целью максимального продления безрецидивной и общей выживаемости. Отбор больных для данной терапии невозможен без биомаркеров и предикторов благоприятного прогноза.

Charles S. Fuchs с группой исследователей провели анализ биомаркеров эффективности терапии рака желудка рамуцирумабом. Они пришли к выводу, что высокая эндотелиальная

экспрессия VEGFR2 ассоциируется с незначительным прогностическим укорочением безрецидивной выживаемости. Не найдены различия в лечении рака желудка с гиперэкспрессией HER2. Они сравнивали биомаркеры VEGF-C, VEGF-D, VEGFR1 и VEGFR3. Статические различия ассоцированные с эффективностью рамуцирумаба при раке желудка не найдены [24].

M. Sorokin с группой исследователей пришли к выводу, что у пациентов, которые ответили на противоопухолевое лечение рамуцирумабом, были найдены гены CHRM3, LRFN1, TEX15. Они предложили проводить определение данных генов с целью предикции прогноза лечения и персонализированному назначению рамуцирумаба [25].

E. Van Cutsem опубликовал результаты анализа биомаркеров в лечении рамуцирумабом пациентов с распространенным раком желудка в рамках исследование третьей фазы RAINBOW. Уровень vascular endothelial growth factor VEGF-D и placental growth factor (PlGF) в плазме крови увеличивался во время лечения и снижался после прекращения терапии рамуцирумабом с паклитакселом. Ангиопоэтин-2 проявил обратную пропорциональную зависимость во время и после лечения [26].

Заключение

Роль рамуцирумаба во второй линии терапии для метастатического рака желудка в настоящее время оценена в исследованиях REGARD, RAINBOW. Все вышеприведенные работы подчеркивают необходимость индивидуального подбора пациентов для лечения данным препаратом, в том числе с применением биомаркеров, предикторов положительного прогноза, целью пролонгирования общей и безрецидивной выживаемости и уменьшения количество жизнеугрожающих осложнений и побочных действий.

Литература

1. van der Woude S.O., van Laarhoven H.W.M. Acute hypertension during ramucirumab infusion in two patients with advanced oesophagogastric cancer // BMJ Case Rep. — 2016. doi:10.1136/bcr-2016-215801
2. Roviello G., Corona S.P., Multari A.G., Paganini G. Association between ramucirumab-related hypertension and response to treatment in patients with metastatic gastric cancer // Oncotarget. — 2018. — Vol. 9, №32. — P. 22332-22339.
3. Fukuda N., Takahari D., Wakatsuki T., Osumi H. Early hypertension is associated with better clinical outcomes in gastric cancer patients treated with ramucirumab plus paclitaxel // Oncotarget. — 2018. — Vol. 9, №20. — P. 15219-15227.
4. Ohara H., Ishibashi Y., Yoshimura S. et al. Intratumoral pseudoaneurysm within a liver metastasis of gastric cancer: a case report // Surg Case Rep. — 2020. — Vol. 6, №39.
5. Gaztambide E. L., Campillo A. L. Splenic rupture in a patient with advanced gastric cancer receiving ramucirumab // Farm Hosp. — 2016. — Vol. 40, №4. — P. 330-332.
6. Christiansena M. E., Ingall T., Lew E.C. et al. A Case Report of Ischemic Stroke in a Patient with Metastatic Gastric Cancer Secondary to Treatment with the Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Inhibitor Ramucirumab // Case Rep Oncol. — 2016. — №9. — P. 317-320.
7. Kim H.B., Na Y.S., Lee H. J., Park S.G. Bronchobiliary fistula after ramucirumab treatment for advanced gastric cancer: A case report // World J. Clin Cases. — 2019. — Vol. 7, №19. — P. 3039-3046.
8. Mandai K., Shirakawa A., Uno K., Yasuda K. Endoscopic Ultrasound-Guided Drainage of Intra-Abdominal Abscess after Gastric Perforation in a Patient Receiving Ramucirumab and Paclitaxel for Advanced Gastric Cancer // Case Rep Oncol. — 2017. — №10. — P. 15-20.
9. Takahashi S., Murata S., Yoshino Y. et al. Gastric perforation related to concurrent use of nintedanib and ramucirumab // Respirology Case Reports. — 2019. — Vol. 7. — e00383.
10. Urakawa S., Sakai D., Miyazaki Y. et al. A case of ramucirumab-related gastrointestinal perforation in gastric cancer with small bowel metastasis // Surgical Case Reports. — 2017. — Vol. 3, №127.
11. Fujii T., Kawasoe K., Tonooka A. et al. Nephrotic syndrome associated with ramucirumab therapy // Medicine. — 2019. — Vol. 98, №27.
12. Arnold D., Fuchs C.S., Tabernero J. et al. Meta-analysis of individual patient safety data from six randomized, placebo-controlled trials // Annals of Oncology. — 2017. — №28. — P. 2932-2942.
13. Hashimoto N., Mitani S., Taniguchi H. et al. A Prospective Trial Evaluating the Safety of a Shortened Infusionof Ramucirumab in Patients with

Gastrointestinal Cancer // The Oncologist. — 2019. — Vol. 24, №159. — e66.
14. Chakrabarti S., Dong H., Paripat H.R. et al. First Report of Dramatic Tumor Responses with Ramucirumab and Paclitaxel After Progression on Pembrolizumab in Two Cases of Metastatic Gastroesophageal Adenocarcinoma // The Oncologist. — 2018. — №23. — P. 840-843.
15. Gil-Delgadoa M.A., Lucidarmeb O., Ba. Bachet J. et al. Long-Term Survival in Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Ramucirumab // Case Rep Gastroenterol. — 2018. — №12. — P. 532-539.
16. Klempner S.J., Maron S.B., Chase L. et al. Initial Report of Second-Line FOLFIRI in Combination with Ramucirumab in Advanced Gastroesophageal Adenocarcinomas: A Multi-Institutional Retrospective Analysis // The Oncologist. — 2019. — №24. — P. 475-482.
17. Tiwari P. Ramucirumab: Boon or bane // Journal of the Egyptian National Cancer Institute. — 2016. — №28. — P. 133-140.
18. Doi Y., Takii Y., Mitsug K. et al. The Effectiveness of Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy with 5-Fluorouracil/Cisplatin and Systemic Chemotherapy with Ramucirumab in Alpha-Fetoprotein-Producing Gastric Cancer with Multiple Liver Metastases // Case Reports in Oncological Medicine. — 2018. — Article ID 5402313. — 6 p.
19. Arakawa Y., Tamura M., Aiba K. et al. Signifcant response to ramucirumab monotherapy in chemotherapy resistant recurrent alpha fetoprotein producing gastric cancer: A case report // Oncology letters. — 2017. — №14. — P. 3039-3042.
20. Matsubara Y., Ando T., Hosokawa A. et al. Neuroendocrine Carcinoma of the Stomach: A Response to Combination Chemotherapy Consisting of Ramucirumab Plus Paclitaxel // Intern Med. — 2018. — №57. — P. 671-675.
21. Matsumoto H., Kawazoe A., Shimada K. et al. A retrospective study of the safety and efficacy of paclitaxel plus ramucirumab in patients with advanced or recurrent gastric cancer with ascites // BMC Cancer. — 2018. — Vol. 18, №120.
22. Yoshikawa T., Muro K., Shitara K. et al. Effect of First-line S-1 Plus Oxaliplatin With or Without Ramucirumab Followed by Paclitaxel Plus Ramucirumab on Advanced Gastric Cancer in East Asia The Phase 2 RAINSTORM Randomized Clinical Trial // JAMA Network Open. — 2019. — Vol. 2, №8. — e198243.
23. Tabernero J., Ohtsu A., Muro K. et al. Exposure-Response Analyses of Ramucirumab from Two Randomized, Phase III Trials of Second-line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer // Mol Cancer Ther. — 2017. — Vol. 16, №10.
24. Fuchs C.S., Tabernero J., Tomasek J. et al. Biomarker analyses in REGARD gastric/GEJ carcinoma patients treated with VEGFR2 targeted antibody ramucirumab // British Journal of Cancer. — 2016. — №115. — P. 974-982.
25. Sorokin M., Poddubskaya E., Baranova M. et al. RNA sequencing profiles and diagnostic signatures linked with response to ramucirumab in gastric cancer // Cold Spring Harb Mol Case Stud. — 2020, February 14.
26. Cutsem E.V., Muro K., Cunningham D. et al. Biomarker analyses of second-line ramucirumab in patients with advanced gastric cancer from RAINBOW, aglobal, randomized, double-blind, phase 3 study // European Journal of Cancer. — 2020. — №127. — P. 150-157.

© А.А. Морошек, М.В. Бурмистров, 2020
УДК 616.329-006.66-084

АДЕНОКАРЦИНОМА ПИЩЕВОДА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ К НАЧАЛУ XXI ВЕКА: ПРОФИЛАКТИКА И ПРОГНОЗ

А.А. Морошек[1], М.В. Бурмистров[2,3]

[1]Приволжский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Казань
[2]ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» МЗ РТ, г. Казань
[3]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань

ESOPHAGEAL ADENOCARCINOMA. LITERATURE REVIEW. STATE OF THE PROBLEM TO THE BEGINNING OF THE XXI CENTURY: PREVENTION AND PROGNOSIS

A.A. Moroshek[1], M.V. Burmistrov[2,3]

[1]Volga branch of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan
[2]Republican Clinical Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan
[3]Kazan (Volga Region) Federal University, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan

Морошек Антон Александрович — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Приволжского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
420029, г. Казань, Сибирский тракт, д. 29, тел. +7-960-055-94-49, e-mail: anton.moroshek@mail.ru
Moroshek Anton A. — Ph.D. (medicine), Senior Researcher of the Volga branch of the National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Blokhin of the Ministry of Health of the Russian Federation
29 Sibirskiy Trakt, Kazan, Russian Federation, 420029, tel. +7-960-055-94-49, e-mail: anton.moroshek@mail.ru

Реферат. В статье представлен подробный обзор литературы 1950-2010 гг., содержащей сведения о подходах к профилактике развития аденокарциномы пищевода, сформировавшихся к началу 21-го века, а также о прогнозе данного заболевания.
Ключевые слова: аденокарцинома пищевода, опухоли пищеводно-желудочного перехода, профилактика аденокарциномы пищевода, диагностика и лечение пищевода Барретта, прогноз аденокарциномы пищевода.

Abstract. The article presents a detailed review of the literature from 1950-2010, containing information on approaches to the prevention of the development of esophageal adenocarcinoma, which had formed by the beginning of the 21st century, as well as on the prognosis of this disease.
Key words: adenocarcinoma of the esophagus, tumors of the esophageal-gastric junction, prevention of adenocarcinoma of the esophagus, diagnosis and treatment of Barrett esophagus, prognosis of adenocarcinoma of the esophagus.

Профилактика аденокарциномы пищевода (АП). Пищевод Барретта (ПБ) — единственный достоверно подтвержденный фактор риска развития АП, соответственно, выявление и лечение ПБ — единствееный способ профилактики АП. К сожалению, нет симптомов ПБ, которые позволяли бы отличить его от обычной гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), а 25% пациентов даже с длинным сегментом ПБ вообще не предъявляют жалоб на симптомы, связанные с повреждением слизистой пищевода [1].

В ряде публикаций описываются исследования, в которых выяснилось, что средняя продолжительность оставшейся жизни пациентов с ПБ существенно не отличается от продолжительности оставшейся жизни в контрольной однородной по составу группе из общей популяции.

Эти исследования включали преимущественно пациентов пожилого и старческого возраста, хотя смертность у этих больных связана скорее с заболеваниями, характерными для своего возраста, например, ишемической болезнью сердца, чем с АП. Сторонники динамического наблюдения при ПБ утверждают, что результаты этих исследований неприменимы к более здоровым и молодым пациентам [2, 3].

Представление о том, что ГЭРБ способствует злокачественной трансформации при ПБ, и лечение этого заболевания может предотвращать развитие АП, имеет только косвенные доказательства. Например, в биопсийных образцах специализированного цилиндрического эпителия (СЦЭ), инкубируемых в качестве культуры ткани, наблюдалась гиперпролиферация и повышенная экспрессия циклооксигеназы-2 (медиатора пролиферации) под воздействием кислоты в течение часа [4, 5]. Также было показано, что и при кратковременном воздействии кислоты активируется биохимический каскад, связанный с митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК), повышающий пролиферацию и снижающий апоптоз в эпителии Барретта [6]. Эти наблюдения указывают на то, что кислотный рефлюкс у пациентов с ПБ может стимулировать пролиферацию и подавлять апоптоз, способствуя, таким образом, карциногенезу в СЦЭ. В одном исследовании были изучены биопсийные образцы от 39 пациентов с ПБ до начала лечения и после 6 месяцев терапии ингибиторами протоновой помпы (ИПП) в дозах, достаточных только для устранения симптомов ГЭРБ. Экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) (маркера пролиферации) снизилась, а экспрессия виллина (маркера дифференцировки) значительно повысилась в образцах от 24 пациентов, у которых в результате приема ИПП воздействие кислоты на пищевод нормализовалось, в отличие от 15 пациентов с персистенцией патологического кислотного рефлюкса на фоне терапии ИПП [7]. В другом исследовании не было обнаружено значительного изменения в пролиферативной активности в ПБ (которая оценивалась посредством маркировки in vitro 5-бром-2-дезоксиуридином) у 22 пациентов, получавших лечение ИПП в течение 2 лет, однако, у 23 пациентов принимавших блокаторы H2рг в течение такого же срока, пролиферативная активность значительно повысилась [8].

Многие исследования были посвящены генетическим изменениям, которые могли бы послужить маркерами, позволяющими предсказать и предупредить развитие АП. В основном, публикации на эту тему посвящены повреждению гена, кодирующего белок p53 (TP53), гипреэкспрессии гена циклина D1 и анэуплоидным (полиплоидным) геномам.

Функция белка p53 заключается в подавлении клеточной пролиферации и участии в регуляции клеточного цикла, репарации ДНК и апоптоза. Белок кодируется геном TP53, локализующимся в коротком плече 17 хромосомы (17p). В процессе прогрессирования ПБ до АП повреждения TP53 становятся все более выраженными. В одном из исследований повреждения TP53 имелись у 5% пациентов с кишечной метаплазией, у 15% — с ЛД, у 45% — с ТД и в 53% случаев при АП [9]. Эти данные указывали на то, что повреждение TP53 может быть маркером, помогающим оценить степень риска развития АП из ПБ. Однако, в проспективном исследовании, проведенном Bani-Hani и коллегами [10] с привлечением 307 пациентов с ПБ, повреждение TP53 оказалось статистически не значимым маркером повышенного риска развития АП (Соотношение шансов 2,99; p=0,197).

В некоторых случаях нарушение стабильности иРНК, структуры промотора и/или амплификация определенной области генома может вызывать гиперэкспрессию гена циклина D1. Однако, взаимосвязь между гиперэкспрессией этого гена и АП не до конца ясна. В упомянутом выше исследовании [10] Bani-Hani и коллеги также изучали связь между гиперэкспрессией гена циклина D1 развитием АП на фоне ПБ. Из 307 пациентов с ПБ АП за время наблюдения развилась у 12. Из этих пациентов у 8 (67%) отмечалось положительное иммуногистохимическое окрашивание биопсийных образцов на циклин D1 из зона метаплазии еще до развития АП. Соотношение шансов для этой группы составило 6,85 и было статистически значимым (p=0,0106). Для сравнения: у пациентов с ПБ, который не прогрессировал до АП, положительное окрашивание на циклин D1 было отмечено

только в 14 случаях из 49 (29%). Авторы отмечают возможность того, что у части пациентов из группы сравнения АП могла развиться после окончания наблюдения (что было задокуметировано в 1 случае).

При опухолевой прогрессии часто наблюдается изменение количества копий генов (анэуплоидия). Анэуплоидия отмечалась в 63% образцов ткани при тяжелой дисплазии (ТД) на фоне ПБ [9]. Reid и коллеги [11] обнаружили, что из 13 пациентов с ПБ с 2 геномными нарушениями (анэуплоидией и увеличенной долей клеток в фазе G2 клеточного цикла), у 9 развилась ТД или АП. Нарушения отсутствовали у пациентов без прогрессии до ТД или АП. Эти данные предполагают, что изменение количественного состава генома — важная часть процесса прогрессирования ПБ в АП. Ни одна из схем антирефлюксной терапии, ни медикаментозная, ни хирургическая, с этой точки зрения (обратимости геномных нарушений), оказалась не способна снижать риск развития АП на фоне ГЭРБ, в общем, и на фоне ПБ, в частности [9]. Однако, результаты ретроспективного метаанализа предполагают, что риск развития дисплазии, оцененный на основании наличия геномных изменений, при ПБ может быть снижен путем приема ИПП [12].

Учитывая риск, связанный с инвазивными методами лечения, некоторые авторы рекомендуют выжидательную тактику с интенсивным эндоскопическим наблюдением (эндоскопическое обследование каждые 3-6 месяцев) для пациентов с ТД при ПБ. При подобном подходе такие инвазивные процедуры, как эзофагэктомия, откладываются до момента обнаружения в биопсийных образцах АП [13, 14]. Хотя подобная практика была включена Американским гастроэнтерологическим колледжем в рекомендованные варианты ведения пациентов с дисплазией при ПБ [15], лишь в нескольких публикациях указывается на безопасность и эффективность интенсивного наблюдения, при условии комплаентности пациента программе наблюдения [16, 17]. Однако Weston и соавторы проводили интенсивное эндоскопическое наблюдение в группе из 15 пациентов в течение 36 месяцев, и у 4 (27%) за это время развилась АП, авторы пришли к заключению, что подобная тактика не должна применяться [18].

Несколько обзорных исследований показали, что эндоскопическое наблюдение может выявлять АП на ранних излечимых стадиях, и что бессимптомные опухоли, выявленные во время наблюдения, имеют более раннюю стадию, чем обнаруженные у пациентов, обследованных по поводу таких симптомов, как дисфагия и снижение массы тела [19-22]. Кроме того в нескольких когортных исследованиях и исследованиях по типу «случай-контроль» было показано статистически значимре преимущество в плане выживаемости среди пациентов, проходивших регулярное эндоскопическое наблюдение [21-26]. С другой стороны заключение о том, что динамическое наблюдение обладает большим количеством преимуществ, сделанное только на основании факта, что пациенты с бессимптомным раком живут дольше, чем пациенты с симптомами АП, не совсем корректно [27, 28]. В доступных источниках нет ни одного указания на исследования, в которых была бы достоверно доказана эффективность динамического наблюдения в выявлении диспластических изменений на легко излечимой стадии, а в ряде публикаций описывается выявление запущенной стадии АП у некоторых пациентов, несмотря на то, что они были включены в программу динамического наблюдения по поводу ПБ [19, 20]. Более того, травматичные инвазивные методы лечения дисплазии, такие как эзофагэктомия, в конечном счете, могут принести больше вреда, чем пользы. Тем не менее, в доступных источниках нет также и ссылки на хотя бы на одно исследование, в котором описывалось бы снижение продолжительности оставшейся жизни у пациентов, включенных в программу динамического наблюдения по поводу ПБ. С помощью компьютерного моделирования было показано, что скрининг и динамическое наблюдение по поводу ПБ могут производить положительный эффект, при условии, что верны определенные первоначальные предположения [13, 29, 30]. Однако эти модели дают не однозначный ответ, а, скорее, диапазон возможных исходов, изменяющихся в зависимости от первоначальных посылок, примененных при формулировке задачи. Одна группа исследователей применяла алгоритм, позволяющий оценить эффект от однократного скринингового эндоскопического обследования с целью вы-

явления ТД У 60-летних пациентов с симптомами ГЭРБ. При благоприятных первоначальных условиях (относительно высокая распространенность дисплазии в группе скрининга, низкая стоимость эндоскопии, хорошее качество жизни после эзофагэктомии), согласно этой модели, стоимость скрининга должна была составить около 25 тыс. долларов на каждый год увеличения продолжительности жизни у каждого пациента [31]. В другом исследовании использовалась модель Маркова для моделирования группы из 10000 пациентов среднего возраста с ПБ, при этом предполагалось, что пациентам с выявленной ТД будет выполнена эзофагэктомия. При заболеваемости АП в популяции, составляющей 0,4%, по результатам этого исследования предпочтительной стратегией является эндоскопическое динамическое наблюдении с частотой 1 раз в 5 лет, при этом каждый год увеличения продолжительности жизни (при условии удовлетворительного качества жизни) будет обходиться примерно в 100000 долларов на одного пациента [32]. Авторы более позднего фармакоэкономического исследования приходят к выводу, что скрининг на ПБ может быть затратно-эффективным, в то время как динамическое наблюдение при ПБ — нет [29]. К сожалению, ни одна из этих компьютерных моделей не может быть признана достаточно определенной и достоверной, ввиду использования большого количества неподтвержденных данных и спорных первоначальных предположений.

Spechler и соавторы [33] следующим образом формулируют основные противоречия и проблемы, связанные со скринингом и наблюдением при ПБ:

— эндоскопия — достаточно дорогой метод диагностики (в условиях запалной медицины);

— нет доказательств того, что эндоскопический скрининг пациентов с ГЭРБ влияет на продолжительность жизни, и в ближайшем будущем не стоит рассчитывать на появление такого доказательства в форме рандомизированного контролируемого исследования;

— в доступных наблюдениях и исследованиях, содержащих большое количество погрешностей и недостатков, однако, полагается, что скрининг и наблюдение дадут положительные результаты;

— существующие компьютерные модели, основанные на непроверенных данных и спорных предположениях, также предполагают, что скрининг и наблюдение могут быть полезны;

— хотя эндоскопический скрининг однозначно связан с определенным риском (осложнения, как самой эндоскопии, так и инвазивных процедур, используемых при лечении состояний обнаруженных при эндоскопии), ни в одном исследовании не показано уменьшение общей продолжительности жизни пациентов участвующих в программах скрининга и динамического наблюдения [33].

В этой неоднозначной ситуации, когда существуют лишь косвенные доказательства эффективности скрининга и наблюдения при ПБ [34], а целью является снижение смертности от АП, предпочтительным представляется скорее ошибиться при проведении ненужных эндоскопий, чем пропустить излечимую стадию АП.

Хотя нет ни одного универсального общепринятого практического руководства по проведению динамического наблюения при ПБ, некоторые профессиональные сообщества дали рекомендации на этот счет. В руководстве Американского гастроэнтерологического колледжа рекомендуется проводить динамическое эндоскопическое наблюдение у пациентов с ПБ без дисплазии с периодичностью 1 раз в 3 года и взятием не менее 2 биопсийных образцов при каждом наблюдении [15].

В условиях российской медицины, учитывая относительно низкую стоимость лечебных и диагностических процедур, появляется возможность повысить эффективность скрининга и наблюдения при ПБ, за счет уменьшения интервалов между обследованиями до 1 года. Пациенты с ПБ относятся к больным с предраковыми заболеваниями (I клиническая группа), а необходимость динамического наблюдения в данной группе признается всеми отечественными авторами [35-40].

Интересны результаты попыток проведения хемопрофилактики развития АП. Данные, полученные в ходе наблюдательных эпидемиологических исследований, указывают на то, что прием препаратов, ингибирующих циклооксигеназу (ЦОГ) (нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), аспирина) может быть

связан с 50%-ным (и даже более) снижением риска развития АП [41-43]. В специализированной кишечной метаплазии при ПБ наблюдается повышенная экспрессия ЦОГ-2 [44], а ингибирование ЦОГ-2 оказывает антипролиферативный и проапоптотический эффект на клетки Барретт-ассоциированной АП [45]. Более того, ингибиторы ЦОГ-2 продемонстрировали способность предотвращать развитие АП при моделировании ПБ на животных [46]. Тем не менее, необходимо проведение проспективных клинических исследований до того, как НПВС могут быть рекомендованы для химиопрофилактики у пациентов с ПБ. Аспирин, недорогой препарат, применяемый для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и предотвращающий малигнизацию, может оказаться подходящим и полезным препаратом, если будет доказано, что его способность предотвращать развитие АП превосходит риск развития осложнений со стороны ЖКТ.

Важнейшим аспектом профилактики АП является лечение дисплазии на фоне ПБ. Предложено 4 основных варианта ведения пациентов с доказанной ТД при ПБ:

— хирургическое лечение (резекция пищевода);

— эндоскопическая абляция;

— эндоскопическая резекция слизистой;

— интенсивное эндоскопическое наблюдение, при котором инвазивные методы лечения откладываются до обнаружения АП в биопсийном материале (см. выше).

Все эти варианты связаны с существенным риском и обладают спорными преимуществами.

Эзофагэктомия (широко распространенный, но не вполне корректный термин для обозначения резекции пищевода) — единственный метод лечения ТД, при котором безусловно удаляется весь измененный эпителий, но подобная радикальная терапия характеризуется наибольшей из всех методов смертностью в раннем и инвалидизацией в отдаленном послеоперационном периоде. Исследования по изучению эзофагэктомии по поводу ТД при ПБ, обычно, включали малое количество пациентов из одного медицинского центра и имели ограниченную ценность для оценки послеоперационной смертности и инвалидизации. Намного более обширный материал доступен в связи с эзофагэктомиями по поводу рака пищевода, но экстраполировать результаты хирургического лечения ослабленных пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) пищевода на здоровых, в остальном, пациентов с дисплазией некорректно. Тем не менее, опыт, приобретенный при лечении рака пищевода, и выявленные закономерности вполне могут быть применены и у пациентов с предраковыми заболеваниями. Так, для каждого отдельного медицинского учреждения существует обратная зависимость между уровнем смертности в результате эзофагэктомий и количеством выполняемых операций [47]. У 30-50% пациентов, перенесших эзофагэктомию, в течение срока госпитализации развиваются такие серьезные осложнения, как пневмония, инфаркт миокарда, тяжелые аритмии, раневая инфекция и несостоятельность анастомоза [48, 49]. В последнее время появились многообещающие сообщения о применении малоинвазивных методик эзофагэктомии, но их количество ограничено, и еще окончательно не ясно, являются ли эти методики более безопасными и предпочтительными по сравнению с открытой эзофагэктомией [50, 51]. На отдаленных сроках после эзофагэктомии часто наблюдаются такие нарушения, как дисфагия, снижение массы тела, гастроэзофагеальный рефлюкс, несостоятельность анастомоза с формированием свища и демпинг-синдром. Тем не менее, имеющиеся данные, касающиеся количественной оценки качества жизни, свидетельствуют о том, что влияние этих проблем на качество жизни может быть неожиданно низким. В одном из исследований оценивалось качество жизни пациентов, перенесших эзофагэктомию более года назад, эти больные оценили свое качество жизни в среднем на 0,97 по шкале от 0 (смерть) до 1 (идеальное здоровье) [32]. В другом — 53 пациента, которым была выполнена эзофагэктомия по поводу ТД при ПБ, заполняли медицинский вопросник по изучению исходов и состояния здоровья (MOS), в результате выяснилось, что существует лишь небольшое число важных различий между здоровыми контрольными субъектами и этими пациентами [52]. У пациентов, перенесших эзофагэктомию с эзофагогастроанастомозом,

часто отмечается появление специализированного кишечного эпителия в оставшейся части пищевода, что, предположительно, является результатом рефлюкс-эзофагита, наблюдающегося после данного вмешательства [53]. Возможно, у этих пациентов повышен риск развития в будущем АП, но в доступных источника удалось отыскать только одно сообщение о подобном случае [54].

В методах эндоскопической абляции с применением титанил-фосфат калиевого, аргонового или неодиемого с иттриево-алюминиевым кристаллом лазеров, мультиполярной электрокоагуляции, аргонплазменной коагуляции или фотодинамической терапии используется термическое или фотохимическое воздействие с целью разрушения метапластического и диспластического эпителия при ПБ [55-57]. После абляции пациентам назначается мощная антирефлюксная терапия с целью стимулирования репаративных процессов путем закрытия дефектов слизистой новым плоским эпителием. В то время, как относительные достоинства различных методик абляции являются спорными, выяснилось, что существует прямая связь между полнотой абляции метапластической слизистой и частотой осложнений. Существует важный момент в применении абляции для лечения дисплазии, который заключается в том, что в результате процедуры не будут уничтожены все диспластические клетки. После эндоскопической абляции, обычно, остаются видимые очаги метапластической слизистой [55, 56]. Частично удаленная метапластическая слизистая может регенерировать под вышележащими слоями плоского эпителия, который покрывает патологическую ткань, скрывая ее от эндоскописта. Имеются сообщения об АП, развившейся из метапластической ткани, лежащей под плоским эпителием, появившимся в результате реэпителизации после эндоскопической абляции [58]. Более того, в оставшемся после абляции метапластическом эпителии в результате повреждающего воздействия и воспаления могут развиться новые нарушения экспрессии маркеров пролиферации и p53, указывающие на то, что в результате неполной абляции при ПБ, риск развития АП может даже возрасти [59]. Имеющиеся недостатки в методике проведения исследований ограничивают практическую ценность заключений, которые можно сделать из сообщений по поводу применения различных методов абляции для лечения дисплазии при ПБ. Большинство исследований не были рандомизированными и контролируемыми, включали относительно малое число пациентов и имели короткую продолжительность наблюдения. Из всех методов абляции, фотодинамическая терапия (ФДТ) наиболее полно изучена. При фотодинамической терапии пациенты получают системную дозу вещества, типа порфирина, активируемого световым излучением определенной частоты, которое поглощается клетками эпителия пищевода. Затем слизистая пищевода облучается при помощи лазера низкой мощности, активирующего фотодинамический препарат, трансформирующий энергию облучения с образованием атомарного кислорода, вызывающего гибель клеток и повреждение сосудов питающего их микроциркуляторного русла. Эффективность ФДТ при ТД по некоторым данным достигает 78%, при ЛД — 93%. У большинства пациентов, подвергшихся ФДТ с порфимером натрия, в первую неделю после процедуры могут отмечаться загрудинная боль и дисфагия, небольшой плевральный выпот и, в некоторых случаях, транзиторная фибрилляция предсердий. У пациентов, не предохранявшихся от воздействия солнечного света, наблюдаются серьезные повреждения кожных покровов. У трети больных развивается стриктура пищевода [60]. Недавно были опубликованы результаты большого многоцентрового рандомизированного исследования по изучению результатов ФДТ порфимером натрия при ТД в ПБ в сочетании с омепразолом по сравнению с приемом омепразола без ФДТ. Наблюдение длилось от 2,5 до 4 лет с эндоскопическим обследованием каждые 3 месяца. Дисплазия не была выявлена в течение срока наблюдения у 77% пациентов после ФДТ и у 39% пациентов, получавших только омепразол. При этом АП развилась у 13% больных получивших ФДТ и у 28% получавших омепразол [61]. Аргоноплазменная коагуляция (АПК) представляет собой воздействие на ткани низкотемпературной аргоновой плазмой. Метод характеризуется небольшой глубиной повреждающего действия и, как следствие, меньшей вероятностью возникновения таких осложнений,

как стриктура и перфорация пищевода. С другой стороны повышается вероятность не удалить глубокие отделы желез метапластической слизистой [59]. Доступны публикации, касающиеся, как применения АПК только в сочетании с медикаментозной антирефлюксной терапией, так и АПК после антирефлюксной хирургической операции. В нескольких исследованиях были изучены результаты применения АПК при различных уровнях мощности (от 30 до 90 Вт) в сочетании с антирефлюксной терапией ИПП. Во всех публикациях отмечается высокая эффективность данного метода абляции с частотой рецидивирования ПБ от 3 до 20% при сроке наблюдения от 12 до 48 месяцев [62-65]. Даже при максимальной мощности метод зарекомендовал себя, как относительно безопасный. Из осложнений чаще всего наблюдался дискомфорт и боль за грудиной, кратковременная дисфагия, одинофагия и субфебрильная температура. В среднем, для полной эрадикации метаплазии требовалось 1,6 процедуры на одного пациента, причем, в 60% случаев было достаточно 1 процедуры [66]. Таким образом, АПК — безопасный и эффективный метод, но необходимы рандомизированные контролируемые исследования на больших группах пациентов, чтобы подтвердить уже имеющиеся данные и доказать способность метода снижать риск возникновения АП при ПБ. В другом подобном исследовании были получены сходные результаты, но при изучении по ходу наблюдения биопсийных препаратов из пищевода у 9% больных было выявлено наличие метапластического эпителия под вновь образованным плоским. Авторы приходят к заключению, что АПК, несмотря на высокую эффективность и безопасность, требует дальнейшего изучения в контролируемых исследованиях и не может быть рекомендована к широкому применению в клинике [67]. Также опубликованы результаты двух больших проспективных рандомизированных исследований по сравнению эффективности, стоимости и безопасности АПК и ФДТ в лечении ПБ. Согласно результатам одного исследования АП и ФДТ показали примерно одинаковую эффективность при эрадикации ПБ, но ФДТ оказалась более дорогим методом. При лечении дисплазии в ПБ немного более эффективной оказалась ФДТ, что также компенсировалось ее более высокой стоимостью. При этом авторы указывают на наличие скрытых под плоским эпителием очагов метаплазии, и приходят к выводу, что эндоскопическая аблация оправдана только в тех случаях, когда после процедуры будет осуществляться длительное динамическое наблюдение [68]. В другом исследовании АПК оказалась эффективной в 90% случаев, а ФДТ только в 50%, причем, скрытые очаги СЦЭ были обнаружены после АПК в 21%, а после ФДТ — в 24%. Делается уже знакомый вывод, что, хотя АПК и оказалась более эффективной по результатам данного исследования, до широкого применения этого метода в клинике необходимо доказать его способность снижать риск возникновения АП [69].

При эндоскопической резекции слизистой (ЭРС) большой сегмент слизистой пищевода резецируется посредством диатермической петли или эндоскопического ножа [70-72]. В отличие от эндоскопической абляции, ЭРС позволяет получить большой образец ткани, который может быть подвергнут гистологическому исследованию с целью определения характера, протяженности и глубины поражения, а также радикальности резекции посредством изучения краев образцов. Также ЭРС может использоваться для удаления внутрислизистых АП, при которых вероятность метастазирования в региональные лимфоузлы не превышает 5% [73, 74]. В недавних публикациях была поставлена под сомнение радикальность петлевой ЭРС при лечении ТД в ПБ. При гистологическом исследовании препаратов после ЭРС по поводу ТД в 82% случаев была выявлена дисплазия в краях образцов [75]. Альтернативой является циркулярная ЭРС, первые результаты использования которой при ПБ являются многообещающими, но требуют дальнейшего изучения и подтверждения [76, 77].

Прогноз аденокарциномы пищевода

Несмотря на разработку новых и усовершенствование существующих методов лечения прогноз при АП остается крайне неблагоприятным. АП характеризуется чрезвычайно высокой 5-летней смертностью от 80 до 90% [78]. Частично это связано с тем, что запущенность при АП составляет во всех странах более 50% [36, 79-81]. Daly и коллеги [82] провели мультицентровое исследование в США с привлечением 3466 па-

циентов с АП. В этом исследовании 1-годичная диагноз-специфическая общая выживаемость составила 43%. Медиана выживаемости больных АП составляет 2 года [83].

При этом АП не является заболеванием с безусловно плохим прогнозом, а основной фактор, определяющий прогноз – стадия процесса на момент диагностики. Например, 5-летняя выживаемость следующим образом зависит от стадирования Т (по классификации TNM):

— T in situ — более 85%;
— T1 — 46%;
— T2 — 30%;
— T3 — 22%;
— T4 — 7% [84, 85].

Более того, самым мощным независимым прогностическим фактором при АП оказалась возможность выполнить радикальную (как макроскопически, так и микроскопически) резекцию, которая во многом зависит от стадии заболевания. Поражение регионарных лимфоузлов также представляет собой значимый фактор прогноза. У пациентов с резектабельной АП, 5-летняя выживаемость при N0 составляет 40%, а при N1 уже всего 17% [84-86].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в разработке и внедрении новых методов диагностики и лечения, достигнутый к началу XXI века, прогноз у пациентов с АП оставался, в целом, неблагоприятным. В этой ситуации важнейшим и многообещающим направлением в борьбе с АП стал поиск путей эффективной профилактики этого заболевания путем своевременного выявления и лечения предраковой патологии пищевода, которое. Однако, многочисленные исследования в этой области породили множество вопросов, большинство из которых к началу 2000-х годов оставались без ответов.

Литература

1. Spechler Stuart Jon. Barrett's esophagus // GI/Liver Secrets / McNally P.R. — Philadelphia: Hanley & Belfus, Inc., 1996. — C. 50-58.
2. Cameron A.J., Ott B.J., Payne W.S. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus // The New England journal of medicine. — 1985. — Vol. 313. — P. 857-859.
3. Anderson L.A., Murray L.J., Murphy S.J. et al. Mortality in Barrett's oesophagus: results from a population based study // Gut. — 2003. — Vol. 52. — P. 1081-1084.
4. Fitzgerald R.C., Omary M.B., Triadafilopoulos G. Dynamic effects of acid on Barrett's esophagus. An ex vivo proliferation and differentiation model // J. Clin. Invest. — 1996. — Vol. 98. — P. 2120-2128.
5. Shirvani V.N., Ouatu-Lascar R., Kaur B.S., Omary M.B. et al. Cyclooxygenase 2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 118. — P. 487-496.
6. Souza R.F., Shewmake K., Terada L.S., Spechler S.J. Acid exposure activates the mitogen-activated protein kinase pathways in Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 299-307.
7. Ouatu-Lascar R., Fitzgerald R.C., Triadafilopoulos G. Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression // Gastroenterology. — 1999. — Vol. 117. — P. 327-335.
8. Peters F.T., Ganesh S., Kuipers E.J., Sluiter W.J. et al. Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole treatment: a randomised double blind study // Gut. — 1999. — Vol. 45. — P. 489-494.
9. Burdick J.S. Esophageal cancer prevention, cure, and palliation // Seminars in gastrointestinal disease. — 2000. — Vol. 11. — P. 124-133.
10. Bani-Hani K., Martin I.G., Hardie L.J. et al. Prospective study of cyclin D1 overexpression in Barrett's esophagus: association with increased risk of adenocarcinoma // Journal of the National Cancer Institute. — 2000. — Vol. 92. — P. 1316-1321.
11. Reid B.J., Blount P.L., Rubin C.E., Levine D.S. et al. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort // Gastroenterology. — 1992. — Vol. 102. — P. 1212-1219.
12. El-Serag Hashem B., Aguirre Thomas V., Davis Stephanie, Kuebeler Mark et al. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus // The American journal of gastroenterology. — 2004. — Vol. 99. — P. 1877-1883.
13. Schnell T.G., Sontag S.J., Chejfec G., Aranha G. et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 1607-1619.
14. Levine D.S., Haggitt R.C., Blount P.L., Rabinovitch P.S. et al. An endoscopic biopsy protocol can differentiate

high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 105. — P. 40-50.
15. Sampliner Richard E. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus // The American journal of gastroenterology. — 2002. — Vol. 97. — P. 1888-1895.
16. Reid B.J., Levine D.S., Longton G., Blount P.L. et al. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus: baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk patient subsets // The American journal of gastroenterology. — 2000. — Vol. 95. — P. 1669-1676.
17. Reid B.J., Blount P.L., Feng Z., Levine D.S. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia // The American journal of gastroenterology. — 2000. — Vol. 95. — P. 3089-3096.
18. Weston A.P., Sharma P., Topalovski M., Richards R. et al. Long-term follow-up of Barrett's high-grade dysplasia // The American journal of gastroenterology. — 2000. — Vol. 95. — P. 1888-1893.
19. Streitz J.M., Ellis F.H., Tilden R.L., Erickson R.V. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus: a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer // The American journal of gastroenterology. — 1998. — Vol. 93. — P. 911-915.
20. Peters J.H., Clark G.W., Ireland A.P., Chandrasoma P. et al. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 1994. — Vol. 108. — P. 813-821; discussion 821-812.
21. Corley Douglas A., Levin Theodore R., Habel Laurel A., Weiss Noel S. et al. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas: a population-based study // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 633-640.
22. Fountoulakis A., Zafirellis K.D., Dolan K., Dexter S.P.L. et al. Effect of surveillance of Barrett's oesophagus on the clinical outcome of oesophageal cancer // The British journal of surgery. — 2004. — Vol. 91. — P. 997-1003.
23. Streitz J.M., Andrews C.W., Ellis F.H. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help? // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 1993. — Vol. 105. — P. 383-387; discussion 387-388.
24. van Sandick J.W., van Lanschot J.J., Kuiken B.W., Tytgat G.N. et al. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma // Gut. — 1998. — Vol. 43. — P. 216-222.
25. Incarbone R., Bonavina L., Saino G., Bona D. et al. Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus // Surgical endoscopy. — 2002. — Vol. 16. — P. 263-266.
26. Ferguson Mark K., Amy Durkin. Long-term survival after esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma in endoscopically surveyed and nonsurveyed patients // Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. — 2002. — Vol. 6. — P. 29-35; discussion 36.
27. Shaheen Nicholas J., Crosby Melissa A., Bozymski Eugene M., Sandler Robert S. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 333-338.
28. Shaheen Nicholas, Ransohoff David F. Gastroesophageal reflux, barrett esophagus, and esophageal cancer: scientific review // JAMA: the journal of the American Medical Association. — 2002. — Vol. 287. — P. 1972-1981.
29. Inadomi John M., Sampliner Richard, Lagergren Jesper, Lieberman David et al. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups: a cost-utility analysis // Annals of internal medicine. — 2003. — Vol. 138. — P. 176-186.
30. Gerson Lauren B., Groeneveld Peter W., Triadafilopoulos George. Cost-effectiveness model of endoscopic screening and surveillance in patients with gastroesophageal reflux disease // Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. — 2004. — Vol. 2. — P. 868-879.
31. Soni A., Sampliner R.E., Sonnenberg A. Screening for high-grade dysplasia in gastroesophageal reflux disease: is it cost-effective? // The American journal of gastroenterology. — 2000. — Vol. 95. — P. 2086-2093.
32. Provenzale D., Schmitt C., Wong J.B. Barrett's esophagus: a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk // The American journal of gastroenterology. — 1999. — Vol. 94. — P. 2043-2053.
33. Spechler Stuart Jon. Should patients with GERD be screened once at least for Barrett's epithelium? A balancing view: To screen or not to screen: scoping out the issues // The American journal of gastroenterology. — 2004. — Vol. 99. — P. 2295-2296.

34. Sharma Prateek, Kenneth McQuaid, John Dent, M. Brian Fennerty et al. A critical review of the diagnosis and management of Barrett's esophagus: the AGA Chicago Workshop // Gastroenterology. — 2004. — Vol. 127. — P. 310-330.
35. Белоусов С.С. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и дуоденогастральный рефлюкс / С.С. Белоусов, С.В. Муратов, А.М. Ахмад. — Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2005. — 118 с.
36. Годжелло Э.А. Пищевод Баррета, аденокарцинома пищевода и задачи современной гастроэнтерологии / Э.А. Годжелло, Ю.И. Галлингер // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. — 2001. — №6. — С. 71-75.
37. Черноусов А.Ф. Радикальное хирургическое лечение пищевода Барретта / А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, А.Ю. Семенов // Хирургия. — 2001. — №1. — С. 41-45.
38. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Пищевод Барретта: эпидемиология, патогенез, течение и профилактика // Врач. — 2001. — №3. — С. 11-13.
39. Трухманов А.С. Новейшие данные о рефлюксной болезни пищевода // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1997. — №1. — С. 39-44.
40. Давыдов М.И. Современные возможности диагностики и лечения пищевода Барретта / М.И. Давыдов, Б.К. Поддубный, Ю.П. Кувшинов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. — 2003. — №1. — С. 61-66.
41. Corley Douglas A., Karla Kerlikowske, Rajiv Verma, Patricia Buffler. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 124. — P. 47-56.
42. Gammon M.D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use associated with reduced incidence of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia that overexpress cyclin D1: a population-based study // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2004. — Vol. 13. — P. 34-39.
43. Farrow D.C. Use of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of esophageal and gastric cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 1998. — Vol. 7. — P. 97-102.
44. Wilson K.T., Fu S., Ramanujam K.S., Meltzer S.J. Increased expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in Barrett's esophagus and associated adenocarcinomas // Cancer Res. — 1998. — Vol. 58. — P. 2929-2934.
45. Souza R.F., Shewmake K., Beer D.G., Cryer B. et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 suppresses growth and induces apoptosis in human esophageal adenocarcinoma cells // Cancer Res. — 2000. — Vol. 60. — P. 5767-5772.
46. Buttar N.S., Wang K.K., Leontovich O., Westcott J.Y. et al. Chemoprevention of esophageal adenocarcinoma by COX-2 inhibitors in an animal model of Barrett's esophagus // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 122. — P. 1101-1112.
47. Swisher S.G., Deford L., Merriman K.W., Walsh G.L. et al. Effect of operative volume on morbidity, mortality, and hospital use after esophagectomy for cancer // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2000. — Vol. 119. — P. 1126-1132.
48. Черноусов А.Ф. Хирургическое лечение рака пищевода и кардии / А.Ф. Черноусов, Д.В. Ручкин, Ф.А. Черноусов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1997. — №6. — С. 46-51.
49. Karl R.C., Schreiber R., Boulware D., Baker S. et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy // Annals of surgery. — 2000. — Vol. 231. — P. 635-643.
50. Nguyen N.T., Schauer P., Luketich J.D. Minimally invasive esophagectomy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia // Surgery. — 2000. — Vol. 127. — P. 284-290.
51. Luketich James D., Miguel Alvelo-Rivera, Percival O. Buenaventura, Neil A. Christie et al. Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients // Annals of surgery. — 2003. — Vol. 238. — P. 486-494; discussion 494-485.
52. Headrick James R., Francis C. Nichols, Daniel L. Miller, Mark S. Allen et al. High-grade esophageal dysplasia: long-term survival and quality of life after esophagectomy // The Annals of thoracic surgery. — 2002. — Vol. 73. — P. 1697-1702; discussion 1702-1693.
53. Franchimont D., Covas A., Brasseur C., Van Laethem J-L. et al. Newly developed Barrett's esophagus after subtotal esophagectomy // Endoscopy. — 2003. — Vol. 35. — P. 850-853.
54. Lord Reginald V.N., Kumari Wickramasinghe, Jan J. Johansson, Steven R. Demeester et al. Cardiac mucosa in the remnant esophagus after esophagectomy is an acquired epithelium with Barrett's-like features // Surgery. — 2004. — Vol. 136. — P. 633-640.
55. van den Boogert J., van Hillegersberg R., Siersema P.D., de Bruin R.W. et al. Endoscopic ablation therapy for

Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: a review // The American journal of gastroenterology. — 1999. — Vol. 94. — P. 1153-1160.
56. Sampliner Richard E. Endoscopic ablative therapy for Barrett's esophagus: current status // Gastrointestinal endoscopy. — 2004. — Vol. 59. — P. 66-69.
57. Konda Vani Ja, Kunal Dalal. Optimal management of Barrett's esophagus: pharmacologic, endoscopic, and surgical interventions // Therapeutics and clinical risk management. — 2011. — Vol. 7. — P. 447-458.
58. Van Laethem J.L., Peny M.O., Salmon I., Cremer M. et al. Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus // Gut. — 2000. — Vol. 46. — P. 574-577.
59. Sharma P., Morales T.G., Bhattacharyya A., Garewal H.S. et al. Squamous islands in Barrett's esophagus: what lies underneath? // The American journal of gastroenterology. — 1998. — Vol. 93. — P. 332-335.
60. Overholt B.F., Panjehpour M., Haydek J.M. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus: follow-up in 100 patients // Gastrointestinal endoscopy. — 1999. — Vol. 49. — P. 1-7.
61. Overholt Bergein F., Masoud Panjehpour, Daniel L. Halberg. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results // Gastrointestinal endoscopy. — 2003. — Vol. 58. — P. 183-188.
62. Pereira-Lima J.C., Ramires R.P., Zamin I., Cassal A.P. et al. Endoscopic dilation of benign esophageal strictures: report on 1043 procedures // The American journal of gastroenterology. — 1999. — Vol. 94. — P. 1497-1501.
63. Byrne J.P., Armstrong G.R., Attwood S.E. Restoration of the normal squamous lining in Barrett's esophagus by argon beam plasma coagulation // The American journal of gastroenterology. — 1998. — Vol. 93. — P. 1810-1815.
64. Wahab P.J., Mulder C.J., den Hartog G., Thies J.E. Argon plasma coagulation in flexible gastrointestinal endoscopy: pilot experiences // Endoscopy. — 1997. — Vol. 29. — P. 176-181.
65. Vargo John J. Clinical applications of the argon plasma coagulator // Gastrointestinal endoscopy. — 2004. — Vol. 59. — P. 81-88.
66. Corrado Pedrazzani, Catalano Filippo, Festini Mara, Zerman Germana et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus using high power setting argon plasma coagulation: a prospective study // World journal of gastroenterology: WJG. — 2005. — Vol. 11. — P. 1872-1875.
67. Ferraris R., Fracchia M., Foti M., Sidoli L. et al. Barrett's oesophagus: long-term follow-up after complete ablation with argon plasma coagulation and the factors that determine its recurrence // Alimentary pharmacology & therapeutics. — 2007. — Vol. 25. — P. 835-840.
68. Ragunath Krish, Neville Krasner, Sankara Raman V., Mustafa T. Haqqani et al. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness // Scandinavian journal of gastroenterology. — 2005. — Vol. 40. — P. 750-758.
69. Kelty C.J., Ackroyd R., Brown N.J., Brown S.B. et al. Comparison of high- vs low-dose 5-aminolevulinic acid for photodynamic therapy of Barrett's esophagus // Surgical endoscopy. — 2004. — Vol. 18. — P. 452-458.
70. Kendall Catherine, Nicholas Stone, Neil Shepherd, Karel Geboes et al. Raman spectroscopy, a potential tool for the objective identification and classification of neoplasia in Barrett's oesophagus // The Journal of pathology. — 2003. — Vol. 200. — P. 602-609.
71. Soetikno Roy M., Takuji Gotoda, Yukihiro Nakanishi, Nib Soehendra. Endoscopic mucosal resection // Gastrointestinal endoscopy. — 2003. — Vol. 57. — P. 567-579.
72. Pech Oliver, Andrea May, Liebwin Gossner, Thomas Rabenstein et al. Management of pre-malignant and malignant lesions by endoscopic resection // Best practice & research. Clinical gastroenterology. — 2004. — Vol. 18. — P. 61-76.
73. Rice T.W., Zuccaro G., Adelstein D.J., Rybicki L.A. et al. Esophageal carcinoma: depth of tumor invasion is predictive of regional lymph node status // The Annals of thoracic surgery. — 1998. — Vol. 65. — P. 787-792.
74. Feith Marcus, Hubert J. Stein, Rüdiger J., Siewer T. Pattern of lymphatic spread of Barrett's cancer // World journal of surgery. — 2003. — Vol. 27. — P. 1052-1057.
75. Lewis J., Lutzke L., Smyrk T., Wang K. The limitations of mucosal resection in Barrett's esophagus // Gastrointest Endosc. — 2004. — Vol. 59. — P. AB101.
76. Seewald Stefan, Groth Stefan, Brand Boris, Omar Salem et al. Circumferential EMR-Future Endoscopic Management of HGIN and IMC in Barrett's Esophagus? Preliminary Results of an Ongoing Study // Gastrointestinal Endoscopy. — 2004. — Vol. 59. — P. P101.

77. Lopes C.V., Hela M., Pesenti C., Bories E. et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma // Surgical endoscopy. — 2007. — Vol. 21. — P. 820-824.
78. Farrow D.C., Vaughan VOL.L. Determinants of survival following the diagnosis of esophageal adenocarcinoma (United States) // Cancer causes & control: CCC. — 1996. — Vol. 7. — P. 322-327.
79. Hagen J.A., DeMeester S.R., Peters J.H., Chandrasoma P. et al. Curative resection for esophageal adenocarcinoma: analysis of 100 en bloc esophagectomies // Ann Surg. — 2001. — Vol. 234. — P. 520-530.
80. Истомин Ю.В. Анализ непосредственных результатов лечения рака кардиального отдела желудка / Ю.В. Истомин, М.В. Салоутин // Вопросы диагностики и лечения рака пищевода и кардиального отдела желудка: материалы Всероссийской конференции. — М., 2001. — С. 29.
81. Янкин А.В. Рак пищевода: от статистики к диагностике // Практ. онкол. — Т. 4, №2. — С. 61-65.
82. Daly J.M., Fry W.A., Little A.G., Winchester D.P. et al. Esophageal cancer: results of an American College of Surgeons Patient Care Evaluation Study // Journal of the American College of Surgeons. — 2000. — Vol. 190. — P. 562-572; discussion 572-563.
83. Richter J.E., Falk G.W. Barrett's esophagus and adenocarcinoma. The need for a consensus conference // Journal of clinical gastroenterology. — 1996. — Vol. 23. — P. 88-90.
84. Rice VOL., Adelstein D. Precise clinical staging allows treatment modification of patients with esophageal carcinoma // Oncology. — 1997. — Vol. 11. — P. 58-62.
85. Yusoff Ian F., Anand V. Sahai. Staging esophageal adenocarcinoma // Seminars in gastrointestinal disease. — 2003. — Vol. 14. — P. 146-154.
86. Rice VOL.W. Clinical staging of esophageal carcinoma. CT, EUS, and PET // Chest Surg. Clin. North Am. — 2000. — Vol. 10. — P. 471-485.

© К.В. Меньшиков, А.В. Султанбаев, Ш.И. Мусин, А.А. Измайлов, И.А. Меньшикова, А.Ф. Насретдинов, И.Р. Шайхутдинов, 2020
УДК 616.36-006.699-08

ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

К.В. Меньшиков[1,2], А.В. Султанбаев[1], Ш.И. Мусин[1], А.А. Измайлов[1,2], И.А. Меньшикова[2], А.Ф. Насретдинов[1], И.Р. Шайхутдинов[2]

[1]ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа
[2]ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

TREATMENT OF METASTATIC HEPATOCELLULAR CANCER. MEDICAL CASE AND LITERATURE REVIEW

K.V. Menshikov[1,2], A.V. Sultanbaev[1], S.I. Musin[1], A.A. Izmaylov[1,2], I.A. Menshikova[2], A.F. Nasretdinov[1], I.R. Shaykhutdinov[2]

[1]Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa
[2]Bashkir State Medical University, Ufa

Меньшиков Константин Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ
450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779
Menshikov Konstantin V. — Ph.D. (medicine), Associate Professor of the Department of Oncology with courses on oncology and pathological anatomy of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncological Dispensary
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, Russian Federation, 450054, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru,
ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

Реферат
Цель — описание клинического случая лечения первично неоперабельного гепатоцеллюлярного рака двумя линиями терапии. Пациенту проводится терапия сорафенибом и регорафенибом последовательно.
Материал и методы. В статье приведен клинический случай лечения распространенного гепатоцеллюлярного рака. Пациент получает лечение в условиях ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» (г. Уфа). У пациента выявлен неоперабельный гепатоцеллюлярный рак, диагноз верифицирован морфологически. Пациент получил две линии терапии — сорафениб и регорафениб, оценка эффективности проводимой терапии проводится согласно критериям RECIST 1.1 методами ПЭТ КТ и КТ с болюсным контрастированием. После регистрации прогрессии заболевания на фоне терапии сорафенибом, произведена смена препарата на регорафениб. Оценка выраженности нежелательных явлений проводится согласно Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.
Результаты. Назначение таргетной терапии сорафенибом и регорафенибом последовательно при ГЦР не подлежащим локальным методам лечения привело к стабилизации, сохраняющейся на протяжении более 20 месяцев. С первых недель терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента. Восстановлена трудоспособность, активно занимается повседневной деятельностью. Терапия показала удовлетворительный профиль переносимости у пациента с коморбидной патологией. Нежелательные явления, связанные с терапией, были краткосрочными и не влияли на качество жизни пациента, не потребовали отмены либо редукции дозы препаратов. Пациент продолжает терапию регорафенибом.
Ключевые слова: гепатоцеллюлярный рак, ингибиторы тирозинкиназ, сорафениб, регорафениб.

Abstract
Goal of the analysis — description of a clinical case of treatment of primary nonresectable hepatocellular cancer with two lines of therapy. The patient is treated with sorafenib and regorafenib in sequence.
Material and methods. The article presents a clinical case of treatment of advanced hepatocellular cancer. The patient receives treatment in Republican Clinical Oncological Dispensary (Ufa). The patient was diagnosed with nonresectable hepatocellular carcinoma, the diagnosis was verified morphologically. The patient received two lines of therapy — sorafenib and regorafenib; the

effectiveness of the therapy is assessed according to RECIST 1.1 criteria using PET CT and CT with bolus contrast. After registering the progression of the disease during therapy with sorafenib, the drug was changed to regorafenib. The assessment of the severity of adverse events is carried out according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0.

Conclusion. The administration of target therapy with sorafenib and regorafenib consecutively for HCC not suitable for local regional therapy resulted in a stabilization that persisted for more than 20 months. From the first weeks of therapy, there was a favourable evolution in the patient's condition. The ability to work is restored, the patient actively engaged in daily activities. The therapy showed a satisfactory tolerance profile in a patient with comorbid pathology. Adverse events associated with therapy were short-term and did not affect the patient's quality of life, did not require withdrawal or dose reduction. The patient continues regorafenib therapy.

Key words: hepatocellular carcinoma, tyrosine kinase inhibitors, sorafenib, regorafenib.

Введение

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) или печеночноклеточный рак — самая частая первичная злокачественная опухоль печени. По данным различных авторов, более 85% опухолевой патологии печени приходится на ГЦР. ГЦР имеет крайне агрессивное течение, характеризуется, прежде всего, неблагоприятным прогнозом. Пятилетняя выживаемость больных с ГЦР по данным различных исследований не превышает 15% [1, 2].

В Российской Федерации в 2019 г. выявлено 5989 пациентов с ГЦР, из них активно, на профилактических осмотрах всего 7,2%. Летальность на первом году с момента установления диагноза составила 66,5%, выше только при злокачественных новообразования поджелудочной железы — 67,3%. Индекс накопления контингента больных со злокачественными опухолями печени — 1,4, что является наряду с опухолями поджелудочной железы самым низким среди всех локализаций. Даже при раке легкого данный показатель в два раза выше [3, 4]. В Республике Башкортостан за 2019 год и период январь-апрель 2020 года выявлено 147 пациентов с первичными злокачественными опухолями печени. Диагноз ГЦР был установлен у 92 пациентов (62,6%), среди них 68,47% — IV стадия опухолевого процесса, умерло 57 человек (61,95%) [5].

Вопросы терапии ГЦР являются достаточно актуальными. С учетом большей части пациентов, выявляемых на поздних стадиях, системная терапия — основной метод лечения этой категории больных. ГЦР малочувствителен к химиотерапии. Терапия такими препаратами, как доксорубицин, цисплатин, этопозид не приводит к улучшению результатов лечения, а обе-

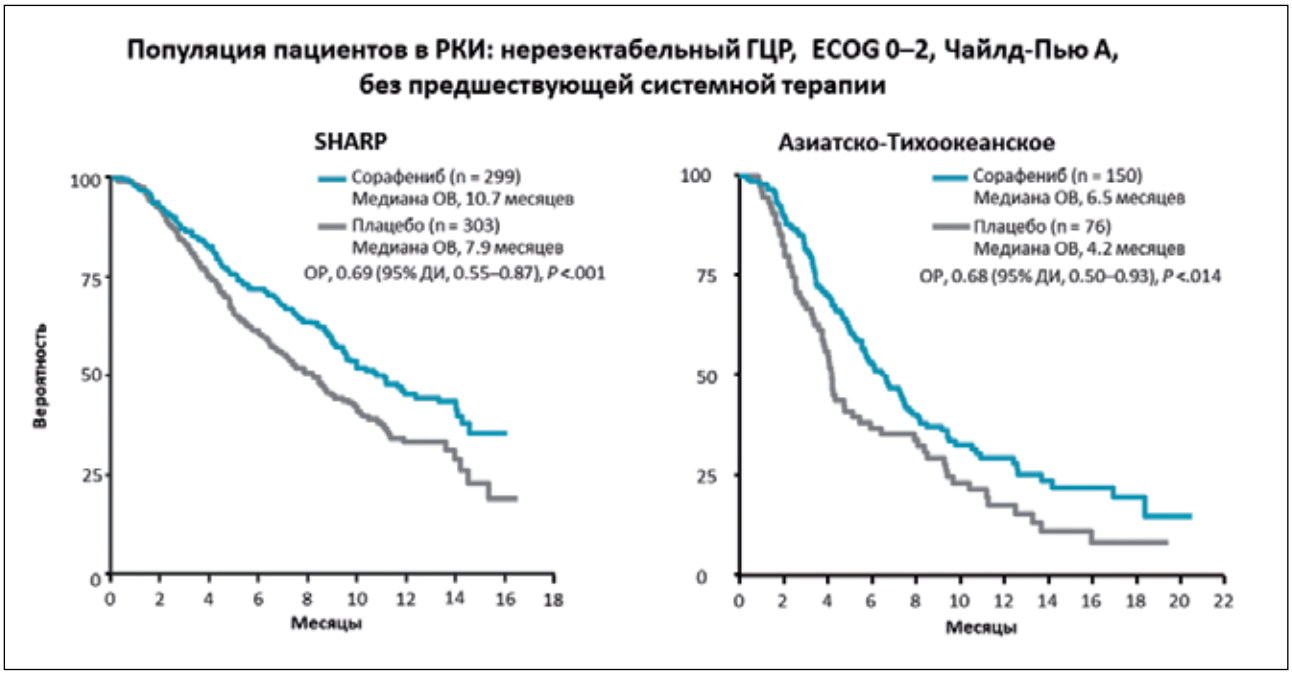


Рис. 1. Показатели ОВ в исследовании SHARP и Азиатско-Тихоокеанском исследовании [6, 7]
Fig. 1. OS indicators in the SHARP study and the Asia-Pacific study [6, 7]

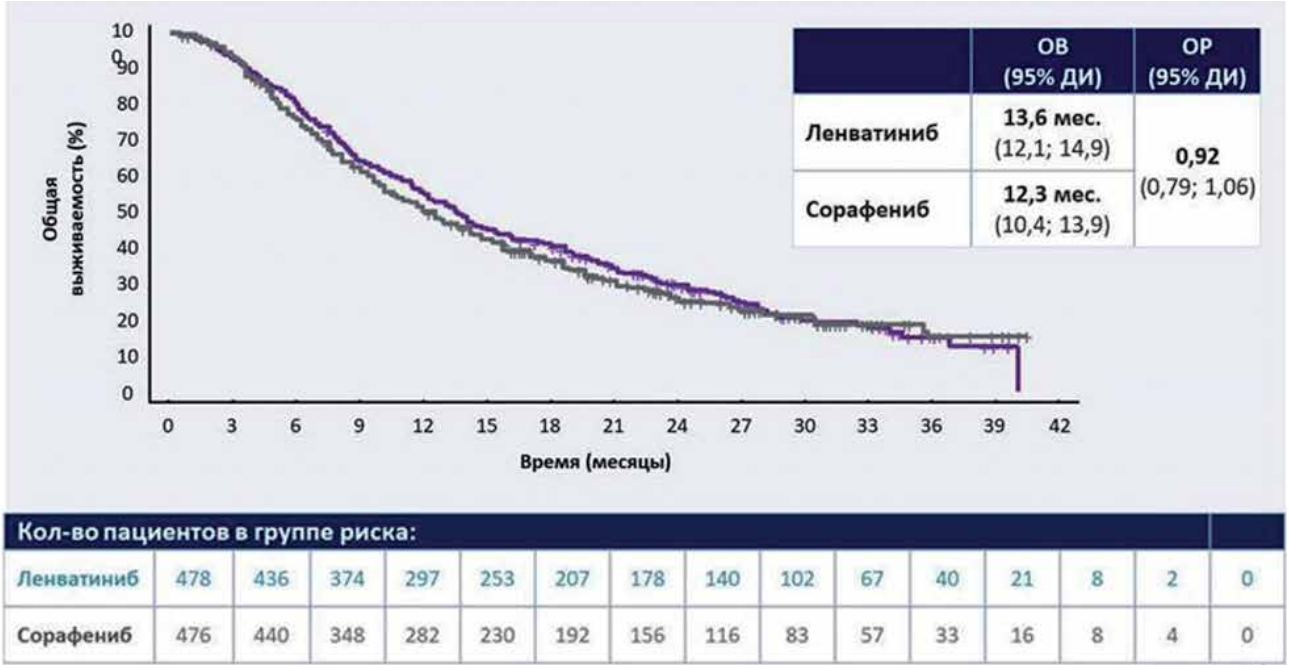


Рис. 2. Первичная конечная точка: оценка ОВ по методу Каплана — Мейера в исследовании REFLECT [8, 9]
Fig. 2. Primary endpoint: assessment of OS by the Kaplan — Mayer method [8, 9]

спечивает непосредственную эффективность не более чем у 20% пациентов. Первым препаратом, зарегистрированным для терапии ГЦР из группы мультикиназных ингибиторов, стал сорафениб. В 2006 г. опубликованы результаты II фазы исследования сорафениба при лечении распространенного ГЦР. Время до прогрессирования — 5,5 месяцев, медиана выживаемости — 9,2 месяцев. В исследовании SHARP, и Азиатско-Тихоокеанском исследовании эти данные получили подтверждение. На рисунке 1 представлена общая выживаемость (ОВ) пациентов с нерезектабельным ГЦР в группах сорафениба и плацебо. Для исследования SHARP медиана ОВ в группе сорафениба составляла 10,7 мес., тогда как в группе плацебо — 7,9 мес. [6, 7].

Второй препарат из группы ингибиторов тирозинкиназ для лечения распространенного, не подлежащего локальному лечению ГЦР — ленватиниб. Ленватиниб пероральный мультикиназный ингибитор, мишенью которого являются рецепторы VEGF 1, 2 и 3, рецепторы FGF 1, 2, 3 и 4, PDGFRα, RET и c-KIT. 22 сентября 2017 г. препарат зарегистрирован FDA в качестве 1-й линии лечения распространенного ГЦР по результатам опубликованных исследований III фазы. REFLECT — это открытое исследование фазы III по оценке не меньшей эффективности и безопасности ленватиниба (n=478) по сравнению с сорафенибом (n=476), при применении в качестве системной терапии первой линии у пациентов с ГЦР [8, 9]. Медиана общей выживаемости (ОВ) для пациентов, получавших ленватиниб, составляла 13,6 ме-

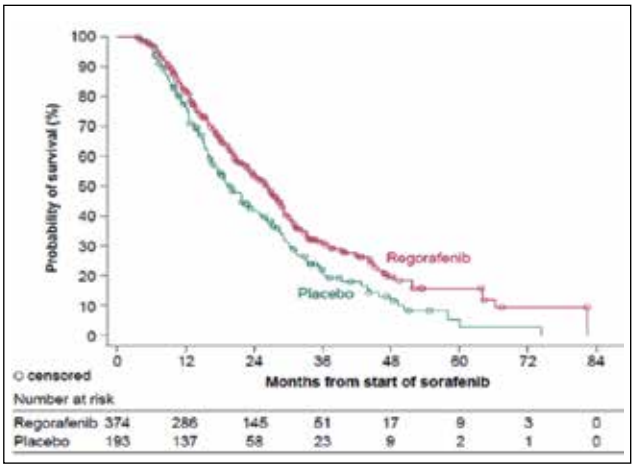


Рис. 3. Медиана ОВ в исследовании RESORCE у пациентов с распространенной ГЦР во 2 линии терапии [11]
Fig. 3. Median OS in the RESORCE study in patients with advanced HC in 2nd line therapy [11]

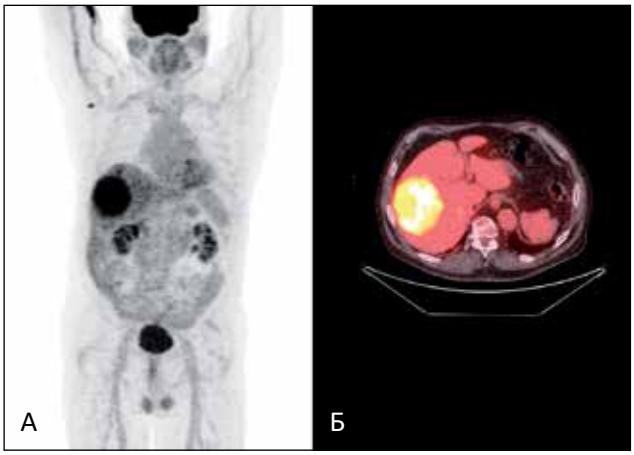


Рис. 4а, б. ПЭТ КТ. Опухоль печени до начала терапии
Fig. 4a, b. PET CT. Liver tumor before starting therapy

сяцев (95% ДИ: 12,1–14,9 месяцев) в сравнении с 12,3 месяцами (95% ДИ: 10,4–13,9 месяцев) у пациентов, получавших сорафениб (отношение рисков (ОР): 0,92; 95% ДИ: 0,79-1,06) [8, 9]. На рисунке 2 представлены данные по ОВ в исследуемой и контрольной группах.

К сожалению, отсутствие в ГЦР какой-то доминирующей драйверной мутации ограничивает применение таргетной терапии. В настоящее время подходы ко 2 линии терапии ГЦР сформированы не окончательно. Исследования, посвященные иммунотерапии ГЦР, продолжаются, но некоторые предварительные данные показывают, что прорыва в этой области нет. Одной из опций во 2 линии терапии метастатического ГЦР является регорафениб. В 2016 году получены данные о возможности проведения второй линии терапии ГЦР регорафенибом [10]. Данные полученные в исследовании III фазы (RESORCE) у пациентов с ГЦР с прогрессией на терапии сорафенибом свидетельствуют о достоверном увеличении медианы ОВ [10]. В исследование RESORCE было включено 573 пациента. Стратификация проводилась по следующим параметрам: географический регион, наличие макроваскулярной инвазии, внепеченочному распространению, функциональному статусу по ECOG и уровню альфа-фетопротеина. Рандомизация проводилась 2 к 1 в группы регорафениба и плацебо. На рисунке 3 продемонстрированы результаты исследования RESORCE, медиана ОВ при последовательном назначении сорафениба и регорафениба составила 26 месяцев против 19 месяцев при назначении сорафениба и плацебо [11].

Полученные данные в исследовании RESORCE показывают увеличение ОВ (ОР 0,63; p<0,0001) до 10,6 мес. в группе регорафениба против 7,8 мес. для плацебо. У всех пациентов в группе регорафениба и у 93% пациентов из группы плацебо регистрировались нежелательные явления: артериальная гипертензия, ладонно-подошвенный синдром, слабость. Интересные данные получены в дополнительном анализе нежелательных явлений и ОВ. Выявлена значимая корреляция выраженности ладонно-подошвенного синдрома и ОВ при лечении регорафенибом: для группы с ладонно-подошвенным синдромом медиана ОВ составила 14,1 мес., тогда как при отсутствии этой токсичности медиана выживаемости была 6,6 мес. (ОР=0,52) [12, 13].

Ниже мы приводим клинический случай лечения пациента с распространенным ГЦР.

Клинический случай

Пациент Д. в возрасте 78 лет обратился в Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Уфа) в апреле 2019 года с жалобами на слабость, боли в правом подреберье. Больным себя считает с декабря 2018 года, когда стал отмечать вышеуказанные симптомы.

В условиях РКОД диагноз верифицирован морфологически (биопсия под УЗИ навигацией) — гепатоцеллюлярная карцинома. Проведено клиническое обследование, по данным ПЭТ КТ от 30.04.2019: печень увеличена в размерах на каудальном направлении до 213 мм, в правой доле метаболически активный очаг размерами до 73x86x80 мм SUVmax 10.41. Единичный метаболически активный подмышечный лимфоузел справа размерами до 13 мм SUVmax 5,86 (рис. 4а, б).

Пациент не имел признаков энцефалопатии, по данным УЗИ: асцит незначительный, альбумин 34 г/л, МНО 1,2, уровень общего билирубина 31,4 мкмоль/л. Уровень АФП 127 нг/мл.

Установлен диагноз: Гепатоцеллюлярный рак ст. IV T3N0M1. BCLC C. Класс цирроза Child-Pugh A. Из сопутствующей патологии — ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз (2018 г.), ХСН, ФК II; хроническая обструктив-

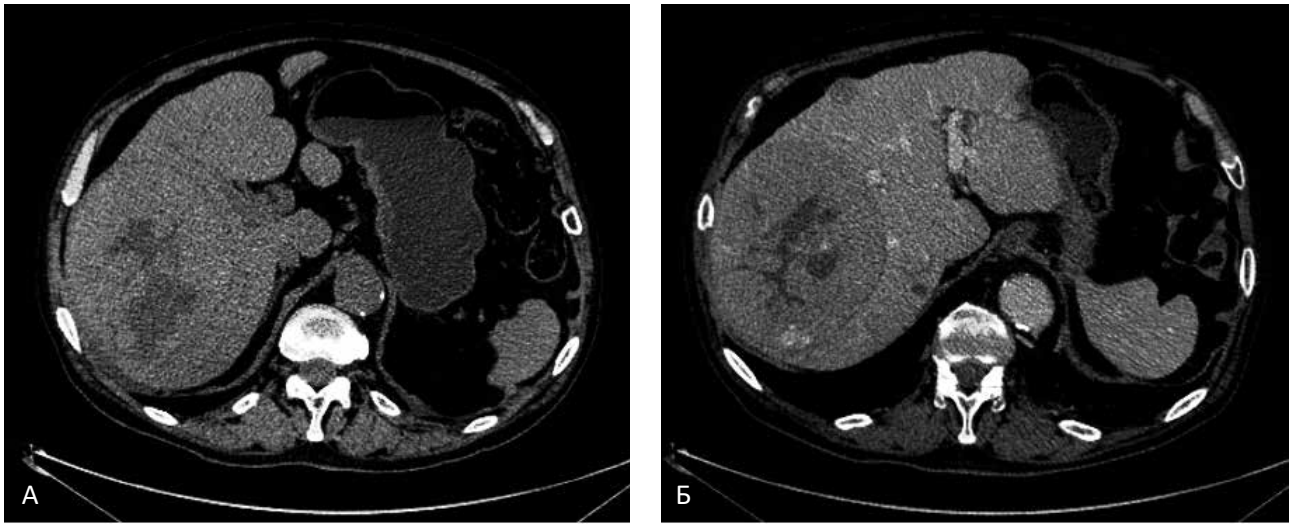


Рис. 5а, б. КТ ОБП. Прогрессия заболевания. Увеличение размеров таргетного очага на 45%
Fig. 5a, b. CT AO. Progression of the disease. Increase in the size of the target focus by 45%

ная болезнь легких, диффузный пневмосклероз, ДН 1.

На начало терапии функциональный статус по ECOG 1 балл, общее состояние удовлетворительное. Основные жалобы на слабость I-II степени, боли в правом подреберье I степени, купирующиеся нерегулярным приемом НПВС, похудание до 10% от исходного веса. Пациент отмечал снижение трудоспособности.

В мае 2019 года пациент начал терапию сорафенибом в дозе 400 мг два раза в сутки. Лечение сопровождалось следующими нежелательными явлениями — ладонно-подошвенный синдром II ст., артериальной гипертензией II ст., отмечались эпизоды диареи I ст. Данные нежелательные явления адекватно купировались, не потребовали отмены либо редукции дозы сорафениба. В целом переносимость была удовлетворительной, однако на контрольной КТ в январе 2020 года размеры очага в печени составили 129 мм, что составляет увеличение от исходного — 45% (рис. 5а, б). Таким образом, констатирована прогрессия заболевания. Состояние пациента соответствовало 1 баллу по шкале ECOG, отмечал слабость I ст., боли в правом подреберье I ст.

С учетом прогрессирования заболевания на терапии первой линии и удовлетворительной переносимости ингибиторов тирозинкиназ, ре-

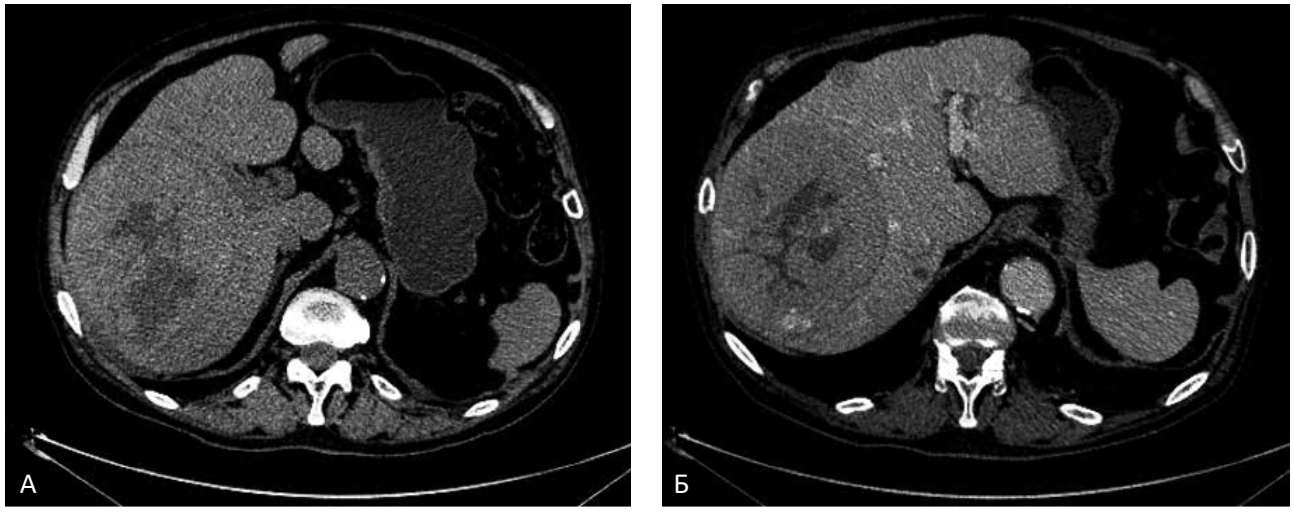


Рис. 6 а, б. Контрольное КТ. Уменьшение размера таргетного очага на 24%
Fig. 6a, b. Control CT. Reducing the size of the target focus by 24%

Таблица 1. Динамика изменения размеров таргетного очага
Table 1. Dynamics of changes in the size of the target focus

Локализация/дата	30.04.2019	22.01.2020	22.05.2020
Печень	89 мм	129 мм	98 мм
Сумма/ % изменения	**89 мм**	**129 мм (+45%)**	**98 мм (-24%)**

шено продолжить лечение регорафенибом в качестве второй линии.

С января 2020 года начата терапия регорафенибом 160 мг/сут. внутрь в 1-21-й дни каждые 4 недели. Пациент повторно продемонстрировал удовлетворительный профиль переносимости, отмечались такие нежелательные явления, как кожная токсичность I ст., артериальная гипертензия I ст. Данные нежелательные явления так же не потребовали редукции или отмены регорафениба, разрешились в течение трех месяцев терапии.

На контрольном обследовании в мае 2020 года размер очага в печени составил 98 мм, то есть уменьшился в сравнении с максимальным размером на 24% (рис. 6а, б). Общий ответ опухоли на лечение — стабилизация. Динамика изменения таргетного очага представлена в таблице 1.

Состояние пациента стабильное, на всем протяжении соответствует 1 баллу по ECOG. Данные представлены в таблице 2.

В настоящее время продолжает терапию регорафенибом. По данным контрольного обследования 14.10.2020 года размер таргетного очага 60 мм. Таким образом, в настоящее время зарегистрирован частичный ответ.

Заключение

Назначение таргетной терапии сорафенибом и регорафенибом последовательно при ГЦР не подлежащим локальным методам лечения привело к стабилизации заболевания, сохраняющейся на протяжении более 20 месяцев. С первых недель терапии наблюдалась положительная динамика в состоянии пациента. Восстановлена трудоспособность, активно занимается

Таблица 2. Состояние пациента и выраженность симптомов заболевания
Table 2. Patient's condition and severity of symptoms

Параметр	Май 2019 года	Ноябрь 2019 года Через 6 мес.	Май 2020 года Через 12 мес.	Ноябрь 2020 года Через 18 мес
ECOG	1	1	1	1
Общее состояние	удовлетворительное	удовлетворительное	удовлетворительное	удовлетворительное
Слабость, степень выраженности	I-II	I	I	I
Наличие метастазов и их локализация	Да - внутрипеченочные метастазы, подмышечные лимфоузел.			
Трудоспособность	Снижена.	Восстановлена, пациент активно занимается повседневной деятельностью.	Пациент активно занимается повседневной деятельностью.	Пациент активно занимается повседневной деятельностью.

повседневной деятельностью. Терапия показала удовлетворительный профиль переносимости у пациента с коморбидной патологией. Нежелательные явления, связанные с терапией, были краткосрочными и не влияли на качество жизни пациента.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не спонсировалась.

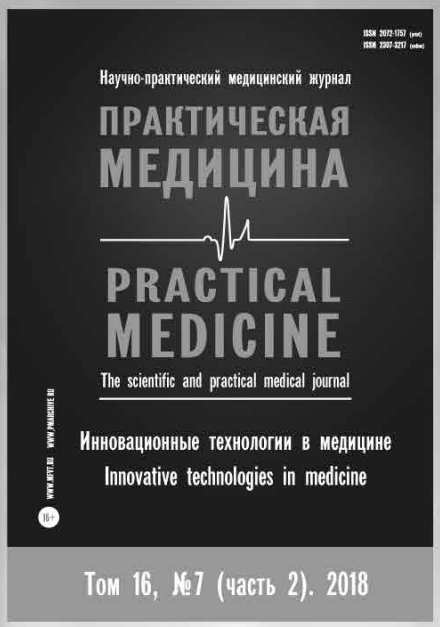
Литература

1. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2014 // CA. Cancer J. Clin. — 2014. — 64 (1). — P. 9-29.
2. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // Int. J. Cancer. — 2015. — 136 (5). — P. E359-E386.
3. Злокачественные образования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. — илл. — 250 с. ISBN 978-5-85502-251-3.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахазадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с. ISBN 978-5-85502-255-1.
5. Ахметгареева К.Т., Липатов О.Н., Меньшиков К.В., Султанбаев А.В. Заболеваемость первичным раком печени в Республике Башкортостан. В книге: Белые ночи 2020. Тезисы VI Петербургского международного онкологического форума. — 2020. — С. 22.
6. Llovet J.J.M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma // N. Engl. J. Med. — 2008. — 359 (4). — P. 378-390.
7. Cheng A-L. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. Oncol. Elsevier. — 2009. — 10 (1). — P. 25-34.
8. Cheng A., et al. Phase 3 trial of lenvatinib vs sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). American Society for Clinical Oncology annual meeting 2017; Abstract No. 4001.
9. Kudo M., Finn R.S, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial // Lancet. — 2018. — 391 — P. 1163-1173.
10. Bruix J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet. — 2016. — 0 (0). — P. 1020-1022.
11. Data on file 2017, RESORCE study. Whippany, N.J.: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; Finn R.S. et al., Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial // J. Hepatol. — 2018 Aug. — 69 (2). — P. 353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010. Epub 2018 Apr 26.
12. Merle P. Updated overall survival analysis and further exploratory analyses from the international, phase 3, randomized, placebocontrolled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment. International Liver Cancer Association 11th Annual Conference, Sept 15-17, 2017 Seoul, Abstract O-031.
13. Бредер В.В., Лактионов К.К., Давыдов М.М. Лекарственное лечение гепатоцеллюлярного рака: практические вопросы и решения // Медицинский совет. — 2017. — №14. — С. 11-23. doi:10.21518/2079-701X-2017-14-11-23.

ПРАКТИКА

медицинский издательский дом

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



Тираж – 3 000 экземпляров

www.pmarhive.ru

Партнерские отношения с другими редакциями специализированных медицинских изданий

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