ISSN 1814-4861 (Print)
ISSN 2312-3168 (Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 2' 2015

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

Лекции

Клинические исследования

Экспериментальные и лабораторные исследования

Обзоры

История медицины

Протоколы общества онкологов

Юбилеи

Информация. Хроника

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Founder of the journal:
Tomsk Cancer Research Institute

Издается с мая 2002 г.
Founded in 2002

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

Адрес редакции:
634050, г. Томск,пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822) 418089, 513269
факс: (3822) 514097
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

Электронная версия журнала
также представлена на сайтах:
www.rosoncoweb.ru/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634050, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

Редакторы:
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.S.
Верстка:

Подписано в печать 02.03.2015 г.
Формат 60x84 1/8.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 14,0; усл. печ. л. 13,0; уч.-изд. л. 13,5.
Тираж 1000 экз. Заказ .

Учебная производственная типография ТГУ,
634050,г. Томск, пр. Ленина, 66.

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 2 2015

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937
The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media 20.03.2003 № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук
The journal is included in the list of Russian peer-reviewed scientific journals in which major scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences should be published.

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»
The journal is indexed in the database of RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

При перепечатке ссылка на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

Главный редактор –	**Editor-in-chief –**
Е.Л. Чойнзонов, *д.м.н., академик РАН, профессор*	E.L. Choynzonov, *DSc, Academician of RAS, Professor*
Заместители главного редактора –	**Deputy Editor-in-chief –**
В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*	V.E. Goldberg, *DSc, Professor*
Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*	N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*
Отв. секретарь –	**Executive secretary –**
С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор*	S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*
Члены редколлегии:	**Editorial members:**
М.И. Давыдов, *академик РАН, д.м.н., профессор*	M.I. Davydov, *DSc, DSc, Academician of RAS, Professor*
Е.Н. Имянитов, *д.м.н., профессор*	Ye.N. Imyanitov *DSc, Professor*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*	L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*
И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*	I.V. Kodakova, *DSc, Professor*
С.А. Некрылов, *д.и.н.,* профессор	S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*
В.А. Новиков, *д.м.н.*	V.A. Novikov, *DSc*
И.Н. Одинцова, *д.м.н.*	I.N. Odintsova, *DSc*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*	V.M. Perelmuter, DSc, Professor
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*	E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*
Ж.А. Старцева, *д.м.н.*	Zh.A. Startseva, *DSc*
С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*	S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*
В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор*	V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*
И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*	I.G. Frolova, *DSc, Professor*
О.В. Черемисина, *д.м.н.*	O.V. Cheremisina *DSc,*
Е.Р. Черных, *д.м.н., член-корр. РАН, профессор*	E.R. Chernykh, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*
С. Айер *(Индия)*	S. Iyer *(India)*
М. Джугашвили *(Испания)*	M. Dzhugashvili *(Spain)*
В. Кесик *(Хорватия)*	V. Kesic *(Croatia)*
Ю. Кжышковска *(Германия)*	Yu. G. Kzhyshkovska *(Germany)*
Т. Кондо *(Япония)*	T. Kondo *(Japan)*
Г. Марголин *(Швеция)*	G. Margolin *(Sweden)*
Л. Унгар *(Венгрия)*	L. Ungar *(Hungary)*
М.Б. Фрейдин *(Великобритания)*	M. Freidin (UK)
Т.-Х. Чунг *(Гонконг, Китай)*	Cheung Tak-Hong *(Hong-Kong, China)*
Дж. Ша *(США)*	J. Shah *(USA)*
И.Б. Щепотин *(Украина)*	I.B. Shchepotin *(Ukraine)*
А. Ю *(Тайвань)*	A.Yu *(Taiwan)*
Редакционный совет:	**Editorial committee:**
А.В. Важенин *(Челябинск)*	A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)
М.В. Волков *(Владивосток)*	M.V. Volkov (*Vladivostok*)
В.В. Дворниченко *(Иркутск)*	V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)
Ю.А. Дыхно *(Красноярск)*	Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)
П.Д. Каратаев *(Якутск)*	P.D. Karataev (*Yakutsk*)
В.Л. Коваленко *(Хабаровск)*	V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)
С.А. Коломиец *(Кемерово)*	S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)
В.К. Косенок *(Омск)*	V.K. Kosenok (*Omsk*)
А.Ф. Лазарев *(Барнаул)*	A.F. Lazarev (*Barnaul*)
С.В. Лесков *(Чита)*	S.V. Leskov (*Chita*)
А.А. Модестов (*Красноярск)*	A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)
А.П. Перинов *(Улан-Удэ)*	A.P. Perinov (*Ulan-Ude*)
С.В. Сидоров *(Новосибирск)*	S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)
С.Н. Тараканов *(Магадан)*	S.N. Tarakanov (*Magadan*)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф. Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры 5

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдалённые сроки 15

Литинский С.С., Ружникова А.А., Асахин С.М., Ружников А.О., Вальков М.Ю. Ускоренное гиперфракционирование дозы в лучевом лечении неоперабельного местнораспространенного рака желудка 23

Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Семилетова Ю.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Мяснянкин М.Ю. Клинико-иммунологическая оценка эффективности неоадъювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении первичной меланомы кожи 31

Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Савосина С.И., Фальтин В.В., Гердт Л.В., Стахеева М.Н., Тузиков С.А. Оценка эффективности эпидуральной анестезии при комбинированном и хирургическом лечении рака прямой кишки 39

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Никитина Е.Г., Черемисина О.В., Бычков В.А., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Стегний В.Н., Литвяков Н.В. Экспрессия микроРНК в опухолевой ткани у больных раком гортани 46

Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние рыбьего жира на развитие опухолей молочной железы и толстой кишки, вызываемых метилнитрозомочевиной в органах-мишенях у крыс 53

Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Ядрышковые организаторы в KI-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого: клинико-морфологические параллели и выживаемость 58

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ 64

Солодкий В.А., Станоевич У., Станоевич И.В., Зеленина И.А., Чхиквадзе В.Д. Гинекологический статус больных колоректальным раком 71

Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Афанасьев С.Г., Вусик М.В. Предопухолевые изменения и синхронный рак желудка у больных со злокачественными новообразованиями легких и ЛОР-органов 76

ОБЗОРЫ

Корнилова А.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С., Морданов С.В., Оксенюк О.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии? 81

Мусабаева Л.И., Головков В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии 88

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Рябов А.Б., Черемисов В.В., Хомяков В.М., Пикин О.В., Шеметова М.М., Телегина Л.В., Волченко Н.Н., Колобаев И.В., Чайка А.В., Костырыгин А.К. Одномоментная субтотальная эзофагэктомия и верхняя лобэктомия справа с резекцией главного и промежуточного бронхов при синхронном раке пищевода и легкого 95

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Чойнзонов Е.Л., Некрылов С.А. Борис Николаевич Зырянов (1940–2002) – видный российский онколог 102

ЮБИЛЕИ

Академик РАН, профессор М.Д. Алиев (к 60-летию со дня рождения) 105

Профессор С.А. Величко (к 75-летию со дня рождения) 107

Профессору Г.А. Неродо – 75 лет 109

Профессор В.А. Лисин (к 70-летию со дня рождения) 111

CONTENTS

EPIDEMIOGICAL STUDIES

CMerabishvili V.M., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiology of liver cancer. Morbidity, mortality, dynamics of histological structure *5*

CLINICAL STUDIES

Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L., Balatskaya L.N. Quality of life in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer in short-and long-term follow-up 15

Litinskiy S.S., Ruzhnikova A.A., Asakhin S.M., Ruzhnikv A.O., Valkov M.Yu. Accelerated hyperfractionated radiotherapy in the treatment for inoperable, locally advanced gastric canser 23

Gafton G.I., Anisimov V.V., Gelfond M.L., Semiletova Yu.V., Baldueva I.A., Nekhaeva T.L., Novik A.V., Myasnyankin M.Yu. Clinical-immunological assessment of efficacy of neoadjuvant photodynamic therapy in surgical management of primary melanoma 31

Avdeev S.V., Afanasyev S.G., Savosina S.I., Faltin V.V., Gerdt L.V., Stakheeva M.N., Tuzikov S.A. Assessment of the efficTIVENESS of epidural anesthesia in treatment of rectal cancer..... *39*

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Nikitina E.G., Cheremisina O.V., Bychkov V.A., Kulbakin D.E., Choinzonov E.L., Stegniy V.N., Litviakov N.V. Expression microrna in larynx cancer 46

Bespalov V.G., Alexandrov V.A. Effect of fish oil on development of mammary gland and colon tumors induced by methylnitrosourea in target organs of rats..... 53

Kobyakov D.S., Lazarev A.F., Lushnikova E.L., Nepomnyaschikh L.M. Nuclear organizers in KI-67 positive cells of squamous cell lung cancer: clinical morphological parallels and survival 58

PRACTICE OF ONCOLOGY

Trukhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Usova A.V., Grigoryev E.G., Velichko S.A., Chernyshova A.L., Churuksaeva O.N. Assessment of the extent of cervical cancer spread using magnetic resonance imaging 64

Solodky V.A., Stanoevich U., Stanoevich I.V., Zelenina I.A., Chikvadze V.D. Ynecological status of patients with colorectal cancer 71

Cheremisina O.V., Menshikov K.Yu., Afanasyev S.G., Vusik M.V. Premalignant lesions and synchronous gastric cancer in patients with lung and head and neck cancer 76

REVIEWS

Kornilova A.G., Kogoniya L.M., Mazurin V.S., Mordanov S.V., Oksenyuk O.S. Gastrointestinal stromal tumors: what's new in therapy? 81

Musabaeva L.I., Golovkov V.M. Fast neutron therapy for cancer patients 88

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Ryabov A.B., Cheremisov V.V., Khomyakov V.M., Pikin O.V., Shemetova M.M., Telegina L.V., Bolchenko N.N., Kolobaev I.V., Chaika A.V., Kostrygin A.K. One-stage subtotal esophagectomy and right upper lobectomy with resection of main and intermediate bronchi in synchronous esophageal and lung cancer 95

HISTORY OF MEDICINE

Choinzonov E.L., Nekrylov S.A. A prominent russia oncologist Boris Nikolaevich Zyryanov (1940–2002) 102

ANNIVERSANES

M.D. Aliev, Academician of the RAS, Professor (to the 60-th birthday) 105

Prof. S.A. Velichko (75-th birthday) 107

Prof. G.A. Nerodo (75-th birthday) 119

Prof. V.A. Lisin (70-th birthday) 111

УДК: 616.36-006.6-036.22

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПЕЧЕНИ. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ, СМЕРТНОСТЬ, ДИНАМИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

В.М. Мерабишвили[1], Э.Н. Мерабишвили[2], О.Ф. Чепик[1]

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург[1]
БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург[2]
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: MVM@niioncologii.ru[1], bogdanova.k@mail.ru[1]

Аннотация

Первичный рак печени относится по МКБ-10 к рубрике С22 (злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков). Это одна из наиболее тяжелых форм злокачественных опухолей. По разработкам материалов Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, на протяжении последних 15 лет медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости больных раком печени по всем гистологическим формам (без учета посмертно выявленных больных) и для мужчин, и для женщин не превышала 3,3 месяца жизни с момента постановки диагноза. По большинству административных территорий России смертность от рака печени превышает уровень заболеваемости, что свидетельствует о существенном недоучете первичных больных. Даже уровень смертности («грубый» показатель) по России в целом для мужчин превышал в 2012 году уровень заболеваемости. Санкт-Петербург (Ленинград) – единственная территория России, где динамика показателей заболеваемости населения раком печени может быть проанализирована с 1980 года. Динамика гистологической структуры рака печени, учтенной в Санкт-Петербурге, свидетельствует о резком снижении удельного веса опухолей печени, без указания конкретного гистологического типа, и существенном увеличении доли печеночно-клеточной карциномы и холангиокарциномы.

Цель исследования. Изучить распространенность рака печени в мире и России, произвести углубленную разработку материала на основе базы данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга.

Материал и методы. Для исследования были взяты международные данные программ «Рак на пяти континентах», статистические материалы по России, 3893 наблюдения из БД ПРР Санкт-Петербурга, исчислены аналитические показатели, индекс достоверности учета.

Результаты исследования. Рак печени остается наиболее тяжелой формой злокачественного новообразования. Он практически не выявляется в I и II стадии заболевания, индекс достоверности учета в большинстве административных территорий превышает 1,0. **Заключение.** Рак печени относится не только к новообразованиям с самой высокой летальностью и самой низкой медианой выживаемости, но и имеющей существенный недоучет первичных случаев. С момента введения в государственную отчетность данных об умерших от рака печени в 1999 году, стандартизованный показатель смертности в Санкт-Петербурге снизился на 17,2 % среди мужчин и на 16,0 % среди женщин.

Ключевые слова: эпидемиология, рак печени, смертность, гистология.

Первичный рак печени по МКБ-10 относится к рубрике С22 (злокачественные новообразования печени и внутрипеченочных желчных протоков). Это одна из наиболее тяжелых форм злокачественных опухолей. По материалам Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, на протяжении последних 15 лет медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости больных раком печени по всем гистологическим формам (без учета посмертно выявленных больных) как для мужчин, так и для женщин не превышала 3,3 мес с момента постановки диагноза. Методология сбора информации и анализ распространенности рака печени изложены в многочисленных работах отечественных и зарубежных ученых [9–11, 16, 17].

В патогенезе развития рака печени особая роль принадлежит хроническим нарушениям функции печени, вызванным вирусной инфекцией. Наиболее частой причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) является вирус гепатита В и С [4, 6, 13, 14, 18, 19]. При циррозе с высокой пролиферативной активностью гепатоцитов отмечается более высокий риск развития рака печени [1–3, 15]. Вероятность возникновения метастатических опухолей в 30 раз превышает первичные случаи рака печени.

✉ Мерабишвили Вахтанг Михайлович, MVM@niioncologii.ru

По экспертной оценке ВОЗ, ежегодно в мире от ГЦК погибает более 1,3 млн человек. Данные IX тома издания Международного агентства по изучению рака «Рак на пяти континентах» (2008) [15] свидетельствуют, что наиболее высокие стандартизованные показатели (мировой стандарт) заболеваемости мужчин раком печени выявлены в Корее – 44,9 $^{0}/_{0000}$, где в отдельных провинциях уровень заболеваемости превышал 50,0 $^{0}/_{0000}$ (50,2 $^{0}/_{0000}$). Показатель выше 30 $^{0}/_{0000}$ регистрируется в Таиланде, Японии, Китае. Минимальные уровни (1,0–2,9 $^{0}/_{0000}$) установлены в Алжире, Индии, Бельгии, Нидерландах (рис. 1) [15]. Уровень злокачественных опухолей печени для женского населения в тех же странах находится значительно ниже (рис. 2) [15].

В Северной Европе и Северной Америке риск развития первичной ГЦК в 4 раза выше среди больных алкоголизмом, особенно среди пожилых. Алкоголь сам по себе не является печеночнотропным канцерогеном, а может быть коканцерогеном вируса гепатита В (HBV) [14]. К развитию цирроза и опухолей печени приводит, в том числе, и квашиоркор, или злокачественное недоедание в детском или раннем юношеском возрасте, когда пищевой рацион содержит недостаточное количество белка и в нем преобладают углеводы, что приводит к отекам, слаборазвитой мускулатуре, жировой инфильтрации печени [5]. Глистные инвазии (описторхозные) чаще всего приводят к холангиоцеллюлярному раку, а циррозы печени – к гепатоцеллюлярному раку [5, 12].

По данным за 2012 г., в России наиболее высокий уровень стандартизованных показателей заболеваемости раком печени среди мужского населения зарегистрирован (табл. 1) в республиках Саха (Якутия) – 18,61 $^{0}/_{0000}$, Чечня – 14,17 $^{0}/_{0000}$,

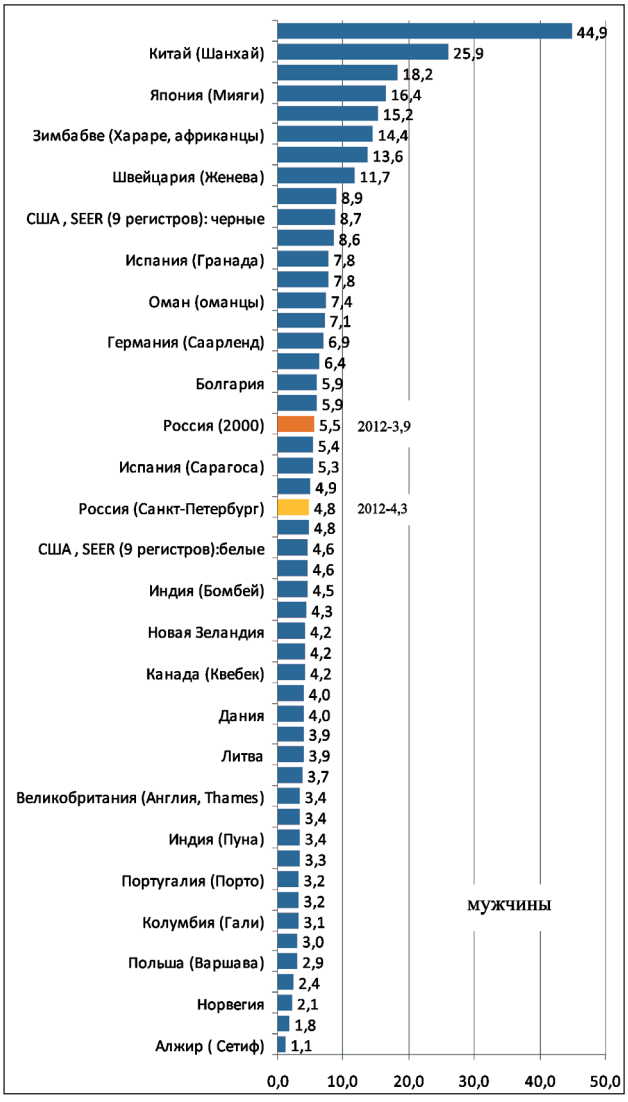


Рис. 1. Заболеваемость мужского населения раком печени и внутрипеченочных протоков (С22) в некоторых странах, по данным МАИР Рак на пяти континентах. Т. IX, научная публикация № 160, Лион, 2008. Стандартизованные показатели (мировой стандарт). 1998–2012.

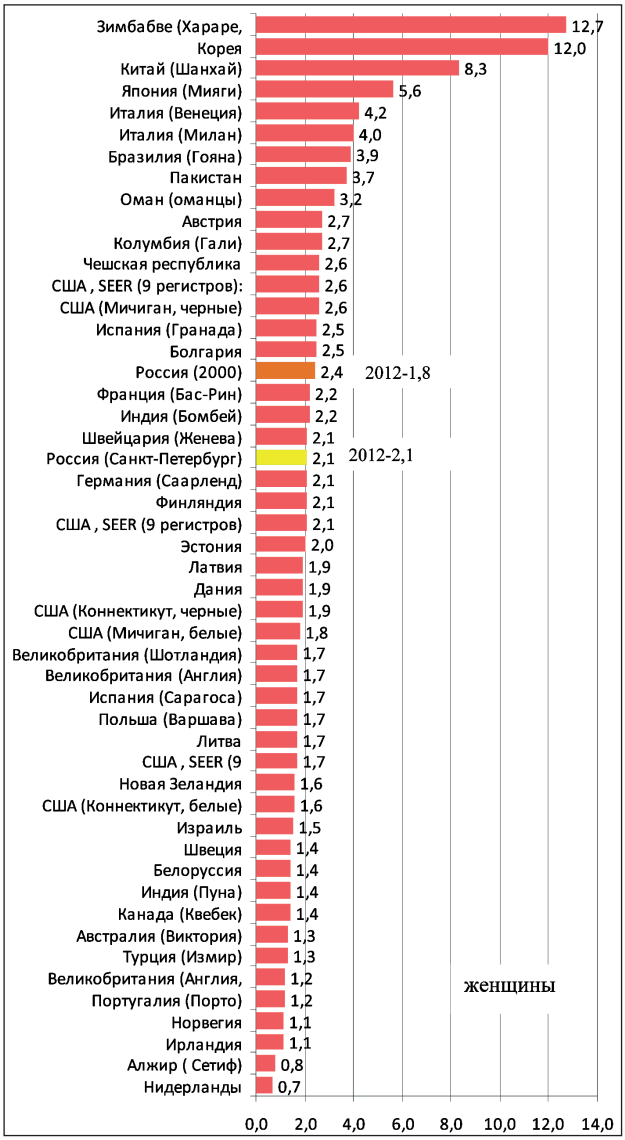


Рис. 1. Заболеваемость женского населения раком печени и внутрипеченочных протоков (С22) в некоторых странах, по данным МАИР Рак на пяти континентах. Т. IX, научная публикация № 160, Лион, 2008. Стандартизованные показатели (мировой стандарт). 1998–2012.

Таблица 1

Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости (мировой стандарт) больных раком печени (С22) мужского населения по административным территориям России [4]

№ п/п	Административная территория	Стандартизованный показатель	№ п/п	Административная территория	Стандартизованный показатель
1	Республика Саха (Якутия)	18,61	43	Амурская область	4,11
2	Республика Чечня	14,17	44	Свердловская область	4,10
3	Республика Калмыкия	13,33	45	Алтайский край	3,98
4	Сахалинская область	11,83	46	Республика Удмуртия	3,96
5	Чукотский авт. округ	10,92	**47**	РОССИЯ	**3,93**
6	Томская область	10,01	48	Республика Башкортостан	3,81
7	Магаданская область	9,48	49	Челябинская область	3,81
8	Республика Алтай	8,72	50	Курская область	3,67
9	Иркутская область	8,58	51	Респ. Кабардино-Балкария	3,59
10	Республика Бурятия	7,65	52	Калужская область	3,57
11	Астраханская область	7,61	53	Ленинградская область	3,52
12	Тюменская обл. (без а.о.)	7,60	54	Брянская область	3,50
13	Хабаровский край	7,37	55	Республика Татарстан	3,47
14	Республика Хакасия	6,96	56	Самарская область	3,45
15	Курганская область	6,91	57	Республика Дагестан	3,39
16	Республика Тыва	6,88	58	Ростовская область	3,37
17	Ханты-Мансийский а.о.	6,57	59	Калининградская область	3,27
18	Волгоградская область	5,93	60	Ульяновская область	3,22
19	Респ. Северная Осетия	5,93	61	Камчатский край	2,98
20	Новосибирская область	5,74	62	Забайкальский край	2,87
21	Краснодарский край	5,72	63	Ставропольский край	2,86
22	Еврейская авт. обл.	5,54	64	Орловская область	2,85
23	Респ. Карачаево-Черкесия	5,12	65	Вологодская область	2,76
24	Псковская область	5,08	66	Владимирская область	2,70
25	Пермский край	5,04	67	Нижегородская область	2,61
26	Мурманская область	4,88	68	Новгородская область	2,56
27	Кировская область	4,88	69	Республика Марий Эл	2,41
28	Приморский край	4,88	70	Белгородская область	2,40
29	Тульская область	4,83	71	Московская область	2,40
30	Ярославская область	4,69	72	Пензенская область	2,38
31	Республика Коми	4,62	73	Республика Чувашия	2,38
32	Республика Адыгея	4,56	74	Костромская область	2,13
33	Кемеровская область	4,55	75	Ивановская область	1,92
34	Оренбургская область	4,52	76	Республика Ингушетия	1,87
35	Красноярский край	4,51	77	Тверская область	1,85
36	Архангельская область	4,43	78	Липецкая область	1,62
37	Республика Карелия	4,41	79	Воронежская область	1,34
38	Омская область	4,40	**80**	г. Москва	1,13
39	г. Санкт-Петербург	**4,34**	81	Смоленская область	1,00
40	Тамбовская область	4,28	82	Рязанская область	0,66
41	Республика Мордовия	4,27	83	Ямало-Ненецкий а.о.	0,51
42	Саратовская область	4,20			

Калмыкия – 13,33 $^{0}/_{0000}$, при среднероссийском показателе 3,93 $^{0}/_{0000}$. Среди женского населения наивысший показатель заболеваемости зарегистрирован также в Республике Саха (Якутия) – 9,93 $^{0}/_{0000}$, кроме того, в Томской области его величина равна 5,0 $^{0}/_{0000}$, в Чечне – 4,86 $^{0}/_{0000}$. Среднероссийский показатель – 1,77 $^{0}/_{0000}$ (табл. 2) [4].

По большинству административных территорий России смертность от рака печени превышает уровень заболеваемости, что свидетельствует о существенном недоучете первичных больных. Уровень смертности («грубый» показатель) по России в целом для мужчин превысил в 2012 г. уровень заболеваемости. Заболеваемость у них равна 5,31 $^{0}/_{0000}$, смертность – 7,22 $^{0}/_{0000}$, для женщин эти показатели составили 3,60 $^{0}/_{0000}$ и 5,02 $^{0}/_{0000}$ соответственно. Индекс достоверности учета для мужчин составляет 1,36, для женщин – 1,4, то есть

Таблица 2

Ранговое распределение стандартизованных показателей заболеваемости (мировой стандарт) больных раком печени (С22) женского населения по административным территориям России [4]

№ п/п	Административная территория	Стандартизованный показатель	№ п/п	Административная территория	Стандартизованный показатель
1	Республика Саха (Якутия)	9,93	43	Республика Адыгея	1,75
2	Томская область	5,00	44	Республика Калмыкия	1,72
3	Республика Чечня	4,86	45	Челябинская область	1,67
4	Магаданская область	4,80	46	Пермский край	1,66
5	Иркутская область	3,82	47	Орловская область	1,65
6	Республика Коми	3,49	48	Сахалинская область	1,64
7	Ханты-Мансийский а.о.	3,38	49	Республика Ингушетия	1,63
8	Волгоградская область	3,28	50	Республика Удмуртия	1,62
9	Республика Тыва	3,21	51	Ростовская область	1,61
10	Калининградская область	3,04	52	Тульская область	1,58
11	Республика Алтай	2,90	53	Забайкальский край	1,57
12	Новосибирская область	2,87	54	Саратовская область	1,53
13	Красноярский край	2,80	55	Архангельская область	1,50
14	Астраханская область	2,66	56	Нижегородская область	1,42
15	Оренбургская область	2,65	57	Республика Мордовия	1,39
16	Республика Дагестан	2,63	58	Республика Чувашия	1,38
17	Курганская область	2,63	59	Республика Карелия	1,37
18	Кировская область	2,57	60	Смоленская область	1,30
19	Псковская область	2,54	61	Владимирская область	1,26
20	Респ. Кабардино-Балкария	2,53	62	Ленинградская область	1,26
21	Тюменская обл. (без а.о.)	2,50	63	Ярославская область	1,24
22	Краснодарский край	2,48	64	Респ. Карачаево-Черкесия	1,23
23	Хабаровский край	2,29	65	Пензенская область	1,22
24	Республика Бурятия	2,26	66	Московская область	1,21
25	Курская область	2,25	67	Ставропольский край	1,19
26	Еврейская авт. обл.	2,19	68	Ульяновская область	1,17
27	г. Санкт-Петербург	**2,10**	69	Вологодская область	1,16
28	Костромская область	2,09	70	Омская область	1,13
29	Приморский край	2,09	71	Мурманская область	1,11
30	Кемеровская область	2,05	72	Новгородская область	0,98
31	Тверская область	2,01	73	Белгородская область	0,86
32	Алтайский край	2,01	74	Воронежская область	0,85
33	Республика Башкортостан	1,99	75	Тамбовская область	0,80
34	Амурская область	1,99	76	Ямало-Ненецкий а.о.	0,79
35	Самарская область	1,92	77	Липецкая область	0,78
36	Калужская область	1,89	78	Камчатский край	0,75
37	Респ. Северная Осетия	1,88	79	Брянская область	0,74
38	Республика Марий Эл	1,84	80	Ивановская область	0,69
39	Свердловская область	1,84	**81**	г. Москва	**0,52**
40	Республика Хакасия	1,84	82	Рязанская область	0,35
41	Республика Татарстан	1,78	83	Чукотский авт. округ	0,00
42	РОССИЯ	1,77			

число умерших практически превышает число заболевших на 40 %. Диагноз рака печени подтвержден морфологически в целом по России в 48,9 % [11]. Меньше 20 % этот показатель в Вологодской области и Башкирии.

В табл. 3 представлен расчет индекса достоверности учета (на оба пола) по всем административным территориям России. Области и республики распределены в ранговом порядке. Индекс достоверности учета, равный 1 и более, свидетельствует, что на территории число умерших превышает число заболевших. Индекс достоверности учета больше 1 и в целом по России. Только на 14 административных территориях его величина меньше 1. Среди мужского населения смертность от рака печени превышает заболеваемость на 68 территориях, среди женского населения на 69. Число умерших в целом по России превысило

Таблица 3

Ранжированные показатели индекса достоверности учета (Iду) рака печени (С22) по административным территориям России (оба пола) в 2012 г. [4]

№ п/п	Административная территория	Смертность «грубый» показатель	Заболеваемость «грубый» показатель	Iду	№ п/п	Административная территория	Смертность «грубый» показатель	Заболеваемость «грубый» показатель	Iду
1	Рязанская область	5,93	0,79	7,51	43	Магаданская область	8,47	6,52	1,30
2	Ямало-Ненецкий а.о.	3,14	0,55	5,71	44	Пензенская область	4,23	3,28	1,29
3	г. Москва	4,92	1,40	3,51	45	Ханты-Мансийский а.о.	6,19	4,80	1,29
4	Владимирская область	9,11	2,80	3,25	46	Новгородская область	4,30	3,35	1,28
5	Вологодская область	6,51	3,01	2,16	47	Ростовская область	5,36	4,27	1,26
6	Смоленская область	4,19	1,94	2,16	48	Республика Хакасия	7,51	6,01	1,25
7	Московская область	6,01	2,85	2,11	49	Забайкальский край	3,28	2,64	1,24
8	Чукотский а. о.	7,86	3,93	2,00	50	Республика Мордовия	5,11	4,14	1,23
9	Ленинградская область	8,32	4,19	1,99	51	Респ. Северная Осетия	6,78	5,51	1,23
10	Красноярский край	9,99	5,24	1,91	52	Республика Чувашия	3,61	2,97	1,22
11	Кемеровская область	9,03	4,84	1,87	53	Республика Алтай	8,12	6,69	1,21
12	Камчатский край	4,37	2,50	1,75	54	Астраханская область	8,68	7,20	1,21
13	Орловская область	6,68	3,85	1,74	55	Самарская область	5,32	4,42	1,20
14	Республика Тыва	7,10	4,19	1,69	**56**	г. Санкт-Петербург	**6,39**	**5,35**	**1,19**
15	Челябинская область	6,92	4,25	1,63	57	Республика Коми	7,00	5,87	1,19
16	Ярославская область	7,39	4,64	1,59	58	Курганская область	9,43	7,97	1,18
17	Республика Ингушетия	1,83	1,15	1,59	59	Омская область	4,61	3,95	1,17
18	Калининградская область	7,15	4,52	1,58	60	Брянская область	3,57	3,18	1,12
19	Республика Адыгея	6,77	4,29	1,58	61	Тюменская обл. (без а.о.)	7,51	6,72	1,12
20	Приморский край	7,90	5,03	1,57	62	Республика Татарстан	4,75	4,33	1,10
21	Пермский край	6,88	4,44	1,55	63	Оренбургская область	6,24	5,69	1,10
22	Свердловская область	7,21	4,66	1,55	64	Калужская область	4,67	4,27	1,09
23	Ивановская область	3,52	2,28	1,54	65	Новосибирская область	7,01	6,52	1,08
24	Еврейская авт. обл.	8,64	5,76	1,50	66	Республика Бурятия	6,28	5,87	1,07
25	Воронежская область	2,83	1,89	1,50	67	Псковская область	7,83	7,53	1,04
26	Тамбовская область	5,75	3,98	1,44	68	Хабаровский край	6,78	6,56	1,03
27	Белгородская область	3,38	2,34	1,44	69	Кировская область	6,35	6,27	1,01
28	Нижегородская область	5,04	3,49	1,44	70	Мурманская область	3,57	3,70	0,96
29	Липецкая область	2,32	1,63	1,42	71	Иркутская область	8,30	8,63	0,96
30	Респ. Карачаево-Черкесия	5,71	4,02	1,42	72	Республика Дагестан	2,62	2,76	0,95
31	Ставропольский край	4,63	3,26	1,42	73	Тульская область	5,53	5,85	0,95
32	Алтайский край	6,20	4,37	1,42	74	Республика Башкортостан	4,11	4,36	0,94
33	Тверская область	5,08	3,59	1,42	75	Архангельская область	4,06	4,39	0,92
34	Краснодарский край	9,95	7,07	1,41	76	Республика Удмуртия	3,82	4,22	0,91
35	**РОССИЯ**	**6,04**	**4,39**	**1,38**	77	Томская область	9,52	10,65	0,89
36	Амурская область	5,62	4,15	1,35	78	Ульяновская область	3,68	4,15	0,89
37	Республика Карелия	5,48	4,07	1,35	79	Саратовская область	3,79	4,35	0,87
38	Костромская область	5,30	3,94	1,35	80	Сахалинская область	7,69	8,90	0,86
39	Респ. Кабардино-Балкария	5,47	4,08	1,34	81	Республика Саха (Якутия)	12,45	14,65	0,85
40	Курская область	6,69	5,00	1,34	82	Республика Калмыкия	5,96	8,41	0,71
41	Республика Марий Эл	4,34	3,33	1,30	83	Республика Чечня	3,73	5,79	0,64
42	Волгоградская область	10,62	8,15	1,30					

Таблица 4

Заболеваемость населения Санкт-Петербурга злокачественными новообразованиями. Печень. МКБ-10; С22

Годы	Мужчины			Женщины		
	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель (мировой стандарт)
1980	97	4,8	4,7	98	3,8	2,0
1985	128	5,9	5,9	162	6,0	3,1
1990	186	8,2	7,4	128	4,7	2,5
1995	105	4,9	4,0	111	4,2	2,2
2000	133	6,4	4,9	112	4,4	1,9
2005	100	4,9	3,3	94	3,7	1,5
2009	134	6,5	4,3	125	4,9	2,0
2010	144	7,0	4,7	125	4,9	1,7
2011	156	7,1	5,0	114	4,2	1,6
2012	141	6,3	4,3	126	4,6	2,1
% прироста (убыли)	45,4	31,3	-8,5	28,6	21,1	5,0
Среднегодовой прирост (убыль)	1,42	0,98	-0,27	0,89	0,66	0,16

число заболевших первичным раком печени на 2 358 случаев.

Если судить по данным официальной государственной отчетности, то в 2012 г. число больных, учтенных с I и II стадией заболевания, составило 8,3 %, или 445 случаев заболевания, а по ряду административных территорий – существенно выше, вплоть до 53,3 %, например в Новгородской области [11]. Наше исследование показало, что за весь период наблюдения (с 1994 по 2005 г.) в г. Санкт-Петербурге не наблюдалось ни одного случая 5-летней выживаемости больных раком печени I, II и III стадии заболевания. Следовательно, данные с мест, формирующие общий показатель удельного веса ранних стадий, не соответствуют реальному положению дел [8]. Существенно завышен удельный вес больных, учтенных с ранней стадией заболевания и по другим локализациям злокачественных новообразований, особенно с высоким уровнем летальности (рак легкого, пищевода, желудка, поджелудочной железы, мозга и других локализаций). В отдельных территориях России в 2012 г. вообще не была установлена стадия опухолевого процесса у больных раком печени (в Рязанской и Оренбургской областях и Чечне) [11]. Таким образом, рак печени относится не только к новообразованиям с самой высокой летальностью и самой низкой медианой выживаемости, но и имеющим существенный недоучет первичных случаев.

Санкт-Петербург (Ленинград) – единственная территория России, где динамика показателей заболеваемости населения раком печени может быть проанализирована с 1980 г. (табл. 4). В этот период в СССР государственная форма отчетности включала только 10 основных локализаций злокачественных опухолей. Последние годы в городе регистрируется 250–260 первичных случаев рака печени и более 300 случаев смерти, индекс достоверности учета составляет 1,3, т.е. число умерших превышает число первичных больных на 30 % [7–9].

В табл. 5 впервые в России представлена динамика структуры заболеваемости населения г. Санкт-Петербурга раком печени с учетом 4 знака МКБ. Основная часть приходится на печеночно-клеточный рак: холангиокарцинома составляла от 4 до 8,6 %, гепатобластома – около 1 %. К сожалению, 70–80 % всех новообразований печени отнесены к группе неуточненных злокачественных новообразований – С22.9. За последние 30 лет стандартизованный показатель заболеваемости населения города первичным раком печени практически не изменился.

В структуре онкологической заболеваемости мужчин рак печени в г. Санкт-Петербурге встречается достаточно редко. Среди мужского населения он составляет 1,8 % и занимает 15-е место. В структуре онкологической заболеваемости женщин рак печени составляет 1,1 % и занимает 17-е место [8]. В 5-миллионном городе среди населения до 35 лет рак печени регистрируется в единичных случаях. Максимальные показатели заболеваемости и смертности наблюдаются в возрасте 70–79 лет.

С момента введения в государственную отчетность данных об умерших от рака печени в 1999 г. стандартизованный показатель смертности в г. Санкт-Петербурге снизился на 17,2 % среди мужчин и на 16,0 % среди женщин (табл. 6). В табл. 7 представлена динамика гистологической

Таблица 5

Динамика структуры заболеваемости населения Санкт-Петербурга раком печени с учетом 4-го знака МКБ-10 (БД ПРР)

Диагноз	1995–2000		2001–2006		2007–2010	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Оба пола						
C22	3	0,22	–	–	–	–
C22.0	109	8,11	255	17,09	158	14,95
C22.1	54	4,02	111	7,44	91	8,61
C22.2	7	0,52	11	0,74	14	1,32
C22.3	1	0,07	3	0,20	2	0,19
C22.4	1	0,07	4	0,27	–	–
C22.7	80	5,95	56	3,75	40	3,78
C22.9	1089	81,03	1052	70,51	752	71,14
Всего	1344	100,00	1492	100,00	1057	100,00
Мужчины						
C22	2	0,28	–	–	–	–
C22.0	70	9,71	156	19,31	92	16,28
C22.1	24	3,33	42	5,20	43	7,61
C22.2	5	0,69	6	0,74	9	1,59
C22.3	1	0,14	1	0,12	1	0,18
C22.7	37	5,13	29	3,59	24	4,25
C22.9	582	80,72	574	71,04	396	70,09
Всего	721	100,00	808	100,00	565	100,00
Женщины						
C22	1	0,16	–	–	–	–
C22.0	39	6,26	99	14,47	66	13,41
C22.1	30	4,82	69	10,09	48	9,76
C22.2	2	0,32	5	0,73	5	1,02
C22.3	–	–	2	0,29	1	0,20
C22.4	1	0,16	4	0,58	–	–
C22.7	43	6,90	27	3,95	16	3,25
C22.9	507	81,38	478	69,88	356	72,36
Всего	623	100,00	684	100,00	492	100,00

Таблица 6

Смертность населения Санкт-Петербурга от злокачественных новообразований. Печень. МКБ-10; C22

Годы	Мужчины			Женщины		
	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
1999	178	8,4	6,4	145	5,6	2,5
2000	175	8,4	6,3	157	6,2	2,7
2005	140	6,8	4,8	126	5,0	2,2
2006	163	8,0	5,7	127	5,0	2,0
2007	178	8,7	5,8	154	6,1	2,3
2008	184	9,0	6,0	178	7,0	2,8
2009	168	8,2	5,4	155	6,1	2,4
2010	184	8,9	5,9	163	6,4	2,5
2011	186	8,4	5,8	160	5,9	2,2
2012	173	7,7	5,3	146	5,3	2,1
% прироста (убыли)	−2,8	−8,3	−17,2	0,7	−5,4	−16,0
Среднегодовой прирост (убыль)	−0,22	−0,64	−1,32	0,05	−0,41	−1,23

Таблица 7

Динамика гистологической структуры больных раком печени в Санкт-Петербурге (БД ПРР)

Код	Гистологический диагноз	Абсолютное число			Удельный вес		
		1995–2000	2001–2006	2007-2008	1995–2000	2001–2006	2007–2008
Мужчины							
8000/3 8010/3	Новообразование злокачественное	265	109	10	71,62	38,11	8,20
8170/3 8171/3 8180/3	Печеночно-клеточная карцинома БДХ	68	126	73	18,38	44,06	59,84
8140/3 8160/3 8211/3	Холангиокарцинома	34	47	33	9,19	16,43	27,05
8970/3	Гепатобластома	2	4	5	0,54	1,40	4,10
9120/3	Гемангиосаркома	–	–	1	–	–	0,82
8800/3	Саркома БДХ	1	–	–	0,27	–	–
	ВСЕГО	370	286	122	100,0	100,0	100,0
Женщины							
8000/3 8010/3	Новообразование злокачественное	178	96	6	66,67	48,48	6,38
8170/3 8171/3 8180/3	Печеночно-клеточная карцинома БДХ	38	55	46	14,23	27,78	48,94
8140/3 8160/3 8211/3	Холангиокарцинома	45	40	37	16,85	20,20	39,36
8970/3	Гепатобластома	3	3	4	1,12	1,52	4,26
9120/3	Гемангиосаркома	2	2	1	0,75	1,01	1,06
8800/3	Саркома БДХ	1	2	–	0,37	1,01	–
	ВСЕГО	267	198	94	100,0	100,0	100,0

структуры рака печени, учтенной в г. Санкт-Петербурге. Важно отметить резкое снижение удельного веса опухолей печени (без указания конкретного гистологического типа) и существенное увеличение доли печеночно-клеточной карциномы и холангиокарциномы.

Таким образом, углубленный анализ состояния эффективности противораковых мероприятий относительно первичного рака печени показал, что реальное положение с распространенностью и ранним выявлением этого заболевания требует существенного усиления внимания к проблеме.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев С.Г., Тузиков С.А.* Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 49–54.

2. *Верин В.К., Титова Г.Н., Мерабишвили Э.Н., Иванов В.В., Волкова Р.И., Вереникина Б.И., Чижикова Л.С.* Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный диметиламиноазотолуолом // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. Приложение к № 3 «Онкология XXI века: от научных исследований в клиническую практику. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов». Т. I. С. 41–42.

3. *Верин В.К., Титова Г.Н., Мерабишвили Э.Н., Филимонова Г.Ф., Иванов В.В., Вереникина Б.И., Волкова Р.И.* Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный ортоаминоазотолуолом // Вопр. онкол. 2013. Т. 59. Приложение к № 3 «Онкология XXI века: от научных исследований в клиническую практику. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов». Т. I. С. 40–41.

4. *Злокачественные* новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с.

5. *Кощуг Г.Д.* Первичный рак печени. Кишинев, 1976. 172 с.

6. *Мерабишвили В.М.* Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по районам города в 2010–2012 гг. Экспресс-информация Популяционного ракового регистра. СПб., 2013. 48 с.

7. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). ПРР (IACR №221) / Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб.: Коста, 2013. Т. 18. 364 с.

8. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. I. 221 с.

9. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. II. 248 с.

10. *Опухоли* пищеварительного тракта / Под ред. С.С. Чистякова. М., 2011. 200 с.

11. *Состояние* онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 231 с.

12. *Шайн А.А.* Первичный рак печени в Тюменской области: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук. М., 1973.

13. *Шерлок Ш., Дули Дж.* Заболевание печени и желчных путей. М., 1999. 864 с.

14. *Bornman P.C., Harries-Jones E.P. Tobias R., Van Stiegmann G., Terblanche J.* Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas // Lancet. 1986. Vol. 1 (8472). P. 69–71.

15. *Cancer* incidence in five continents // IARC. Sci. Publ. № 160. Vol. IX. Lyon, 2008. 837 p.

16. *Cancer* Registration Principles and Methods / Ed. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir and R.G. Skeet // IARC. Scientific. Publ. № 95. Lyon, 1991. 296 p.

17. *Mason W.S., Xu C., Aldrich C.E., Saputelli J., Frank K., Wilk M.* Hepatitis virus and liver cancer // Scientific Reports. 2004: Basic Science. Medical Science. Fox Chaild. Cancer cent. Philadelphia, 2004. P. 115–118

18. *Sarbah S.A., Gramlich T., Younoszai A., Osmack P., Goormastic M., Grosso L., Cooper J.N., Di Bisceglie A., Seneca R., Younossi Z.M.* Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49 (5). P. 850–853.

19. *Statistical* Methods in cancer research. Vol. 1. – The analysis of case-control studies / Ed. N.E. Breslow, N.E. Day // IARC Scientific publ. № 32. Lyon. 1980. 343 p.

Поступила 12.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научным отделом противораковой борьбы федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова, научный отдел организации противораковой борьбы (Санкт-Петербург). Тел.: 8(812) 439-95-47, 8(964)337-83-10. E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-код: 5705-6327.

Чепик Олег Федорович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела морфологии опухолей федерального государственного бюджетного учреждения «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург). Тел.: 8(812) 439-95-33,439-95-47. E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Мерабишвили Эльвира Назаровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Тел.: 8(812) 545-14-14. E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EPIDEMIOLOGY OF LIVER CANCER. MORBIDITY, MORTALITY, DYNAMICS OF HISTOLOGICAL STRUCTURE

V.M. Merabishvili[1], E.N. Merabishvili[2], O.F. Chepik[1]

Federal State Institution «N.N. Petrov Research Institute of Oncology»
of the Health Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg[1],
State Education Establishment of Higher Professional «Northwestern State Medical University named after I.I.Mechnikov» of the Health Ministry of the Russian Federation, St. Petersburg[1,2]
68, Leningradskay Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia,
e-mail: MVM@niioncologii.ru[1], bogdanova.k@mail.ru[1]

Abstract

Primary liver cancer is the ICD-10 category C22 (malignant tumors of the liver and intrahepatic bile ducts). This is one of the most severe forms of cancer. According to database (DB) of the Population-based Cancer Registry of St. Petersburg for the past 15 years the median of cumulative observed survival of liver cancer patients of all histological forms (excluding postmortem diagnosed patients) both for men and women was no more than 3.3 months from the moment of diagnosis. On the majority of administrative territories of Russia mortality from liver cancer exceeds the level of morbidity that indicates a significant underestimation of primary patients. Even mortality («rude» rate) for Russia in the whole for men in 2012 exceeded the level of morbidity. St. Petersburg (Leningrad) is the single territory of Russia where the dynamics of the population liver cancer incidence can be analyzed since 1980. Dynamics of histological structure of liver cancer, recorded in St. Petersburg, shows a sharp decline in the proportion of tumors of the liver without a specific histological type and the significant increase in hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma. Purpose of the study. To study the prevalence of liver cancer in the world and Russia, to produce in-depth development of material based on DB of the Population-based Cancer Registry of St. Petersburg. Material and methods. For the study there were taken by international data of the program «Cancer in 5 continents», statistical materials on Russia, 3893 cases from DB of the Population-based Cancer Registry of St. Petersburg, estimated analytical indices, index accuracy. Results of the study. Liver cancer is the most severe form of cancer. It is practically not detected in stage I and II of disease, index of accuracy in the most administrative territories exceeds 1.0. Conclusion. Thus liver cancer is not only one of tumors with the highest lethality and the lowest median of survival but also has a significant underestimation of the primary cases. Since the introduction in public reporting data on deaths from liver cancer in 1999 the standardized mortality rate in St. Petersburg decreased by 17.2 % in men and 16.0 % women.

Key words: epidemiology, liver cancer, mortality, histology.

REFERENCES

1. *Afanasyev S.G., Tuzikov S.A.* Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы) // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № 1. P. 49–54. [in Russian]

2. *Verin V.K., Titova G.N., Merabishvili Je.N., Ivanov V.V., Volkova R.I., Verenikina B.I., Chizhikova L.S.* Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный диметиламиноазотолуолом // Voprosy onkologii. 2013. Vol. 59. Suppl. № 3 «Onkologija XXI veka: ot nauchnyh issledovanij v klinicheskuju praktiku. Materialy VIII Vserossijskogo s'ezda onkologov». Vol. I. P. 41–42. [in Russian]

3. *Verin V.K., Titova G.N., Merabishvili Je.N., Filimonova G.F., Ivanov V.V., Verenikina B.I., Volkova R.I.*Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный ортоаминоазотолуолом // Voprosy onkologii. 2013. Vol. 59. Suppl. № 3 «Onkologija XXI veka: ot nauchnyh issledovanij v klinicheskuju praktiku. Materialy VIII Vserossijskogo s'ezda onkologov». Vol. I. P. 41–42. [in Russian]

4. *Malignancies* in Russia in 2012 (morbidity and mortality) / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2014. 250 p. [in Russian]

5. *Koshhug G.D.* Первичный рак печени. Kishinev, 1976. 172 p. [in Russian]

6. *Merabishvili V.M.* Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по районам города в 2010–2012 гг. Экспресс-информация Популяционного ракового регистра. SPb., 2013. 48 p. [in Russian]

7. *Merabishvili V.M.* Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). ПРР (IACR №221) / Eds. V.M. Kolabutin, A.M. Beljaev. SPb.: Kosta, 2013. Vol. 18. 364 p. [in Russian]

8. *Merabishvili V.M.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. SPb., 2011. Part. I. 221 p. [in Russian]

9. *Merabishvili V.M.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей. SPb., 2011. Part. II. 248 p. [in Russian]

10. *Onyxoли* пищеварительного тракта / Ed. by S.S. Chistjakov. M., 2011. 200 p. [in Russian]

11. *Oncological* service for Russian population in 2012 / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2012. 231 p. [in Russian]

12. *Shajn A.A.* Первичный рак печени в Тюменской области: Автореф. дис. … д-ра. мед. наук. M., 1973. [in Russian]

13. *Sherlok Sh., Duli Dzh.* Заболевание печени и желчных путей. M., 1999. 864 p. [in Russian]

14. *Bornman P.C., Harries-Jones E.P. Tobias R., Van Stiegmann G., Terblanche J.* Prospective controlled trial of transhepatic biliary endoprosthesis versus bypass surgery for incurable carcinoma of head of pancreas // Lancet. 1986. Vol. 1 (8472). P. 69–71.

15. *Cancer* incidence in five continents // IARC. Sci. Publ. № 160. Vol. IX. Lyon, 2008. 837 p.

16. *Cancer* Registration Principles and Methods / Ed. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir and R.G. Skeet // IARC. Scientific. Publ. № 95. Lyon, 1991. 296 p.

17. *Mason W.S., Xu C., Aldrich C.E., Saputelli J., Frank K., Wilk M.* Hepatitis virus and liver cancer // Scientific Reports. 2004: Basic Science. Medical Science. Fox Chaild. Cancer cent. Philadelphia, 2004. P. 115–118

18. *Sarbah S.A., Gramlich T., Younoszai A., Osmack P., Goormastic M., Grosso L., Cooper J.N., Di Bisceglie A., Seneca R., Younossi Z.M.* Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis // Dig. Dis. Sci. 2004. Vol. 49 (5). P. 850–853.

19. *Statistical* Methods in cancer research. Vol. 1. – The analysis of case-control studies / Ed. N.E. Breslow, N.E. Day // IARC Scientific publ. № 32. Lyon. 1980. 343 p.

ABOUT THE AUTORS

Merabishvili Vakhtang Mikhailovich, MD, DSc, Professor, Chairman of the Scientific - Methodical Council for the Development of Information Systems of Oncology Service of the North-West region of Russia, Head of the Cancer Control Department of N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Phone: +7 812 439-95-47, +7 964 337-83-10, E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru.

Chepic Oleg Fyedorovich, MD., DSc, Professor, Principal Investigator of the Tumor Morphology. Department , N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Phone: +7 812 439-95-33, +7 439-95-47. E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Merabishvili Elvira Nazarovna, MD., PhD., Senior Lecturer at the Department of Histology, Cytology and Embryology, N.N. Mechnikov North-Western State Medical University. Phone: +7 (812) 545-14-14. E-mail: MVM@niioncologii.ru.

УДК: 616.22+613.321]-006.6-08-059

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ НА ЭТАПАХ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ И В ОТДАЛЁННЫЕ СРОКИ

С.Ю. Чижевская[1], Е.Л. Чойнзонов[1,2], Л.Н. Балацкая[1]

Томский НИИ онкологии[1]
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Томск[2]
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: sch@oncology.tomsk.ru[1]

Аннотация

В исследование включено 96 больных с морфологически верифицированным раком гортани и гортаноглотки II–IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадий, получавших комбинированное лечение в Томском НИИ онкологии. Всем пациентам проводилось 2 курса неоадъювантной химиотерапии с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел – 175 мг/м^2, карбоплатин – AUC-6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалом 4 ч, с оценкой эффекта на СОД 40 изоГр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия (n=33), продолжали проводить лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы до СОД 65 изоГр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация (n=63), выполнялось хирургическое лечение. Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника EORTC QLQ-30 и специфичного опросника для опухолей головы и шеи QLQ – H&N35. Показатели качества жизни как критерий оценки эффективности проводимого лечения коррелируют с достоверно лучшими результатами химиолучевой терапии при достижении полной регрессии опухоли, в сравнении с комбинированным лечением, включающим хирургическое вмешательство по показателям 2-летней общей и безрецидивной выживаемости. Динамика значений модулей EORTC QLQ-30 и QLQ – H&N35 свидетельствует о сопряженной зависимости показателей значений качества жизни от методов проводимого лечения.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, качество жизни, комбинированное лечение.

Злокачественные новообразования гортани и гортаноглотки представляют одну из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии, являясь наиболее частыми локализациями среди органов головы и шеи. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани составляет 1,8–5 %, рак гортаноглотки – 0,4–1,3 % [5, 6, 8, 10, 12]. Значительная распространенность рака гортани и гортаноглотки, сложность и стойкость нарушенных функций дыхания, речи, глотания, сопровождающихся длительной и нередко стойкой утратой трудоспособности, ставят проблему реабилитации и качества жизни больных в ряд важнейших медико-социальных проблем [1–3, 11, 13].

В настоящее время качество жизни (КЖ) онкологических больных является одним из основных критериев оценки эффективности проводимого лечения наряду с традиционными клиническими показателями: первичным опухолевым ответом, непосредственными и отдаленными результатами лечения, выживаемостью [7]. В современной онкологии складывается такая ситуация, когда и сам пациент, и врач закономерно ставят вопрос о повышении качества жизни как на этапах лечения, так и после его завершения. Уникальность проведения исследований качества жизни состоит в том, что именно данная методология открывает возможности точного описания и измерения сложной гаммы многоплановых нарушений, которые происходят с онкологическим больным при комбинированном лечении и после его окончания, позволяет изучить влияние заболевания и лечения на показатели качества жизни больного.

Таким образом, несмотря на достигнутые успехи в лечении рака гортани и гортаноглотки, многие аспекты этой проблемы остаются нерешенными. Все вышеизложенное определяет актуальность дальнейших исследований по поиску новых и совершенствованию существующих способов комбинированного лечения данной локализации, оценки его эффективности и качества жизни больных.

Целью исследования является улучшение качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки путём совершенствования метода комбини-

Чижевкая Светлана Юрьевна, sch@oncology.tomsk.ru

Таблица 1

Показатели функциональных шкал у больных раком гортани и гортаноглотки (EORTC QLQ-30)

Функциональные шкалы	I группа	II группа
Физическое функционирование	77,8±7,2	79,7 ± 5,1
Ролевое функционирование	76,4 ± 7,4	73,8 ± 5,5
Эмоциональное функционирование	53,6 ± 8,7	51,3 ± 6,3
Познавательное функционирование	81,6 ± 6,7	79,9 ± 5,0
Социальное функционирование	72,4 ± 7,8	71,2 ± 5,7

рованной терапии с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии.

Материал и методы

Оценка качества жизни проводилась с использованием опросника EORTC QLQ-30 и специфичного опросника для опухолей головы и шеи QLQ – H&N35. Пациенты обследованы в динамике: до начала лечения, на этапах комбинированного лечения, через 12 и 24 мес после лечения. Динамическое исследование качества жизни позволяет осуществлять длительный мониторинг состояния больного в период лечения и реабилитации, регистрировать ранние и поздние осложнения.

В исследование включено 96 больных с морфологически верифицированным раком гортани и гортаноглотки II–IV ($T_{2-4}N_{0-2}M_0$) стадий, получавших комбинированное лечение в Томском НИИ онкологии. Пациентам проводилось 2 курса неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел – 175 мг/м^2, карбоплатин – AUC-6, с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалом 4 ч, с оценкой эффекта на СОД 40 изоГр. Затем больным, у которых была достигнута полная регрессия (n=33), продолжали проводить лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы до СОД 65 изоГр (I группа). Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация (n=63), выполнялось хирургическое лечение (II группа).

При изучении качества жизни, по данным результатов анкетирования, пропущенные случаи составили 6,4 %. Все изменения параметров имели диапазон от 0 до 100 баллов. По функциональным шкалам более высокое количество баллов означает более высокий (лучший) уровень функционирования, по симптоматическим шкалам более высокие показатели указывают на высокий (худший) уровень симптомов.

Результаты исследования

До начала лечения у больных обеих групп определялись исходно низкие показатели качества жизни по функциональным шкалам (табл. 1), которые были сопоставимы и не имели статистически значимых различий (p>0,05). Снижение показателей по функциональным шкалам обусловлено наличием злокачественного процесса, госпитализацией в онкологический стационар, информированием о методах и сроках лечения, ухудшением общего состояния пациента и, как следствие, депрессивным состоянием, которое связано с личностной тревогой по поводу исхода заболевания и возможности сохранения прежнего социального статуса.

Подобная тенденция прослеживается и при оценке качества жизни по симптоматическим шкалам и общему статусу здоровья (табл. 2). В обеих группах отмечаются высокие показатели таких симптомов, как слабость, боль, нарушение сна. Достаточно высокий показатель симптома «одышка» – 43,8 ± 8,6 и 51,6 ± 6,3 балла – связан с нарушением дыхательной функции из-за наличия опухолевого процесса в гортани и гортаноглотке. Наблюдаются низкие показатели общего статуса здоровья – 53,2 ± 8,7 и 52,6 ± 6,3 балла. Статистически значимых отличий в группах больных до начала лечения по шкалам опросника EORTC QLQ-30 не выявлено (p>0,05).

Одновременно с исследованием качества жизни с помощью опросника EORTC QLQ-30 проведено анкетирование пациентов исследуемых групп по специфичному опроснику для опухолей головы и шеи QLQ – H&N35. Мы изучили динамику изменений таких патологических симптомов, как дыхательная и голосовая функции, глотание, социальные контакты. Данные, приведенные в табл. 3, указывают на то, что в сравниваемых группах выраженность симптомов заболевания до начала лечения статистически значимо не отличалась (p>0,05).

Одышка у всех больных была одним из основных симптомов, что связано с наличием злокачественной опухоли, а также имеющимся у большинства пациентов хроническим бронхитом курильщика. Нарушение голосовой функции разной степени осиплости отмечено у всех больных, что проявлялось слабостью голоса, его быстрой утомляемостью или полным отсутствием звучной речи. Проблемы с глотанием составили 27,8 ± 7,8 и 26,9 ± 5,9 балла. Такой симптом, как «социальные контакты», связан с нарушением голосовой и дыхательной функций, что не давало пациентам возможности полноценного общения в быту, по телефону, вследствие затруднения при речевом общении.

Таким образом, исходные показатели качества жизни в сравниваемых группах определялись рас-

Таблица 2

Показатели симптоматических шкал и общего статуса здоровья у больных раком гортани и гортаноглотки (EORTC QLQ-30)

Симптомы	I группа	II группа
Слабость	28,6 ± 7,9	29,8 ± 5,7
Боль	21,4 ± 7,1	20,8 ± 5,1
Одышка	43,8 ± 8,6	51,6 ± 6,3
Нарушение сна	27,6 ± 7,8	28,2 ± 5,7
Общий статус здоровья	53,2 ± 8,7	52,6 ± 6,3

Таблица 3

Показатели симптоматических шкал у больных раком гортани и гортаноглотки QLQ – H&N35

Симптомы	I группа	II группа
Голосовая функция	34,3 ± 8,3	32,5 ± 5,9
Глотание	27,8 ± 7,8	26,9 ± 5,9
Социальные контакты	22,6 ± 7,3	24,8 ± 5,4

Таблица 4

Показатели функциональных шкал у больных раком гортани и гортаноглотки после химиолучевого этапа лечения (EORTC QLQ-30)

Функциональные шкалы	I группа	II группа
Физическое функционирование	89,4 ± 5,3	80,2 ± 5,0
Ролевое функционирование	82,3 ± 6,6	75,7 ± 5,4
Эмоциональное функционирование	77,3 ± 7,3	71,8 ± 5,7
Познавательное функционирование	86,1 ± 6,0	84,6 ± 4,5
Социальное функционирование	74,7 ± 7,5	72,1 ± 5,6

пространенностью злокачественного процесса. В сравнительном аспекте не выявлено каких-либо существенных различий по общему статусу здоровья, симптоматическим и функциональным шкалам, что дает основание считать группы сопоставимыми по указанным критериям. Определяемые исходные показатели у больных исследуемых групп позволили в последующем провести динамическую оценку качества жизни на этапах лечения и в отдаленные сроки наблюдения.

Оценка параметров качества жизни после 2 курсов НАХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы с оценкой эффекта на СОД 40 изоГр изучена у 96 больных раком гортани и гортаноглотки. При анализе функциональных шкал (табл. 4) показано, что происходит повышение уровня физического функционирования по сравнению с исходными значениями в I группе – с 77,8 ± 7,2 до 89,4 ± 5,3 балла, во II группе – с 79,7 ± 5,1 % до 80,2 ± 5,0 баллов, что связано с непосредственным эффектом противоопухолевой терапии, уменьшением размеров опухоли. Немаловажное значение при этом имеют сопроводительная терапия и коррекция сопутствующей патологии. Кроме того, зафиксировано повышение эмоционального ($p<0,05$), ролевого и познавательного функционирования относительно исходных показателей. Однако показатели социального функционирования после проведенного лечения, по сравнению с исходным уровнем, в обеих группах оставались практически без изменений, что может свидетельствовать о социальной дезадаптации больных за счет длительного пребывания в стационаре.

Повышение уровня показателей по функциональным шкалам коррелирует с динамикой уменьшения выраженности симптомов заболевания (табл. 5). После проведения химиолучевого лечения выявлено статистически значимое уменьшение выраженности симптомов «одышка» в I группе – с 43,8 ± 8,6 до 34,7 ± 8,3 балла, во II группе – 51,6 ± 6,3 до 50,9 ± 6,2 балла; «боль» – с 21,4 ± 7,1 до 15,1 ± 6,2 балла и с 20,8 ± 5,1 до 17,5 ± 4,8 балла соответственно. Различия между группами по симптому «одышка» статистически значимы ($p<0,05$). Общий статус здоровья повысился у больных I группы с 53,2 ± 8,7 до 59,1 ± 8,5 балла; во II группе – 52,6 ± 6,3 до 57,3 ± 6,2 балла. Уровень симптома «нарушение сна» после проведенного лечения оставался по-прежнему высоким в обеих группах.

Данные, полученные в результате оценки качества жизни больных по симптоматическим шкалам опросника QLQ – H&N35 (табл. 6), в сравнении с исходными показателями позволяют говорить о заметном снижении проблем, связанных с голосовой функцией, глотанием, в I группе. Так, уровень нарушения голосовой функции снизился с 34,3 ± 8,3 до 27,3 ± 7,7 балла. Это объясняется тем, что после

Таблица 5

Показатели симптоматических шкал и общего статуса здоровья у больных раком гортани и гортаноглотки после химиолучевого этапа комбинированного лечения (EORTC QLQ-30)

Симптомы	I группа	II группа
Слабость	20,5 ± 7,0	23,4 ± 5,3
Боль	15,1 ± 6,2	17,5 ± 4,8
Одышка	34,7 ± 8,3	50,9 ± 6,2
Нарушение сна	24,9 ± 7,9	26,7 ± 5,5
Общий статус здоровья	59,1 ± 8,5	57,3 ± 6,2

Таблица 6

Показатели симптоматических шкал у больных раком гортани и гортаноглотки после химиолучевого этапа лечения QLQ – H&N35

Симптомы	I группа	II группа
Голосовая функция	27,3 ± 7,7	31,1 ± 5,8
Глотание	19,8 ± 6,9	23,4 ± 5,3
Социальные контакты	20,3 ± 7,0	23,7 ± 5,3

Таблица 7

Показатели качества жизни после комбинированного лечения

Показатели	ХЛТ I группа (n=33)	ХЛТ + операция II группа (n=63)
EORTC QLQ-30		
Физическое функционирование	83,4 ± 6,5	58,1 ± 6,2
Ролевое функционирование	84,7 ± 6,3	49,2 ± 6,3
Эмоциональное функционирование	79,6 ± 7,0	63,5 ± 6,1
Познавательное функционирование	84,7 ± 6,3	67,9 ± 5,9
Социальное функционирование	82,2 ± 6,6	42,6 ± 6,2
Симптомы		
Слабость	14,8 ± 6,2	43,2 ± 6,2
Боль	8,3 ± 4,8	34,6 ± 5,9
Одышка	28,6 ± 7,9	30,9 ± 5,8
Нарушение сна	16,9 ± 6,5	31,4 ± 5,8
Общий статус здоровья	68,1 ± 8,2	45,0 ± 8,6
QLQ – H&N35		
Голосовая функция	25,8 ± 7,6	79,7 ± 5,0
Глотание	14,7 ± 6,2	42,3 ± 6,2
Социальные контакты	18,4 ± 6,7	46,8 ± 6,3

химиолучевого лечения отмечается выраженная регрессия опухоли, обусловленная уменьшением экзофитного компонента. В то же время во II группе больных отмечаются незначительные изменения по данным показателям КЖ, что связано с менее выраженным эффектом от лечения. Таким образом, высокая эффективность неоадъювантной химиотерапии при удовлетворительной ее переносимости и лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы позволила повысить качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки.

Оценка эффекта химиолучевого лечения (ХЛТ) проводилась при достижении СОД 40 Гр по изоэффекту. Больным, у которых была достигнута полная регрессия, продолжали лучевую терапию в режиме мультифракционирования дозы до СОД 65 изоГр. Пациентам, эффект лечения которых был оценен как частичная регрессия и стабилизация, выполнялось хирургическое вмешательство. Показатели КЖ изучались после завершения комбинированного лечения: у больных I группы после окончания лучевой терапии, у больных II группы – на 14-е сут после операции (табл. 7).

После окончания радикального курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы (СОД 65 изоГр) уровень качества жизни (EORTC QLQ-30) по функциональным шкалам в I группе больных не только достигал исходных показателей, но и превышал их. Физическое функционирование составило 83,4 ± 6,5 балла при исходном показателе 77,8 ± 7,2 балла. Выявлено увеличение ролевого, познавательного и социального функционирования по сравнению с исходными данными. Отмечено статистически значимое ($p<0,05$) повышение эмоционального функционирования с 53,6 ± 8,7 до 79,6 ± 7,0 баллов.

Проведена сравнительная оценка качества жизни больных, эффект от проведённого химио-

лучевого лечения которых оценен как частичная регрессия или стабилизация процесса, на 14-е сут после оперативного вмешательства в объеме ларингэктомии или органосохраняющих операций. При исследовании выявлено статистически значимое снижение показателей физического (58,1 ± 6,2 балла), социального (42,6 ± 6,2 балла), познавательного (67,9 ± 5,9 балла) и ролевого (49,2 ± 6,3 балла) функционирования по сравнению с исходными ($p<0,05$). При этом повышаются показатели эмоционального функционирования, что связано с окончанием лечения и планированием этапа голосовой реабилитации в условиях онкологического стационара. Показатели физического, ролевого, эмоционального, познавательного и социального функционирования после окончания комбинированного лечения у пациентов I группы значимо превышали аналогичные показатели во II группе ($p<0,05$).

Уровень таких симптомов, как «одышка», «слабость», «боль», «нарушение сна», по опроснику EORTC QLQ-30 в I группе, по сравнению с исходными значениями, также снижается и достигает показателей 28,6 ± 7,9, 14,8 ± 6,2, 8,3 ± 4,8, 16,9 ± 6,5 балла соответственно ($p<0,05$). Уровень общего статуса здоровья увеличился до 68,1 ± 8,2 балла ($p<0,05$). У пациентов II группы нарастает уровень симптомов «слабость», «боль», «нарушение сна», что связано с объёмом выполненного хирургического вмешательства. Однако показатель дыхательной функции «одышка» статистически значимо снижается и составляет 30 ± 5,9 балла, вследствие наложения трахеостомы ($p<0,05$). Отмечается снижение общего уровня здоровья относительно исходных данных до 45,0 ± 8,6 балла. Сравнительный анализ показал, что у пациентов I группы симптомы «слабость», «боль», «нарушение сна» значительно ниже аналогичных показателей во II группе ($p<0,05$). Такая же ситуация наблюдается при оценке общего статуса здоровья.

При оценке симптоматических шкал (QLQ – H&N35) отмечалось уменьшение проблем, связанных с голосовой функцией и социальными контактами у больных I группы, в сравнении с исходными. Снижается показатель голосовой функции с 34,3 ± 5,7 до 25,8 ± 7,6 балла, уменьшаются проблемы при социальных контактах с 22,6 ± 7,3 до 18,4 ± 6,7 балла.

В то же время при анализе симптоматических шкал у пациентов II группы проблемы с голосовой функцией возрастают до 79 ± 4,6 балла, социальные контакты ухудшаются до 46,8 ± 6,3 балла ($p<0,05$), больные испытывают большие затруднения при речевом общении, в быту общаются с помощью письма.

Необходимо отметить, что снижение показателей практически всех шкал во II группе больных связано с тем, что хирургическое вмешательство неизбежно сопровождается выраженными нарушениями жизненно важных функций: голосовой и дыхательной, что приводит к потере трудоспособности и, как правило, получению II группы инвалидности (при ларингэктомии). Это наносит тяжелую психологическую травму больным по причине потери ими социального статуса. На данном этапе важным является проведение голосовой реабилитации больных, потому что качество жизни пациентов во многом зависит от того, насколько успешно прошел процесс голосовой реабилитации и в дальнейшем социальной адаптации.

Оценка качества жизни после окончания комбинированного лечения проводилась при динамическом наблюдении пациентов в контрольных точках, соответствующих 12 и 24 мес, относительно исходных данных до начала лечения. Это обусловлено сроками завершения реабилитационных мероприятий по восстановлению голосовой функции после хирургического вмешательства и социальной адаптации. По данным литературы и собственным наблюдениям, социальная адаптация больных раком гортани и гортаноглотки в зависимости от проведенного комбинированного лечения, объема хирургического вмешательства, общего состояния здоровья и психологической компенсации составляет от 6 до 12 мес [1, 2, 4, 9, 11].

При оценке качества жизни пациентов первой группы через 12 мес после радикального курса химиолучевого лечения отмечается статистически значимая ($p<0,05$) положительная динамика по всем функциональным шкалам (табл. 8). Социальное функционирование составило 89,5 ± 5,3 балла, ролевое – 87,3 ± 5,8 балла, физическое – 87,2 ± 5,8 балла, что говорит о высокой социальной и психологической адаптации больных и возможности возвращения к трудовой деятельности.

В группе пациентов, получивших комбинированное лечение с хирургическим вмешательством, при оценке функциональных шкал практически не произошло изменений показателей физического функционирования – 79,3 ± 5,1 балла, социального – 73,4 ± 5,6 балла, ролевого функционирования – 77,2 ± 5,3 балла. Наряду с этим отмечается положительная динамика показателей, характеризующих психоэмоциональное состояние больных: эмоциональное функционирование составило 81,7 ± 4,9 балла ($p<0,05$), улучшился уровень познавательной активности до 84,2 ± 4,6 балла.

При анализе симптоматических шкал выявлено, что симптоматика заболевания в обеих группах уменьшается, выявлено статистически значимое снижение симптомов «слабость», «одышка», «нарушение сна» в сравнении с исходными данными. Проблемы голосовой функции в I группе снизились до уровня 7,4 ± 4,5 балла ($p<0,05$). Во II группе этот показатель составил 26,7 ± 5,8 балла, больные общаются в быту пищеводным голосом, не испытывают затруднений при разговоре по телефону. В целом выявлена статистически значимая

Таблица 8

Показатели качества жизни через 12 мес после комбинированного лечения

Показатели	ХЛТ I группа (n=33)	ХЛТ + операция II группа (n=63)
EORTC QLQ-30		
Физическое функционирование	87,2 ± 5,8	79,3 ± 5,1
Ролевое функционирование	87,3 ± 5,8	77,2 ± 5,3
Эмоциональное функционирование	88,6 ± 5,3	81,7 ± 4,9
Познавательное функционирование	90,2 ± 5,2	84,2 ± 4,6
Социальное функционирование	89,5 ± 5,3	73,4 ± 5,6
Симптомы		
Слабость	7,3 ± 4,5	20,3 ± 5,06
Боль	1,8 ± 2,3	7,2 ± 3,3
Одышка	3,6 ± 3,2	9,2 ± 3,6
Нарушение сна	6,7 ± 4,3	12,4 ± 4,1
Общий статус здоровья	74,6 ± 7,5	61,8 ± 6,1
QLQ – H&N35		
Голосовая функция	7,4 ± 4,5	26,7 ± 5,8
Глотание	-	7,5 ± 3,3
Социальные контакты	12,8 ± 5,8	36,8 ± 5,9

Таблица 9

Показатели качества жизни через 24 мес после комбинированного лечения

Показатели	ХЛТ I группа (n=33)	ХЛТ + операция II группа (n=63)
EORTC QLQ-30		
Физическое функционирование	91,4 ± 4,9	86,7 ± 4,3
Ролевое функционирование	92,2 ± 4,7	86,9 ± 4,2
Эмоциональное функционирование	93,2 ± 4,4	82,1 ± 4,8
Познавательное функционирование	91,6 ± 4,8	85,5 ± 4,4
Социальное функционирование	92,7 ± 4,5	79,6 ± 5,07
Симптомы		
Слабость	5,6 ± 4,0	18,5 ± 4,9
Боль	1,4 ± 2,04	6,6 ± 3,1
Одышка	3,4 ± 3,1	8,9 ± 3,6
Нарушение сна	6,0 ± 4,1	10,3 ± 3,8
Общий статус здоровья	79,2 ± 7,1	67,2 ± 5,9
QLQ – H&N35		
Голосовая функция	5,3 ± 3,9	26,3 ± 5,4
Глотание	–	5,2 ± 2,8
Социальные контакты	9,8 ± 5,2	36,8 ± 6,07

тенденция к более плохим показателям качества жизни у больных II группы относительно пациентов I группы, получивших химиолучевое лечение по радикальной программе ($p<0,05$).

Через 24 мес после лечения (табл. 9) в обеих группах отмечается повышение показателей по функциональным шкалам и снижение уровня значений симптоматических шкал относительно исходных данных, но лучшие показатели зафиксированы в группе больных после радикальной химиолучевой терапии.

Общий статус здоровья статистически значимо повысился относительно исходных данных как в I группе – с 53,2 ± 8,7 до 79,2 ± 7,1 балла, так и во II группе – с 52,6 ± 6,3 до 67,2 ± 5,9 балла ($p<0,05$). Проблемы с голосовой функцией в I группе снизились до 5,3 ± 3,9 балла, социальные контакты – до 9,8 ± 5,2 балла, во II группе эти показатели остались на уровне 12 мес. и составили 26,3 ± 5,4 и 36,8 ± 6,07 балла соответственно, различия между группами статистически значимы ($p<0,05$).

Более высокие показатели качества жизни в группе больных, получивших НАХТ с лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по радикальной программе при достижении полной регрессии опухоли, напрямую коррелируют с лучшими показателями двухлетней выживаемости относительно группы больных, которым проводилось комбинированное лечение с хирургическим вмешательством и эффект лечения был оценен как частичная регрессия или стабилизация. Так, общая и безрецидивная двухлетняя

выживаемость в I группе составила 93,9 ± 4,2 и 87,8 ± 5,7 %. Во II группе – 85,5 ± 4,5 и 79,2 ± 5,1 % соответственно.

Обсуждение

Таким образом, качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки в большей степени определялось проведенными курсами неоадъювантной химиотерапии с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы и объемом хирургического вмешательства. После химиолучевого этапа лечения в обеих группах отмечается повышение физического, ролевого, эмоционального и познавательного функционирования, уменьшение уровня показателей симптоматики заболевания. После выполнения хирургического этапа лечения во II группе происходит снижение физического и социального функционирования, при этом наблюдается повышение эмоционального функционирования. При анализе симптоматических шкал усиливаются проблемы с голосовой функцией, социальные контакты ухудшаются. Однако показатель нарушения дыхательной функции снижается вследствие наложения трахеостомы. Нарастает уровень симптомов «слабость», «боль», «нарушение сна».

В отдаленные сроки наблюдения после проведенного лечения в обеих группах отмечается повышение показателей по функциональным шкалам и снижение уровня значений симптоматических шкал относительно исходных данных до лечения, но при этом лучшие показатели зафиксированы в I группе больных, где проводилась химиолучевая терапия по радикальной программе, что позволило сохранить гортань и ее функции. В данной группе пациентов показатели общей и безрецидивной выживаемости достоверно лучше относительно второй группы больных, которым выполнялось хирургическое вмешательство, где важным этапом является проведение голосовой реабилитации, так как уровень качества жизни пациентов зависит от того, насколько успешно прошел процесс голосовой реабилитации и в дальнейшем социальной адаптации. Полученные результаты изучения качества жизни больных раком гортани и гортаноглотки, по данным значений EORTC QLQ-30 и QLQ – H&N35, подтверждают целесообразность проведения комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки с включением неоадъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы.

Выводы

Показатели качества жизни как критерий оценки эффективности лечения коррелируют со значимо лучшими отдаленными результатами химиолучевой терапии при достижении полной регрессии опухоли, в сравнении с комбинированным лечением, включающим хирургическое вмешательство. Динамика значений модулей EORTC QLQ-30 и QLQ – H&N35 свидетельствует о сопряженной зависимости уровня значений качества жизни от методов лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д., Чижевская С.Ю.* Современное состояние реабилитации онкологических больных с опухолями головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2002. № 1. С. 50–53.

2. *Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е.Л.* Качество жизни онкологических больных как критерий оценки эффективности лечения и реабилитации // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2008. № 3. С. 36–37.

3. *Бондаренко В.П., Квасов А.Н., Конев А.А., Мещеряков Р.В., Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю.* Программные средства комплекса исследования речевого сигнала при злокачественных заболеваниях гортани // Медицинская техника. 2009. № 4. С. 33–37.

4. *Гузев А.Н.* Структурно-динамический анализ и принципы патогенетической терапии пограничных нервно-психических расстройств в онкологической практике: Автореф. дис. … канд. мед. наук. Томск, 1990. 25 с.

5. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Т. 20, № 3 (прил. 1). 2009. 158 с.

6. *Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Васильев Н.В., Гюнтер В.Э.* Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 78–84.

7. *Новик А.А., Ионова Т.И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине / Под ред. Ю.Л. Шевченко. М., 2007. 320 с.

8. *Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И.* Рак гортаноглотки. М., 2005. 300 с.

9. *Таптапова С.Л.* Восстановление звучной речи у больных после резекции или удаления гортани. М., 1985. 92 с.

10. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. 256 с.

11. *Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н.* Качество жизни онкологических больных // Томск: Печатная мануфактура, 2011. 152 с.

12. *Boyle P., Levin B.* World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2008. 511 p.

13. *Woodard T.D., Oplatek A., Petruzzelli G.J.* Life After Total Laryngectomy. A Measure of Long-term Survival, Function, and Quality of Life // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 133 (6). P. 526–532.

Поступила 2.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чижевская Светлана Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии. Тел.:8(3822)41-80-62. E-mail: sch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код в РИНЦ: 9561-3382.

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии. Телефон: (3822) 511039. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730

Балацкая Лидия Николаевна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, отделение опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии. Тел.:8(3822)42-00-53. E-mail: balatskaya@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1894-4904.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCER IN SHORT-AND LONG-TERM FOLLOW-UP

S.Yu. Chizhevskaya[1], E.L. Choinzonov[1,2], L.N. Balatskaya[1]

Tomsk Cancer Research Institute[1]
Siberian State Medical University, Tomsk[2]
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: sch@oncology.tomsk.ru[1]

Abstract

The study included 96 patients with morphologically verified squamous cell carcinoma of larynx and laryngopharynx T2–4N0–2M0 stage of the tumor process who were administered two courses of neoadjuvant chemotherapy at 3–4 weeks interval by the scheme paclitaxel 175 mg/m2, carboplatin AUC-6 plus radiotherapy in the regimen of multifractionated radiation dose of 1.3 Gy twice a day at 4 hours interval. In case of complete regression of the tumor (n=33) radiotherapy was performed to the accumulated radical dose of 65 isoGy. The next stage in partial regression and stabilization of the process (n=63) was radical surgical intervention. EORTC QLQ-30 and QLQ – H&N35 questionnaires were used to estimate quality of life of the patients. Quality of life as a criterion for the assessment of treatment efficacy was correlated with a significant increase in the 2-year overall and disease-free survival in patients who received chemoradiotherapy compared to those who underwent combined modality treatment including surgery. Changes in the values of EORTC QLQ-30 and QLQ – H & N35 modules clearly indicate the relationship between the quality of life measures and treatment methods.

Key words: laryngeal and laryngopharyngeal cancer, quality of life, combined modality treatment.

REFERENCES

1. *Balatskaya L.N., Kicmanjuk Z.D., Chizhevskaya S.Y.* The current state of rehabilitation of head and neck cancer patients // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2002. № 1. P. 50–53. [in Russian]
2. *Balatskaya L.N., Choinzonov E.L.* Quality of life of cancer patients as a criterion of assessment of efficacy of treatment and rehabilitation // Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii. 2008. № 3. P. 36–37. [in Russian]
3. *Bondarenko V.P., Kvasov A.N., Konev A.A., Meshcheryakov R.V., Choinzonov E.L., Chizhevskaya S.Y.* Software for speech signal research in patients with malignant diseases of the throat // Medicinskaja tehnika. 2009. № 4. P. 33–37. [in Russian]
4. *Guzev A.N.* Structural and dynamic analysis and principles of pathogenetic therapy of borderline neuro-psychiatric disorders in oncology practice: Abstract of DSc thesis. Tomsk, 1990. 25 p. [in Russian]
5. *Davydov M.I., Aksel' E.M.* Cancer incidence statistics in Russia and the CIS in 2007. // Vestnik Rossijskogo onkologicheskogo nauchnogo centra im. N.N. Blohina RAMN. Vol. 20 (3). Suppl. 1. 2009. 158 p. [in Russian]
6. *Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Choynzonov E.L., Kulbakin D.E., Balatskaya L.N., Vasiliev N.V., Gunther V.E.* The modern view on complex approach when diagnosing, treating and aftercaring in larynx cancer patients // Rossijskaja otorinolaringologija. 2012. № 3. P. 78–84. [in Russian]
7. *Novik A.A., Ionova T.I.* Guidelines for Life Quality in medicine/ Ed. by Ju.L. Shevchenko. M., 2007. 320 p. [in Russian]
8. *Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I.* Laryngopharyngeal cancer. M., 2005. 300 p. [in Russian]
9. *Taptapova S.L.* Restoration of vocal function in patients after resection or removal of the larynx. M., 1985. 92 p. [in Russian]
10. *Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V.* Cancer incidence in Russia in 2008 (morbidity and mortality). M., 2010. 256 p. [in Russian]
11. *Choinzonov E.L., Balatskaya L.N.* Life quality of cancer patients // Tomsk: Pechatnaja manufaktura, 2011. 152 p. [in Russian]
12. *Boyle P., Levin B.* World cancer report 2008. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2008. 511 p.
13. *Woodard T.D., Oplatek A., Petruzzelli G.J.* Life After Total Laryngectomy. A Measure of Long-term Survival, Function, and Quality of Life // Arch Otolaryngol. Head Neck Surg. 2007. Vol. 133 (6). P. 526–532.

ABOUT THE AUTORS

Chizhevskaja Svetlana Jurevna, MD, DSc., Senior Researcher, Department head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute. Тел.:+7(3822)41-80-62. E-mail: sch@oncology.tomsk.ru

Choynzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Academician of RAS, Professor, Director of the Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 51-10-39. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Balatskaya Lidija Nikolaevna, DSc, Principal Investigator, Department head and neck tumors ,Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822)42-00-53. E-mail: balatskaya@oncology.tomsk.ru

УДК: 616.33-006.6-08:615.849.1

УСКОРЕННОЕ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ДОЗЫ В ЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

С.С. Литинский[1], А.А. Ружникова[1,2], С.М. Асахин[1], А.О. Ружников[1,2], М.Ю. Вальков[1,2]

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», г. Архангельск[1]
ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»[2]
163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51,
e-mail: m_valkov@mail.ru, litserg78@mail.ru[1]

Аннотация

Цель исследования – сравнить выживаемость больных местнораспространенным неоперабельным раком желудка (МРНРЖ), получавших лучевую терапию (ЛТ) в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ) и традиционного фракционирования (ТФ). **Материал и методы.** Включено 137 больных МРНРЖ из госпитальной базы данных Архангельского клинического онкологического диспансера, получавших ЛТ с химиотерапией (ХТ) и без нее, с ноября 1993 г. по март 2010 г. в режиме ТФ (по 2 Гр ежедневно), либо УГФ (по 1,3 Гр два раза в день, ежедневно) до дозы не менее 50 иГр. Для оценки общей выживаемости (ОВ) использованы актуарный анализ, метод Каплана – Майера и регрессия Кокса. **Результаты.** В группе ТФ оказалось 102 человека, в группу УГФ было отобрано 35. Медиана времени наблюдения всех пациентов составила 12,4 года. К началу анализа погибло 123 (89,8 %) из 137 наблюдаемых больных. Медиана ОВ, 7-летняя ОВ в группе УГФ и ТФ составили 24 (95 % доверительный интервал ДИ 17–31) и 16,0 (95 % ДИ 11–21) мес, ОР=0,71 (95 % ДИ 0,46–1,06), p=0,097; 19 (95 % ДИ 8–34 %) и 6 % (95 % ДИ 2–13 %) соответственно. В многофакторной модели различия между группами сгладились – ОР 0,87 (95 % ДИ 0,49–1,55); единственным независимым фактором благоприятного прогноза была локализация опухоли в теле желудка, ОР 0,60 (95 % ДИ 0,37–0,99). Не выявлено влияния дозы ЛТ в выбранном диапазоне на ОВ. **Заключение.** В ретроспективном анализе выявлено недостоверное преимущество в ОВ больных МРНРЖ, получавших ЛТ в режиме УГФ, по сравнению с режимом ТФ. Эти результаты требуют подтверждения в проспективном рандомизированном исследовании с использованием современных методов облучения.

Ключевые слова: неоперабельный местнораспространенный рак желудка, лучевая терапия, ускоренное гиперфракционирование, выживаемость.

Несмотря на глобальную тенденцию к снижению заболеваемости, рак желудка (РЖ) остается большой социальной проблемой, что, в первую очередь, обусловлено крайне высокими показателями летальности. По данным международного проекта Globocan, в 2012 г. в мире зарегистрировано более 950 000 новых случаев заболевания и 723 000 летальных исходов, связанных с РЖ [8]. В недавно опубликованном анализе Concord-2 [6] показано, что относительная 5-летняя выживаемость при РЖ остается на самом низком уровне, варьируя от 3 % в Ливии до 25–29 % в Северной Америке. Российская Федерация вообще и Архангельская область (АО) в частности отличаются высокими уровнями заболеваемости, составляющими 15 и 23 случая на 100 тыс. населения (мировой стандарт) соответственно [5]. Уровень 5-летней относительной выживаемости больных РЖ в АО в 2005–2009 гг. составил 20 % [6].

Единственным радикальным методом лечения РЖ остается хирургическое вмешательство. Однако резектабельность РЖ составляет 25–50 % [21]. В России доля больных РЖ, получивших хирургическое и комбинированное лечение, в 2012 г. составляла 35 %. Это связано как с высоким уровнем первичной запущенности (27 % и 39 % вновь выявленных больных имели РЖ III и IV стадий соответственно), так и с наличием тяжелых сопутствующих заболеваний, особенно у пожилых больных РЖ [5].

При местнораспространенном неоперабельном РЖ (МРНРЖ) ESMO рекомендует химиотерапию (ХТ) [20], NCCN (2014) – лучевую и химиолучевую терапию (ХЛТ) [14]. Однако эти рекомендации основаны на данных исследований второй половины прошлого столетия, когда методы и дозы лучевой терапии (ЛТ) и ХТ были далеки от оптимальных [12, 16]. В ряде наших публикаций было показано, что ЛТ и ХЛТ имеют преимущество перед ХТ при МРНРЖ как по данным ретроспективного анализа [2], так и по данным проспективного рандомизированного исследования [3].

✉ Литвинский Сергей Сергеевич, litserg78@mail.ru

Важным, но мало изученным при НМРРЖ является вопрос о дозе и фракционировании ЛТ [1]. В большинстве исследований по ЛТ и ХЛТ использовалось традиционное фракционирование (ТФ) до суммарных доз диапазона 45–50,4 Гр, что послужило основанием рекомендовать этот диапазон в практике [14]. В то же время при учете наличия прямой связи между дозой и эффектом ЛТ и возрастания риска повреждения здоровых тканей с увеличением дозы использование нетрадиционных режимов фракционирования может привести к улучшению противоопухолевого эффекта и выживаемости за счет безопасного повышения суммарной дозы. Это было продемонстрировано теоретически [17] и в клинике при различных моделях рака [7, 19]. Ускоренное гиперфракционирование (УГФ), наряду с ТФ, применялось в лечении больных НМРРЖ в клинике ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД).

Цель исследования – ретроспективное сравнение общей выживаемости больных МРНРЖ, получавших ЛТ в режиме УГФ и ТФ в клинике АКОД.

Материал и методы

Ретроспективно проанализированы отдаленные результаты у больных МРНРЖ, получавших лечение в условиях АКОД с 04.11.1993 по 19.03.2010. Пациенты, получавшие лечение до 2009 г., были рестадированы в соответствии с классификацией TNM 7-го пересмотра [18]. Для анализа отобраны больные, получавшие ЛТ как единственный вариант лечения либо как сочетание ЛТ с ХТ и соответствующие следующим критериям:

– морфологическая верификация диагноза;

– неоперабельная опухоль в силу местной распространенности либо по медицинским противопоказаниям;

– больные РЖ II–III стадий ($T_{2–4}N_{0–3}M_0$), отказавшиеся от хирургического лечения;

– общее состояние по критериям ECOG 0–2;

– возраст больных старше 18 лет;

– отсутствие отдаленных метастазов;

– отсутствие в анамнезе других злокачественных новообразований, кроме адекватно леченных базалиомы кожи и рака шейки матки in situ;

– отсутствие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации, беременности.

В зависимости от вида проведенного лечения больных разделили на 2 группы: ТФ и УГФ. Дистанционную ЛТ проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, СПб.) либо линейном ускорителе электронов Clinac2100 C (Varian, USA). Согласно локальному стандарту лечения МРНРЖ, облучение проводили в режиме традиционного фракционирования (d=2 Гр, ежедневно, 5 раз в нед) либо ускоренного гиперфракционирования (d=1,3 Гр, ежедневно, дважды в день с межфракционным интервалом не менее 5 ч, 5 дней в нед) до дозы 50–70 Гр либо ее биологического эквивалента.

В первичный объем облучения входили опухоль желудка и области регионарного лимфооттока до уровня не менее D2. Облучение проводили с 2 встречных фигурных полей до СОД 40 Гр либо ее биологического эквивалента, с экранированием почек, печени, сердца. Экранирования спинного мозга не проводили. Размеры полей – 12×12 – 15×15 см. В дальнейшем размеры и форму полей редуцировали до уровня первичной опухоли с отступами ±3 см в верхне-нижнем и ±2 см в медиально-латеральном, передне-заднем направлениях. Облучение на 2 этапе проводили до СОД 50–70 Гр (с учетом дозы на первом этапе) 3–4 открытыми полями по изоцентру, при этом доза на спинной мозг не должна была превышать 10 % от нормализованной дозы в мишени. Расчет дозы в облучаемом объеме, согласно рекомендациям МКРЕ (доклад 50), проводили по референтным точкам: на первом этапе на средний план, на втором – по изоцентру.

Химиотерапию большинству больных проводили в стандартных дозных режимах. Использовалась ХТ как в монорежиме (5-фторурацил (ФУ) в дозе 425 мг/м^2 с 1 по 5-й дни, каждые 28 дней; капецитабин – 2500 мг/м^2 с 1 по 14-й дни, интервал 7 дней; УФТ – 400 мг per os 2 раза в день с 1 по 14-й дни), так и в комбинации (цисплатин – 100 мг/м^2 в 1-й день + ФУ – 1000 мг/м^2, 24-часовая инфузия с 1 по 5-й дни, каждые 28 дней; ФУ – 500 мг/м^2 + + лейковорин – 300 мг/м^2 + этопозид – 120 мг/м^2 с 1 по 3-й дни, каждые 28 дней; доксорубицин – 20 мг/м^2, 1, 7-й дни + этопозид – 100 мг/м^2 в 4–6-й дни + цисплатин – 40 мг/м^2 во 2, 8-й дни, каждые 28 дней) [4]. Химиотерапию и лучевую терапию в группе ХЛТ осуществляли последовательно.

Для удобства статистической обработки результатов непрерывные переменные (возраст больных и доза ЛТ) трансформировали в порядковые. Оценка распределения долей проводилась методом χ^2 с помощью точного метода Фишера. Первичным критерием оценки выживаемости установлена общая выживаемость – как промежуток в месяцах между датой установления диагноза РЖ и смертью от любой причины. Цензурирование проводили по дате последней проверки базы данных либо по дате последней явки на контрольный осмотр для выбывших из-под наблюдения. Выживаемость больных оценивали методом Каплана – Майера, представляли в виде Me (95 % доверительный интервал (ДИ)) и графически в виде кривых. Различия в выживаемости между группами определяли лог-ранговым методом. Оценка кумулятивной выживаемости проведена с помощью таблиц дожития. Значения выживаемости в течение 1, 3 и 5 лет представляли в виде процентов с ДИ. Коррекция отношения рисков смерти с учетом влияния исходных факторов (пол, возраст, группа

лечения, распространенность первичной опухоли, поражение лимфоузлов, пробная лапаротомия) проводилась с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов в регрессионную модель осуществляли последовательным методом. Все сравнения были двусторонние, статистически значимым уровнем достоверности различий определено $p<0,05$.

Результаты исследования

В группу ТФ было включено 102 больных, в группу УГФ – 35 (табл. 1). При анализе исходных характеристик пациентов распределение в группах по полу, возрасту, стадии и составляющим ее параметрам, гистологическому варианту было равномерным, за исключением в два раза большей доли больных с опухолью, локализованной в теле желудка, в группе УГФ ($p=0,046$). Хирургическому стадированию (пробной лапаротомии) подвергались 37 % и 23 % больных из групп ТФ и УГФ соответственно, химиотерапию получали примерно половина пациентов из каждой группы. Значимо чаще больные группы УГФ получали ЛТ в дозе, равной либо превышающей 60 Гр (в эквиваленте на ТФ), – 80 % против 34 % ($p<0,0001$). Увеличение СОД в группе УГФ не только не транслировалось в удлинение курса облучения, но значимо снизило его продолжительность.

Таблица 1

Распределение пациентов по основным характеристикам

Факторы	Группы больных		p
	ТФ (n=102)	УГФ (n=35)	
Пол			
Женщины	33 (32,4 %)	10 (28,6 %)	0,677
Мужчины	69 (67,6 %)	25 (71,4 %)	
Возраст			
Младше 50	7 (6,9 %)	1 (2,9 %)	0,231
50–59 лет	17 (16,7 %)	11 (31,4 %)	
60–69 лет	40 (39,2 %)	10 (28,6 %)	
70 лет и старше	38 (37,3 %)	13 (37,1 %)	
Размер первичной опухоли			
T_2	14 (13,7 %)	9 (25,7 %)	0,215
T_3	49 (48,0 %)	15 (42,9 %)	
T_4	39 (38,2 %)	11 (31,4 %)	
Поражение лимфоузлов			
N+	41 (40,2 %)	10 (28,6 %)	0,221
N-	61 (59,8 %)	25 (71,4 %)	
Стадия			
I	12 (11,8 %)	9 (25,7 %)	0,193
II	40 (39,2 %)	11 (31,4 %)	
III	50 (49,0 %)	15 (42,9 %)	
Локализация опухоли			
Верхняя 1/3	59 (57,8 %)	17 (48,6 %)	0,046
Средняя 1/3	21 (20,6 %)	15 (42,9 %)	
Нижняя 1/3	19 (18,6 %)	3 (8,6 %)	
Субтотальное, тотальное	3 (2,9 %)	-	
Дифференцированная аденокарцинома			
Да	90 (88,2 %)	30 (85,7 %)	0,696
Нет	12 (11,8 %)	5 (14,3 %)	
Пробная лапаротомия			
Нет	64 (62,8 %)	27 (77,1 %)	0,120
Да	38 (37,3 %)	8 (22,9 %)	
Химиотерапия			
Нет	54 (52,9 %)	18 (51,4 %)	0,812
Да	48 (47,1 %)	17 (48,6 %)	
Суммарная доза ЛТ (эквивалент ТФ)			
50–59 Гр	67 (65,7 %)	7 (20,0 %)	<0,0001
60–70 Гр	35 (34,3 %)	28 (80,0 %)	
Общее время ЛТ			
До 40 дней	47 (46,1 %)	27 (77,1 %)	0,001
40 дней и более	55 (53,9 %)	8 (22,9 %)	

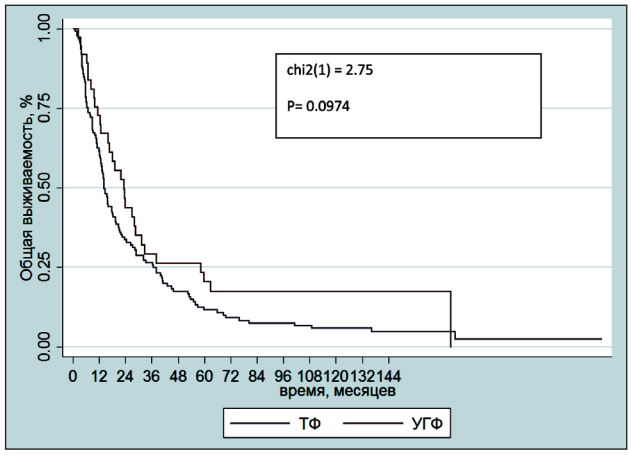


Рис. 1. Общая выживаемость больных неоперабельным местнораспространенным раком желудка при лучевой терапии в режимах ускоренного гиперфракционирования и традиционного фракционирования

Медиана времени наблюдения для всех больных составила 12,4 года. К моменту анализа погибло 123 (89,8 %) из 137 наблюдаемых больных. Живы 5 (14,3 %) больных группы УГФ и 6 (5,9 %) в группе ТФ; трое больных выбыли из-под наблюдения через 15–45 мес после окончания ЛТ. Медиана выживаемости в группе УГФ составила 23,8 (ДИ 16,9–30,7) мес; в группе ТФ – 16,0 (ДИ 11,4–20,6) мес, χ^2=2,75, p=0,097 (рис. 1).

При анализе показателей кумулятивной выживаемости недостоверное преимущество было выявлено в группе больных, получавших УГФ (табл. 2). Тем не менее следует отметить, что в отдаленные сроки наблюдения доли выживших отличаются в разы: 7-летняя выживаемость в группах УГФ и ТФ составляет 18,7 % и 6,2 % соответственно.

Учитывая неравномерность распределения в группах по локализации опухоли и лечебным факторам и возможность их самостоятельного влияния на выживаемость, проведена регрессия Кокса, результаты анализа представлены в табл. 3. После коррекции по включенным в модель факторам регрессионный коэффициент (отношение рисков, ОР) для УГФ, исходно составлявший 0,71 (95 % ДИ 0,46–1,06), p=0,097, существенно потерял уровень значимости, составив 0,87 (95 % ДИ 0,49–1,55), p=0,642. В однофакторном анализе статистически значимыми в отношении прогноза общей выживаемости были локализация опухоли в средней трети (ОР=0,63 относительно кардиального отдела), IIIB стадия (ОР=1,94 относительно I стадии) и пробная лапаротомия (ОР=1,57). В многофакторной модели независимое влияние на прогноз оказала только локализация опухоли. Применение ХТ в однофакторной модели, ассоциированное с недостоверным повышением риска смерти от любой причины, после коррекции на прочие факторы оказало слабое положительное влияние на прогноз, не достигшее статистической значимости. Анализ показывает также отсутствие связи между суммарной дозой ЛТ и общей выживаемостью. Сокращение общей продолжительности ЛТ было ассоциировано со статистически незначимым снижением риска смерти в однофакторной и многофакторной моделях: ОР составили 0,72 (95 % ДИ 0,50–1,03) и 0,79 (95 % ДИ 0,52–1,22) соответственно.

Обсуждение

В представленном исследовании проведен ретроспективный анализ общей выживаемости больных НМРРЖ, получавших ЛТ в двух различных режимах фракционирования. Режим УГФ, несмотря на более чем полугодовое преимущество в медиане выживаемости (23,8 против 16,0 мес) и в 3 раза более высокие показатели 7-летней выживаемости (18,7 % против 6,2 %), не продемонстрировал статистически значимого преимущества перед классическим режимом фракционирования.

Необходимо подчеркнуть, что ЛТ в настоящее время не является стандартом лечения больных МРНРЖ, по крайней мере в Европе и России, и, как правило, назначается с паллиативной целью для купирования дисфагии [10, 12] либо хронического кровотечения [20]. Тем не менее немногочисленные публикации, главным образом американских авторов [9, 12, 16], свидетельствуют о возможности

Таблица 2

Кумулятивная выживаемость больных неоперабельным местно распространенным раком желудка, получавших ЛТ в режимах УГФ и ТФ

Сроки наблюдения, лет	Выживаемость	95 % ДИ
ТФ (n=102)		
1	68,5 %	58,5–76,6
3	29,8 %	21,2–38,8
5	13,0 %	7,2–20,5
7	6,2 %	2,3–12,9
УГФ (n=35)		
1	73,9 %	55,9–85,5
3	31,1 %	16,4–47,1
5	21,8 %	9,7–37,0
7	18,7 %	7,6–33,5

Таблица 3

Однофакторный и многофакторный анализ общей выживаемости больных МРНРЖ (регрессия Кокса)

Характеристика	Нескорректированная выживаемость			Скорректированная выживаемость		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Вид лечения						
ТФ	1	Референтная				
УГФ	0,71	0,46–1,06	0,097	0,87	0,49–1,55	0,642
Пол						
Мужской	1	Референтная				
Женский	0,72	0,49–1,06	0,101	0,77	0,51–1,17	0,226
Возраст						
Младше 50	1	Референтная				
50–59 лет	0,58	0,24–1,37	0,214	1,07	0,41–2,79	0,884
60–69 лет	0,89	0,40–1,99	0,781	1,77	0,70–4,46	0,393
70 лет и старше	0,74	0,33–1,64	0,452	1,76	0,68–4,58	0,401
Локализация опухоли						
Верхняя треть	1	Референтная				
Тело	0,63	0,41–0,98	0,041	0,60	0,37–0,99	0,046
Дистальный отдел	0,8	0,48–1,33	0,395	0,77	0,45–1,31	0,331
Субтотальное, тотальное пораж.	1,85	0,58–5,92	0,298	1,71	0,49–5,89	0,397
Стадия						
I	1	Референтная				
II	1,22	0,70–2,11	0,483	1,05	0,58–1,91	0,859
IIIA	1,42	0,77–2,62	0,264	1,49	0,76–2,91	0,245
IIIB	1,94	1,08–3,49	0,027	1,31	0,67–2,56	0,433
Дифференцированная аденокарцинома						
Да	1	Референтная				
Нет	1,53	0,90–2,60	0,116	1,49	0,84–2,65	0,17
Пробная лапаротомия						
Нет	1	Референтная				
Да	1,57	1,08–2,30	0,019	1,55	0,99–2,41	0,054
Химиотерапия						
Нет	1	Референтная				
Да	1,24	0,69–1,99	0,489	0,92	0,52–1,22	0,881
Суммарная доза ЛТ (эквивалент ТФ)						
45–59 Гр	1	Референтная				
60–64 Гр	0,94	0,62–1,42	0,761	1,19	0,71–1,99	0,521
65–70 Гр	0,81	0,50–1,32	0,401	1,06	0,78–1,97	0,865
Общее время ЛТ						
40 дней и более	1	Референтная				
Менее 40 дней	0,72	0,50–1,03	0,075	0,79	0,52–1,22	0,289

продления жизни больных НМРРЖ с помощью ЛТ, особенно при сочетании ее со стандартно используемой в таких ситуациях химиотерапией. Облучение является рекомендованной опцией при нерезектабельных опухолях желудка в США [14]. В наших работах ранее было показано преимущество добавления ЛТ к ХТ при МРНРЖ как в ретроспективном [2], так и в проспективном [3] анализе по критериям безрецидивной и общей выживаемости.

Выбор нетрадиционного фракционирования, а именно ускоренного гиперфракционирования, для лучевого лечения при раке желудка был продиктован, прежде всего, основанным на данных математических расчетов [17] и клинических исследований на других моделях рака [7, 15] стремлением снизить риск повреждения здоровых тканей и, таким образом, безопасно повысить суммарную дозу облучения. Набор в группу УГФ осуществлялся в период, когда оптимизация пространственного распределения пучка (трехмерная конформная и интенсивно-модулированная ЛТ) была недоступна. Преимущество нетрадиционного режима УГФ перед ТФ было хотя и существенным, но статистически недостоверным, в первую очередь в связи с ограниченным числом наблюдений для анализа, что транслировалось в его недостаточную статистическую мощность. Это самый существенный недостаток настоящего исследования.

Другим недостатком является его ретроспективный характер. Это привело к вполне ожидаемой

неравномерности в распределении по исходным факторам, в первую очередь для суммарной дозы по биологическому эквиваленту – в группе УГФ она оказалась значительно выше. После коррекции по этому и другим факторам относительный риск смерти для пациентов, получавших ЛТ в режиме УГФ, был недостоверно ниже, чем при ТФ, но существенно повысился (с 0,71 до 0,87) по сравнению с ОР в однофакторной модели. Важно при этом отметить, что наш анализ не показал никакой зависимости выживаемости от суммарной дозы, по крайней мере в выбранном диапазоне. Так что повышение регрессионного коэффициента для УГФ, вероятно, в большей степени обусловлено преобладанием в этой группе больных с опухолью тела желудка и с ранними стадиями заболевания.

Использование устаревших методов облучения с двухмерным планированием также является недостатком исследования. Однако современные методы ЛТ, такие как интенсивно-модулированное облучение, имеющие значительный потенциал сокращения токсичности и повышения дозы [11], остаются пока исследовательским подходом, значение которого необходимо оценить на рандомизированных когортах больных [14]. Кроме того, методы облучения были одинаковыми в сравниваемых группах, и это, конечно, не повлияло на результаты анализа выживаемости.

Заключение

В ретроспективном анализе выявлено недостоверное преимущество в общей выживаемости больных МРНРЖ, получавших ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования, по сравнению с пациентами, получившими ЛТ, с режимом традиционного фракционирования. Эти результаты требуют подтверждения в рандомизированном проспективном исследовании при использовании современных методов облучения с оптимальным пространственным распределением дозы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А.* Интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона // Российский онкологический журнал. 1998. № 6. С. 32–36.

2. *Ружникова А.А., Асахин С.М., Вальков М.Ю.* Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: проспективный анализ выживаемости // Вестник РНЦРР Минздрава России. 2013. Т. 13, № 2. Интернет-ресурс. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm (дата обращения 30.12.2014).

3. *Ружникова А.А., Литинский С.С., Асахин С.М., Ружников А.О., Вальков М.Ю.* Химиолучевое лечение местно-распространенного неоперабельного рака желудка: ретроспективный анализ выживаемости // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 13–20.

4. *Руководство* по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2011. 511 с.

5. *Состояние* онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 231 с.

6. *Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogunbiyi O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // Lancet. 2015. Vol. 385 (9972). P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 62038-9.

7. *Horiot J.C., Bontemps P., van den Bogaert W., Le Fur R., van den Weijngaert D., Bolla M., Bernier J., Lusinchi A., Stuschke M., Lopez-Torrecilla J., Begg A.C., Pierart M., Collette L.* Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. // Radiother Oncol. 1997. Vol. 44 (2). P. 111–121.

8. *International* Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. URL: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx

9. *Lee S.S., Kim S.B., Park S.I., Kim Y.H., Ryu J.S., Song H.Y., Shin J.H., Jung H.Y., Lee G.H., Choi K.D., Cho K.J., Kim J.H.* Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemo-radiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 37 (11). P. 829–835.

10. *Mantell B.S.* Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma // Br. J. Surg. 1982. Vol. 69 (2). P. 69–70.

11. *Milano M.T., Garofalo M.C., Chmura S.J., Farrey K., Rash C., Heimann R., Jani A.B.* Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques // Br. J. Radiol. 2006. Vol. 79 (942). P. 497–503.

12. *Moertel C.G., Childs D.S. Jr., Reitemeier R.J., Colby M.Y. Jr., Holbrook M.A.* Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer // Lancet. 1969. Vol. 2 (7626). P. 865–867.

13. *Myint A.S.* The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. Vol. 12 (4). P. 381–390.

14. *NCCN* Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. – URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

15. *Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmar M.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // Radiother. Oncol. 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.

16. *Schein P., Novak J.* (for GITSG) Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 1982. Vol. 49. P. 1771.

17. *Thames H.D. Jr., Withers H.R., Peters L.J., Fletcher G.H.* Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. Vol. 8 (2). P. 219–2610.

18. *TNM* classification of malignant tumours / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 7th edition.

19. *Valdagni R.* Altered fractionation in radiotherapy // Tumori. 1998. Vol. 84 (2). P. 155–159.

20. *Waddell T., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D.* Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24 (Suppl. 6): vi57-vi63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.

21. *Weese J.L, Nussbaum M.L.* Gastric cancer – surgical approach // Hematol. Oncol. 1992. Vol. 10 (1). P. 31–35.

Поступила 12.01.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литинский Сергей Сергеевич, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51. E-mail: litserg78@mail.ru

Ружникова Анна Алексеевна, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер». E-mail: ruzhnikova-a@mail.ru

Асахин Сергей Михайлович, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51.
Ружников Андрей Олегович, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»
Вальков Михаил Юрьевич, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздрава», 163000, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51, ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер». E-mail: m_valkov@mail.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT FOR INOPERABLE, LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANSER

S.S. Litinskiy[1], A.A. Ruzhnikova[1,2], S.M. Asakhin[1,2], A.O. Ruzhnikv[1,2], M.Yu Valkov[1,2]

Northern State Medical University, Arkhangelsk[1],
Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk[2]
51, Troitsky pr., 163000-Arkhangelsk, Russia, e-mail: m_valkov@mail.ru, litserg78@mail.ru[1]

Abstract

Purpose: to compare survival of patients with locally advanced inoperable gastric cancer (LAIGC), receiving accelerated hyperfractionated (AHF) or conventionally fractionated (CF) radiation therapy (RT). **Methods and Materials.** Between November 1993 and March 2010, 137 patients with LAIGC receiving CF (2 Gy daily) or AHF (1.3 Gy b.i.d.) to total at least 50 Gy RT in combination or without chemotherapy were retrospectively selected from the hospital database of Arkhangelsk clinical oncological dispensary. Overall survival (OS) assessed using actuarial analysis, Kaplan – Meier method and Cox regression. **Results.** The CF and AHF groups were 102 and 35 patients, respectively. Median follow-up time for all patients was 12 years. By the time of analysis 123 (90 %) patients of all cohort died. Median, 7-year survival were 24 (95 % confidence intervals (CI), 17–31) vs 16 (95 % CI, 11–21) months, hazard ratio (HR)=0.71 (95 % CI, 0.46–1.06), p=0.097; and 19 % (95 % CI 8–34 %) vs 6% (95 % CI 2–13 %) in the AHF and CF groups, respectively. In multivariate OS model the difference decreased to HR=0.87 (95 % CI, 0.49–1.55). The location of the tumor in median third (HR=0.60, 95 % CI, 0.37–0.99 in refer to upper third) was the only independent factor influencing survival. There was no influence of the total dose in chosen level on survival. **Conclusion**. Our retrospective shows trend towards better OS for those LAIGC patients receiving RT in AHF regimen compared to CF. The prospective randomized study with conformal radiation technics is necessary to confirm these findings.

Key words: locally advanced inoperable gastric cancer, radiation therapy, accelerated hyperfractionation, survival.

REFERENCES

1. *Zyryanov B.N., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A.* Intraoperative radiation therapy using small-sized betatron // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1998. № 6. P. 32–36. [in Russian]

2. *Ruzhnikova A.A., Asakhin S.M., Valkov M.Y.* Chemoradiotherapy for locally advanced inoperable gastric cancer: a prospective analysis of survival // Vestnik RNCRR Minzdrava Rossii. 2013. Vol. 13 (2). URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/ruzhnikova1_v13.htm (data 30.12.2014). [in Russian]

3. *Ruzhnikova A.A., Litinsky S.S., Asakhin S.M., Ruzhnikov A.O., Valkov M.Yu.* Chemoradiotherapy for locally advanced inoperable gastric cancer: retrospective analysis of survival // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 6. P. 13–20. [in Russian]

4. *Guide to* chemotherapy of malignant diseases / Ed. By N.I. Perevodchikova. M.: Prakticheskaja medicina, 2011. 511 p. [in Russian]

5. *Oncological* service for Russian population in 2012 / Eds. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. M., 2013. 231 p. [in Russian]

6. *Allemani C., Weir H.K., Carreira H., Harewood R., Spika D., Wang X.S., Bannon F., Ahn J.V., Johnson C.J., Bonaventure A., Marcos-Gragera R., Stiller C., Azevedo e Silva G., Chen W.Q., Ogunbiyi O.J., Rachet B., Soeberg M.J., You H., Matsuda T., Bielska-Lasota M., Storm H., Tucker T.C., Coleman M.P.* Global surveillance of cancer survival 1995–2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2) // Lancet. 2015. Vol. 385 (9972). P. 977–1010. doi: 10.1016/S0140-6736 (14) 62038-9.

7. *Horiot J.C., Bontemps P., van den Bogaert W., Le Fur R., van den Weijngaert D., Bolla M., Bernier J., Lusinchi A., Stuschke M., Lopez-Torrecilla J., Begg A.C., Pierart M., Collette L.* Accelerated fractionation (AF) compared to conventional fractionation (CF) improves loco-regional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. // Radiother Oncol. 1997. Vol. 44 (2). P. 111–121.

8. *International* Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. URL: http://globocan.iarc.fr/Default.aspx

9. *Lee S.S., Kim S.B., Park S.I., Kim Y.H., Ryu J.S., Song H.Y., Shin J.H., Jung H.Y., Lee G.H., Choi K.D., Cho K.J., Kim J.H.* Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP) alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer // Jpn. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 37 (11). P. 829–835.

10. *Mantell B.S.* Radiotherapy for dysphagia due to gastric carcinoma // Br. J. Surg. 1982. Vol. 69 (2). P. 69–70.

11. *Milano M.T., Garofalo M.C., Chmura S.J., Farrey K., Rash C., Heimann R., Jani A.B.* Intensity-modulated radiation therapy in the treatment of gastric cancer: early clinical outcome and dosimetric comparison with conventional techniques // Br. J. Radiol. 2006. Vol. 79 (942). P. 497–503.

12. *Moertel C.G., Childs D.S. Jr., Reitemeier R.J., Colby M.Y. Jr., Holbrook M.A.* Combined 5-fluorouracil and supervoltage radiation

therapy of locally unresectable gastrointestinal cancer // Lancet. 1969. Vol. 2 (7626). P. 865–867.

13. *Myint A.S.* The role of radiotherapy in the palliative treatment of gastrointestinal cancer // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2000. Vol. 12 (4). P. 381–390.

14. *NCCN* Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Gastric Cancer. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

15. *Saunders M., Dische S., Barrett A., Harvey A., Griffiths G., Palmar M.* Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomised multicentre trial. CHART Steering committee // Radiother. Oncol. 1999. Vol. 52 (2). P. 137–148.

16. *Schein P., Novak J.* (for GITSG) Combined modality therapy (XRT-chemo) versus chemotherapy alone for locally unresectable gastric cancer // Cancer Chemother. Pharmacol. 1982. Vol. 49. P. 1771.

17. *Thames H.D. Jr., Withers H.R., Peters L.J., Fletcher G.H.* Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1982. Vol. 8 (2). P. 219–2610.

18. *TNM* classification of malignant tumours / Ed. by L.H. Sobin, M.K. Gospodarowicz, Ch. Wittekind. 7th edition.

19. *Valdagni R.* Altered fractionation in radiotherapy // Tumori. 1998. Vol. 84 (2). P. 155–159.

20. *Waddell T., Verheij M., Allum W., Cunningham D., Cervantes A., Arnold D.* Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24 (Suppl. 6): vi57-vi63. doi: 10.1093/annonc/mdt344.

21. *Weese J.L, Nussbaum M.L.* Gastric cancer – surgical approach // Hematol. Oncol. 1992. Vol. 10 (1). P. 31–35.

ABOUT THE AUTORS

Litinskiy Sergey Sergeevich, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. E-mail: litserg78@mail.ru

Ruzhnikova Anna Alekseevna, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia. E-mail: ruzhnikova-a@mail.ru

Asakhin Sergey Mihaylovich, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000.

Ruzhnikov Andrey Olegovich, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia

Valkov Michael Jurevich, Department of Radiology and Clinical Oncology, Northern State Medical University, Troitsky avenue, 51, Arkhangelsk, Russia, 163000. Arkhangelsk Clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia. E-mail: m_valkov@mail.ru

УДК: 616.5-006.81-089:615.849.19

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Г.И. Гафтон, В.В. Анисимов, М.Л. Гельфонд, Ю.В. Семилетова, И.А. Балдуева, Т.Л. Нехаева, А.В. Новик, М.Ю. Мяснянкин

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: mark.gelfond@gmail.com

Аннотация

В экспериментально-клиническом исследовании проведена оценка эффективности неоадъювантной ФДТ с фотодитазином и радахлорином при лечении 42 больных первичной меланомой кожи I–III стадий. В контрольной группе хирургическое лечение по поводу МК получили 42 пациента. При анализе отдаленных результатов (2,5-летняя общая и безрецидивная выживаемость) установлено, что эти показатели в группе больных, получавших неоадъювантную ФДТ, значимо выше, чем в контрольной группе. Выявлено, что неоадъювантная ФДТ, проведенная за 2 дня до хирургического вмешательства, способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы. В экспериментальной части работы выявлено, что увеличение времени лазерного облучения культуры клеток меланомы сопровождается достоверным повышением доли поздних форм апоптоза.

Ключевые слова: первичная меланома, неоадъювантная ФДТ, апоптоз, иммунный ответ.

Меланома кожи (МК) представляет собой чрезвычайно актуальную проблему клинической онкологии. Заболеваемость МК в Российской Федерации составляет 5,65 на 100 тыс. населения, занимая по темпам прироста 3-е место. Эта нозологическая форма среди пациентов в возрасте 20–25 лет является четвертой по удельному весу среди всей онкопатологии [4]. Ежегодно 56,7 % больных меланомой кожи получают лечение по поводу местнораспространенного опухолевого процесса. Большинство из них в дальнейшем умирает от прогрессирования заболевания. Пятилетняя выживаемость составляет 35 % у мужчин и 53 % у женщин [5]. Столь низкие показатели эффективности лечения при меланоме кожи связаны с высоким риском микрометастазирования до и во время хирургического вмешательства. Это обстоятельство делает необходимым поиск новых методов системного и местного неоадъювантного лечения [6, 7].

Теоретические предпосылки и практический опыт последних лет делают перспективным использование у больных с локализованной формой МК неоадъювантной фотодинамической терапии (ФДТ). Хотя ФДТ в клинической практике используется с 60-х годов XX столетия, только в последнее время детальное изучение механизмов фотодинамического эффекта выявило реализацию 3 компонентов фотоповреждения опухолевых клеток: прямое цитотоксическое действие синглетного кислорода; повреждение эндотелия сосудов опухоли с развитием ее ишемии и инициализацию иммунного ответа. Реакция иммунной системы в ответ на фотоиндуцированный апоптоз и некроз опухолевых клеток выражается в инфильтрации опухоли нейтрофилами и макрофагами и сопровождается выделением цитокинов и медиаторов. Активация Т-лимфоцитов приводит к уничтожению оставшихся опухолевых клеток [14, 35].

Однако на пути широкого клинического применения фотодинамической терапии существуют и определенные трудности, связанные с несколькими обстоятельствами. В ряде случаев эффективность фотодинамической терапии явно невысока, что одни авторы связывают с недостаточным накоплением фотосенсибилизаторов в опухоли или невозможностью доставки к опухолевым клеткам оптимальной дозы лазерного излучения из-за поглощения света меланином [3]. Другие исследователи указывают на опухоль-ассоциированную иммуносупрессию и дисфункцию антигенпрезентирующих клеток [2, 25].

Не подлежит сомнению, что единственным радикальным методом лечения первичных меланом кожи пока является хирургический, представляется оправданным стремление улучшить его результаты, в том числе за счет фотоиндуцированных системных реакций организма больного. Научным обоснованием этой работы стали недавние исследования, показавшие, что такие инициированные фотодинамической терапией процессы, как апоптоз опухолевых клеток, развитие острой

✉ Гельфонд Марк Львович, mark.gelfond@gmail.com

воспалительной реакции и распознавание $CD8^+$ Т-лимфоцитами MHC I* рестриктированных эпитопов опухолеассоциированных антигенов (ОАА), могут стать триггерным механизмом в активации противоопухолевого иммунного ответа [1, 15–17, 28, 29]. Кроме того, ФДТ обладает прямым цитотоксическим эффектом. Погибшие опухолевые клетки фагоцитируются, процессируются и презентируются макрофагами и дендритными клетками «наивным» Т-лимфоцитам в лимфатических узлах [20, 25].

Целью исследования явилось улучшение результатов лечения первичной меланомы кожи с помощью неоадъювантной фотодинамической терапии.

Материал и методы

Методика экспериментального исследования

Для опытов in vitro использовали клеточную линию меланомы кожи человека (Mel 226), полученную в лаборатории клеточных технологий отделения химиотерапии и инновационных клеточных технологий и депонированную в Российском банке клеточных линий позвоночных. Фотосенсибилизатор Фотодитазин добавляли в культуральную среду в разных концентрациях: 1) 0,5 мкг/мл, 2) 1мкг/мл (эквивалент дозе 1 мг/кг, рекомендованной в инструкции по применению Фотодитазина), 3) 2,5 мкг/мл. Через 30 мин проводили облучение культуры клеток лазерным излучением с длиной волны 662 нм с экспозицией на чашку Петри 6 и 10 мин. Суммарная доза облучения составила 40 Дж и 60 Дж. Анализ эффекта проводили через 1 и 4 ч после фотодинамического воздействия. Для этого к полученной суспензии клеток (1×10^6/мл) добавляли аннексин V-FITC (Annexin V-FITC, FITC (Fluorescein Isothiocyanate) («BD», USA) и пропидиум йодид (PI (Propidium Iodide)) («BD», USA), инкубировали 15 мин в темноте при комнатной температуре. Подсчет клеток проводили с использованием флуоресцентного микроскопа («Carl Zeiss», Германия). Уровень апоптоза оценивали по апоптотическому индексу (АИ). Данный параметр отражает относительное число клеток с характерными для апоптоза морфологическими или биохимическими признаками и определяется по следующей формуле:

$$АИ = \frac{\text{Количество апоптотических клеток}}{\text{Общее количество клеток}} \times 100\ \%.$$

АИ учитывали раздельно для всех анализируемых клеток:

– клетки с зеленым окрашиванием, находящиеся на стадии раннего апоптоза (Annexin +; PI–) (рис. 1а);

– клетки с двойным окрашиванием (Annexin +; PI+) – стадия позднего апоптоза (рис. 1б).

Методика клинического исследования

В исследование включено 84 больных локализованной меланомой кожи, получавших лечение в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России с июля 2012 г. по декабрь 2014 г. Пациенты были разделены на 2 группы, полностью сопоставимые по всем клиническим параметрам. В 1-ю (контрольную) группу были включены 42 больных, которым проводилось хирургическое лечение по стандартной методике в объеме радикального вмешательства. Во 2-й (основной) группе (42 больных) первичная опухоль за 2 дня до операции подвергалась ФДТ с препаратами Фотодитазин или Радахлорин. Фотосенсибилизатор в дозе 0,8–1,0 мг/кг вводился внутривенно капельно в течение 30 мин в 200 мл 0,9 % раствора хлорида натрия. Через 2 ч после инфузии фотосенсибилизатора проводили флуоресцентное картирование накопления фотосенсибилизатора в опухоли, а затем ее лазерное облучение (662 нм, 400 Дж).

Методы определения иммунокомпетентных клеток

Методом проточной цитометрии на приборе FACSCalibur (BD, США) оценивали количественное содержание субпопуляций лимфоцитов в периферической крови больных: Т-лимфоцитов $CD3^+CD19^-$, Т-хелперов $CD3^+CD4^+$, активированных Т-хелперов $CD3^+CD4^+HLADR^+$, цитотокси-

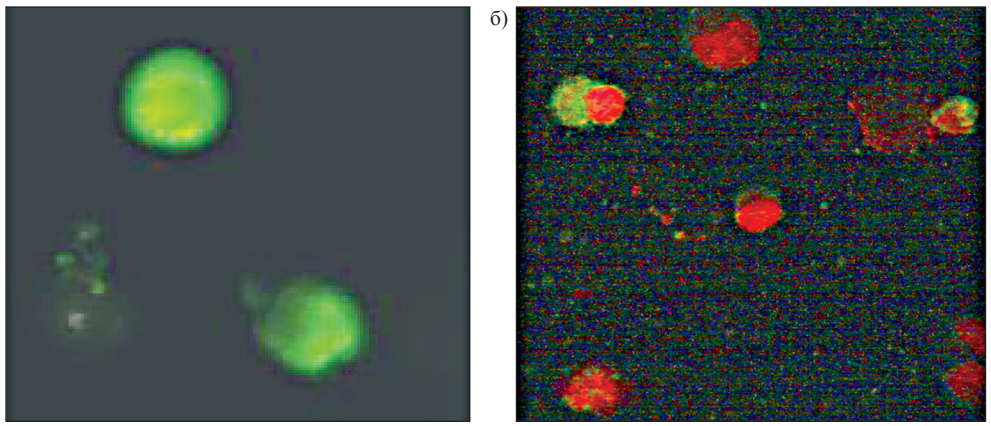


Рис. 1. Микрофото. Клетки на стадии «раннего» (а) и «позднего» апоптоза (б)

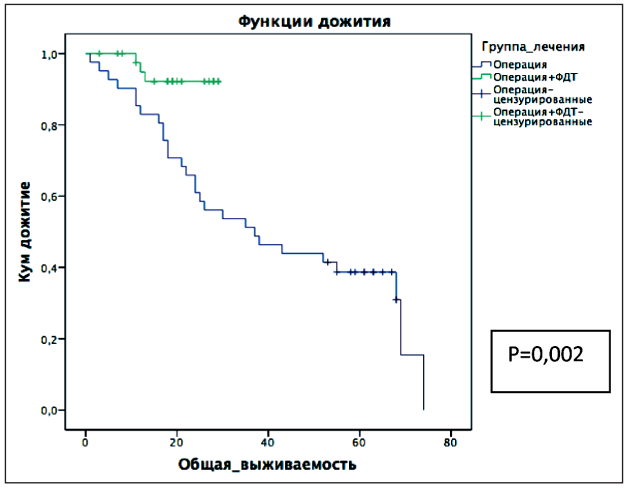


Рис. 2. Общая выживаемость больных первичной меланомой кожи в основной (ФДТ + операция) и контрольной (операция) группах

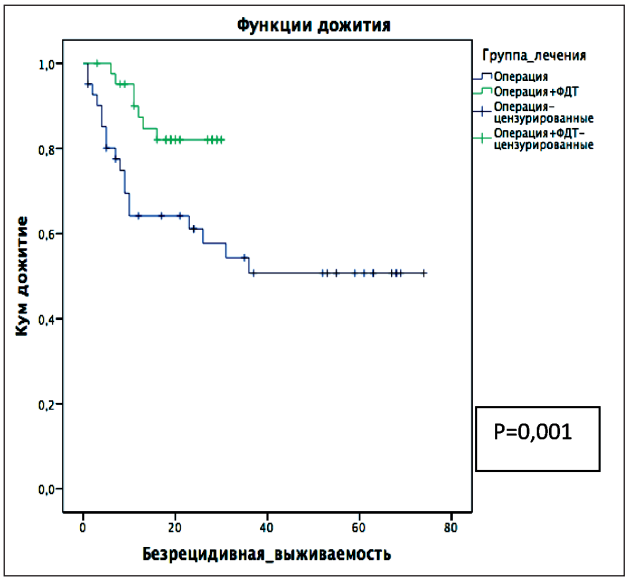


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость больных первичной меланомой кожи в основной (ФДТ + операция) и контрольной (операция) группах

ческих Т-лимфоцитов (ЦТЛ) $CD3^+CD8^+$, двойных положительных Т-лимфоцитов $CD4^+CD8^+$, NK-клеток $CD3^-CD16^+CD56^+$. Для окрашивания клеток использовали панель МКА, меченных FITC (изотиоцианат флуоресцеина), PE (фикоэритрин), PC5 (комплекс PE с цианином-5), PerCP (перидинин-хлорофилл протеин) или PerCP-Cy5.5 (комплекс PerCP с цианином 5.5) к белкам-маркерам (CD) клеточной мембраны лейкоцитов. Осуществляли регистрацию прямого светорассеяния (под углами 1–10°) и бокового светорассеяния (под углом 90°). В каждом образце анализировали не менее 10^5 клеток. Для оценки данных иммунофенотипического анализа использовали программное обеспечение CellQuest Pro (tm).

При анализе субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток учитывали абсолютное содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$), Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD3^+CD8^+$), двойных положительных Т-клеток ($CD3^+CD4^+CD8+$), В-лимфоцитов ($CD19^+CD3^-$), активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLA\ DR^+$).

Результаты исследования

При анализе уровня общей и безрецидивной выживаемости по методу Каплана–Мейера в сравниваемых группах установлено, что в группе больных МК, подвергшихся неоадъювантной фотодинамической терапии, эти показатели были значимо выше, чем в контрольной группе (рис. 2, 3).

При экспериментальной оценке уровня АИ в культуре клеток меланомы через 1 и 4 ч после ФДТ выявлено, что дозы фотосенсибилизатора 0,5 мкг/мл, 1 мкг/мл и 2,5 мкг/мл соответственно обладают сопоставимой способностью индуцировать ранний апоптоз (рис. 4, 5). При увеличении времени лазерного облучения происходит более быстрый переход фотосенсибилизированных опухолевых клеток в позднюю фазу апоптоза ($p<0,05$).

При оценке уровней основных субпопуляций лимфоцитов у больных МК в основной группе (неоадъювантная ФДТ + операция) выявлено, что на 7-е сут после лечения наблюдается статистически значимое повышение числа

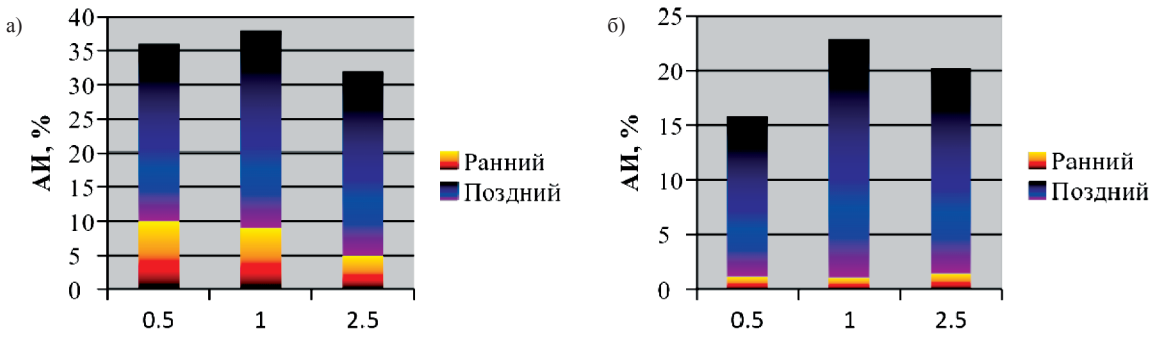


Рис. 4. Апоптотический индекс через 1 ч после ФДТ, экспозиция 6 мин (а) и 10 мин (б)

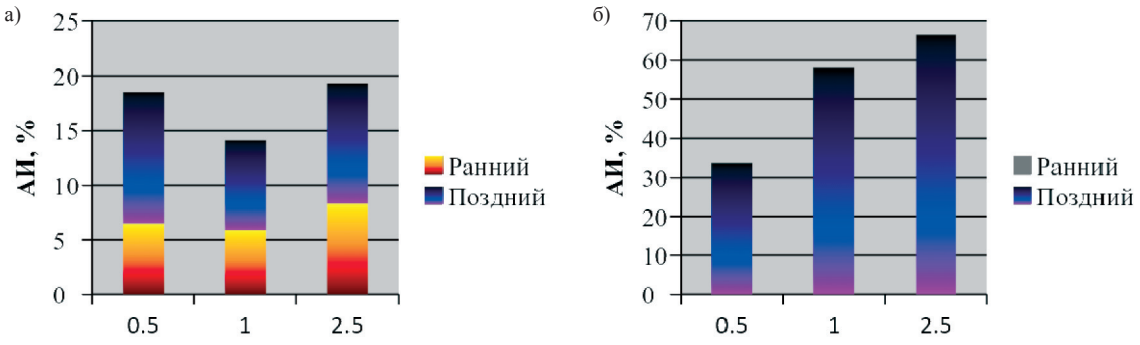


Рис. 5. Апоптотический индекс через 4 ч после ФДТ, экспозиция 6 мин (а) и 10 мин (б)

$CD3^+CD19^-$ Т-лимфоцитов, двойных положительных $CD4^+CD8^+$Т- клеток, $CD3^+$ $CD8^+$ цитотоксических Т-лимфоцитов, активированных Т-хелперов ($CD3^+CD4^+HLADR^+$), $CD3^-CD16^+$ $CD56^+$ NK-клеток в периферической крови (таблица). Полученные данные коррелируют с увеличением общей и безрецидивной выживаемости (рис. 2, 3) при назначении неоадъювантной ФДТ. У больных контрольной группы, получавших хирургическое лечение, подобные статистически значимые различия не были выявлены.

Обсуждение

Противоопухолевый эффект ФДТ обусловлен тремя взаимосвязанными процессами: прямой гибелью опухолевых клеток, повреждением сосудов и активацией неспецифического иммунного ответа [14, 35]. В то время как их общий вклад в результат лечения хорошо известен, относительную значимость каждого из этих механизмов определить трудно. Оптимизируя дозу света и фотосенсибилизатора, время облучения после введения фотосенсибилизатора, можно оценить их роль в общем ответе на фотодинамическое действие. Большинство экспериментальных данных свидетельствует о том, что при оптимальных режимах ФДТ опухолевые клетки некротизируются. Факторы, способствующие некрозу, включают экстрамитохондриальную (мембранную) локализацию фотосенсибилизатора, высокие дозы света, гипогликемию [8, 21, 26]. Кроме того, после ФДТ на форму гибели клеток может влиять генотип клетки [37].

При глубокой локализации опухоли в тканях (с освещением субоптимальными дозами света в начале сеанса), а также при большом содержании меланина в тканях эффективность ФДТ может снижаться. При этом клетки опухоли способны восстанавливать повреждения, вызванные проводимой терапией. В этом случае выживший клон опухолевых клеток даст начало рецидиву (если не будут иметь место летальная ишемия или активация иммунного ответа). Однако развитие событий возможно и по другому сценарию, когда опухолевые клетки вступают в процесс апоптоза (программированной гибели). Апоптоз является жестко контролируемым, энергозависимым процессом программированной самоликвидации клеток при активации гидролитических ферментов, протеаз и нуклеаз, что приводит к фрагментации ДНК и деградации внутриклеточных структур [30].

Морфологически важнейшими элементами апоптоза являются конденсация хроматина, клеточная фрагментация и продукция апоптотических телец, которые поглощаются окружающими клетками и фагоцитами. После ФДТ с различными сенсибилизаторами и типами клеток апоптоз является быстрой и доминирующей формой

Таблица

Содержание основных субпопуляций лимфоцитов в крови больных локализованной меланомой кожи до лечения и на 7-й день после операции

Лимфоцитарный гейт	Абсолютное значение уровня лимфоцитов	
	До лечения (n=10)	После операции (n=32)
$CD3^+CD19^-$	0,349	0,019*
$CD3^+$ $CD4^+$	0,493	0,383
$CD3^+$ $CD8^+$	0,419	0,026*
CD3+CD4+CD8+	-	0,125
$CD4^+CD8^+$	-	0,010*
$CD3^+CD4^+HLADR^+$	-	0,050*
$CD3^-CD16^+$ $CD56^+$	0,227	0,002*

Примечание: * – различия статистически значимы (p<0,05).

клеточной гибели [27]. Фотодинамическая терапия вызывает апоптоз двумя основными путями: митохондрий-опосредованный (внутренний) путь и рецептор-опосредованная гибель (внешний путь) [8]. Фотоиндуцированный апоптоз зависит также от отличных от внутреннего и внешнего клеточных сигнальных путей, таких как гомеостаз кальция, церамида и МАРК-киназ.

Поскольку ДНК кодирует генетическую информацию, любые повреждения, происходящие в геноме, способны создать крайне опасную ситуацию для клетки. Механизмы повреждений ДНК, индуцированных ФДТ, до конца не изучены, тем не менее известно, что она может привести к окислению оснований, полимеризации нитей ДНК или обмену родственных хроматидов (структурных элементов хромосом) [19, 23, 36].

В экспериментальном разделе нашего исследования после фотодинамического воздействия на культуру клеток меланомы зафиксирован ранний и поздний апоптоз. При этом индукция раннего апоптоза не зависела от концентрации фотосенсибилизатора и наблюдалась даже при минимальных дозах препарата. Однако при увеличении времени лазерного облучения и, соответственно, поглощенной дозы света происходил более быстрый переход фотосенсибилизированных опухолевых клеток в позднюю фазу апоптоза.

В отличие от еще только формирующихся представлений о влиянии ФДТ на процесс апоптоза, механизмы системного иммунного ответа кажутся в достаточной степени изученными. Вместе с тем значительно в меньшей степени известны принципы реализации местных иммунных реакций в коже. Неясно, как процессы апоптоза или некроза, развивающиеся в ответ на ФДТ, взаимосвязаны с характером и силой иммунного ответа. Согласно современным исследованиям, основными участниками иммунных реакций в кожных покровах являются клетки лимфоидного и макрофагального ряда [6]. Во многих работах ставилась задача найти взаимосвязь между механизмом гибели клеток и эффективностью иммунного ответа [9, 22]. Однако полученные данные носят противоречивый характер. В некоторых публикациях было показано, что сила иммунного ответа на клетки в состоянии апоптоза выше, чем на некротические клетки [31–33]. Другие авторы приводят результаты, свидетельствующие о более эффективном системном иммунном ответе на те методы терапии, которые индуцируют гибель клеток по типу некроза, поскольку в этом случае происходит разрушение плазматической мембраны и содержимое цитозоля попадает во внеклеточное пространство, провоцируя иммунный ответ [39].

Начало иммунной реакции при ФДТ сопровождается захватом опухолевого антигена незрелыми дендритными клетками. Этот процесс может проходить тремя путями: фагоцитоз погибающих клеток, захват фрагментов погибших клеток или представление антигена в комплексе с внеклеточным белком теплового шока 70 (hps70) [18, 24, 34]. Hps70 образуют стабильные комплексы с цитоплазматическими антигенами опухолевых клеток, а затем связываются с рецепторами на поверхности дендритных клеток, что приводит к их активации и созреванию [38]. Зрелые дендритные клетки мигрируют в лимфатические узлы, где они представляют опухолевые антигены в комплексе с молекулами класса I и II MHC Т-лимфоцитам: цитотоксичным CD8+ и хелперам CD4+. Для эффективной активации Т-лимфоцитов требуется наличие трех сигналов: распознавание антигенов, стимулирующие сигналы, доставляемые молекулами CD28, OX40, 4-1BB, и освобождение цитокинов, отвечающих за силу иммунного ответа [13].

Активированные CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты мигрируют из лимфатических узлов к опухоли. Клетки CD8+ непосредственно уничтожают опухолевые клетки, CD4+ действуют опосредованно через другие клетки иммунной системы (NK и макрофаги). Иммунный ответ после ФДТ носит системный характер и распространяется не только на область первичного очага опухоли, но и на метастазы [10–12]. Кроме того, было высказано предположение, что реакция иммунной системы после ФДТ имеет продолжительное действие.

В нашем исследовании показано, что ФДТ при незначительной плотности мощности лазерного излучения приводит к иммуностимулирующему эффекту, и дальнейшее повышение концентрации ФС и увеличение времени облучения не имеют значения. Вследствие этого в клинической практике можно воздержаться от максимальных терапевтических доз фотосенсибилизатора, что позволяет снизить нежелательную световую фототоксичность.

Фотодинамическая терапия, действуя как локальная травма для биологического объекта, вызывает хемотаксис нейтрофилов и активацию С3 компонента коплемента. В результате опухолевая ткань инфильтрируется нейтрофилами, а под влиянием ряда цитокинов запускается множество каскадов иммунных реакций и стимулируются неспецифический и специфический иммунные ответы [15–17, 29]. Наши исследования показали, что при хирургическом лечении отмечалась активация Т-лимфоцитов ($CD3^+CD19^-$). При этом содержание Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$), активированных Т-хелперов ($CD3^+$ $CD4^+HLADR^+$), цитотоксических Т-эффекторов ($CD3^+CD8^+$), двойных положительных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), В-лимфоцитов ($CD19^+CD3^-$) не менялось. Напротив, неоадъювантная ФДТ активирует Т-клеточное звено иммунной системы (увеличение абсолютного содержания Т-хелперов $CD3^+CD4^+$) и В-клеточное звено (повышение числа $CD19^+CD3^-$). Отмечается тенденция к увеличению содержания активированных Т-лимфоцитов ($CD3^+$ $CD4^-HLADR^+$). Таким образом, наблюдается отчетливая активация как

Т-клеточного, так и В-клеточного звена иммунной системы. Вероятнее всего, это происходит вследствие апоптоза, который запускает выраженный противоопухолевый иммунный ответ.

Заключение

Таким образом, фотодинамическая терапия является одним из наиболее перспективных терапевтических методов, которые появились в онкологии за последние 30 лет. Несмотря на огромное количество научных статей, опубликованных на эту тему в последние годы, мы еще далеки от ясного понимания молекулярных механизмов гибели клеток опухоли после фотодинамического воздействия. Опубликованные отчеты полны противоречивых результатов. Одной из возможных причин этих расхождений являются чрезвычайно сложные взаимодействия между светом, фотосенсибилизатором, молекулярным кислородом и внутриклеточными структурами. Будущие исследования должны быть комплексными и включать в себя анализ многих компонентов фотодинамического действия. Выяснение механизмов фотоиндуцированной клеточной гибели и влияния ФДТ на иммунную систему пациентов позволит создать более эффективные схемы лечения онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балдуева И.А.* Иммунологические особенности взаимоотношения опухоли и организма при меланоме // Практическая онкология. 2001. № 4 (8). С. 37–41.

2. *Васильев Н.Е.* Иммунологические аспекты фотодинамической терапии // Матер. науч.-практ. конф. «Применение полупроводниковых лазеров в медицине». СПб., 2006. С. 62.

3. *Гейниц А.В., Сорокатый А.Е., Ягудаев Д.М., Трухманов Р.С.* Фотодинамическая терапия. История создания метода и ее механизмы // Лазерная медицина. 2007. Т. 11, № 3. С. 42–46.

4. *Злокачественные* новообразования в России в 2009 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. 260 с.

5. *Мерабишвилли В.М.* Выживаемость онкологических больных. СПб., 2006. 438 с.

6. *Михайлова И.Н., Иванов П.В., Петенко Н.Н., Барышников К.А., Морозова Л.Ф., Бурова О.С., Черемушкин Е.А., Субраманиан С., Чкадуа К.З., Барышников А.Ю., Демидов Л.В.* Внутрикожная клеточная реакция на фоне вакцинотерапии меланомы кожи // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 9, № 1. С. 63–68.

7. *Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Августинович А.В.* Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 5–10.

8. *Almeida R.D., Manadas B.J., Carvalho A.P., Duarte C.B.* Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy // Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1704. (2). P. 59–86.

9. *Bartholomae W.C., Rininsland F.H., Eisenberg J.C., Boehm B.O., Lehmann P.V., Tary-Lehmann M.* T cell immunity induced by live, necrotic and apoptotic tumor cells // J. Immunol. 2004. Vol. 173 (2). P. 1012–1022.

10. *Chen B., Roskams T., Xu Y., Agostinis P., de Witte P.A.* Photodynamic therapy with hypericin induces vascular damage and apoptosis in the RIF-1 mouse tumor model // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 98 (2). P. 284–290.

11. *Chen W.R., Korbelik M., Bartels K.E., Liu H., Sun J., Nordquist R.E.* Enhancement of laser cancer treatment by a chitosan-derived immunoadjuvant // Photochem. Photobiol. 2005. Vol. 81 (1). P. 190–195.

12. *Chen W.R., Zhu W.G., Dynlacht J.R., Nordquist R.E.* Long-term tumor resistance induced by laser photo-immunotherapy // Int. J. Cancer. 1999. Vol. 81 (5). P. 808–812.

13. *Cottrez F., Groux H.* Specialization in tolerance: innate CD(4+) CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells // Transplantation. 2004. Vol. 77. Suppl. 1. S. 12–15.

14. *Golab J., Wilczynski G., Zagozdzon R., Stokłosa T., Dabrowska A., Rybczyńska J., Wasik M., Machaj E., Ołda T., Kozar K., Kamiński R., Giermasz A., Czajka A., Lasek W., Feleszko W., Jakóbisiak M.* Potentiation of the anti-tumor effects of Photofrin-based photodynamic therapy by localized treatment with G-CSF // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 82 (8). P. 1485–1491.

15. *Gollnick S., Evans S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Vaughan L., Wang W.C., Unger E., Henderson B.W.* Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 88 (11). P. 1772–1779.

16. *Gollnick S., Vaughan L., Henderson B.* Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy // Cancer Res. 2002. Vol. 62 (6). P. 1604–1608.

17. *Gollnick S.O., Brackett C.M.* Enhancement of anti-tumor immunity by photodynamic therapy // Immunol. Res. 2010. Vol. 46 (1–3). P. 216–226. doi: 10.1007/s12026-009-8119-4.

18. *Gomer C., Ryter S.W., Ferrario A., Rucker N., Wong S., Fisher A.M.* Photodynamic therapy-mediated oxidative stress can induce expression of heat shock proteins // Cancer Res. 1996. Vol. 56 (10). P. 2355–2360.

19. *Haylett A.K., Ward T.H., Moore J.V.* DNA damage and repair in Gorlin syndrome and normal fibroblasts aer aminolevulinic acid photodynamic therapy: a comet assay study // Photochem. Photobiol. 2003. Vol. 78 (4). P. 337–341.

20. *Huang Z., Xu H., Meyers A.D., Musani A.I., Wang L., Tagg R., Barqawi A.B., Chen Y.K.* Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges // Technol. Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 7 (4). P. 309–320.

21. *Kiesslich T., Plaetzer K., Oberdanner C.B., Berlanda J., Obermair F.J., Krammer B.* Differential effects of glucose deprivation on the cellular sensitivity towards photodynamic treatment-based production of reactive oxygen species and apoptosis-induction // FEBS Lett. 2005. Vol. 579 (1). P. 185–190.

22. *Magner W.J., Tomasi T.B.* Apoptotic and necrotic cells induced by different agents vary in their expression of MHC and costimulatory genes // Mol. Immunol. 2005. Vol. 42 (9). P. 1033–1042.

23. *McNair F.I., Marples B., West C.M., Moore J.V.* A comet assay of DNA damage and repair in K562 cells aer photodynamic therapy using haematoporphyrin derivative, methylene blue and meso-tetrahydroxyphenylchlorin // Br. J. Cancer. 1997. Vol. 75 (12). P. 1721–1729.

24. *Mitra S., Goren E., Frelinger J., Foster T.H.* Activation of heat shock protein 70 promoter with meso-tetrahydroxyphenyl chlorine photodynamic therapy reported by green fluorescent protein in vitro and in vivo // Photochem. Photobiol. 2003. Vol. 78 (6). P. 615–622.

25. *Mroz P., Szokalska A., Wu M.X., Hamblin M.R.* Photodynamic Therapy of Tumors Can Lead to Development of Systemic Antigen-Specific Immune Response // PLoS ONE. 2010. Vol. 5 (12). P. 151–194. doi: 10.1371/journal.pone.0015194.

26. *Oberdanner C.B., Kiesslich T., Krammer B., Plaetzer K.* Glucose is required to maintain high ATP-levels for the energy-utilizing steps during PDT-induced apoptosis // Photochem. Photobiol. 2002. Vol. 76 (6). P. 695–703.

27. *Oleinick N., Morris R., Belichenko I.* The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: What, where, why and how // Photochem. Photobiol. Sci. 2002. Vol. 1 (1). P. 1–21.

28. *Preise D., Oren R., Glinert I., Kalchenko V., Jung S., Scherz A., Salomon Y.* Systemic antitumor protection by vascular-targeted photodynamic therapyinvolves cellular and humoral immunity // Cancer Immunol. Immunother. 2009. Vol. 58 (1). P. 71–84. doi: 10.1007/s00262-008-0527-0.

29. *Preise D., Scherz A., Salomon Y.* Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) // Photochem. Photobiol. Sci. 2011. Vol. 10 (5). P. 681–688. doi: 10.1039/c0pp00315h.

30. *Reed M., Miller F., Weiman T., Tseng M.T., Pietsch C.G.* The effect of photodynamic therapy on the microcirculation // J. Surg. Res. 1988. Vol. 45 (5). P. 452–459.

31. *Scheffer S.R., Nave H., Korangy F., Schlote K., Pabst R., Jaffee E.M., Manns M.P., Greten T.F.* Apoptotic, but not necrotic tumor cell vaccines induce a potent immune response in vivo // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103 (2). P. 205–211.

32. *Seya T., Akazawa T., Uehori J., Matsumoto M., Azuma I., Toyoshima K.* Role of toll-like receptors and their adaptors in adjuvant immunotherapy for cancer // Anticancer Res. 2003. Vol. 23 (6a). P. 4369–4376.

33. *Shaif-Muthana M., McIntyre C., Sisley K., Rennie I., Murray A.* Dead or alive: immunogenicity of human melanoma cells when presented by dendritic cells // Cancer Res. 2000. Vol. 60 (22). P. 6441–6447.

34. *Sierra-Rivera E., Voorhees G.J., Freedman M.L.* Gamma irradiation increases hsp-70 in Chinese hamster ovary cells // Radiat. Res. 1993. Vol. 135 (1). P. 40–45.

35. *Van Duijnhoven F.H., Aalbers R.I., Rovers J.P., Terpstra O.T., Kuppen P.J.* The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review // Immunobiology. 2003. Vol. 207 (2). P. 105–113.

36. *Woods J.A., Traynor N.J., Brancaleon L., Moseley H.* The effect of photofrin on DNA strand breaks and base oxidation in HaCaT keratinocytes: a comet assay study // Photochem. Photobiol. 2004. Vol. 79 (1). P.105–113.

37. *Wyld L., Reed M.W., Brown N.J.* Differential cell death response to photodynamic therapy is dependent on dose and cell type // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 84 (10). P. 1384–1386.

38. *Yenari M., Liu J., Zheng Z., Vexler Z.S., Lee J.E., Giffard R.G.* Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat shock protein protection // Ann. NY Acad. Sci. 2005. Vol. 1053. P. 74–83.

39. *Zitvogel L., Casares N., Péquignot M.O., Chaput N., Albert M.L., Kroemer G.* Immune response against dying tumor cells // Adv. Immunol. 2004. Vol. 84. P. 131–179.

Поступила 10.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, зав. хирургическим отделением общей онкологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Анисимов Валентин Вадимович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Гельфонд Марк Львович, старший научный сотрудник, отделение торакальной онкологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. E-mail: mark.gelfond@gmail.com. SPIN-код: 7120-8633

Семилетова Юлия Вадимовна, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, отдел терапевтической онкологии , ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. SPIN-код: 7512-8789

Нехаева Татьяна Леонидовна, отдел иммуноонкологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68. SPIN-код: 5366-8969

Новик Алексей Викторович, кандидат.медицинских наук, старший научный сотрудник отдела онкоиммунологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, врач-онколог отделения химиотерапии и инновационных технологий ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ. E-mail: anovik@list.ru. ResearcherID H-7700-2014, ORCID 0000-0002-2430-7409, SPIN 4549-7885

Мяснянкин Михаил Юрьевич, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CLINICAL-IMMUNOLOGICAL ASSESSMENT OF EFFICACY OF NEOADJUVANT PHOTODYNAMIC THERAPY IN SURGICAL MANAGEMENT OF PRIMARY MELANOMA

G.I. Gafton, V.V. Anisimov, M.L. Gelfond, Yu.V. Semiletova, I.A. Baldueva, T.L. Nekhaeva, A.V. Novik, M.Yu. Myasnyankin

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
68, Leningradskay Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: mark.gelfond@gmail.com

Abstract

Efficacy of neoadjuvant photodynamic therapy (PDT) with photoditazine and radachlorine was assessed in 42 patients with stage I–III primary melanoma. The control group consisted of 42 patients with melanoma who underwent surgery alone. The 2.5-year overall and recurrence-free survival rates were significantly higher in patients who received neoadjuvant PDT than in the control group patients. Neoadjuvant PDT performed 2 days before surgery was found to promote the activation of T-and B-cell immunity. In the experimental study it was shown that the increase in time of laser irradiation of melanoma cell culture accompanied by a significant increase in the proportion of late apoptotic cells.

Key words: primary melanoma, neoadjuvant PDT, apoptosis, immune response.

REFERENCES

1. *Baldueva I.A.* Immunological characteristics of the relationship between the tumor and the body in melanoma // Prakticheskaja onkologija. 2001. № 4 (8). P. 37–41. [in Russian]

2. *Vasil'ev N.E.* Immunological aspects of photodynamic therapy // Mater. nauch.-prakt. konf. «Primenenie poluprovodnikovyh lazerov v medicine». SPb., 2006. P. 62. [in Russian]

3. *Geinitz A.V., Sorokaty A.E., Yagudajev D.M., Trukhmanov R.S.* Photodynamic therapy. The history and mechanisms of its action // Lazernaja medicina. 2007. Vol. 11 (3). P. 42–46. [in Russian]

4. *Cancer* incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2009 / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2011. 260 p. [in Russian]

5. *Merabishvilli V.M.* Survival of cancer patients. SPb., 2006. 438 p. [in Russian]

6. *Mikhaylova I.N., Ivanov P.V., Petenko N.N., Baryshnikov K.A., Morosova L.F., Burova O.S., Cheremushkin E.A., Subramanian S., Chkadua G.Z., Baryshnikov A.Yu., Demidov L.V.* Immune reaction of the skin in melanoma patients vaccine therapy // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2010. Vol. 9 (1). P. 63–68. [in Russian]

7. *Chernov V.I., Afanasyev S.G., Sinilkin I.G., Tickaja A.A., Avgustinovich A.V.* Radionuclide diagnosis for detection of sentinel lymph nodes // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 4. P. 5–10. [in Russian]

8. *Almeida R.D., Manadas B.J., Carvalho A.P., Duarte C.B.* Intracellular signaling mechanisms in photodynamic therapy // Biochim. Biophys. Acta. 2004. Vol. 1704. (2). P. 59–86.

9. *Bartholomae W.C., Rininsland F.H., Eisenberg J.C., Boehm B.O., Lehmann P.V., Tary-Lehmann M.* T cell immunity induced by live, necrotic and apoptotic tumor cells // J. Immunol. 2004. Vol. 173 (2). P. 1012–1022.

10. *Chen B., Roskams T., Xu Y., Agostinis P., de Witte P.A.* Photodynamic therapy with hypericin induces vascular damage and apoptosis in the RIF-1 mouse tumor model // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 98 (2). P. 284–290.

11. *Chen W.R., Korbelik M., Bartels K.E., Liu H., Sun J., Nordquist R.E.* Enhancement of laser cancer treatment by a chitosan-derived immunoadjuvant // Photochem. Photobiol. 2005. Vol. 81 (1). P. 190–195.

12. *Chen W.R., Zhu W.G., Dynlacht J.R., Nordquist R.E.* Long-term tumor resistance induced by laser photo-immunotherapy // Int. J. Cancer. 1999. Vol. 81 (5). P. 808–812.

13. *Cottrez F., Groux H.* Specialization in tolerance: innate CD(4+) CD(25+) versus acquired TR1 and TH3 regulatory T cells // Transplantation. 2004. Vol. 77. Suppl. 1. S. 12–15.

14. *Golab J., Wilczynski G., Zagozdzon R., Stokłosa T., Dabrowska A., Rybczyńska J., Wasik M., Machaj E., Ołda T., Kozar K., Kamiński R., Giermasz A., Czajka A., Lasek W., Feleszko W., Jakóbisiak M.* Potentiation of the anti-tumor effects of Photofrin-based photodynamic therapy by localized treatment with G-CSF // Br. J. Cancer. 2000. Vol. 82 (8). P. 1485–1491.

15. *Gollnick S., Evans S., Baumann H., Owczarczak B., Maier P., Vaughan L., Wang W.C., Unger E., Henderson B.W.* Role of cytokines in photodynamic therapy-induced local and systemic inflammation // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 88 (11). P. 1772–1779.

16. *Gollnick S., Vaughan L., Henderson B.* Generation of effective antitumor vaccines using photodynamic therapy // Cancer Res. 2002. Vol. 62 (6). P. 1604–1608.

17. *Gollnick S.O., Brackett C.M.* Enhancement of anti-tumor immunity by photodynamic therapy // Immunol. Res. 2010. Vol. 46 (1–3). P. 216–226. doi: 10.1007/s12026-009-8119-4.

18. *Gomer C., Ryter S.W., Ferrario A., Rucker N., Wong S., Fisher A.M.* Photodynamic therapy-mediated oxidative stress can induce expression of heat shock proteins // Cancer Res. 1996. Vol. 56 (10). P. 2355–2360.

19. *Haylett A.K., Ward T.H., Moore J.V.* DNA damage and repair in Gorlin syndrome and normal fibroblasts aer aminolevulinic acid photodynamic therapy: a comet assay study // Photochem. Photobiol. 2003. Vol. 78 (4). P. 337–341.

20. *Huang Z., Xu H., Meyers A.D., Musani A.I., Wang L., Tagg R., Barqawi A.B., Chen Y.K.* Photodynamic therapy for treatment of solid tumors-potential and technical challenges // Technol. Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 7 (4). P. 309–320.

21. *Kiesslich T., Plaetzer K., Oberdanner C.B., Berlanda J., Obermair F.J., Krammer B.* Differential effects of glucose deprivation on the cellular sensitivity towards photodynamic treatment-based production of reactive oxygen species and apoptosis-induction // FEBS Lett. 2005. Vol. 579 (1). P. 185–190.

22. *Magner W.J., Tomasi T.B.* Apoptotic and necrotic cells induced by different agents vary in their expression of MHC and costimulatory genes // Mol. Immunol. 2005. Vol. 42 (9). P. 1033–1042.

23. *McNair F.I., Marples B., West C.M., Moore J.V.* A comet assay of DNA damage and repair in K562 cells aer photodynamic therapy using haematoporphyrin derivative, methylene blue and meso-tetrahydroxyphenylchlorin // Br. J. Cancer. 1997. Vol. 75 (12). P. 1721–1729.

24. *Mitra S., Goren E., Frelinger J., Foster T.H.* Activation of heat shock protein 70 promoter with meso-tetrahydroxyphenyl chlorine photodynamic therapy reported by green fluorescent protein in vitro and in vivo // Photochem. Photobiol. 2003. Vol. 78 (6). P. 615–622.

25. *Mroz P., Szokalska A., Wu M.X., Hamblin M.R.* Photodynamic Therapy of Tumors Can Lead to Development of Systemic Antigen-Specific Immune Response // PLoS ONE. 2010. Vol. 5 (12). P. 151–194. doi: 10.1371/journal.pone.0015194.

26. *Oberdanner C.B., Kiesslich T, Krammer B., Plaetzer K.* Glucose is required to maintain high ATP-levels for the energy-utilizing steps during PDT-induced apoptosis // Photochem. Photobiol. 2002. Vol. 76 (6). P. 695–703.

27. *Oleinick N., Morris R., Belichenko I.* The role of apoptosis in response to photodynamic therapy: What, where, why and how // Photochem. Photobiol. Sci. 2002. Vol. 1 (1). P. 1–21.

28. *Preise D., Oren R., Glinert I., Kalchenko V., Jung S., Scherz A., Salomon Y.* Systemic antitumor protection by vascular-targeted photodynamic therapyinvolves cellular and humoral immunity // Cancer Immunol. Immunother. 2009. Vol. 58 (1). – P. 71–84. doi: 10.1007/s00262-008-0527-0.

29. *Preise D., Scherz A., Salomon Y.* Antitumor immunity promoted by vascular occluding therapy: lessons from vascular-targeted photodynamic therapy (VTP) // Photochem. Photobiol. Sci. 2011. Vol. 10 (5). P. 681–688. doi: 10.1039/c0pp00315h.

30. *Reed M., Miller F., Weiman T., Tseng M.T., Pietsch C.G.* The effect of photodynamic therapy on the microcirculation // J. Surg. Res. 1988. Vol. 45 (5). P. 452–459.

31. *Scheffer S.R., Nave H., Korangy F., Schlote K., Pabst R., Jaffee E.M., Manns M.P., Greten T.F.* Apoptotic, but not necrotic tumor cell vaccines induce a potent immune response in vivo // Int. J. Cancer. 2003. Vol. 103 (2). P. 205–211.

32. *Seya T., Akazawa T., Uehori J., Matsumoto M., Azuma I., Toyoshima K.* Role of toll-like receptors and their adaptors in adjuvant immunotherapy for cancer // Anticancer Res. 2003. Vol. 23 (6a). P. 4369–4376.

33. *Shaif-Muthana M., McIntyre C., Sisley K., Rennie .I, Murray A.* Dead or alive: immunogenicity of human melanoma cells when presented by dendritic cells // Cancer Res. 2000. Vol. 60 (22). P. 6441–6447.

34. *Sierra-Rivera E., Voorhees G.J., Freedman M.L.* Gamma irradiation increases hsp-70 in Chinese hamster ovary cells // Radiat. Res. 1993. Vol. 135 (1). P. 40–45.

35. *Van Duijnhoven F.H., Aalbers R.I., Rovers J.P., Terpstra O.T., Kuppen P.J.* The immunological consequences of photodynamic treatment of cancer, a literature review // Immunobiology. 2003. Vol. 207 (2). P. 105–113.

36. *Woods J.A., Traynor N.J., Brancaleon L., Moseley H.* The effect of photofrin on DNA strand breaks and base oxidation in HaCaT keratinocytes: a comet assay study // Photochem. Photobiol. 2004. Vol. 79 (1). P.105–113.

37. *Wyld L., Reed M.W., Brown N.J.* Differential cell death response to photodynamic therapy is dependent on dose and cell type // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 84 (10). P. 1384–1386.

38. *Yenari M., Liu J., Zheng Z., Vexler Z.S., Lee J.E., Giffard R.G.* Antiapoptotic and anti-inflammatory mechanisms of heat shock protein protection // Ann. NY Acad. Sci. 2005. Vol. 1053. P. 74–83.

39. *Zitvogel L., Casares N., Péquignot M.O., Chaput N., Albert M.L., Kroemer G.* Immune response against dying tumor cells // Adv. Immunol. 2004. Vol. 84. P. 131–179.

ABOUT THE AUTORS

Gafton Georgij Ivanovich, MD, DSc., N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2

Anisimov Valentin Vadimovich, MD, DSc., Principal Investigator, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2

Gelfond Mark Lvovich, Senior Researcher, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2. E-mail: mark.gelfond@gmail.com

Semiletova Yulia Vadimovna, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2

Baldueva Irina Aleksandrovna, MD, DSc., N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2

Nekhaeva Tatjana Leonidovna, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2

Novik Aleksej Viktorovich, MD., PhD., Senior Researcher, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2. E-mail: anovik@list.ru

Myasnyankin Michael Jurevich, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Leningradskaya St. 68, Pesochny-2

УДК: 616.351-0066-059-089.5.83

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ И ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

С.В. Авдеев[1], С.Г. Афанасьев[1], С.И. Савосина[1,2], В.В. Фальтин[1], Л.В. Гердт[1], М.Н. Стахеева[1], С.А. Тузиков[1,3]

Томский НИИ онкологии[1]
ГБУЗ «Кемеровский областной онкологический диспансер», г. Кемерово[2]
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Томск[3]
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: serg_avdeev@mail.ru[1]

Аннотация

Проведен сравнительный анализ эффективности обеспечения и течения периоперационного периода у 53 больных операбельным раком прямой кишки. В основной группе (n=29) в качестве интраоперационного обезболивания применялась упреждающая анестезия на основе инфузионной грудной эпидуральной аналгезии. В контрольной группе (n=24) пациентов оперировались в условиях анестезии с использованием севофлюрана и фентанила. Установлено, что в основной группе отмечается более адекватное течение анестезиологического этапа периоперационного периода. Упреждающая анестезия на основе периоперационной инфузионной грудной эпидуральной аналгезии обеспечивает надежную блокаду ноцицептивных и чувствительных рецепторов и проводящих нервных путей и обеспечивает нормализацию стрессового ответа, а также уменьшает выраженность системной воспалительной реакции за счет стимуляции продукции противовоспалительных цитокинов.

Ключевые слова: рак прямой кишки, хирургическое лечение, упреждающая анестезия, цитокины, гормоны стресс-реализующей системы.

Рак прямой кишки (РПК) по частоте заболеваемости занимает одно из ведущих мест среди злокачественных опухолей. Наиболее часто РПК диагностируется у больных старших возрастных групп, когда течение опухолевого процесса сочетается с коморбидной патологией, ограничивающей функциональные резервы сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, систем метаболизма и естественной детоксикации. Кроме того, для онкологических больных характерно проявление системных расстройств, обусловленных опухолевым ростом. К ним относят гиповолемию, интоксикацию, связанную с ростом или распадом опухоли, гипопротеинемию, анемию, расстройства системы гемостаза, иммуносупрессию и др. [1, 7, 19, 21]. Эти нарушения гомеостаза создают неблагоприятный фон для противоопухолевого лечения, разные методы которого сами по себе являются агрессивными факторами воздействия. В частности, по мнению ряда авторов, предоперационная лучевая терапия, проведенная по поводу местнораспространенного РПК, в послеоперационном периоде является дополнительным фактором риска развития несостоятельности колоанальных анастомозов [2, 8].

При высокой травматичности операций, чем отличаются радикальные вмешательства по поводу новообразований органов брюшной полости и малого таза, эти изменения, первоначально имеющие компенсаторно-приспособительный характер, становятся избыточными, приобретая, таким образом, четко очерченную патологическую направленность. Хирургический стресс-ответ становится основной причиной послеоперационной дисфункции различных органов и систем, что диктует необходимость поиска подходов к его коррекции [3, 5, 12, 15]. В связи с этим ограничение выраженности хирургического стресс-ответа становится одной из ведущих задач анестезии и послеоперационной интенсивной терапии [3, 9, 16].

В последние годы в онкоанестезиологии широкое применение получила методика упреждающей мультимодальной комбинированной анестезии. Преимуществом такого подхода является максимальное обезболивание при минимуме побочных эффектов [17, 18]. Трехкомпонентная грудная эпидуральная анальгезия предусматривает: введение малых доз местного анестетика наропина в низких концентрациях, введение микродоз фентанила, введение α_2-агониста (адреналина), снижая, таким образом, частоту и выраженность побочных эффектов эпидуральной анестезии. Кроме того, эпидуральное введение местных анестетиков создает симпатическую блокаду, которая вызывает перераспределение кровотока между структурами пищеварительного тракта в пользу органов, попавших в зону блокады [1, 3, 7].

✉ Авдеев Сергей Вениаминович, serg_avdeev@mail.ru

Упреждающее обезболивание в классическом варианте начинается до хирургического разреза и продолжается как во время операции, так и в послеоперационном периоде. Такая методика анальгезии существенно уменьшает болевую реакцию на хирургическое вмешательство, воспалительную боль после операции и способствует снижению периферической и центральной сенсибилизации [1, 3]. Грудная эпидуральная аналгезия (ГЭА) может быть использована для премедикации, так как модулирует гемодинамические изменения во время индукции, достигает максимального эффекта во время и после операции; снижает риск ишемии миокарда в течение операции и уменьшает потребность ингаляционных анестетиков и опиоидов во время хирургического вмешательства [3]. В случае ее продления не менее 24−48 ч трансформируется в лечебную основу быстрого послеоперационного восстановления, направленную не только на эффективное обезболивание, но и на раннюю активизацию, снижение вероятности возможных осложнений и летальности [4].

Ведущая роль в развитии воспалительных послеоперационных осложнений при операциях по поводу рака прямой кишки в условиях комбинированного лечения отводится синдрому системной воспалительной реакции (ССВР). Хирургическое вмешательство при РПК сопряжено с мощной ноцицептивной импульсацией из операционной раны, массивным цитолизом клеток, значительной кровопотерей, охлаждением организма, что может усиливаться на фоне остаточных токсических эффектов предоперационной химиолучевой терапии [15, 20]. Эти процессы способствуют активации каскада гуморальных факторов воспаления, среди которых ведущая роль в развитии ССВР отводится эндогенным цитокинам [6, 11, 14], что позволяет рассматривать их в качестве дополнительных маркеров оценки эффективности анестезиологического пособия при хирургическом и комбинированном лечении больных РПК .

Цель исследования – оценить влияние грудной эпидуральной аналгезии на уровень цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде при комбинированном лечении рака прямой кишки.

Материал и методы

В исследование были включены 53 больных РПК II–III стадий, находившихся на лечении в торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии и в отделении абдоминальной хирургии ГУЗ ОКОД г. Кемерово в период с 2011 по 2014 г., из них 24 (45,3 %) мужчины и 29 (54,7 %) женщин. Возраст больных варьировал от 30 до 82 лет (средний возраст – 60,5 ± 9,4 года). Пациенты были разделены на две репрезентативные группы, формирование которых проводилось проспективно, методом «случай-контроль».

I (основная) группа – 29 больных раком прямой кишки, получивших хирургическое лечение в условиях упреждающей продленной эпидуральной анальгезии в модификации G. Niemi и H. Breivik. Методика анестезии. Катетеризировали эпидуральное пространство на уровне $Th_{IX–XI}$. После введения тест-дозы 40 мг лидокаина за 25–30 мин до разреза в катетер вводили: 0,2 % р-ра наропина – 47 мл, фентанила – 0,1 мг, адреналина – 0,1 мг. В течение периода насыщения (20 мин) смесь инфузировалась со скоростью 20 мл/час, затем скорость снижалась до 8–12 мл/час в зависимости от обширности операции. Индукция осуществлялась дипривaном 2–2,5 мг/кг. Эндотрахеально проводили ингаляцию севофлюраном 0,3-1,5 об%, а также внутривенное введение 0,005 % р-ра фентанила в травматичные моменты операции по показаниям. Послеоперационную анальгезию осуществляли непрерывным, контролируемым пациентом введением в эпидуральное пространство раствора наропина, фентанила и адреналина со скоростью 3–5 мл/час.

II (контрольная) группа – 24 больных раком прямой кишки, получившие хирургическое лечение в сопровождении комбинированной анестезии с использованием севофлюрана и опиоидных анальгетиков. Премедикацию осуществляли в операционной введением 0,5 % реланиума – 2 мл, 0,005 % фентанила – 2 мл, 0,1 % атропина – 0,5 мл. Индукция осуществлялась дипривaном в дозе 2 мг/кг веса, затем на фоне введения миорелаксантов выполнялась интубация трахеи. Далее проводилась эндотрахеальная ингаляция севофлюрана 1,5–3,0 об%, во время наиболее травматичных этапов операции, с учетом вегетативных реакций и показателей гемодинамики, дополнительно осуществлялось внутривенное введение 0,005 % р-ра фентанила.

По основным прогностическим критериям (пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, стадия и распространенность опухолевого процесса) сравниваемые группы были однородны. В обеих группах до начала лечения была получена морфологическая верификация – во всех случаях опухоль носила характер аденокарциномы различной степени дифференцировки. У большинства больных в сравниваемых группах диагностировано поражение нижнеампулярного отдела прямой кишки – в 13 (44,8 %) и 11 (45,8 %) случаях соответственно. В предоперационном периоде всем пациентам I (основной) группы была проведена лучевая терапия по радикальной программе в СОД 40–54,1 Гр. Объем хирургического вмешательства в обеих группах включал выполнение принципиальной билатеральной аорто-подвздошной лимфодиссекции, Статистически значимых различий в объемах выполненных операций не выявлено (табл. 1).

Влияние методики анестезиологического обеспечения на эндокринные и метаболические по-

Таблица 1

Сравнительная характеристика выполненных операций у больных сравниваемых групп

Объем операции	I группа (n=29)	II группа (n=24)
Брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки	6 (20,7 %)	6 (25,0 %)
Брюшно-анальная резекция прямой кишки (БАР) с колоанальным анастомозом, превентивная колостома	11 (37,9 %)	9 (37,5 %)
Передняя/низкая передняя резекция прямой кишки, превентивная колостома	12 (41,4 %)	9 (37,5 %)

казатели оценивали, определяя уровень гормонов стресс-реализиующей системы (кортизол, инсулин, СТГ) и цитокинов ИЛ-1β, -6, -8, -10, ФНО-α в сыворотке крови в периоперационном периоде. Концентрацию цитокинов и кортизола определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью соответствующих наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), ООО «ХЕМА» (Москва) и «Insulin ELISA» (DRG, Germany). Уровень гормонов и цитокинов в сыворотке крови исследовался накануне вмешательства (фон), во время (на наиболее травматичном этапе – мобилизация макропрепарата) и по окончании операции (ушивание лапаротомной раны), а также на 1-е и 3-и сут после операции.

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи программы STATISTICA6 for Windows. Для описания были использованы следующие показатели: Me (медиана), QL (25 процентиль), QU (75 процентиль). Достоверность различий изучаемых данных проверяли при помощи непараметрических критериев U-критерия Манна – Уитни , W-критерия Уилкоксона и анализа повторных измерений Фридмана. Достоверность различий распределений признаков оценивали с помощью критерия согласия χ^2. Различия величин считали достоверными при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

При дисперсионном анализе уровня провоспалительных (ИЛ-1β, -6, -8,) и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-10, ФНО-α) в различные сроки периоперационного периода в зависимости от методики анестезиологического пособия установлено, что до операции их значения у больных сравниваемых групп были одинаковыми, за исключением ИЛ-6. Его уровень был незначимо выше в основной группе – 5,6 (2,3–10,5) пг/мл по сравнению с контрольной – 2,7 (1,8–4,6) пг/мл. Поскольку всем больным в основной группе проводилась предоперационная лучевая терапия, мы

Таблица 2

Динамика изменений уровня цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде в зависимости от методики анестезии (Me (Ql-Qu), p)

Показатели	Фон (до операции)		Во время операции		По окончании операции		1-е сут после операции		3-и сут после операции	
	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа	I группа	II группа
ИЛ–1β, пг/мл	1,8 (1,03–2,6)	1,9 (0,7–0,9)	1,8* (1,2–2,1)	0,7 (0,5–0,8)	1,9* (1,3–2,3)	0,8 (0,6–1,1)	2,2 (1,5–2,3)	1,9 (0,6–2,3)	1,6* (1,3–2,1)	0,89 (0,7–1,0)
ИЛ–6, пг/мл	5,6 (2,3–10,5)	2,7 (1,8–4,6)	16,0* ** (10,5–25,5)	4,4 (1,9–4,9)	33,7* ** (18,1–46,4)	23,7 (12,1–36,4)	22,3* ** (12,9–32,1)	23,9** (16,7–34,7)	29,0* ** (16,8–38,9)	17,7** (8,2–23,3)
ИЛ–8, пг/мл	20,4 (12,7–24,1)	25,4 (16,0–50,1)	6,5* (3,6–12,9)	17,9 (9,0–28,1)	7,6* (3,5–15,4)	13,3 (7,8–20,3)	7,5* ** (6,5–10,0)	20,1 (12,2–30,5)	7,9* ** (5,8–13,3)	12,6** (4,7–20,5)
ИЛ–10, пг/мл	3,6 (2,6–4,4)	2,1 (1,8–2,8)	10,3* (4,5–19,3)	1,9 (1,7–2,9)	24,9* ** (7,5–32,8)	5,6 (3,5–17,5)	11,6* ** (7,9–13,4)	3,9 (2,5–4,5)	7,9* ** (5,8–13,3)	12,6** (4,7–20,5)
ФНО–α, пг/мл	1,8 (1,6–2,6)	1,5 (1,4–1,6)	1,5 (1,2–1,7)	1,1 (0,9–1,7)	1,6* (1,0–2,2)	1,2 (0,9–2,0)	1,8 (1,6–2,1)	1,72 (1,5–2,8)	1,7* (1,1–2,0)	2,8** (2,1–3,3)
Инсулин, мкМЕ/мл	8,6 (5,1–12,6)	2,5 (1,6–4,0)	6,2* (3,8–9,2)	1,5 (1,2–2,0)	7,99* (5,5–11,5)	2,1 (1,7–6,2)	17,2* ** (11,8–26,5)	7,4 (2,5–11,1)	24,7* ** (20,2–28,1)	3,8 (1,9–6,5)
СТГ, мМЕ/л	3,1 (1,6–4,4)	1,4 (0,6–3,1)	1,6* (1,0–2,2)	10,1* (5,2–16,6)	13,1* ** (5,1–22,6)	4,5 (1,4–4,5)	8,3* ** (5,2–12,3)	1,3 (0,7–4,2)	6,7* (1,3–25,9)	1,4 (0,6–3,5)
Кортизол, нмоль/л	393 (304–457)	811 (589–1089)	689* ** (587–821)	1402** (1240–1603)	764* ** (769–849)	849 (637–1265)	338* (282–447)	575 (504–691)	564 (349–754)	480 (312–618)

Примечание: * – различия статистически значимые по сравнению с контрольной группой ($p<0,01$); ** – различия статистически значимые по сравнению с дооперационными показателями ($p<0,01$).

связываем этот феномен с постлучевыми изменениями в первичной опухоли и параректальной клетчатке.

На начальных этапах (мобилизация макропрепарата и ушивание лапаротомной раны) периоперационного периода в обеих группах отмечалась разнонаправленная динамика этих показателей. Причем в I (основной) группе наиболее выраженные изменения отмечены со стороны уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6, этот показатель был значимо выше ($p<0,01$) как в сравнении с дооперационным уровнем, так и по отношению к аналогичным показателям в контрольной группе (табл. 2). В дальнейшем, на 1-е и 3-и сут послеоперационного периода, у больных основной группы, получавших продленную эпидуральную анальгезию, наблюдается плавное снижение уровня ИЛ-6, тогда как в контрольной группе его значения монотонно нарастают – с 4,4 (1,9–4,9) пг/мл (на этапе мобилизации) до 23,9 (16,7–34,7) пг/мл (на 1-е сут после операции). Изменения экспрессии ИЛ-8 демонстрируют обратную зависимость, в основной группе он значимо снижается по сравнению с фоновыми показателями – с 20,4 (12,7–24,1) пг/мл до 6,5 (3,6–12,9) пг/мл ($p<0,01$), сохраняясь примерно на одном уровне в течение всего анализируемого периода. При этом в каждой контрольной точке периоперационного периода уровень ИЛ-8 был значимо ниже, чем в группе сравнения ($p<0,01$). Выявленные изменения уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6, -8 могут свидетельствовать о более высокой степени выраженности воспалительных реакций у больных контрольной группы, не получавших упреждающую анестезию по представленной методике.

При анализе динамики уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 (табл. 2) определяется четкая тенденция увеличения продукции данного маркера на всех этапах периоперационного периода в основной группе, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию на возрастание уровня провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и -8. Кроме того, после резкого возрастания концентрации ИЛ-10 в сыворотке крови, зафиксированного у больных основной группы на этапах мобилизации опухоли – 10,3 (4,5–19,3) пг/мл и окончания операции – 24,9 (7,5–23,8) пг/мл, в дальнейшем наблюдается его неуклонное снижение до уровня 7,9 (5,8–13,3) пг/мл, определяемого на 3-и сут после операции. Напротив, в контрольной группе в течение всего периоперационного периода отмечается стойкое снижение значений ИЛ-10, за исключением показателей на 3-и сут после вмешательства – 12,6 (4,7–20,5) пг/мл ($p<0,001$). Побочные изменения могут свидетельствовать о чрезмерном напряжении адаптационных систем гомеостаза у оперированных больных в группе контроля. Известно, что этот временной отрезок является наиболее критичным этапом периоперационного периода, обычно при неблагоприятном течении к 3-м сут реализуются гнойно-воспалительные послеоперационные осложнения.

Более наглядно преимущество упреждающей периоперационной анестезии на основе ГЭА проявляется при анализе динамики уровня гормонов стресс-реализующей системы, в первую очередь кортизола. Действительно, его значение в основной группе больных незначительно повышалось во время операции, на этапе мобилизации макропрепарата, по сравнению с фоновым уровнем до операции, оставаясь в последующем в пределах значений физиологической нормы, равной 140–640 нмоль/л, в течение всего анализируемого периода (табл. 2). Тогда как во II (контроль) группе на этом же, наиболее травматичном этапе операции уровень кортизола резко возрастал до 1402 (1240–1603) нмоль/л (табл. 2), что было значимо выше показателей как до начала лечения – 811 (589–1089) нмоль/л ($p<0,001$), так и аналогичных значений в I (основной) группе – 689 (587–821) нмоль/л ($p<0,001$). При этом концентрация СТГ резко возрастала до уровня верхней границы нормы – 10,1 (5,2–16,6) мМЕ/мл ($p<0,001$), что сопровождалось критически низким значением инсулина сыворотки крови – 1,5 (1,2–2,0) МЕ/мл. В основной группе аналогичные показатели равнялись 1,6 мМЕ/мл (1,0–2,2) ($p<0,001$) и 6,2 МЕ/мл (3,8–9,2) ($p<0,001$) соответственно. Указанная тенденция у больных РПК контрольной группы сохранялась в дальнейшем, что на фоне умеренного роста уровня экспрессии провоспалительных цитокинов указывает на выраженное напряжение адаптационно-метаболических реакций с развитием стресса и означает переход метаболизма на катаболический путь [13, 15]. В итоге стресс-реакция в группе контроля начинала разрешаться лишь на 3-и сут послеоперационного периода, что подтверждалось нормализацией уровня кортизола до 480 (312–618) нмоль/л и повышением концентрации инсулина в сыворотке крови до 3,8 (1,9–6,5) МЕ/мл.

Таким образом, на основании анализа динамики уровня цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоперационном периоде при хирургическом и комбинированном лечении больных раком прямой кишки показана большая эффективность методики упреждающей периоперационной анестезии на основе ГЭА. Полученные лабораторные данные коррелируют с клиническими результатами, в основной группе наблюдалось более благоприятное течение послеоперационного периода, не было явлений пареза кишечника, который, по данным литературы, часто возникает при подобных хирургических вмешательствах [8, 10]. Напротив, отмечено более быстрое восстановление перистальтической деятельности кишечной трубки, что позволило сократить сроки пребывания больных в отделении реанимации и раньше начать энтеральное питание. Несмотря на наличие постлучевых изменений в зоне вмешательства (всем больным в основной группе проводилась

Таблица 3

Частота и структура послеоперационных осложнений в сравниваемых группах

Вид осложнений	I группа (n=29)	II группа (n=24)
Несостоятельность колоанального анастомоза при БАР (апикальный некроз низведенной сигмовидной кишки)	1 (3,4 %)	2 (8,3 %)
Эвентрация	1 (3,4 %)	-
Урологические осложнения (гипо-, атония мочевого пузыря)	3 (10,3 %)	-
Постгеморрагическая анемия	-	2 (8,3 %)
Послеоперационный психоз	-	1 (4,2 %)
Венозный тромбоз	-	1 (4,2 %)
Всего больных с осложнениями	5 (17,2 %)	6 (25,0 %)

предоперационная лучевая терапия), что рядом авторов рассматривается в качестве неблагоприятного прогностического фактора по риску развития послеоперационных осложнений при РПК [2, 8], в сравниваемых группах их количество значимо не отличалось. В I (основной) группе послеоперационные осложнения возникли у 5 (17,2 %) пациентов, во II (контрольной) – у 6 (25,0 %) больных, статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Однако характер осложнений в сравниваемых группах существенно отличался, в основной группе преобладали урологические расстройства, что связано с комбинированным характером лечения, в контрольной – гнойно-септические и постгеморрагические послеоперационные осложнения (табл. 3). Следует отметить, что небольшой объем выборки не позволил выявить значимых различий по виду осложнений в сравниваемых группах больных.

Заключение

Анализируя полученные данные, мы пришли к выводу, что методика анестезии в основной группе обеспечивает более адекватную антиноцицептивную, нейровегетативную и противовоспалительную защиту на всех этапах радикальных операций по поводу рака прямой кишки. Упреждающая анестезия на основе периоперационной инфузионной грудной эпидуральной анальгезии обеспечивает надежную блокаду ноцицептивных и чувствительных рецепторов и проводящих нервных путей и нормализует стрессовый ответ, а также уменьшает выраженность системной воспалительной реакции за счет стимуляции продукции противовоспалительных цитокинов. Результаты, полученные при анализе лабораторных тестов (оценка периоперационной динамики уровня цитокинов и гормонов стресс-реализующей системы в периоде), коррелируют с более благоприятным течением послеоперационного периода в основной группе больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Пак А.В., Байков А.Н.* Оптимизация обеспечения периоперационного периода при радикальном хирургическом лечении рака желудка // Бюллетень сибирской медицины. 2012. Т. 11, № 1. С. 135–140.

2. *Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н.* Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 6. С. 5–12.

3. *Горобец Е.С.* Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли. Петрозаводск, 2009. С. 147–158.

4. *Горяев Р.В.* Оценка эффективности и безопасности продленной эпидуральной аналгезии после онкологических колопроктологических вмешательств // Онкологическая колопроктология. 2012. № 2. С. 40–45.

5. *Грицан А.И., Бегельдинов Р.Т., Ростовцев С.И.* Сравнительный анализ методов анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака // Сибирское медицинское обозрение. 2012. № 5. С. 56–61.

6. *Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С.* Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. 2003. Т. 2, № 3. С. 20–35.

7. *Любошевский П.А., Лилеев Д.В., Забусов А.В.* Влияние методики анестезии и анальгезии на метаболические и воспалительные изменения в послеоперационном периоде // Эфферентная терапия. 2011. Т. 17, № 3. С. 86–88.

8. *Половинкин В.В., Порханов В.А., Завражной А.А., Волков А.В., Халафян А.А.* Факторы риска развития несостоятельности колоректального анастомоза после операций по поводу рака прямой кишки // Кубанский научный медицинский вестник. 2013. № 7. С. 106–112.

9. *Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генов П.Г., Олейникова О.Н., Реброва О.Ю.* Оценка обезболивания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических операций // Анестезиология и реаниматология. 2014. № 2. С. 32–37.

10. *Чиссов В.И., Франк Г.А., Сидоров Д.В., Майновская О.А., Троицкий А.А., Ложкин М.В., Гришин Н.А., Петров Л.О.* Результаты хирургического и комбинированного лечения рака прямой кишки // Российский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 4–7.

11. *Cai X.H., Wang S.P., Chen X.T., Peng S.L., Cao M.H., Ye X.J., Yang Y.Z.* Comparison of three analgesic methods for postoperative pain relief and their effects on plasma interleukin-6 concentration following radical surgery for gastric carcinoma // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2007. Vol. 27 (3). P. 387–389.

12. *Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.Q., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J., Pigazzi A.* A nationwide Analysis of the Use and Outcomes of Epidural Analgesia in Open Colorectal Surgery // J. Gastrointest. Surg. 2013. Vol. 17 (6). P. 1130–1137. doi: 10.1007/s11605-013-2195-4.

13. *Holzheimer R.G., Steinmetz W.* Local and systemic concentrations of pro- and antinflammatoriry cytokines in human wounds // Eur. J. Med. Res. 2000. Vol. 5. P. 347–355.

14. *Kvarnström A., Swartling T., Kurlberg G., Bengtson J.P., Bengtsson A.* Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2013. Vol. 61 (5). P. 407–411. doi: 10.1007/s00005-013-0239-9.

15. *Kvolik S., Glavas-Obrovac L., Sakic K., Margaretic D., Karner I.* Anaesthetic implications of anticancer chemotherapy // Eur. J. Anaesthesiol. 2003. Vol. 20 (11). P. 859–871.

16. *Nau C.* From preemptive to preventive analgesia // Anaesthesist. 2013. Vol. 62 (10). P. 787–788. doi: 10.1007/s00101-013-2250-2.

17. *Penprase B., Brunetto E., Dahmani E., Forthoffer J.J., Kapoor S.* The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature // AORN J. 2015. Vol. 101 (1). P. 94–105. doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.

18. *Rosero E.B., Joshi G.P.* Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? // Plast. Reconstr. Surg. 2014. Vol. 134 (4 Suppl. 2). 85S–93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.

19. *Sachs D., Cunha F.Q., Poole S., Ferreira S.H.* Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity // Pain. 2002. Vol. 96 (1–2). P. 89–97.

20. *Tada N., Tsuno N.H., Kawai K., Murono K., Nirei T., Ishihara S., Sunami E., Kitayama J., Watanabe T.* Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients // Oncol. Rep. 2014. Vol. 31 (1). P. 463–471. doi: 10.3892/or.2013.2857.

21. *Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E.* Immune activation: the role of pro cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states // Pain. 1995. Vol. 63 (3). P. 289–302.

Поступила 1.06.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Авдеев Сергей Вениаминович, доктор медицинских наук, заведующий отделением анестезиологии-реанимации, Томский НИИ онкологии. E-mail:svanaesth@oncology.tomsk.ru .SPIN-код: 8433-4153.

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, торако-абдоминальное отделение, Томский НИИ онкологии. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Савосина Светлана Игоревна, врач-анестезист-реаниматолог, отделение анестезиологии и реанимации, ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово

Фальтин Владимир Владимирович, младший научный сотрудник, отделение анестезиологии-реанимации, Томский НИИ онкологии

Гердт Любовь Викторовна, кандидат медицинских наук, врач-лаборант, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: immun@oncology.tomsk.ru

Стахеева Марина Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: StakheyevaM@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7804-0361.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торако-абдоминальным отделением, Томский НИИ онкологии. E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru . SPIN-код: 5662-6431.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ASSESSMENT OF THE EFFICTIVENESS OF EPIDURAL ANESTHESIA IN TREATMENT OF RECTAL CANCER

S.V. Avdeev[1], S.G. Afanasyev[1], S.I. Savosina[1,2], V.V. Faltin[1], L.V. Gerdt[1], M.N. Stakheeva[1], S.A. Tuzikov[1,3]

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk[1],
Kemerovo Regional Cancer Center, Kemerovo [2],
Siberian State Medical University, Tomsk[3]
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, e-mail: serg_avdeev@mail.ru[1]

Abstract

The comparative analysis of the efficacy of anesthetic management in 53 patients with operable rectal cancer was carried out. In the study group patients (n=29), preemptive thoracic epidural analgesia was used. In the control group, (n=24), anesthesia was induced with sevofluorane and fentanyl. Preemptive thoracic epidural analgesia provided a reliable blockade of nociceptors and neural pathways, normalized stress response and decreased the severity of the systemic inflammatory response by stimulating the production of anti-inflammatory cytokines.

Key words: colon cancer, surgical treatment, preemptive anesthesia, cytokines, hormones of stress-realizing system.

REFERENCES

1. *Avdeev S.V., Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Pak A.V., Volkov M.Yu., Baikov A.N.* Optimization of the maitenance perioperative period radical surgical carcinoma of stomach // Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2012. Vol. 11 (1). P. 135–140. [in Russian]

2. *Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samtsov E.N.* Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemoradiotherapy for rectal cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 6. P. 5–12. [in Russian]

3. *Gorobec E.S.* Selected lections on regional anesthesia and postoperative pain management. Petrozavodsk, 2009. P. 147–158. [in Russian]

4. *Garyaev R.V.* Safety and efficacy of prolonged epidural analgesia after oncologic colorectal surgery // Onkologicheskaja koloproktologija. 2012. № 2. P. 40–45. [in Russian]

5. *Gritsan A. I., Begeldinov R.T., Rostovtsev S.I.* Comparative analysis of methods anesthesia during surgical interventions relatively colorectal cancer // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2012. № 5. P. 56–61. [in Russian]

6. *Demyanov A.V., Kotov A.Yu., Simbirtsev A.S.* Diagnostic value of cytokine studies in clinical practice // Citokiny i vospalenie. 2003. Vol. 2 (3). P. 20–35. [in Russian]

7. *Ljuboshevskij P.A., Lileev D.V., Zabusov A.V.* Influence of anesthesia and analgesia on metabolic and inflammatory changes in postoperative period // Jefferentnaja terapija. 2011. Vol. 17 (3). P. 86–88. [in Russian]

8. *Polovinkin V.V., Porkhanov V.A., Zavrazhnov A.A., Volkov A.V., Khalafian A.A.* Risk factors anastomotic leak after surgery for rectal cancer // Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik. 2013. № 7. P. 106–112. [in Russian]

9. *Timerbaev V.H., Smirnova O.V., Genov P.G., Olejnikova O.N., Rebrova O.Yu.* Assessment of pain relief in patients receiving different variants of multimodal analgesia after major gynecological surgery // Anesteziologija i reanimatologija. 2014. № 2. P. 32–37. [in Russian]

10. *Chissov V.I., Frank G.A., Sidorov D.V., Mainovskaya O.A., Troitsky A.A., Lozhkin M.V., Grishin N.A., Petrov L.O.* Results of surgical and combination treatment for rectal cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 3. P. 4–7. [in Russian]

11. *Cai X.H., Wang S.P., Chen X.T., Peng S.L., Cao M.H., Ye X.J., Yang Y.Z.* Comparison of three analgesic methods for postoperative pain relief and their effects on plasma interleukin-6 concentration following radical surgery for gastric carcinoma // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2007. Vol. 27 (3). P. 387–389.

12. *Halabi W.J., Jafari M.D., Nguyen V.Q., Carmichael J.C., Mills S., Stamos M.J., Pigazzi A.* A nationwide Analysis of the Use and Outcomes of Epidural Analgesia in Open Colorectal Surgery // J. Gastrointest. Surg. 2013. Vol. 17 (6). P. 1130–1137. doi: 10.1007/s11605-013-2195-4.

13. *Holzheimer R.G., Steinmetz W.* Local and systemic concentrations of pro- and antinflammatoriry cytokines in human wounds // Eur. J. Med. Res. 2000. Vol. 5. P. 347–355.

14. *Kvarnström A., Swartling T., Kurlberg G., Bengtson J.P., Bengtsson A.* Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz). 2013. Vol. 61 (5). P. 407–411. doi: 10.1007/s00005-013-0239-9.

15. *Kvolik S., Glavas-Obrovac L., Sakic K., Margaretic D., Karner I.* Anaesthetic implications of anticancer chemotherapy // Eur. J. Anaesthesiol. 2003. Vol. 20 (11). P. 859–871.

16. *Nau C.* From preemptive to preventive analgesia for // Anaesthesist. 2013. Vol. 62 (10). P. 787–788. doi: 10.1007/s00101-013-2250-2.

17. *Penprase B., Brunetto E., Dahmani E., Forthoffer J.J., Kapoor S.* The efficacy of preemptive analgesia for postoperative pain control: a systematic review of the literature // AORN J. 2015. Vol. 101 (1). P. 94–105. doi: 10.1016/j.aorn.2014.01.030.

18. *Rosero E.B., Joshi G.P.* Preemptive, preventive, multimodal analgesia: what do they really mean? // Plast. Reconstr. Surg. 2014. Vol. 134 (4 Suppl. 2). 85S–93S. doi: 10.1097/PRS.0000000000000671.

19. *Sachs D., Cunha F.Q., Poole S., Ferreira S.H.* Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity // Pain. 2002. Vol. 96 (1–2). P. 89–97.

20. *Tada N., Tsuno N.H., Kawai K., Murono K., Nirei T., Ishihara S., Sunami E., Kitayama J., Watanabe T.* Changes in the plasma levels of cytokines/chemokines for predicting the response to chemoradiation therapy in rectal cancer patients // Oncol. Rep. 2014. Vol. 31 (1). P. 463–471. doi: 10.3892/or.2013.2857.

21. *Watkins L.R., Maier S.F., Goehler L.E.* Immune activation: the role of pro cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states // Pain. 1995. Vol. 63 (3). P. 289–302.

ABOUT THE AUTORS

Avdeev Sergej Veniaminovich, MD, DSc., Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: serg_avdeev@mail.ru

Afanasjev Sergey Gennadjevich, MD, DSc., Leading researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Savosina Svetlana Igorevna, Kemerovo Regional Clinical Oncology Center

Faltin Vladimir Vladimirovich, Junior Researcher, Department of Anesthesiology and Resuscitation, Tomsk Cancer Research Institute

Gerdt Ljubov Viktorovna, MD., PhD., physician assistant, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: immun@ oncology.tomsk.ru

Stakheeva Marina Nikolaevna, MD, DSc., Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: StakheyevaM@oncology.tomsk.ru

Tuzikov Sergey Aleksandrovich, MD, DSc., Professor, Head of The Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru

УДК: 616.22-006.6, 577.218

ЭКСПРЕССИЯ МИКРОРНК В ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

Е.Г. Никитина[1,2], О.В. Черемисина[1], В.А. Бычков[1], Д.Е Кульбакин[1], Е.Л. Чойнзонов[1], В.Н. Стегний[2], Н.В. Литвяков[1,2]

Томский НИИ онкологии, г. Томск[1]
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск[2]
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail:ekatarinanikitina@gmail.com

Аннотация

Изучен аберрантный паттерн экспрессии микроРНК-18а, -21, -155, -200а, -200с, -205, -221, -494 в опухолевой ткани плоскоклеточной карциномы гортани относительно прилежащей нормальной ткани у 46 пациентов. Установлено, что клинико-морфологические параметры не оказывают влияния на экспрессию анализируемых микроРНК. Показана гиперэкспрессия онкогенных микроРНК-21, -155, -205 и гипоэкспрессия онкосупрессорной микроРНК-200а в опухолевой ткани относительно прилежащей неизмененной ткани. Представленные результаты позволяют предполагать существенную роль этих микроРНК в канцерогенезе опухолей гортани.

Ключевые слова: рак гортани, микроРНК, экспрессия microRNA.

МикроРНК постранскрипционно регулируют генную экспрессию, связываясь с 3'-UTR мРНК генов-мишеней по принципу комплементарности, ингибируя или полностью инактивируя мРНК [3, 31]. Благодаря такому механизму микроРНК участвуют в регуляции многих клеточных процессов, включая развитие, дифференцировку, апоптоз, пролиферацию, ответ на стрессовое воздействие, метаболизм и секрецию инсулина [2].

В опухоли часто наблюдается аберрантная экспрессия микроРНК, которая свидетельствует о важной роли этих молекул в процессе канцерогенеза [12]. Аберрантная экспрессия микроРНК может быть следствием различных причин, таких как делеции, амплификации хромосомных локусов микроРНК, мутации или нарушение регуляции транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию микроРНК. Влияние на микроРНК могут оказывать и эпигенетические механизмы [17, 23]. Экспрессия микроРНК отличается значительной тканевой специфичностью, и аберрантный паттерн экспрессии микроРНК различается в зависимости от тканевого происхождения опухоли. Описание этого аберрантного паттерна важно с точки зрения понимания механизмов канцерогенеза, поиска новых мишеней для таргетной терапии и маркеров для диагностики, прогноза и мониторинга заболевания. Одной из малоизученных локализаций в этом отношении являются плоскоклеточные карциномы гортани, которые по частоте заболеваемости занимают второе место в структуре опухолей головы и шеи [8]. Среди микроРНК, для которых было проведено исследование аберрантного паттерна экспрессии в опухоли гортани, были выбраны те молекулы, относительно которых в литературе представлены данные, доказывающие их значительную роль в канцерогенезе при других локализациях. Это микроРНК-21, -18а, -200а, -200с, -205, -221, -494. Было показано, что они играют одну из ключевых ролей в регуляции процессов клеточного цикла, апоптоза, роста, инвазии, пролиферации клеток при опухолях репродуктивных органов у женщин (рак молочной железы, рак яичников), глиобластомах и многих других локализациях [9, 19, 20, 24].

Целью исследования явилось изучение аберрантного паттерна экспрессии микроРНК -18а, -21, -155, -200а, -200с, -205, -221, -494 в опухолевой ткани плоскоклеточной карциномы гортани относительно нормальной прилежащей ткани и связи этого показателя с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса.

Материал и методы

В исследование включены 46 больных раком гортани (табл. 1), мужского пола, в возрасте от 45 до 64 лет (в среднем – 56 ± 10 лет), проходивших обследование и лечение в Томском НИИ онкологии. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ президента РФ 39 от 24.12.93 № 2288), получено разрешение

Никитина Екатерина Геннадьевна, ekatarinanikitina@gmail.com

Таблица 1

Клинико-морфологические характеристики пациентов

Характеристика		Число больных
TNM	I–II	24 (44 %)
	III–IV	31 (56 %)
Лимфогенное метастазирование	N_0	43 (78 %)
	$N_{1–3}$	12 (22 %)
Степень дифференцировки	Низкая	6 (13 %)
	Умеренная	32 (70 %)
	Высокая	4 (8,5 %)
	Нет информации	4 (8,5 %)

локального этического комитета Томского НИИ онкологии.

В работе был использован парный операционный/биопсийный материал (опухолевая и прилежащая нормальная ткань) от пациентов с первичным диагнозом плоскоклеточного рака гортани (РГ), не получавших на момент исследования специального лечения. Биопсийный материал из опухолевой и неизмененной ткани получали при видеоларингоскопии. Диагноз у всех пациентов был морфологически верифицирован. Биологический материал помещали в пробирки типа Eppendorf с консервирующим раствором RNAlater (Sigma, USA), пробирки выдерживали сутки при 4°C и потом хранили при –80°C до выделения РНК. Тотальная фракция РНК из ткани была выделена набором реагентов mirVana™ (Ambion, USA). Количество РНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop 2000 (Thermo-Scientific, USA) (концентрация РНК варьировала от 30 до 800 нг/мкл, $A_{260/280}$=1,90). Значение RIN (RNA Integrity Number) колебалось от 8,0 до 9,4 (оценивали на приборе TapeStation 2200 Agilent Technologies, USA). Мультиплексная обратно транскриптазная ПЦР (ОТ-ПЦР) проводилась в объеме 20 мкл, в состав которого входили 100–500 нг РНК-матрицы, 0,5 нМ микроРНК-специфичного праймера особой шпилевидной конструкции (hsa-miR-18a-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-200c-3p, hsa-miR-205-5p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-494-3p) [18], 1 ед. ингибитора РНКаз, 50 ед. MMLV ревертазы («Сибэнзим», Новосибирск), 1x MMLV буфера и 1 мМ каждого dNTP. Протокол реакции: 38 циклов при 16°C в течение 20 сек, при 42°C в течение 20 сек, при 50°C в течение 1 сек, с заключительным этапом прогрева смеси при 85°C в течение 1 мин. При каждой постановке были включены отрицательные контроли, не содержащие РНК и/или несущие в составе геномную ДНК. Все реакции ПЦР в режиме реального времени проведены в триплете согласно протоколу [18]. В качестве гена-рефери выбрана микроРНК-103 [26], калибровка выполнена относительно прилежащей к опухоли нормальной ткани у каждого пациента, уровень экспрессии микроРНК рассчитан согласно методу Pfaffl [27]. В качестве результата использовано логарифмически трансформированное по основанию *e* нормализованное значение уровня экспрессии (ln(fold+const)).

Корреляционный анализ, а также обработка данных с применением t-критерия Уэлша и Стьюдента проводились в программе Statistica 8.0. Для всех статистических подсчетов применен критерий множественности сравнения Бенджамини – Хохберга (FDR – false discovery rate). Все значения p, удовлетворяющие условию FDR ≤ 5 %, принимались как статистически значимые.

Результаты исследования

На первом этапе было изучено возможное влияние на экспрессию микроРНК таких параметров, как стадия распространенности процесса, статус лимфогенного метастазирования и степень дифференцировки опухоли путем сравнительной оценки показателей уровня экспрессии микроРНК в подгруппах. Ввиду малочисленности выборки были объединены пациенты с I–II и III–IV стадиями опухолевого процесса. Сравнение этих групп не выявило значимых различий в уровне экспрессии анализируемых микроРНК. Не обнаружено влияния лимфогенного метастазирования и степени дифференцировки опухолевой ткани на экспрессию анализируемых микроРНК (табл. 2). Хотя для микроРНК-200c показано снижение уровня экспрессии у пациентов без метастазирования в сравнении с подгруппой лиц с лимфогенными метастазами, для микроРНК-18a наблюдается тенденция к повышению уровня экспрессии от низкой к высокой степени дифференцировки опухоли. Однако с учетом поправки FDR данные значения p не являются статистически значимыми (табл. 2). Таким образом, клинико-морфологические параметры не оказывали статистически значимого влияния на экспрессию микроРНК в опухолевой ткани гортани. Это позволило анализировать аберрантный паттерн экспрессии микроРНК в общей группе.

Установлено, что для некоторых микроРНК выявлен аберрантный уровень экспрессии в опухолевой ткани относительно прилежащей нормальной ткани пациентов. Показана статистически значимая гиперэкспрессия микроРНК-21, -155 и -205 (p=0,00005, p=0,00008 и p=0,00085 соответственно). Частота встречаемости случаев с гиперэкспрессией по этим микроРНК в 2,3–4,8

Таблица 2

Уровень экспрессии микроРНК в опухоли относительно прилежащей нормальной ткани пациентов в зависимости от клинико-морфологических параметров

Параметры	МикроРНК	-18a	-21	-155	-200a	-200c	-205	-221	-494
Распространенность первичной опухоли	T_{1+2}	0,20 ± 0,21	0,64 ± 0,27	0,67 ± 0,33	-1,05 ± 0,30	-0,22 ± 0,19	0,50 ± 0,15	-0,70 ± 0,32	-0,29 ± 0,39
	T_{3+4}	0,26 ± 0,15	1,27 ± 0,33	0,84 ± 0,17	-0,69 ± 0,36	-0,01 ± 0,30	0,81 ± 0,39	0,06 ± 0,31	0,09 ± 0,33
	p	0,15	0,66	0,45	0,56	0,46	0,09	0,46	0,83
	FDR	58,3	75,2	119,7	74,2	74,1	74,2	91,3	82,9
Лимфогенное метастазирование	N_0	0,16 ± 0,14	0,85 ± 0,24	0,72 ± 0,21	-0,82 ± 0,28	**-0,35 ± 0,20**	0,63 ± 0,25	-0,27 ± 0,24	-0,11 ± 0,32
	N_{1-2}	0,26 ± 0,23	1,82 ± 0,57	1,04 ± 0,37	-0,82 ± 0,50	**0,87 ± 0,46**	0,53 ± 0,49	-0,35 ± 0,76	0,04 ± 0,25
	p	0,696	0,123	0,449	0,993	**0,018**	0,858	0,923	0,717
	FDR	139,2	49,2	119,8	99,3	**14,5**	114,5	105,5	114,8
Степень дифференцировки опухоли	Низкая	**0,29 ± 0,18**	0,87 ± 0,68	0,61 ± 0,39	-0,60 ± 0,51	-0,65 ± 0,62	0,37 ± 0,61	0,15 ± 0,11	-1,14 ± 1,05
	Умеренная	**0,31 ± 0,15**	0,97 ± 0,27	0,74 ± 0,22	-0,91 ± 0,31	-0,1 ± 0,221	0,69 ± 0,28	-0,40 ± 0,31	0,07 ± 0,28
	Высокая	0,68 ± 0,57	0,34 ± 0,68	0,62 ± 0,70	-0,94 ± 0,70	0,19 ± 0,20	0,47 ± 0,38	-0,38 ± 0,30	-0,06 ± 0,53
	p1	**0,01**	0,89	0,77	0,6	0,41	0,63	0,1	0,27
	FDR, %	**12**	89,4	88,5	95,9	82,8	84,6	39,7	72,9
	p2	0,14	0,59	0,99	0,7	0,23	0,9	0,14	0,39
	FDR, %	57,6	94,8	99,2	93,7	61,9	102,5	112,8	77,3
	p3	0,53	0,39	0,87	0,97	0,32	0,64	0,97	0,83
	FDR, %	141,8	156,9	115,9	97,3	257	127,7	110,7	132,4

Примечание: p – уровень значимости рассчитан по t-критерию Уэлша; p1 – «низкий» vs «умеренный», p2 – «низкий» vs «высокий», p3 – «умеренный» vs «высокий»; FDR – поправка Бенджамини–Хохберга (FDR – false discovery rate).

Таблица 3

Уровень экспрессии микроРНК в опухоли относительно прилежащей нормальной ткани

МикроРНК	Уровень экспрессии	p	FDR	Число случаев с гиперэкспрессией	Число случаев с гипоэкспрессией
-18a (n=45)	0,23 ± 0,83	0,071	11,39	27 (61 %)	18 (39 %)
-21 (n=46)	**0,98 ± 1,49**	**0,00005**	**0,04**	**38 (83 %)**	**8 (17 %)**
-155 (n=46)	**0,76 ± 1,19**	0,00008	0,03	34 (74 %)	12 (26 %)
-200a (n=46)	**-0,85 ± 1,61**	**0,0008**	**0,22**	**14 (30 %)**	**32 (70 %)**
-200c (n=46)	-0,11 ± 1,24	0,569	65,05	21 (45 %)	25 (54 %)
-205 (n=44)	**0,66 ± 1,43**	**0,003**	**0,75**	**37 (81 %)**	**9 (19 %)**
-221 (n=43)	-0,31 ± 1,48	0,174	23,24	25 (54 %)	21 (46 %)
-494 (n=43)	-0,08 ± 1,64	0,762	76,21	22 (43 %)	26 (56 %)

Примечание: p – уровень значимости рассчитан по t-критерию Стьюдента (t-for single means); FDR – поправка Бенджамини–Хохберга.

раза выше, чем гипоэкспрессии. Кроме повышенной экспрессии, для микроРНК-200a отмечается гипоэкспрессия (p=0,0008), и частота случаев с гипоэкспрессией микроРНК-200a в 4,3 раза выше, чем частота гиперэкспрессии (табл. 3).

Для микроРНК, как и для многих молекулярных регуляторов клетки и организма в целом, характерно образование сложной системы взаимодействий друг с другом [14, 32]. На основе корреляционного анализа была показана такая сеть взаимодействий для изученных микроРНК (рис. 1). Выявлена положительная корреляция для микроРНК-21 и -155 (r=0,31, p=0,00001), микроРНК-200c и -18a (r=0,38, p=0,001), 200c и -205 (r=0,34, p=0,025), -200a и -221 (r=0,35, p=0,021) (рис. 1), а также наблюдается тенденция к положительной корреляции между микроРНК-21 и -200c (r=0,31, p=0,036), однако значение p не удовлетворяет 5 % поправке FDR.

Обсуждение

Полученные нами результаты по гиперэкспрессии микроРНК-21, -155 и -205 в опухоли гортани согласуются с данными литературы. J. Ren et al. [29] и P. Cao et al. [5] выявили гиперэкспрессию микроРНК-21 при раке гортани. Результаты по микроРНК-155 при злокачественных опухолях головы и шеи частично соотносятся с данными литературы, имеются отдельные работы, в которых показаны как гиперэкспрессия [6, 16], так и отсутствие значимых изменений ее экспрессии в опухолевой ткани [5]. В целом данные относительно экспрессии микроРНК-205 при раке гортани противоречивы. P. Cao et al. [5] выявили значимую гиперэкспрессию микроРНК-205, однако L. Tian et al. [30] в исследованиях in vitro (культура Hep-2 клеток) и in vivo (n=30) обнаружили гипоэкспрессию этой микроРНК при раке гортани, что авторы

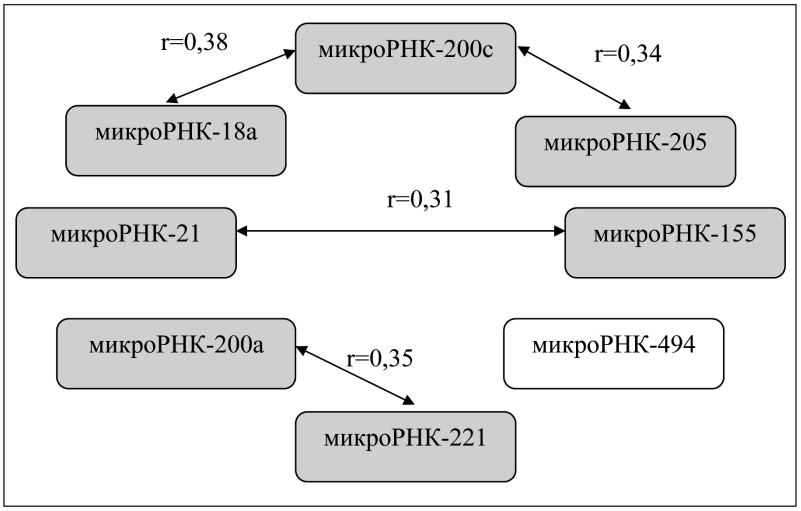


Рис. 1. Корреляционные связи между показателями экспрессии изучаемых микроРНК в опухолевой ткани у больных РГ

объясняют возможными влияниями выбора гистотипов опухоли, ее подтипов, микроокружения и регуляции генов-мишеней. Результаты исследования и данные литературы позволяют предполагать, что микроРНК-21, -155 и -205 играют онкогенную роль при опухолях гортани, и повышение их экспрессии связано с регуляцией различных процессов, задействованных в канцерогенезе.

Онкогенную функцию этих микроРНК подтверждает список генов-мишеней, экспрессию которых регулируют данные микроРНК. В настоящее время для микроРНК-21 валидированы следующие мишени: PDCD4 (programmed cell death protein 4), RECK (reversion inducing cysteine-rich protein with kazal motifs), maspin (mammary serine protease inhibitor), NFIB (nuclear factor I), TPM1 (Tropomyosin 1), SPRY2 (Sprouty2), PTEN (phosphatase and tensin homologue), Tap63 (transformation-related protein 63), лиганд Fas, Cdc25a (cyclin-dependent kinases 25), HNRPK (Heterogeneous nuclear ribonucleoprotein K). Все перечисленные гены-мишени микроРНК-21 принимают непосредственное участие в трансформации клеток [15, 20].

МикроРНК-155 принимает участие в регуляции нескольких ключевых процессов канцерогенеза через ингибирование генов-мишеней, задействованных в TGF-β/Smad-индуцированном эпителиально-мезенхимальном переходе, гликолизе, JNK2/STAT3 пути, NF-kB и AKT путях. Представлены убедительные доказательства того, что мишенями этой микроРНК являются: FOXO3a (Forkhead box O3), C/EBPβ (CCAAT-enhancer-binding proteins), которая, в свою очередь, активирует экспрессию hexokinase 2, STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription), действие которого проявляется через репрессию гена SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1), CDC73 (Cell division cycle 73) и ряд других [7].

Относительно микроРНК-205 отмечается ее дуалистическая роль в канцерогенезе. Онкосупрессорную роль микроРНК-205 осуществляет путем подавления пролиферации при ЗНО, репрессируя экспрессию таких генов-мишеней, как ErbB3 (Receptor tyrosine-protein kinase erbB-3), E2F1(Transcription factor E2F1) и гены MAPK- и AR-сигнальных путей, PKCε (Protein kinase C epsilon type), ZEB1/2, MMP2 и MMP9, VEGF-A (Vascular endothelial growth factor). Имеются сообщения, свидетельствующие и об онкогенной роли микроРНК-205, которая участвует в малигнизации, прогрессии опухоли и развитии устойчивости к противоопухолевой терапии, репрессируя гены PTEN, CYR61 (Cysteine-rich angiogenic inducer 61) и CTGF (connective tissue growth factor), SHIP2 (enzyme phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase), DHFR (Dihydrofolate reductase) [28].

Наши результаты относительно гипоэкспрессии микроРНК-200a при раке гортани согласуются и дополняют полученные ранее данные других авторов, которые показали онкосупрессорную роль этой микроРНК в канцерогенезе опухолей разных локализаций [13]. Для микроРНК-200a валидированы такие гены-мишени, как: ZEB1 и 2 (Zinc finger E-box-binding homeobox 1 и 2) [25], ERRFI-1 (ERBB receptor feedback inhibitor 1) [1], CTNNB1 (cadherin-associated protein) [22] и ряд других. Эти данные позволили заключить, что микроРНК-200a играет ключевую роль в эпителиально-мезенхимальном переходе и процессе приобретения клеткой эмбрионального фенотипа [4, 19].

Результаты корреляционного анализа могут свидетельствовать о наличии связи между этими микроРНК, в основе которой лежит их вовлеченность в процессы внутриклеточной регуляции общих генов-мишеней. Такие гены-мишени найдены для всех связанных пар. МикроРНК-21 и -155 объединяет в первую очередь их взаимодействие с сигнальным белком и активатором транскрипции STAT3 [21]. На микроРНК-18a и -200c оказывает

влияние репрограммирующий фактор c-Myc [10]. МикроРНК-200c и -205 играют определенную роль в эпителиально-мезенхимальном переходе и процессе приобретения клеткой эмбрионального фенотипа посредством регуляции экспрессии генов ZEB1 и ZEB2 [13]. Пары микроРНК-221 и 200a могут быть связаны через ген p27Kip1, который играет существенную роль в регуляции перехода от G1 к S-фазе клеточного цикла [11].

Заключение

Таким образом, установлены гиперэкспрессия онкогенных микроРНК-21, -155, 205 и гипоэкспрессия онкосупрессорной микроРНК-200a в опухолевой ткани гортани пациентов с первичным диагнозом рака гортани, что согласуется с данными литературы, полученными для этих микроРНК на примере других локализаций. Эти данные позволяют предположить значительную роль микроРНК-21, -155, -200a и -205 в канцерогенезе опухолей гортани, что, вероятно, связано с их участием в регуляции многих генов-мишеней и клеточных процессов, задействованных в малигнизации.

Работа выполнена в рамках программы повышения конкурентоспособности Национального исследовательского Томского государственного университета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Adam L., Zhong M., Choi W., Qi W., Nicoloso M., Arora A., Calin G., Wang H., Siefker-Radtke A., McConkey D.* miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15 (16). P. 5060–5072. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2245.

2. *Ambros V.* The functions of animal microRNAs // Nature. 2004. Vol. 431. (7006). P. 350–355.

3. *Bartel D.P.* MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // Cell. 2004. Vol. 116 (2). P. 281–297.

4. *Bracken C.P., Gregory P.A., Kolesnikoff N., Bert A.G., Wang J., Shannon M.F., Goodall G.J.* A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition // Cancer Res. 2008. Vol. 68, № 19. P. 7846–7854. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1942.

5. *Cao P., Zhou L., Zhang J., Zheng F., Wang H., Ma D., Tian J.* Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma // Head Neck. 2013. Vol. 35 (5). P. 720–728. doi: 10.1002/hed.23011.

6. *Chang S.S., Jiang W.W., Smith I., Poeta L.M., Begum S., Glazer C., Shan S., Westra W., Sidransky D., Califano J.A.* MicroRNA alterations in head and neck squamous cell carcinoma // Intern. J. Cancer. 2008. Vol. 123 (12). P. 2791–2797. doi: 10.1002/ijc.23831.

7. *Chen Z., Ma T., Huang C., Hu T., Li J.* The Pivotal Role of microRNA-155 in the Control of Cancer // Journal of Cellular Physiology. 2014. Vol. 229 (5). P. 545–550. doi: 10.1002/jcp.24492.

8. *Chu E.A., Kim Y.J.* Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up // Otolaryngol. Clin. North Am. 2008. Vol. 41 (4). P. 673–695. doi: 10.1016/j.otc.2008.01.016.

9. *Cochrane D.R., Howe E.N., Spoelstra N.S., Richer J.K.* Loss of miR-200c: a marker of aggressiveness and chemoresistance in female reproductive cancers // J. Oncol. 2009. Vol. 2010: 821717. doi: 10.1155/2010/821717.

10. *Concepcion C.P., Bonetti C., Ventura A.* The miR-17-92 family of microRNA clusters in development and disease // Cancer J. 2012. Vol. 18 (3). P. 262–267. doi: 10.1097/PPO.0b013e318258b60a.

11. *Di Martino M.T., Gullà A., Cantafio M.E.G., Lionetti M., Leone E., Amodio N., Guzzi P.H., Foresta U., Conforti F., Cannataro M.* In vitro and in vivo anti-tumor activity of miR-221/222 inhibitors in multiple myeloma // Oncotarget. 2013. Vol. 4 (2). P. 242–255.

12. *Esquela-Kerscher A., Slack F.J.* Oncomirs – microRNAs with a role in cancer // Nature Rev. Cancer. 2006. Vol. 6 (4). P. 259–269.

13. *Feng X., Wang Z., Fillmore R., Xi Y.* MiR-200, a new star miRNA in human cancer // Cancer lett. 2014. Vol. 344 (2). P. 166–173. doi: 10.1016/j.canlet.2013.11.004.

14. *Gurtan A.M., Sharp P.A.* The role of miRNAs in regulating gene expression networks // J. Mol. Biol. 2013. Vol. 425 (19). P. 3582–3600. doi: 10.1016/j.jmb.2013.03.007.

15. *Hong L., Han Y., Zhang Y., Zhang H., Zhao Q., Wu K., Fan D.* MicroRNA-21: a therapeutic target for reversing drug resistance in cancer // Expert Opin. Ther. Targets. 2013. Vol. 17 (9) P. 1073–1080. doi: 10.1517/14728222.2013.819853.

16. *Hui A.B., Lenarduzzi M., Krushel T., Waldron L., Pintilie M., Shi W., Perez-Ordonez B., Jurisica I., O'Sullivan B., Waldron J.* Comprehensive MicroRNA profiling for head and neck squamous cell carcinomas // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (4). P. 1129–1139. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2166.

17. *Iorio M.V., Croce C.M.* MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review // EMBO Mol. Med. 2012. Vol. 4 (3). P. 143–159. doi: 10.1002/emmm.201100209.

18. *Iyevleva A.G., Kuligina E.S., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Miki Y., Imyanitov E.N.* High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas // Breast Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 131 (3). P. 1049–1059. doi: 10.1007/s10549-011-1845-z.

19. *Korpal M., Lee E.S., Hu G., Kang Y.* The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283 (22). P. 14910–14914. doi: 10.1074/jbc.C800074200.

20. *Krichevsky A.M., Gabriely G.* miR-21: a small multi-faceted RNA // J. Cell. Mol. Med. 2009. Vol. 13 (1). P. 39–53. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00556.x.

21. *Löffler D., Brocke-Heidrich K., Pfeifer G., Stocsits C., Hackermüller J., Kretzschmar A.K., Burger R., Gramatzki M., Blumert C., Bauer K., Cvijic H., Ullmann A.K., Stadler P.F., Horn F.* Interleukin-6–dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer // Blood. 2007. Vol. 110 (4). P. 1330–1333.

22. *Mongroo P.S., Rustgi A.K.* The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition // Cancer Biol. Ther. 2010. Vol. 10 (3). P. 219–222.

23. *Nikitina E., Urazova L., Stegny V.* MicroRNAs and human cancer // Exp. Oncol. 2012. Vol. 34 (1). P. 2–8.

24. *O'Donnell K.A., Wentzel E.A., Zeller K.I., Dang C.V., Mendell J.T.* c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression // Nature. 2005. Vol. 435 (7043). P. 839–843.

25. *Park S.-M., Gaur A.B., Lengyel E., Peter M.E.* The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 // Genes Dev. 2008. Vol. 22. (7). P.894–907. doi: 10.1101/gad.1640608.

26. *Peltier H.J., Latham G.J.* Normalization of microRNA expression levels in quantitative RT-PCR assays: identification of suitable reference RNA targets in normal and cancerous human solid tissues // RNA. 2008. Vol. 14 (5). P. 844–852. doi: 10.1261/rna.939908.

27. *Pfaffl M.W.* A new mathematical model for relative quantification in real-time RT–PCR // Nucleic Acids Res. 2001. Vol. 29 (9). P. e45-e45.

28. *Qin A.-Y., Zhang X.-W., Liu L., Yu J.-P., Li H., Wang S.-Z.E., Ren X.-B., Cao S.* MiR-205 in cancer: An angel or a devil? // Eur. J. Cell Biol. 2013. Vol. 92. (2). P. 54–60.

29. *Ren J., Zhu D., Liu M., Sun Y., Tian L.* Downregulation of miR-21 modulates Ras expression to promote apoptosis and suppress invasion of Laryngeal squamous cell carcinoma // Eur. J. Cancer. 2010. Vol. 46 (18). P. 3409–3416. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.047.

30. *Tian L., Zhang J., Ge J., Xiao H., Lu J., Fu S., Liu M., Sun Y.* MicroRNA-205 suppresses proliferation and promotes apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma // Med. Oncol. 2014. Vol. 31 (1). P. 785. doi: 10.1007/s12032-013-0785-3.

31. *Zamore P.D., Haley B.* Ribo-gnome: the big world of small RNAs // Science. 2005. Vol. 309 (5740). P. 1519–1524.

32. *Zhou J.-J., Zheng S., Sun L.-F., Zheng L.* MicroRNA regulation network in colorectal cancer metastasis // World J. Biol. Chem. 2014. Vol. 5 (3). P. 301. doi: 10.4331/wjbc.v5.i3.301.

Поступила 10.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Екатерина Геннадьевна, м.н.с. лаборатории онковирусологии Томского НИИ онкологии, м.н.с. Национального исследовательского Томского государственного университета.Телефон: 8 (3822) 512957. E-mail: ekatarinanikitina@gmail.com. SPIN-код автора в РИНЦ: 5350-0040

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель эндоскопического отделения Томского НИИ онкологии. Телефон: 8 (3822) 418091. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код в РИНЦ: 9579-2691

Бычков Вячеслав Алексеевич, кандидат медицинских наук, с.н.с. лаборатории онковирусологии Томского НИИ онкологии. Телефон: 8 (3822) 512957. E-mail: va.bych@gmail.com. SPIN-код автора в РИНЦ: 6174-4896

Кульбакин Денис Евгеньевич, кандидат медицинских наук, м.н.с. отделения опухолей головы и шеи Томского НИИ онкологии. Телефон: (3822)418062. E-mail: kulbakin_d@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 3898-9456

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии. Телефон: (3822)511039. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 2240-8730

Стегний Владимир Николаевич, доктор биологических наук, профессор, руководитель кафедры цитологии и генетики Биологического института Национального исследовательского Томского государственного университета. Телефон: 8 (3822) 529752. E-mail: stegniy@ref.tsu.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 5588-5450

Литвяков Николай Васильевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией онковирусологии Томского НИИ онкологии, с.н.с. Национального исследовательского Томского государственного университета. Телефон: (3822) 514607. E-mail: nvlitv72@yandex.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 2546-0181

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EXPRESSION MICRORNA IN LARYNX CANCER

E.G. Nikitina[1,2], O.V. Cheremisina[1], V.A. Bychkov[1], D.E. Kulbakin[1], E.L. Choinzonov[1], V.N. Stegniy[2], N.V. Litviakov[1,2]

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk[1], Tomsk State University, Tomsk[2]
5, Kooperativny str., Tomsk-634009, Russia, e-mail: ekatarinanikitina@gmail.com[1]

Abstract

MicroRNA are nonprotein-coding small ribonucleic acids controlling gene expression at post-transcriptional level. MicroRNA technically could controll 2/3 of human genome. At the present study abnormal expression of microRNA-18a, -21, -155, -200a, -200c, -205, -221, -494 in malignant tissue of squamous cell larynx carcinoma of 46 patients were studied. There was no statistically significant correlation between microRNA expression and pathological characteristics. Our data showed that oncogenic microRNA-21, -155, -205 were overexpressed as well as oncosypression microRNA-200a were underexpressed in larynx cancer compared to adjacent normal epithelium.

Key words: larynx cancer, microRNA, expression.

REFERENCES

1. *Adam L., Zhong M., Choi W., Qi W., Nicoloso M., Arora A., Calin G., Wang H., Siefker-Radtke A., McConkey D.* miR-200 expression regulates epithelial-to-mesenchymal transition in bladder cancer cells and reverses resistance to epidermal growth factor receptor therapy // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15 (16). P. 5060–5072. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2245.

2. *Ambros V.* The functions of animal microRNAs // Nature. 2004. Vol. 431. (7006). P. 350–355.

3. *Bartel D.P.* MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function // Cell. 2004. Vol. 116 (2). P. 281–297.

4. *Bracken C.P., Gregory P.A., Kolesnikoff N., Bert A.G., Wang J., Shannon M.F., Goodall G.J.* A double-negative feedback loop between ZEB1-SIP1 and the microRNA-200 family regulates epithelial-mesenchymal transition // Cancer Res. 2008. Vol. 68. № 19. P. 7846–7854. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1942.

5. *Cao P., Zhou L., Zhang J., Zheng F., Wang H., Ma D., Tian J.* Comprehensive expression profiling of microRNAs in laryngeal squamous cell carcinoma // Head Neck. 2013. Vol. 35 (5). P. 720–728. doi: 10.1002/hed.23011.

6. *Chang S.S., Jiang W.W., Smith I., Poeta L.M., Begum S., Glazer C., Shan S., Westra W., Sidransky D., Califano J.A.* MicroRNA alterations in head and neck squamous cell carcinoma // Intern. J. Cancer. 2008. Vol. 123 (12). P. 2791–2797. doi: 10.1002/ijc.23831.

7. *Chen Z., Ma T., Huang C., Hu T., Li J.* The Pivotal Role of microRNA-155 in the Control of Cancer // Journal of Cellular Physiology. 2014. Vol. 229 (5). P. 545–550. doi: 10.1002/jcp.24492.

8. *Chu E.A., Kim Y.J.* Laryngeal cancer: diagnosis and preoperative work-up // Otolaryngol. Clin. North Am. 2008. Vol. 41 (4). P. 673–695. doi: 10.1016/j.otc.2008.01.016.

9. *Cochrane D.R., Howe E.N., Spoelstra N.S., Richer J.K.* Loss of miR-200c: a marker of aggressiveness and chemoresistance in female reproductive cancers // J. Oncol. 2009. Vol. 2010: 821717. doi: 10.1155/2010/821717.

10. *Concepcion C.P., Bonetti C., Ventura A.* The miR-17-92 family of microRNA clusters in development and disease // Cancer J. 2012. Vol. 18 (3). P. 262–267. doi: 10.1097/PPO.0b013e318258b60a.

11. *Di Martino M.T., Gullà A., Cantafio M.E.G., Lionetti M., Leone E., Amodio N., Guzzi P.H., Foresta U., Conforti F., Cannataro M.* In vitro and in vivo anti-tumor activity of miR-221/222 inhibitors in multiple myeloma // Oncotarget. 2013. Vol. 4 (2). P. 242–255.

12. *Esquela-Kerscher A., Slack F.J.* Oncomirs – microRNAs with a role in cancer // Nature Rev. Cancer. 2006. Vol. 6 (4). P. 259–269.

13. *Feng X., Wang Z., Fillmore R., Xi Y.* MiR-200, a new star miRNA in human cancer // Cancer lett. 2014. Vol. 344 (2). P. 166–173. doi: 10.1016/j.canlet.2013.11.004.

14. *Gurtan A.M., Sharp P.A.* The role of miRNAs in regulating gene expression networks // J. Mol. Biol. 2013. Vol. 425 (19). P. 3582–3600. doi: 10.1016/j.jmb.2013.03.007.

15. *Hong L., Han Y., Zhang Y., Zhang H., Zhao Q., Wu K., Fan D.* MicroRNA-21: a therapeutic target for reversing drug resistance in cancer // Expert Opin. Ther. Targets. 2013. Vol. 17 (9) P. 1073–1080. doi: 10.1517/14728222.2013.819853.

16. *Hui A.B., Lenarduzzi M., Krushel T., Waldron L., Pintilie M., Shi W., Perez-Ordonez B., Jurisica I., O'Sullivan B., Waldron J.* Comprehensive MicroRNA profiling for head and neck squamous cell carcinomas // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (4). P. 1129–1139. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2166.

17. *Iorio M.V., Croce C.M.* MicroRNA dysregulation in cancer: diagnostics, monitoring and therapeutics. A comprehensive review // EMBO Mol. Med. 2012. Vol. 4 (3). P. 143–159. doi: 10.1002/emmm.201100209.

18. *Iyevleva A.G., Kuligina E.S., Mitiushkina N.V., Togo A.V., Miki Y., Imyanitov E.N.* High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas // Breast Cancer Res. Treat. 2012. Vol. 131 (3). P. 1049–1059. doi: 10.1007/s10549-011-1845-z.

19. *Korpal M., Lee E.S., Hu G., Kang Y.* The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2 // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283 (22). P. 14910–14914. doi: 10.1074/jbc.C800074200.

20. *Krichevsky A.M., Gabriely G.* miR-21: a small multi-faceted RNA // J. Cell. Mol. Med. 2009. Vol. 13 (1). P. 39–53. doi: 10.1111/j.1582-4934.2008.00556.x.

21. *Löffler D., Brocke-Heidrich K., Pfeifer G., Stocsits C., Hackermüller J., Kretzschmar A.K., Burger R., Gramatzki M., Blumert C., Bauer K., Cvijic H., Ullmann A.K., Stadler P.F., Horn F.* Interleukin-6–dependent survival of multiple myeloma cells involves the Stat3-mediated induction of microRNA-21 through a highly conserved enhancer // Blood. 2007. Vol. 110 (4). P. 1330–1333.

22. *Mongroo P.S., Rustgi A.K.* The role of the miR-200 family in epithelial-mesenchymal transition // Cancer Biol. Ther. 2010. Vol. 10 (3). P. 219–222.

23. *Nikitina E., Urazova L., Stegny V.* MicroRNAs and human cancer // Exp. Oncol. 2012. Vol. 34 (1). P. 2–8.

24. *O'Donnell K.A., Wentzel E.A., Zeller K.I., Dang C.V., Mendell J.T.* c-Myc-regulated microRNAs modulate E2F1 expression // Nature. 2005. Vol. 435 (7043). P. 839–843.

25. *Park S.-M., Gaur A.B., Lengyel E., Peter M.E.* The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2 // Genes Dev. 2008. Vol. 22. (7). P.894–907. doi: 10.1101/gad.1640608.

26. *Peltier H.J., Latham G.J.* Normalization of microRNA expression levels in quantitative RT-PCR assays: identification of suitable reference RNA targets in normal and cancerous human solid tissues // RNA. 2008. Vol. 14 (5). P. 844–852. doi: 10.1261/rna.939908.

27. *Pfaffl M.W.* A new mathematical model for relative quantification in real-time RT–PCR // Nucleic Acids Res. 2001. Vol. 29 (9). P. e45-e45.

28. *Qin A.-Y., Zhang X.-W., Liu L., Yu J.-P., Li H., Wang S.-Z.E., Ren X.-B., Cao S.* MiR-205 in cancer: An angel or a devil? // Eur. J. Cell Biol. 2013. Vol. 92. (2). P. 54–60.

29. *Ren J., Zhu D., Liu M., Sun Y., Tian L.* Downregulation of miR-21 modulates Ras expression to promote apoptosis and suppress invasion of Laryngeal squamous cell carcinoma // Eur. J. Cancer. 2010. Vol. 46 (18). P. 3409–3416. doi: 10.1016/j.ejca.2010.07.047.

30. *Tian L., Zhang J., Ge J., Xiao H., Lu J., Fu S., Liu M., Sun Y.* MicroRNA-205 suppresses proliferation and promotes apoptosis in laryngeal squamous cell carcinoma // Med. Oncol. 2014. Vol. 31 (1). P. 785. doi: 10.1007/s12032-013-0785-3.

31. *Zamore P.D., Haley B.* Ribo-gnome: the big world of small RNAs // Science. 2005. Vol. 309 (5740). P. 1519–1524.

32. *Zhou J.-J., Zheng S., Sun L.-F., Zheng L.* MicroRNA regulation network in colorectal cancer metastasis // World J. Biol. Chem. 2014. Vol. 5 (3). P. 301. doi: 10.4331/wjbc.v5.i3.301.

ABOUT THE AUTORS

Nikitina Ekaterina Gennadievna, M.S., Junior Researcher of the Laboratory of Oncovirology, Tomsk Cancer Research Institute; Junior Researcher of Tomsk State University. Phone: +7 3822 51-29-57. E-mail: ekatarinanikitina@gmail.com

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD., DSc, Professor, Head of the Endoscopy Department of Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 41-80-91. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Bychkov Viacheslav Alekseevich, MD., PhD., Senior Researcher of the Laboratory of Oncovirology, Tomsk Cancer Research Institute; Junior Researcher of Tomsk State University. Phone: +7 3822 51-29-57. E-mail: va.bych@gmail.com

Kulbakin Denis Evgenievich, MD., PhD., Junior Researcher of the Head and Neck Department, Tomsk Cancer Research Institute; Phone: +7 3822 41-80-62. E-mail: kulbakin_d@mail.ru

Choynzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD., Academician of RAN, Professor, Director of Tomsk Cancer Research Institute; Phone: +7 3822 51-10-39. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Stegniy Vladimir Nikolaevich, MD., DSc, Professor, Head of the Cytology and Genetics Department of Biology Institute of Tomsk State University. Phone: +7 3822 52-97-52. E-mail: stegniy@ref.tsu.ru

Litviakov Nikolay Vasilievich, MD., DSc, Head of the Laboratory of Oncovirology, Tomsk Cancer Research Institute; Senior Researcher of Tomsk State University. Phone: +7 3822 51-46-07. E-mail: nvlitv72@yandex.ru

УДК: 665.213+616-006-02:(618.19+616.345)-006.04

ВЛИЯНИЕ РЫБЬЕГО ЖИРА НА РАЗВИТИЕ ОПУХОЛЕЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОЙ КИШКИ, ВЫЗЫВАЕМЫХ МЕТИЛНИТРОЗОМОЧЕВИНОЙ В ОРГАНАХ-МИШЕНЯХ У КРЫС

В.Г. Беспалов, В.А. Александров

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: bespalov_niio@mail.ru

Аннотация

Изучен игибирующий эффект рыбьего жира на развитие опухолей молочной железы и толстой кишки на модели многоорганного канцерогенеза, индуцируемого метилнитрозомочевиной (МНМ) у взрослых крыс-самок. МНМ растворяли в физиологическом растворе и вводили непосредственно в органы-мишени: однократные инъекции по 1 мг в каждую из 12 молочных желез, и этим же крысам делали 4 интраректальные инстилляции по 4 мг 1 раз в нед. В последующие 6 мес крысам вводили перорально зондом рыбий жир или подсолнечное масло (для сравнения): 5 дней в нед по 1 мл в день. К концу экспериментов (7 мес) в результате воздействия МНМ у крыс обнаружены опухоли в 85,7–92,9 %, причем более половины из них – множественные опухоли (чаще аденокарциномы) молочной железы и толстой кишки. Подсолнечное масло не оказывало значимого эффекта на канцерогенез. Рыбий жир по сравнению с группой МНМ-контроль значимо уменьшал частоту опухолей молочной железы – в 1,6 раза и их множественность – в 3,1 раза. Влияние рыбьего жира на развитие опухолей толстой кишки выразилось в уменьшении множественности новообразований в 1,6 раза, причем только по сравнению с группой МНМ + масло. Представляется перспективным дальнейшее изучение и применение рыбьего жира в качестве онкопротектора.

Ключевые слова: рыбий жир, метилнитрозомочевина, торможение канцерогенеза у крыс, опухоли молочной железы и толстой кишки.

Поиск средств, препятствующих возникновению и развитию рака, продолжается в различных направлениях, особенно среди факторов питания как наиболее удобных для практического применения [1, 18]. Показано, что потребление продуктов, содержащих омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), в частности рыбьего жира, приводит к снижению риска развития рака молочной железы, толстой кишки, предстательной железы и некоторых других новообразований [5]. Однако результаты эпидемиологических исследований по выяснению таких ассоциаций были не всегда однозначными [13, 21]. В эксперименте на различных моделях канцерогенеза омега-3 ПНЖК чаще оказывали тормозящее влияние [7], хотя в некоторых случаях протекторный эффект омега-3 ПНЖК был слабо выраженным [9, 14]. Поэтому актуально дальнейшее изучение эффекта рыбьего жира на канцерогенез и особенно тех органов, в патогенезе которых важную роль играют диетические факторы.

Целью исследования явилось изучение антиканцерогенной активности рыбьего жира на разработанной модели многоорганного канцерогенеза – молочной железы и толстой кишки, – индуцируемого у крыс с помощью введения N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ) в органы-мишени.

Материал и методы

Опыты были проведены на 198 крысах-самках местной разводки ЛИО, исследования проводились в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) на протяжении нескольких десятилетий [3, 19]. Животные содержались в стандартных условиях и получали стандартный сбалансированный корм. Содержание жира в диете составляло около 5 %.

N-метил-N-нитрозомочевина в виде белого порошка закуплена у Sigma-Aldrich Co (USA, Germany). Рыбий жир, содержащий омега-3 ПНЖК (эйкозапентаеновую кислоту (20:5, n-3) – не менее 10 % и докозагексаеновую кислоту (22:6, n-3) – не менее 15 %, был предоставлен АОЗТ «Полиен» (г. Мурманск). В качестве препарата сравнения использовали нерафинированное подсолнечное масло из торговой сети.

Для индукции опухолей 98 крысам в возрасте 3,5 мес и начальным весом 180–190 г однократно вводили МНМ в ткань каждой из 12 молочных желез: по 1 мг МНМ в 0,1 мл физиологического раствора. На другой день после интрамаммарных инъекций этим же крысам были проведены 4 интраректальных инстилляции МНМ: 1 раз в нед по 4 мг МНМ в 0,5 мл физиологического раствора (глубина введения ректального зонда ~8 см от

Беспалов Владимир Григорьевич, bespalov_niio@mail.ru

ануса). Через 3 дня после последней инстилляции МНМ (на 31-й день эксперимента) подопытных и 100 контрольных животных разделили на 3 группы в зависимости от схемы воздействия: 1) МНМ-контроль – 28 крыс; 2) МНМ + подсолнечное масло – 35 крыс; 3) МНМ + рыбий жир – 35 крыс; 4) интактный контроль – 30 крыс; 5) контроль с введением подсолнечного масла – 35 крыс; 6) контроль с введением рыбьего жира – 35 крыс.

Рыбий жир и подсолнечное масло вводили перорально зондом 5 дней в нед по 1 мл в течение 6 мес. Затем оставшихся к этому сроку крыс (в возрасте 10,5 мес) из всех групп забивали парами эфира. Всех павших и забитых животных подвергали полной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10 % формалине, а затем подвергали стандартной гистологической обработке с окраской гематоксилин/эозином. Для статистического анализа использовали критерий χ-квадрат, точный метод Фишера и критерий t (Стьюдента).

Дизайн этих экспериментов согласован с этическим комитетом НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург).

Результаты исследования

В результате воздействия МНМ во всех трех группах еще до окончания опыта не менее половины животных (45,7–62,9 %) погибло, чаще всего от опухолей. В группах без воздействия МНМ у крыс, которым вводили рыбий жир или масло, не отмечалось видимых токсических эффектов, и гибель составила 6,7–11,4 %, в основном от интеркуррентных заболеваний (пневмония, энтероколит и др.).

К концу эксперимента (7 мес) в группах с введением МНМ у большинства крыс (85,7–92,9 %) зарегистрированы множественные опухоли молочной железы и толстой кишки, среди которых чаще всего были аденокарциномы (таблица). Среди новообразований других локализаций, зарегистрированных у половины и более животных, были диагностированы как опухоли, характерные для эффекта МНМ (злокачественные новообразования нервной системы и почек, а также лейкозы), так и неоплазмы, часто встречающиеся в контроле. В контрольных группах животных без введения МНМ (интактные, масло или рыбий жир) частота опухолей была гораздо ниже – 14,3–17,1 %, их спектр соответствовал спонтанным новообразованиям, которые обычно наблюдаются у крыс использованной разводки, – главным образом это доброкачественные опухоли гипофиза, молочной железы, преджелудка и матки [3, 19].

Анализ использования модифицирующих факторов на канцерогенез, вызванный МНМ, показал, что на общую частоту опухолей у крыс они не влияют. Однако рыбий жир значимо снижал общую множественность опухолей – в 1,7 раза (таблица). Кроме того, он оказывал ингибирующий эффект на возникновение и развитие опухолей молочной железы, индуцированных МНМ. У крыс в группе МНМ + рыбий жир по сравнению с группой МНМ-контроль были значимо снижены как частота опухолей молочной железы (в 1,6 раза), так и их множественность (в 3,1 раза), а по сравнению с группой МНМ + масло значимо снижена только множественность опухолей (в 2,5 раза), тогда как применение подсолнечного масла не приводило к подобным изменениям (таблица).

Влияние рыбьего жира и масла на канцерогенез толстой кишки было не столь однозначным. Так, показатели частоты и множественности новообразований толстой кишки в группе МНМ + рыбий жир были примерно такими же, как и в группе МНМ-контроль (таблица). Однако по сравнению с

Таблица

Влияние рыбьего жира на канцерогенез, вызываемый МНМ у крыс

Группа животных	Частота (число крыс с опухолями, %); количество опухолей (в скобках – аденокарциномы) и их множественность (коэффициент множественности)			
	Всего	Молочная железа[а]	Толстая кишка[б]	Прочие[в]
МНМ-контроль (n=28)	26 (92,9 %) 94 3,36 ± 0,43	19 (67,9 %) 47 (35) 1,68 ± 0,38	14 (50 %) 23 (14) 0,82 ± 0,24	17 (60,7 %) 24 0,86 ± 0,14
МНМ + подсолнечное масло (n=35)	32 (91,4 %) 114 3,26 ± 0,33	19 (54,3 %) 47 (32) 1,34 ± 0,2	22 (62,9 %) 43 (25) 1,23 ± 0,18	18 (51,4 %) 24 0,69 ± 0,08
МНМ + рыбий жир (n=35)	30 (85,7 %) 69 1,97 ± 0,29* **	15 (42,9 %)* 19 (12) 0,54 ± 0,12* **	17 (48,6 %) 27 (15) 0,77 ± 0,14**	18 (51,4 %) 23 0,66 ± 0,12

Примечание: распределение опухолей по гистотипу: [а] – в большинстве случаев аденокарциномы, реже фиброаденомы; [б] – в большинстве случаев аденокарциномы, реже аденомы; [в] – олигодендроглиома головного мозга, злокачественные невриномы тимуса и межреберного нерва, мезенхимальные опухоли почек, аденокарцинома двенадцатиперстной кишки, базофильные и хромофобная аденомы гипофиза, эндометриальные железистые полипы, папилломатоз преджелудка, переходноклеточный рак мочевого пузыря, лимфоцитарные и гранулоцитарные лейкозы, злокачественные фиброзные гистиоцитомы забрюшинного пространства и брыжейки кишечника. * – различия статистически значимы по сравнению с группой МНМ-контроль; ** – различия статистически значимы по сравнению с группой МНМ + подсолнечное масло ($p<0,05–0,001$).

группой МНМ + масло рыбий жир значимо снижал множественность опухолей толстой кишки – в 1,6 раза ($p<0,05$), тогда как снижение частоты этих новообразований оказалось недостоверным. Следует отметить, что как рыбий жир, так и подсолнечное масло практически не влияли на проявление канцерогенеза в других органах (таблица).

Обсуждение

Таким образом, рыбий жир на использованной модели индукции опухолей молочной железы и толстой кишки у самок крыс путем контактного воздействия МНМ на органы-мишени тормозил канцерогенез, но эти явления носили однозначный характер. Наибольший антиканцерогенный эффект рыбий жир проявил в отношении опухолей молочной железы и гораздо меньший – при новообразованиях толстой кишки, в последнем случае различия определялись только по сравнению с группой крыс, получавших МНМ + масло. Подсолнечное масло как вещество сравнения в целом не проявило статистически значимых антиканцерогенных свойств, и, наоборот, отмечалась явная тенденция к стимуляции развития опухолей толстой кишки.

Полученные результаты согласуются с большинством данных литературы, где индукция опухолей указанных локализаций производилась с помощью органотропных канцерогенов. Так, на крысах и мышах использование рыбьего жира или диеты с высоким содержанием омега-3-ПНЖК заметно ингибировало развитие опухолей молочной железы, вызванных 7,12-диметилбенз(а)антраценом [6, 10], а также тормозило развитие новообразований толстой кишки, индуцированных азоксиметаном [17]. В опытах с трансгенными мышами, характеризующимися высокой частотой опухолей молочной железы [12] или толстой кишки [14], при скармливании рыбьего жира или диет с омега-3-ПНЖК не всегда наблюдалось ингибирование канцерогенеза. В этой связи подчеркнем, что эффективность торможения канцерогенеза и, наоборот, стимуляция его могут зависеть от общей калорийности диеты, соотношения омега-6 ПНЖК/омега-3 ПНЖК и других факторов, что было показано при анализе около сотни экспериментальных работ по раку молочной железы [9]. Для сравнения, омега-6 ПНЖК, как правило, стимулировали развитие опухолей [17].

Вызывание опухолей молочной железы и толстой кишки у одного и того же животного как экспериментальной модели для оценки эффекта рыбьего жира выбрано нами сознательно, поскольку в развитии рака этих локализаций важную роль играет нарушение питания. В частности, по эпидемиологическим данным, дефицит ПНЖК омега-3 типа в пище повышает риск возникновения как рака молочной железы, так и толстой кишки [4]. Наоборот, преимущественное питание морепродуктами, богатыми омега-3 ПНЖК, обычно снижает риск развития рака. Именно этим объясняют низкую онкологическую заболеваемость в некоторых регионах, например у эскимосов Аляски и Гренландии [11, 15, 16]. При анализе смертности от рака молочной железы и колоректального рака в 24 странах Европы с точки зрения корреляции потребления рыбы и рыбьего жира была выявлена четкая обратная корреляция только у мужчин со злокачественными опухолями толстой кишки, которые потребляли эти продукты в течение последних 10 или 23 лет жизни [8]. Более того, в этой работе установлены гендерные различия для двух сравниваемых локализаций опухолей. Позднее C.H. MacLean et al. [13] для оценки эффекта омега-3 ПНЖК на риск развития рака проанализировали все публикации (по корреляции случай-контроль, проспективные когортные исследования и другие) на эту тему за 1966–2005 гг. В частности, для рака молочной железы в 3 работах было установлено снижение риска, но в 1 – его повышение, а в 7 – не обнаружено значимой связи. Для колоректального рака только в 1 исследовании показано снижение риска и в 17 не выявлено связи.

В настоящее время применение онкопрофилактических средств, содержащих рыбий жир и омега-3 ПНЖК, вполне оправдано. Заметим, что их использование было эффективным и для лечения таких предопухолевых процессов, как дисплазии желудочно-кишечного тракта [2] и семейный полипоз кишечника [20]. При этом рыбий жир не рассматривается как самостоятельное средство, а может быть рекомендован в комплексной терапии указанных заболеваний. Представляется перспективным дальнейшее изучение рыбьего жира в качестве онкопротектора. Кроме того, заслуживает внимания и использование разработанной нами модели одновременной индукции множественных опухолей нескольких локализаций – молочной железы и толстой кишки, в особенности для изучения вопросов патогенеза и модифицирующей роли различных факторов в канцерогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Александров В.А., Беспалов В.Г.* Химиопрофилактика рака у пожилых // Клиническая геронтология. 2003. Т. 9, № 8. С. 38–50.

2. *Сотникова Е.Н., Дракина Л.В., Исаев В.А., Ибрагимов В.Р., Бикбов Т.М., Лисянская И.Б., Соловьева Н.П., Александрова Л.М.* Роль питания в профилактике и коррекции предопухолевых состояний в группах риска // Вопросы питания. 1993. № 4. С. 41–44.

3. *Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G., Popovich I.G., Romanov K.P., Monachov A.S., Averyanova T.K.* Spontaneous tumors in outbred LIO rats // J. Exp. Clin. Res. 1989. Vol. 8. P. 254–262.

4. *Bartsch H., Nair J., Owen R.W.* Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers // Carcinogenesis. 1999. Vol. 20 (2). P. 2209–2218.

5. *Berquin I.M., Edwards I.J., Chen Y.Q.* Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids // Cancer Lett. 2008. Vol. 269 (2). P. 363–377. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.044.

6. *Cameron E., Bland J., Marcuson R.* Divergent effects of Omega-6 and Omega-3 fatty acids on mammary tumor development in C3H/Heston mice treated with DMBA // Nutr. Res. 1989. Vol. 9. P. 383–393.

7. *Cave W.T., Cave W.T.* Dietary n-3 (-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis // FASEB J. 1991. Vol. 5. P. 2160–2166.
8. *Caygill C.P., Hill M.J.* Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality // Eur. J. Cancer. 1995. Vol. 4 (4). P. 329–332.
9. *Fay M.P., Freedman L.S., Clifford C.K., Midthune D.N.* Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review // Cancer Res. 1997. Vol. 57 (18). P. 3979–3988.
10. *Karmali R.A., Donner A., Gobel S., Shimamura T.I.* Effect of n-3 and n-6 fatty acids on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis // Anticancer Res. 1989. Vol. 9. P. 1161–1168.
11. *Lanier A.P., Bender T.R., Blot W.J., Fraumeni J.F.Jr., Hurlburt W.B.* Cancer incidence in Alaska natives // Int. J. Cancer. 1976. Vol. 18. P. 409–412.
12. *Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W.* Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model // Lipids Health Dis. 2014. Vol. 13. P. 96. doi: 10.1186/1476-511-X-13-96.
13. *MacLean C.H., Newberry S.J., Mojica W.A., Khanna P., Issa A.M., Suttorp M.J., Lim Y.W., Traina S.B., Hilton L., Garland R., Morton S.C.* Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review // JAMA. 2006. Vol. 295 (4). P. 403–415.
14. *Molin M., Berstad P., Benth J.S., Alexander J., Paulsen J.E., Almendingen K.* Effect of different degrees of hydrogenated fish oil on intestinal carcinogenesis in Min/+ mice // Anticancer Res. 2013. Vol. 33 (2). P. 477–483.
15. *Nielsen N.H., Hansen J.P.H.* Breast cancer in Greenland--selected epidemiological, clinical, and histological features // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1980. Vol. 98. P. 287–299.
16. *Nielsen N.H., Hansen J.P.* Gastric and colorectal cancer in Greenland. Diagnostic basis and minimum incidence // Scand. J. Gastroent. 1979. Vol. 14. P. 697–703.
17. *Reddy B.S., Burill C., Rigotty J.* Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis // Cancer Res. 1991. Vol. 51. P. 487–491.
18. *Vargas A.J., Thompson P.A.* Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk // Nutr. Clin. Pract. 2012. Vol. 27 (5). P. 613–623. doi: 10.1177/0884533612454885.
19. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // AGING. 2009. Vol. 1 (10). P. 855–865.
20. *West N.J., Clark S.K., Phillips R.K., Hutchinson J.M., Leicester R.J., Belluzzi A., Hull M.A.* Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis // Gut. 2010. Vol. 59 (7). P. 918–925. doi: 10.1136/gut.2009.200642.
21. *Zheng J.S., Hu X.J., Zhao Y.M., Yang J., Li D.* Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies // BMJ. 2013. Vol. 346. f. 3706. doi: 10.1136/bmj.f3706.

Поступила 20.11.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Беспалов Владимир Григорьевич, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: bespalov_niio@mail.ru. SPIN-код РИНЦ: 1920-1515

Александров Валерий Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург. E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EFFECT OF FISH OIL ON DEVELOPMENT OF MAMMARY GLAND AND COLON TUMORS INDUCED BY METHYLNITROSOUREA IN TARGET ORGANS OF RATS

V.G. Bespalov, V.A. Alexandrov

N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health, St. Petersburg
68, Leningradskay Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: bespalov_niio@mail.ru

Abstract

In experiments with adult female rats was studied effect of fish oil on development of mammary gland and colon tumors induced by methylnitrosourea (MNU) using a multi-organ carcinogenesis model. MNU in saline solution administered directly into the target organs: one injection of 1 mg locally in each 12 mammary glands and four intrarectal instillations of 4 mg one time per week. Then rats were given fish oil or sunflower oil (control), 1 ml/rat per day five times a week by gavage for the consecutive 6 months. To the end of experiments when rats were sacrificed in groups with treatment of MNU tumors were detected in 85,7–92,9 %, more half of its were multiple tumors (more often adenocarcinomas) of mammary gland and colon. Sunflower oil did not have significant effect on the carcinogenesis. In rats from fish oil + MNU group compared with the MNU-control group the incidence and multiplicity of mammary tumors were significantly decreased by 1.6 and 3.1 times, correspondingly. Fish oil had less inhibitory effect on the development of colon tumors: decrease of tumor multiplicity (by 1.6 times) was detected only in comparison with MNU + sunflower oil group. These results are interesting for consequence study and use of fish oil as oncoprotector.

Key words: fish oil, methylnitrosourea, inhibition of carcinogenesis in rats, tumors of mammary gland and colon.

REFERENCES

1. *Alexandrov V.A., Bespalov V.G.* Cancer chemoprevention in olderly // Klinicheskaja gerontologija. 2003. Vol. (8). P. 38–50. [in Russian]

2. *Sotnikova E.N., Drakina L.V., Isaev V.A., Ibragimov V.R., Bikbov T.M., Lisianskaia I.B., Soloveva N.P., Aleksandrova L.M.* The role of diet in the prevention and treatment of precancerous conditions in the risk groups // Voprosy pitanija. 1993. № 4. P. 41–44. [in Russian]

3. *Anisimov V.N., Pliss G.B., Iogannsen M.G., Popovich I.G., Romanov K.P., Monachov A.S., Averyanova T.K.* Spontaneous tumors in outbred LIO rats // J. Exp. Clin. Res. 1989. Vol. 8. P. 254–262.

4. *Bartsch H., Nair J., Owen R.W.* Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers // Carcinogenesis. 1999. Vol. 20 (2). P. 2209–2218.

5. *Berquin I.M., Edwards I.J., Chen Y.Q.* Multi-targeted therapy of cancer by omega-3 fatty acids // Cancer Lett. 2008. Vol. 269 (2). P. 363–377. doi: 10.1016/j.canlet.2008.03.044.

6. *Cameron E., Bland J., Marcuson R.* Divergent effects of Omega-6 and Omega-3 fatty acids on mammary tumor development in C3H/Heston mice treated with DMBA // Nutr. Res. 1989. Vol. 9. P. 383–393.

7. *Cave W.T., Cave W.T.* Dietary n-3 (-3) polyunsaturated fatty acid effects on animal tumorigenesis // FASEB J. 1991. Vol. 5. P. 2160–2166.

8. *Caygill C.P., Hill M.J.* Fish, n-3 fatty acids and human colorectal and breast cancer mortality // Eur. J. Cancer. 1995. Vol. 4 (4). P. 329–332.

9. Fay M.P., Freedman L.S., Clifford C.K., Midthune D.N. Effect of different types and amounts of fat on the development of mammary tumors in rodents: a review // Cancer Res. 1997. Vol. 57 (18). P. 3979–3988.

10. *Karmali R.A., Donner A., Gobel S., Shimamura T.I.* Effect of n-3 and n-6 fatty acids on 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis // Anticancer Res. 1989. Vol. 9. P. 1161–1168.

11. *Lanier A.P., Bender T.R., Blot W.J., Fraumeni J.F.Jr., Hurlburt W.B.* Cancer incidence in Alaska natives // Int. J. Cancer. 1976. Vol. 18. P. 409–412.

12. *Leslie M.A., Abdelmagid S.A., Perez K., Muller W.J., Ma D.W.* Mammary tumour development is dose-dependently inhibited by n-3 polyunsaturated fatty acids in the MMTV-neu(ndl)-YD5 transgenic mouse model // Lipids Health Dis. 2014. Vol. 13. P. 96. doi: 10.1186/1476-511-X-13-96.

13. *MacLean C.H., Newberry S.J., Mojica W.A., Khanna P., Issa A.M., Suttorp M.J., Lim Y.W., Traina S.B., Hilton L., Garland R., Morton S.C.* Effects of omega-3 fatty acids on cancer risk: a systematic review // JAMA. 2006. Vol. 295 (4). P. 403–415.

14. *Molin M., Berstad P., Benth J.S., Alexander J., Paulsen J.E., Almendingen K.* Effect of different degrees of hydrogenated fish oil on intestinal carcinogenesis in Min/+ mice // Anticancer Res. 2013. Vol. 33 (2). P. 477–483.

15. *Nielsen N.H., Hansen J.P.H.* Breast cancer in Greenland--selected epidemiological, clinical, and histological features // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1980. Vol. 98. P. 287–299.

16. *Nielsen N.H., Hansen J.P.* Gastric and colorectal cancer in Greenland. Diagnostic basis and minimum incidence // Scand. J. Gastroent. 1979. Vol. 14. P. 697–703.

17. *Reddy B.S., Burill C., Rigotty J.* Effect of diets high in omega-3 and omega-6 fatty acids on initiation and postinitiation stages of colon carcinogenesis // Cancer Res. 1991. Vol. 51. P. 487–491.

18. Vargas A.J., Thompson P.A. Diet and nutrient factors in colorectal cancer risk // Nutr. Clin. Pract. 2012. Vol. 27 (5). P. 613–623. doi: 10.1177/0884533612454885.

19. *Vinogradova I.A., Anisimov V.N., Bukalev A.V., Semenchenko A.V., Zabezhinski M.A.* Circadian disruption induced by light-at-night accelerates aging and promotes tumorigenesis in rats // AGING. 2009. Vol. 1 (10). P. 855–865.

20. *West N.J., Clark S.K., Phillips R.K., Hutchinson J.M., Leicester R.J., Belluzzi A., Hull M.A.* Eicosapentaenoic acid reduces rectal polyp number and size in familial adenomatous polyposis // Gut. 2010. Vol. 59 (7). P. 918–925. doi: 10.1136/gut.2009.200642.

21. *Zheng J.S., Hu X.J., Zhao Y.M., Yang J., Li D.* Intake of fish and marine n-3 polyunsaturated fatty acids and risk of breast cancer: meta-analysis of data from 21 independent prospective cohort studies // BMJ. 2013. Vol. 346. f. 3706. doi: 10.1136/bmj.f3706.

ABOUT THE AUTORS

Bespalov Vladimir Grigorevich, MD, DSc, Professor, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg. E-mail: bespalov_niio@mail.ru

Aleksandrov Valerij Anatolevich, MD, DSc, Professor, Principal Investigator, N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg, E-mail: alexandrov.valeri@yandex.ru

УДК: 616.24-006.61-091.8

ЯДРЫШКОВЫЕ ОРГАНИЗАТОРЫ В KI-67 ПОЗИТИВНЫХ КЛЕТКАХ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Д.С. Кобяков[1], А.Ф. Лазарев[2], Е.Л. Лушникова[3], Л.М. Непомнящих[3]

Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», г. Когалым[1]
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул[2]
ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, г. Новосибирск[3]
628480, Тюменская область, г. Когалым, ул. Молодежная, 19, e-mail: dskob@yandex.ru[1]

Аннотация

Цель. Исследовать аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) в пролиферирующих клетках, во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при плоскоклеточном раке легкого. **Материал и методы.** Исследованы 113 образцов операционного материала плоскоклеточного рака легкого с помощью двойного окрашивания: на антиген Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) – методом иммуногистохимии и на Ag-ЯОР-белки – азотнокислым серебром. **Результаты.** В плоскоклеточном раке легкого площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках связана с клинико-морфологическими параметрами: показателем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой. При небольшой площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках выше показатели отдаленной выживаемости больных. Площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках – независимый фактор прогноза при плоскоклеточном раке легкого.

Ключевые слова: ядрышковые организаторы, Ki-67, выживаемость, плоскоклеточный рак легкого.

Изучение морфологических критериев, связанных с важнейшими клинико-морфологическими параметрами плоскоклеточного рака легкого и прогнозом течения заболевания, является актуальным [1]. Пролиферация – основополагающий процесс возникновения и развития опухоли, а также фактор прогноза. Существуют определенные трудности в оценке пролиферативного потенциала опухоли, так как он включает в себя не только количество пролиферирующих клеток, но и скорость прохождения клеткой фаз митоза (продолжительность клеточного цикла). Принятым критерием оценки пролиферативной активности является иммуногистохимическое определение антигена Ki-67. Антиген Ki-67 выявляется в клетках в G_1-, S-, G_2-, M-фазы, однако функциональное значение этого ядерного белка в процессе пролиферации до конца не известно [11]. Аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки), являются маркером скорости клеточного цикла. До 75 % окрашивания Ag-ЯОР-белков составляют два главных аргирофильных белка – C23 (нуклеолин) и B23 (нуклеофозмин), – играющих важнейшую роль в синтезе рибосомальной РНК. Эти белки выявляются в ядрах клеток на протяжении всего клеточного цикла, количественно увеличиваясь в 1,5–3 раза в S- и G_2-фазы [12]. Показана обратная зависимость между Ag-ЯОР-белками, длительностью клеточного цикла [6] и временем удвоения плоскоклеточного рака легкого [3].

Предложен метод двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки, позволяющий оценивать активность ядрышковых организаторов (продолжительность клеточного цикла) в пролиферирующих клетках [9]. Работ, посвященных исследованию пролиферативного потенциала опухоли с использованием двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки, немного [4, 5, 7, 8, 14, 16]. Отсутствуют работы, в которых результаты двойного окрашивания на антиген Ki-67 и Ag-ЯОР-белки оцениваются с использованием компьютерного анализа изображений и во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при плоскоклеточном раке легкого.

Цель исследования – изучение Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при плоскоклеточном раке легкого.

Материал и методы

Исследованы 113 образцов плоскоклеточного рака легкого, полученных при операциях в Алтайском краевом онкологическом диспансере за период 2007–2009 гг. (случаи с отдаленными метастазами и множественными опухолями исключены из исследования). Средний возраст пациентов

Кобяков Дмитрий Сергеевич, dskob@yandex.ru

Таблица

Площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках (в мкм²) при плоскоклеточном раке легкого

Характеристика	Кол-во случаев	Площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках
Первичная опухоль		
1. T_1	24 (21 %)	9,53 ± 2,42 (p_{1-2}=0,1)
2. T_2	72 (64 %)	10,54 ± 2,73 (p_{1-3}<0,001)
3. T_3	17 (15 %)	12,79 ± 2,41 (p_{2-3}=0,003)
Размер первичной опухоли		
4. <3 см	44 (39 %)	9,46 ± 2,60
5. >3 см	69 (61 %)	11,44 ± 2,63 (p_{4-5}<0,001)
Лимфатические узлы		
6. N_0	72 (64 %)	9,96 ± 2,58
7. N_{1-3}	41 (36 %)	11,91 ± 2,70 (p_{6-7}<0,001)
Стадия опухолевого процесса		
8. I	56 (50 %)	9,83 ± 2,64 (p_{8-9}=0,058)
9. II	39 (34 %)	10,92 ± 2,61 (p_{8-10}<0,001)
10. III	18 (16 %)	12,71 ± 2,51 (p_{9-10}=0,02)
Дифференцировка опухоли		
11. Высокая	38 (34 %)	9,70 ± 2,61 (p_{11-12}=0,04)
12. Умеренная	52 (46 %)	10,82 ± 2,60 (p_{11-13}=0,007)
13. Низкая	23 (20 %)	11,93 ± 2,97 (p_{12-13}=0,1)

составил 59 лет (40–75 лет), из них – 109 (96 %) мужчин и 4 (4 %) женщины. Больным выполнены 69 (61 %) лобэктомий и 44 (39 %) пневмонэктомии. Предоперационная химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7-го пересмотра [13] и представлена в таблице.

Кусочки ткани фиксировали 18–24 ч в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Для уточнения гистогенеза опухоли и с дифференциально-диагностической целью иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 (клон SP52), 20 (клон SP33), High Molecular Weight (клон 34βE12), цитокератины 5/6 (клон D5/16B4), TTF-1 (клон SP141) в автоматическом стейнере Ventana XT (контроль окрашивания – эпидермис кожи и слизистая оболочка желудка).

Из парафиновых блоков забраны столбики ткани иглой-пончером с внутренним диаметром 1,5 мм, на основании просмотра соответствующих гистологических препаратов. Для исключения гетерогенности окрашивания изготовлена тканевая матрица, с которой приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Тканевая матрица окрашена иммуногистохимическим методом, согласно протоколу производителя: стрептавидин-биотиновым методом с первичными антителами к Ki-67 (клон MIB-1, DAKO) и хромогеном – new fuchsin. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120°C 20 мин в 0,01 М цитратном буфере (pH=6,0). После инкубации с хромогеном срезы отмывали в бидистиллированной воде. Далее срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике [9, 15]: во влажной камере при 37°C 19 мин. Докрашивание ядер не проводили, срезы помещали в водную среду Faramount (DAKO). В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм²) в ядрах 100 случайно выбранных Ki-67 позитивных клеток с 10–30 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении ×1000 (объектив ×100, 1.25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Во избежание ошибок в измерениях гранулы размером менее 0,1 мкм² исключены из анализа.

Статистический анализ данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. Так как полученные данные в выборках соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка, W=0,98, p>0,05), то меру центральной тенденции в группах представляли в виде среднего (M), а меру рассеяния – в виде стандартного отклонения (SD). При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: однофакторный тест Краскела – Уоллиса, U-тест Манна – Уитни, коэффициент корреляции рангов Спирмена. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана – Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при p<0,05.

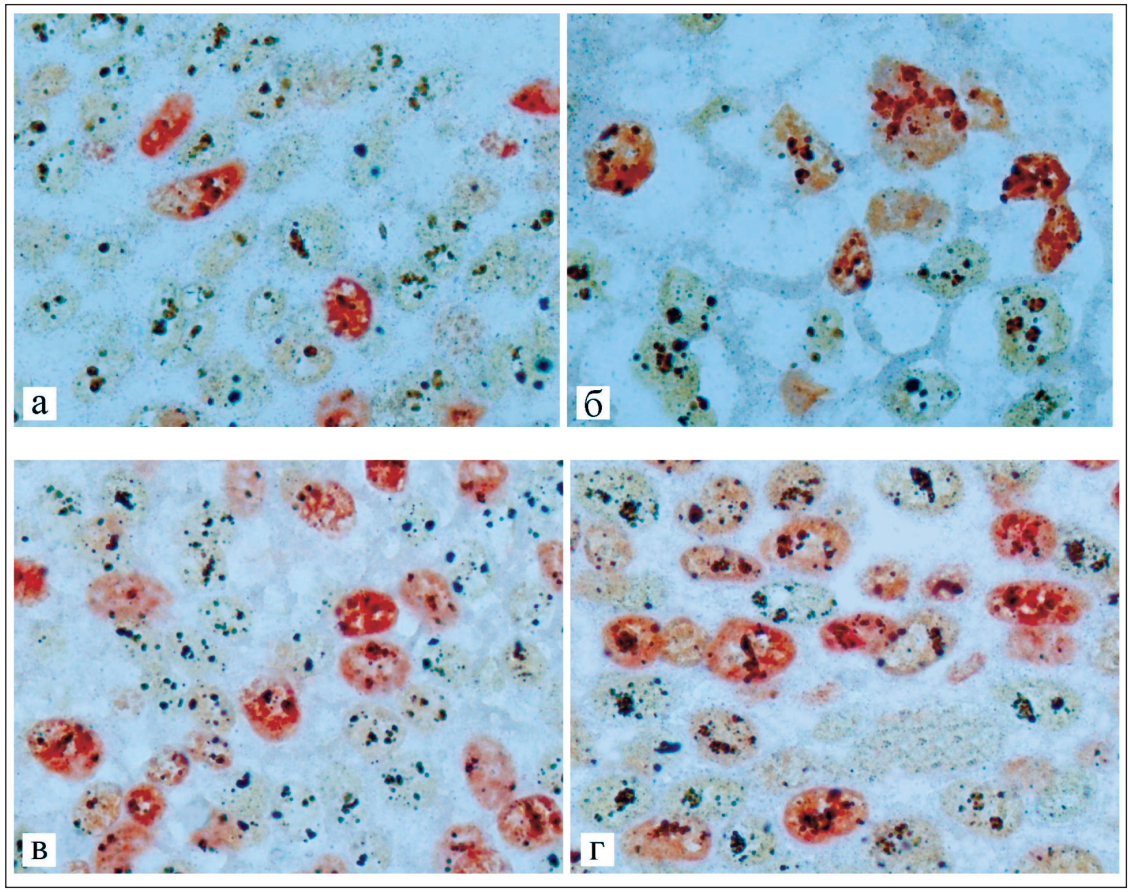


Рис. 1. Микрофото. Аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) в Ki-67 позитивных и негативных клетках плоскоклеточного рака легкого: с высокой (а) и низкой (б) дифференцировкой, в умеренно дифференцированном плоскоклеточном раке с отсутствием (в) и наличием (г) метастазов в регионарные лимфатические узлы. Двойная окраска: на антиген Ki-67 – методом иммуногистохимии и на Ag-ЯОР-белки – азотнокислым серебром, ×1000

Результаты исследования

Результат иммуногистохимического окрашивания срезов с первичными антителами к антигену Ki-67 и последующей окраской азотнокислым серебром получали в виде округлых гранул черного цвета (Ag-ЯОР-белки), расположенных на фоне красного ядра (в Ki-67 позитивных клетках), или на фоне коричневого ядрышка, или бледно-желтого ядра (в Ki-67 негативных клетках) (рис. 1). Результаты определения Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами опухоли, а также результаты сравнения между этими группами представлены в таблице.

В плоскоклеточном раке легкого (ПКР) площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках составила 10,67 ± 2,78 мкм^2. Отмечалось последовательное увеличение площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках при опухолях стадий T_1, T_2 и T_3, однако статистически значимое отличие найдено для T_3 по сравнению с T_1 и T_2. При размере первичной опухоли менее 3 см площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках была меньше, чем в опухоли более 3 см. Найдено статистически значимое увеличение площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках в плоскоклеточном раке легкого с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах по сравнению с опухолью без метастазов (рис. 1 в, г). Площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках последовательно возрастает при I, II и III стадиях заболевания, однако значимые отличия найдены между III и I–II стадиями; между I и II стадиями – на уровне тенденции статистической значимости. Также последовательное увеличение площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках прослеживается при снижении дифференцировки опухоли, статистически значимое отличие найдено при высокодифференцированной карциноме по сравнению с умеренно- и низкодифференцированной (рис. 1 а, б). В плоскоклеточном раке легкого площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках имела умеренную корреляцию с показателем T ($r=0,33$, $p<0,001$), наибольшим размером опухоли ($r=0,35$, $p<0,001$), показателем N ($r=0,34$, $p<0,001$), стадией заболевания ($r=0,34$, $p<0,001$) и дифференцировкой ($r=0,25$, $p<0,01$).

При анализе полученных данных установлено, что на отдаленные результаты лечения ПКР оказывает влияние площади Ag-ЯОР-белков в

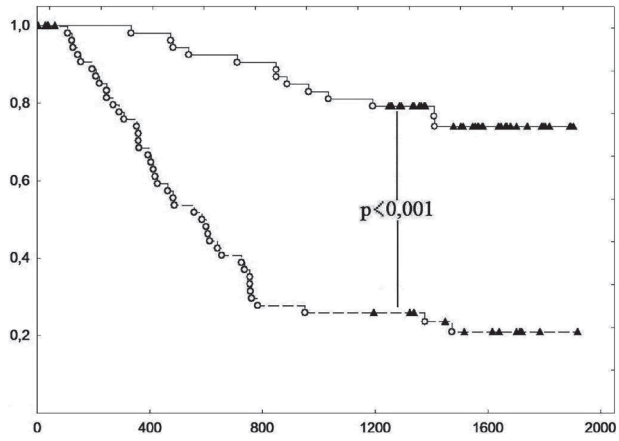


Рис. 2. График выживаемости по Каплану – Мейеру больных плоскоклеточным раком легкого с большой (прерывистая линия) и небольшой (сплошная линия) площадью Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках. По оси абсцисс – время жизни (в днях), по оси ординат – доля выживших больных

Ki-67 позитивных клетках. В проведенном исследовании общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных плоскоклеточным раком легкого составила 46,9 ± 5,2 %. Случаи с площадью Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках 10,67 мкм^2 и более рассматривались как процессы с большой площадью (57 случаев – 50 %), до 10,67 мкм^2 – с небольшой площадью (56 случаев – 50 %). При небольшой площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках показатели выживаемости больных ПКР плоскоклеточным раком легкого равнялись 72,3 ± 6,7 %, что значимо выше ($p<0,001$) по сравнению с группой больных с большой площадью Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках – 19,6 ± 6,2 % (рис. 2). При однофакторном регрессионном анализе площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого имела влияние на выживаемость больных ($\chi^2=37,7$, $\beta=1,79$, стандартная ошибка – 0,32, $p<0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа ($\chi^2=60,3$) влияние на выживаемость больных имели площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках ($\beta=1,37$, стандартная ошибка – 0,35, $p<0,001$) и показатель N ($\beta=1,47$, стандартная ошибка – 0,50, $p=0,003$).

Обсуждение

В нашем исследовании найдена взаимосвязь площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках с клинико-морфологическими параметрами плоскоклеточного рака легкого, однако значимые отличия выявлены при стадиях T_1 и T_2, наибольшем размере опухоли до 3 см, N_0 и высокой дифференцировке опухоли. В литературе также показана взаимосвязь отдельных клинико-морфологических параметров плоскоклеточного рака легкого с Ag-ЯОР-белками в Ki-67 позитивных клетках. В частности, S. Yamaguchi et al. при немелкоклеточном раке легкого выявили увеличение количества Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках при T_4 по сравнению с $T_{1–3}$, и при $N_{2–3}$ по сравнению с $N_{0–1}$ [16]. У больных раком молочной железы обнаружено увеличение количества Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках при опухолях размером более 2 см [7]. Аналогичные данные были получены при раке мочевого пузыря, при котором наблюдалось последовательное увеличение количества Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках в группах T_1, T_2,T_3, но значимые различия – только при T_1 [14]. Однако эти результаты были получены при субъективном морфологическом анализе (визуальный подсчет количества Ag-ЯОР-белков), тогда как в нашем исследовании применялась методика объективного анализе (компьютерная программная оценка изображений).

Нами также выявлено, что показатели отдаленной (5-летней) выживаемости выше у больных плоскоклеточным раком легкого с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков. Одно- и многофакторный регрессионный анализ показал, что площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках имела независимое влияние на выживаемость больных плоскоклеточным раком легкого. В литературе аналогичные результаты были представлены при немелкоклеточном раке легкого [5], раке молочной железы [4, 7, 8] и мочевого пузыря [14]. Исследования, посвященные изучению ядрышковых организаторов в злокачественных опухолях, показывают, что содержание Ag-ЯОР-белков является независимым фактором прогноза течения заболевания [10]. Прогностическая значимость содержания Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках связана с разными темпами пролиферации плоскоклеточного рака легкого: при большой площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках – короткий клеточный цикл пролиферирующих клеток и высокая скорость пролиферации и, наоборот, при небольшой площади – длинный клеточный цикл пролиферирующих клеток и низкая скорость пролиферации.

Ранее нами было проведено исследование площади Ag-ЯОР-белков и индекса метки Ki-67 в плоскоклеточном раке легкого [2]. При плоскоклеточном раке легкого площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках имела выраженную корреляцию с площадью Ag-ЯОР-белков ($r=0,74$, $p<0,001$), а с индексом метки Ki-67 – на уровне тенденции статистической значимости ($r=0,17$, $p=0,07$). Корреляции площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках и площади Ag-ЯОР-белков с клинико-морфологическими параметрами были одинаковыми. Индекс метки Ki-67 не коррелировал с клинико-морфологическими параметрами. Выживаемость больных плоскоклеточным раком легкого была одинаковой при небольших и больших значениях площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67

позитивных клетках и площади Ag-ЯОР-белков. При этом этот показатель был больше при небольшой площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках – 72,3 ± 6,7 %, по сравнению с небольшим индексом метки Ki-67 – 57,7 ± 7,9 %. Уровень выживаемости при большой площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках значимо снизался до 19,6 ± 6,2 % по сравнению с большим индексом метки Ki-67 – 38,4 ± 6,4 %.

Таким образом, отсутствуют отличия между результатами определения площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках и площади Ag-ЯОР-белков при сопоставлении с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью больных плоскоклеточным раком легкого, однако определение площади Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках имеет преимущество по сравнению с индексом метки Ki-67. Площадь Ag-ЯОР-белков в Ki-67 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и показателями выживаемости при плоскоклеточном раке легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В.* Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.

2. *Кобяков Д.С., Климачев В.В., Авдалян А.М., Бобров И.П., Бычкова Е.Ю., Круглова Н.М., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М.* Аргирофильные белки ядрышковых организаторов и пролиферативная активность клеток при плоскоклеточном раке легкого // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2014. № 2. С. 97–102.

3. *Abe S., Sukoh N., Ogura S., Kunikane H., Watanabe N., Nakajima I., Takekawa H., Kawakami Y.* Nucleolar organiser regions as a marker of growth rate in squamous cell carcinoma of the lung // Thorax. 1992. Vol. 47 (10). P. 778–780.

4. *Biesterfeld S., Farokhzad F., Kluppel D., Schneider S., Hufnagl P.* Improvement of breast cancer prognostication using cell kinetic-based silver-stainable nucleolar organizer region quantification of the MIB-1 positive tumor cell compartment // Virchows Arch. 2001. Vol. 438 (5). P. 478–484.

5. *Bigras G., Marcelpoil R., Brambilla E., Brugal G.* Interest of targeting AgNORs measurement in cycling cells: in vivo cell kinetic evaluation of non-small cell lung cancer // Anal. Cell. Pathol. 1996. Vol. 11 (3). P. 183–198.

6. *Canet V., Montmasson M.P., Usson Y., Giroud F., Brugal G.* Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time // Cytometry. 2001. Vol. 43 (2). P. 110–116.

7. *Kidogawa H., Nanashima A., Yano H., Matsumoto M., Yasutake T., Nagayasu T.* Clinical significance of double staining of MIB-1 and Ag-NORs in primary breast carcinoma // Anticancer Res. 2005. Vol. 25 (6B). P. 3957–3962.

8. *Lorenzato M., Abboud P., Lechki C., Browarnyj F., O'Donohue M.F., Ploton D., Adnet J.J.* Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 151–159.

9. *Munakata S., Hendricks J.B.* A multilabeling technique for simultaneous demonstration and quantitation of Ki-67 and nucleolar organizer regions (AgNORs) in paraffin-embedded tissue // J. Histochem. Cytochem. 1994. Vol. 42 (6). P. 789–793.

10. *Pich A., Chiusa L., Margaria E.* Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 133–141.

11. *Scholzen T., Gerdes J.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell Physiol. 2000. Vol. 182 (3). P. 311–322.

12. *Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D.* The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 121–126.

13. *Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C.* TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2009. P. 138–146.

14. *Tomobe M., Shimazui T., Uchida K., Hinotsu S., Akaza H.* Argyrophilic nucleolar organizer region in proliferating cell has a predictive value for local recurrence in superficial bladder tumor // J. Urol. 1999. Vol. 162 (1). P. 63–68.

15. *Trere D.* AgNOR staining and quantification // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 127–131.

16. *Yamaguchi S.* Relationship between the responses to simultaneous double staining for Ki-67 and AgNOR and the clinicopathological features of non-small cell pulmonary carcinoma // Acta Med. Nagasaki. 1994. Vol. 39 (4). P. 147–152.

Поступила 18.11.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кобяков Дмитрий Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», Адрес: 628484, Тюменская область, Когалым, Ленинградская, 6-30. E-mail: dskob@yandex.ru

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, директор Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Адрес: 656049, Алтайский край, Барнаул, ул. Никитина, 77. Телефон: 8-3853-632620. E-mail: aoc@ctmed.ru

Лушникова Елена Леонидовна, доктор биологических наук, профессор, заведующая отделом клеточной биологии и морфологии, ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН. Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2. Телефон: 8 (383)-333-48-45. E-mail: pathol@soramn.ru

Непомнящих Лев Моисеевич, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, профессор, директор ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАН. Адрес: 630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2. Телефон: 8 (383)-332-31-56. E-mail: pathol@soramn.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

NUCLEAR ORGANIZERS IN KI-67 POSITIVE CELLS OF SQUAMOUS CELL LUNG CANCER: CLINICAL MORPHOLOGICAL PARALLELS AND SURVIVAL

D.S. Kobyakov[1], A.F. Lazarev[2], E.L. Lushnikova[3], L.M. Nepomnyaschikh[3]

Kogalym Municipal Hospital, Kogalym[1],
Altai branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Barnaul[2]
Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology of Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk[3]
19, Molodyezhnaya Street, 628480-Kogalym, Tyumen region, Russia, e-mail: dskob@yandex.ru[1]

Abstract

Purpose: to study argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions (Ag-NOR proteins) in proliferating cells in relationship between the clinical and morphological parameters and survival in squamous cell lung carcinoma. **Materials and methods**: One hundred and thirteen surgical specimens of squamous cell lung cancer were studied using double staining for Ki-67 antigen (MIB-1 clone, DAKO) by immunohistochemistry and for Ag-ЯОР-proteins with silver nitrate. **Results**: In squamous cell carcinoma, the Ag-NOR area in Ki-67 positive cells correlated with the clinical and morphological parameters: parameter T, the greatest tumor size, parameter N, stage of the disease and tumor differentiation. When the area of Ag-ЯОР-proteins in Ki-67 positive cells was small, the long-term survival rates were higher. The Ag-ЯОР area in Ki-67 positive cells is an independent prognostic factor in squamous cell lung cancer.

Key words: nuclear organizers, Ki-67, survival, squamous cell lung carcinoma.

REFERENCES

1. *Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V.* Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]

2. *Kobyakov D.S., Klimachev V.V., Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Bychkova E.Y., Kruglova N.M., Lazarev A.F., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M.* Argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions and proliferative activity of cells in squamous cell carcinoma of the lung // Kletochnye tehnologii v biologii i medicine. 2014. № 2. P. 97–102. [in Russian]

3. *Abe S., Sukoh N., Ogura S., Kunikane H., Watanabe N., Nakajima I., Takekawa H., Kawakami Y.* Nucleolar organiser regions as a marker of growth rate in squamous cell carcinoma of the lung // Thorax. 1992. Vol. 47 (10). P. 778–780.

4. *Biesterfeld S., Farokhzad F., Kluppel D., Schneider S., Hufnagl P.* Improvement of breast cancer prognostication using cell kinetic-based silver-stainable nucleolar organizer region quantification of the MIB-1 positive tumor cell compartment // Virchows Arch. 2001. Vol. 438 (5). P. 478–484.

5. *Bigras G., Marcelpoil R., Brambilla E., Brugal G.* Interest of targeting AgNORs measurement in cycling cells: in vivo cell kinetic evaluation of non-small cell lung cancer // Anal. Cell. Pathol. 1996. Vol. 11 (3). P. 183–198.

6. *Canet V., Montmasson M.P., Usson Y., Giroud F., Brugal G.* Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time // Cytometry. 2001. Vol. 43 (2). P. 110–116.

7. *Kidogawa H., Nanashima A., Yano H., Matsumoto M., Yasutake T., Nagayasu T.* Clinical significance of double staining of MIB-1 and Ag-NORs in primary breast carcinoma // Anticancer Res. 2005. Vol. 25 (6B). P. 3957–3962.

8. *Lorenzato M., Abboud P., Lechki C., Browarnyj F., O'Donohue M.F., Ploton D., Adnet J.J.* Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 151–159.

9. *Munakata S., Hendricks J.B.* A multilabeling technique for simultaneous demonstration and quantitation of Ki-67 and nucleolar organizer regions (AgNORs) in paraffin-embedded tissue // J. Histochem. Cytochem. 1994. Vol. 42 (6). P. 789–793.

10. *Pich A., Chiusa L., Margaria E.* Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 133–141.

11. *Scholzen T., Gerdes J.* The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell Physiol. 2000. Vol. 182 (3). P. 311–322.

12. *Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D.* The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 121–126.

13. *Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C.* TNM classification of malignant tumours. 7th ed. Oxford, Wiley-Blackwell, 2009. P. 138–146.

14. *Tomobe M., Shimazui T., Uchida K., Hinotsu S., Akaza H.* Argyrophilic nucleolar organizer region in proliferating cell has a predictive value for local recurrence in superficial bladder tumor // J. Urol. 1999. Vol. 162 (1). P. 63–68.

15. *Trere D.* AgNOR staining and quantification // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 127–131.

16. *Yamaguchi S.* Relationship between the responses to simultaneous double staining for Ki-67 and AgNOR and the clinicopathological features of non-small cell pulmonary carcinoma // Acta Med. Nagasaki. 1994. Vol. 39 (4). P. 147–152.

ABOUT THE AUTORS

Kobyakov Dmitriy Sergeevich, M.D., PhD, Budget institution «Kogalymskaya City Hospital» 628481, Kogalym. E-mail: dskob@yandex.ru

Lazarev Aleksandr Fedorovich, MD, DSc, Professor, Director of the Altai branch N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 656049, Barnaul. Tel.: 8-3853-632620. E-mail: aoc@ctmed.ru

Lushnikova Elena Leonidovna, DSc, Professor, FGBU (Federal State Budgetary Institution) Research Institute of regional pathology and pathomorphology SO (Siberian Department) RAMS, 630117, Novosibirsk. Tel.: 8 (383)-333-48-45. E-mail: pathol@soramn.ru

Nepomnyashchikh Lev Moiseevich, MD, DSc, Associate Member of RAS, Professor, Director of the FGBU (Federal State Budgetary Institution) Research Institute of regional pathology and pathomorphology SO (Siberian Department) RAMS, 630117, Novosibirsk. Tel.: 8 (383)-333-48-45. E-mail: pathol@soramn.ru

УДК: 618.146-006.6-073.756.8

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ МРТ

Н.Г. Трухачёва, И.Г. Фролова, Л.А. Коломиец, А.В. Усова, Е.Г. Григорьев, С.А. Величко, А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева

Томский НИИ онкологии
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nataly-tru@yandex.ru

Аннотация

Для оценки возможностей высокопольной МРТ в определении степени распространенности рака шейки матки проанализированы данные магнитно-резонансной томографии (МРТ), выполненной 66 пациенткам. МР-томография выполнялась на МР-сканере MAGNETOM ESSENZA (SIEMENS, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Применялось внутривенное болюсное введение парамагнетика, с получением динамической серии срезов и отсроченных сканов в стандартной Т1-взвешенной последовательности. Проведен анализ диагностической ценности МРТ в определении стадирования опухолевого процесса, выявлены критерии, характеризующие распространение опухоли за пределы шейки матки.

Ключевые слова: стадирование рака шейки матки, магнитно-резонансная томография, химиолучевая терапия.

В мире рак шейки матки (РШМ) является второй по распространенности онкологической патологией у женщин после рака молочной железы, при этом показатели смертности занимают третье место после рака молочной железы и рака легкого [2, 3, 14]. В России в последние годы заболеваемость РШМ составляет 10,8 на 100 тыс. женского населения [8].

Определение стадии опухолевого процесса при РШМ имеет особую важность для выбора оптимальной тактики лечения, оценки возможности проведения оперативного вмешательства или химиолучевой терапии. При этом в первую очередь учитываются размер опухоли, состояние лимфатических узлов и вовлечение параметрия [5–7]. В мире наибольшее распространение получила система стадирования РШМ, предложенная Международной ассоциацией акушеров-гинекологов (FIGO), параллельно с которой используется Международная классификация по системе TNM.

Клиническое стадирование основывается в первую очередь на данных комплексного гинекологического обследования, одним из ключевых моментов которого является оценка параметрального распространения опухоли [2, 8]. В то же время рядом исследователей доказано, что клиническая оценка параметральной инвазии недостаточно точна [11, 13]. Также серьезным недостатком клинического стадирования по классификации FIGO является отсутствие информации о состоянии лимфоузлов. Между тем наличие регионарных лимфогенных метастазов – крайне неблагоприятный прогностический фактор, который существенно снижает выживаемость при РШМ. Несмотря на большую информативность ультразвукового исследования, при определении стадии рака шейки матки сохраняется высокий процент диагностических ошибок.

В последние десятилетия при РШМ все чаще применяются томографические методы диагностики, что обусловлено их способностью, особенно МРТ, улучшить качество оценки анатомических структур таза, вовлекаемых в опухолевый процесс [1]. В диагностике рака шейки матки КТ способна дать информацию о распространенности злокачественного процесса в случае уже установленного диагноза, но при первичной и дифференциальной диагностике возможности ее ограничены [14].

Применение МРТ дает возможность исключить распространение опухоли на тазовые органы, выявить уровень и причину обструкции мочеточников. Это обстоятельство привело к уменьшению диагностической потребности в рентгеновских (внутривенная урография и ирригоскопия) и эндоскопических (цистоскопия и ректоскопия) процедурах. Необходимость в цистоскопии и/или ректоскопии возникает лишь в случаях, когда требуется подтверждение и морфологическая верификация данных МРТ о прорастании опухолью стенки полого органа [4, 9].

✉ Трухачева Наталия Геннадьевна, nataly-tru@yandex.ru

Большинство авторов придерживается мнения, что необходимость применения МРТ возрастает пропорционально стадии и объему опухоли, а также при наличии соответствующей патологии внутренних органов [1, 4]. Анализ литературных данных свидетельствует о значительной вариабельности результатов МРТ, сложности интерпретации визуальной картины в выявлении опухоли и определении стадии процесса с целью дальнейшего выбора оптимального оперативного и химиолучевого лечения.

Целью исследования явилась оценка возможностей высокопольной МРТ в определении степени распространенности рака шейки матки.

Материал и методы

В исследование включены 66 больных РШМ, получивших лечение в Томском НИИ онкологии в 2010–2013 гг. Возраст пациенток варьировал от 25 до 63 лет (средний возраст 44,7 ± 1,2 года). Морфологически у 49 (74,3 %) женщин диагностирован плоскоклеточный рак, у 17 (25,7 %) — аденокарцинома разной степени дифференцировки. Оперативное лечение было проведено 23 (34,8 %) пациенткам, 43 (65,1 %) больных получили химиолучевое лечение. Пациенткам, получавшим химиолучевое лечение, было выполнено контрольное МР-исследование органов малого таза через 3, 6, 9 и 12 мес после лечения.

МР-томография выполнялась на МР-сканере MAGNETOM ESSENZA (SIEMENS, Германия) с напряженностью магнитного поля 1.5 Т. Выполнялось стандартное МРТ исследование органов малого таза в Т2-ВИ, Т1-ВИ в аксиальной, коронарной, сагиттальной плоскостях. Основными в протоколе исследования являлись Т2-взвешенные изображения (ВИ), полученные с помощью импульсных последовательностей турбо или быстрого спинэхо (TSE, FSE), обеспечивающие хороший контраст между опухолью и окружающими тканями. На сагиттальных срезах оценивали распространение опухоли вдоль длинной оси матки, ее переход на тело и взаимоотношения между опухолью, задней стенкой мочевого пузыря и передней стенкой прямой кишки. Аксиальные и коронарные срезы использовались для оценки перехода опухоли на стенки таза и визуализации лимфоузлов. Наилучшая визуализация параметральной инвазии достигалась с помощью косых аксиальных срезов, ориентированных перпендикулярно длинной оси шейки матки. Обструкция мочеточников хорошо определялась с помощью методики МР-урографии (получение толстого среза в коронарной плоскости с сильной взвешенностью по Т2). Данная методика позволила в течение нескольких секунд, не прибегая к контрастированию, получить изображение мочевого пузыря и расширенных мочеточников. Хороший контраст между лимфоузлами и окружающей жировой клетчаткой обеспечивал режим Т1. При использовании Т2ВИ лучше дифференцировались лимфоузлы от скелетных мышц, яичников и сосудов. Преимуществом фронтальной плоскости являлась возможность исследовать забрюшинное пространство от лонного сочленения до уровня почечных сосудов. Для визуализации увеличенных парааортальных лимфоузлов были полезными сагиттальные изображения. Аксиальные срезы для адекватной оценки структуры лимфоузлов охватывали область от лонного сочленения до почечных сосудов.

При выполнении магнитно-резонансной томографии для уменьшения артефактов от перистальтики кишечника пациенткам было рекомендовано воздерживаться от приема пищи в течение 5–6 ч до исследования с применением антиперистальтических препаратов. За 1–2 ч до исследования пациентки принимали 1–2 таблетки но-шпы. Артефакты от дыхательных движений передней брюшной стенки устранялись программными средствами (с помощью полосы сатурации) или механической компрессией живота эластичным поясом.

Для уточнения распространения опухоли, определения границ опухоли, уточнения ее структуры применялось внутривенное болюсное введение парамагнетика (Омнискан) в дозе 2 мл/10 кг массы тела, с получением динамической серии срезов с интервалом 12–14 сек, и отсроченных сканов в стандартной Т1-взвешенной последовательности. С целью оценки распространения опухоли за пределы шейки матки дополнительно проводилось исследование с программой «подавления» сигнала от жировой ткани (Т2-FatSat или TIRM).

Статистический анализ данных проводился с использованием Microsoft Excel и пакета прикладных программ SPSS 13.0.

Результаты исследования и обсуждение

Значение при визуализации рака шейки матки имели: форма роста, размеры и глубина стромальной инвазии. Как уже было указано, оптимальными для визуализации опухолей шейки матки являются Т2-ВИ. При этом опухоль имеет сигнал средней или повышенной интенсивности на фоне стромы, имеющей низкоинтенсивный сигнал. Структура опухоли зависит от ее размеров. При размерах от 20 до 30 мм структура опухоли была однородной в 63,9 % случаев. Новообразования с размерами от 35 до 60 мм имели неоднородную структуру за счет наличия кистозного компонента или распада, что характеризовалось наличием участков с высокой интенсивностью Т2 сигнала.

Для определения стадии по кодификатору Т анализировались размеры новообразования, локализация, глубина инвазии в строму, состояние цервикального канала, парацервикальной клетчатки, тела матки, влагалища, мочевого пузыря, прямой кишки, стенок таза. В 61 (92,4 %) случае имелось циркулярное поражение шейки с признаками ин-

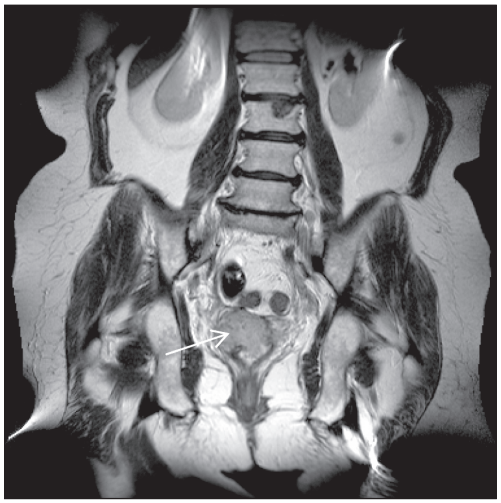


Рис. 1. В области шейки матки визуализируется циркулярно расположенное мягкотканное опухолевое образование, инфильтрирующее все слои шейки, цервикальный канал и парацервикальную клетчатку. Эндоцервикс замещен опухолевой тканью, цервикальный канал не визуализируется, с признаками опухолевой инфильтрации на всем протяжении опухоли. Визуализируются нечеткость и прерывистость наружного слоя шейки матки в области боковых стенок, интенсивность парацервикальной клетчатки на этом уровне в Т2-режиме снижена

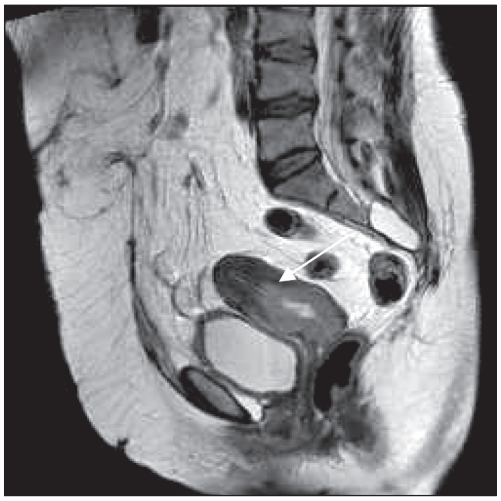


Рис. 2. В шейке матки визуализируется циркулярное Т1-гипо, Т2-гиперинтенсивное опухолевое образование, с нечеткими, бугристыми контурами. Верхний полюс опухоли распространяется на нижний сегмент тела матки циркулярно на протяжении 15 мм, с признаками инфильтрации полости матки, эндометрия и миометрия

фильтрации стромы, в остальных случаях опухоль локализовалась в области одной из стенок шейки; эндоцервикс был инфильтрирован в 45 (68,1 %) случаях, распространение опухоли на цервикальный канал выявлено в 37 (56,1 %) случаях (рис. 1). Переход опухоли шейки на тело матки определялся у 19 (28,8 %) больных, при этом на томограммах визуализировалось распространение опухолевых масс через внутренний зев в полость матки с нарушением ее нормальной зональной анатомии и изменением интенсивности МР-сигнала на Т2-ВИ (рис. 2). Распространение опухоли на парацервикальную клетчатку отмечено в 26 (39,4 %) случаях, что характеризовалось прерыванием целостности гипоинтенсивной полоски стромы шейки матки в сочетании с неровностью и размытостью контуров опухоли в этом месте. У 7 (10,6 %) пациенток было выявлено распространение опухолевой инфильтрации на верхнюю треть влагалища, которое проявлялось непрерывным или дискретным утолщением стенки влагалища и нарушением её целостности (рис. 3). Распространение опухолевой инфильтрации на заднюю стенку мочевого пузыря зарегистрировано в 3 (4,5 %) случаях, реже выявлялась инфильтрация устья одного из мочеточников – 1 (1,5 %). Инфильтрация стенки прямой кишки была установлена в 4 (6,1 %) случаях. В 5 (7,6 %) случаях по данным МРТ поражение шейки матки не было выявлено по причине небольших размеров опухоли (5 мм и меньше) и отсутствия вовлечения смежных структур.

Оценка состояния лимфоузлов является одной из важнейших задач МР-исследования при РШМ. При метастатическом поражении лимфоузлов меняется прогноз заболевания и вносятся значительные изменения в план лечения. К сожалению, точность традиционной МРТ в диагностике лимфогенных метастазов оценивается как невысокая. Использование контрастного усиления препаратами гадолиния не дает дополнительной информации для оценки состояния лимфоузлов (ЛУ), а органоспецифичные лимфотропные контрастные препараты на основе ультрамелких суперпарамагнитных частиц оксида железа пока остаются недоступными для клинического применения. Регионарными для шейки матки являются парацервикальные, параметральные, внутренние подвздошные, обтураторные, наружные и общие подвздошные, пресакральные и латеральные сакральные лимфоузлы. Поражение других лимфатических структур, например парааортальных ЛУ, классифицируется как отдаленные метастазы и относится к IVB стадии заболевания. Основным критерием оценки лимфоузлов с помощью любого томографического метода является их размер, причем предпочтение отдается поперечному размеру. В качестве точки разделения используют значения в интервале от 6 до 15 мм, но наиболее часто верхней границей нормы для тазового лимфоузла считают 10 мм. Минимальный диаметр, превышающий 10 мм, рассматривается в качестве наиболее достоверного критерия метастатического поражения, хотя некоторые авторы считают подозрительными тазовые ЛУ с максимальным размером, превышающим 10 мм [1, 14]. Кроме того, имеются данные о том, что при метастатическом поражении лимфоузла

Рис. 3. В шейке матки визуализируется Т2-гиперинтенсивное мягкотканное опухолевое образование, расположенное преимущественно по передней губе шейки, при этом нижний полюс опухоли распространяется на переднюю стенку влагалища на протяжении 20 мм

Рис. 4. Парааортально, паракавально и по ходу общих подвздошных сосудов с обеих сторон визуализируются цепочки увеличенных лимфоузлов, размером от 15 до 45 мм, местами сливающихся в конгломераты

его форма округляется [9]. Поэтому в качестве косвенного признака метастатического поражения лимфоузла предлагается использовать увеличение отношения меньшего диаметра к большему (более 0,8) [12]. Хотя даже мелкие лимфоузлы могут оказаться пораженными, а увеличенные – могут не содержать опухолевой ткани. Нередко к реактивному увеличению лимфатических узлов приводит опухолевый процесс в малом тазу [12, 13]. Вместе с тем при выявлении больших конгломератов лимфоузлов (более 2 см) с наличием участков распада и геморрагий метастатический характер изменений не вызывает сомнений. Есть данные о том, что наличие центрального некроза в лимфоузле может быть использовано для диагностики его метастатического поражения [10]. Положительное прогностическое значение этого признака, независимо от размера узла, равно 100 %. Некроз проявляется на МРТ сигналом, изоинтенсивным жидкости в режимах Т1 и Т2 [1].

Выявленное вовлечение в процесс подвздошных, параректальных, парацервикальных и забрюшинных лимфоузлов позволило оценить лимфогенное распространение процесса и распределить обнаруженные изменения по критерию N системы TNM. При этом было обнаружено увеличение лимфоузлов в поперечнике больше чем на 10 мм в парацервикальной клетчатке – в 2 (3,0 %) и в параректальной клетчатке – в 5 (7,6 %) случаях. Лимфоузлы по ходу наружных подвздошных сосудов были увеличены в 37 (56,1 %) случаях, по ходу внутренних подвздошных сосудов – в 11 (16,7 %), по ходу общих подвздошных сосудов – в 23 (34,8 %) наблюдениях, кроме того, частота увеличения парааортальных и паховых ЛУ составила по 17 (25,8 %) наблюдений в каждой группе, паракавальных – в 5 (7,6 %) случаях (рис. 4). В большинстве случаев – у 49 (74,2 %) больных – лимфоузлы имели Т1- и Т2-гипоинтенсивный сигнал, из них у 11 (16,7 %) – структура лимфоузлов была неоднородной из-за наличия жидкостных включений. Контуры лимфоузлов были бугристыми в 54 (81,8 %) случаях.

Описанные по данным МРТ характер роста и степень распространенности опухолевого процесса совпали с данными хирургической ревизии и морфологического исследования у 18 (78,2 %) пациенток из 23 прооперированных. При сопоставлении результатов МРТ и хирургического стадирования было установлено, что по данным томографии у 5 (21,7 %) пациенток опухоль не визуализировалась, в то время как по данным оперативного вмешательства у них был диагностирован РШМ IA стадии. Диагностические ошибки в данном случае объясняются тем, что при стадии IA размеры опухолевого образования не превышали 5 мм. Рак шейки матки IB стадии по данным магнитно-резонансной томографии был установлен в 3 (13,0 %) из 4 (17,3 %) случаев. Стадия IIA по данным хирургического стадирования была выявлена у 4 (17,3 %) пациенток, по данным МРТ – у 5 (21,7 %). Ложноположительные результаты МРТ у 3 (4,5 %) пациенток были обусловлены наличием сопутствующей патологии (воспалительный процесс в полости малого таза, миома матки), вследствие чего магнитно-резонансная картина (высокая интенсивность сигнала от шейки матки в Т2-режиме, умеренная неоднородность, нечёткие контуры) была близка к магнитно-резонансным симптомам опухолевого процесса. Ложноотрицательные результаты МРТ отмечены у 5 (7,6 %) пациенток, опухолевый процесс не визуализировался

Таблица

Динамика распространенности опухолевого процесса у больных РШМ (n=43), получивших химиолучевое лечение по данным контрольных МРТ

Распространенность опухолевой инфильтрации	Сроки наблюдения			
	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес
Строма шейки матки	34 (79,1 %)	22 (51,1 %)	18 (41,8 %)	16 (37,2 %)
Эндоцервикс	25 (58,1 %)	14(32,5 %)	11(25,5 %)	12 (27,9 %)
Цервикальный канал	20 (46,5 %)	11 (25,5 %)	7 (16,2 %)	7 (16,2 %)
Наружный слой шейки	20 (46,5 %)	10 (23,2 %)	5 (11,6 %)	6 (13,9 %)
Парацервикальная клетчатка	14 (32,5 %)	9 (20,9 %)	4 (9,3 %)	4 (9,3 %)
Матка	15 (34,8 %)	8 (18,6 %)	5 (11,6 %)	5 (11,6 %)
Полость матки	9 (20,9 %)	6 (13,9 %)	4 (9,3 %)	3 (6,9 %)
Свод влагалища	4 (9,3 %)	2 (4,6 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
Маточная труба	1 (2,3 %)	–	–	–
Яичник	4 (9,3 %)	3 (6,9 %)	2 (4,6 %)	2 (4,6 %)
Задняя стенка мочевого пузыря	1 (2,3 %)	–	–	–
Устье мочеточника	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	1 (2,3 %)
Стенка прямой кишки	2 (4,6 %)	–	–	–
Опухоль не визуализировалась	11 (25,5 %)	16 (37,2 %)	16 (37,2 %)	14 (32,5 %)

по причине малых размеров опухоли (менее 5 мм), сопровождающейся наличием ретенционных кист в шейке матки, при отсутствии поражения смежных структур.

При РШМ IIB, IIIA и IIIB стадий в силу большой распространенности процесса хирургическое лечение не проводилось, поэтому 43 (65,1 %) больным было назначено химиолучевое лечение и стадирование выполнялось на основании клинического исследования в сопоставлении с данными МРТ. У этой группы пациенток по результатам контрольных МРТ в сроки 3, 6, 9, 12 мес после лечения были проанализированы посттерапевтические изменения первичной опухоли (таблица). Наиболее существенные положительные результаты получены при исследовании через 12 мес. В эти сроки было установлено, что у 14 (32,5 %) больных опухолевое образование в шейке матки не визуализируется. Инфильтрация стромы шейки матки сохранялась у 16 (37,2 %), инфильтрация эндоцервикса – у 12 (27,9 %), распространение опухоли на цервикальный канал – у 7 (16,2 %), переход опухоли шейки на тело матки – у 5 (11,6 %), вовлечение парацервикса – у 4 (9,3 %) пациенток. Лишь в 1 (2,3 %) случае наблюдалось сохранение распространения опухолевой инфильтрации на верхнюю треть влагалища.

Заключение

Таким образом, применение магнитно-резонансной томографии у больных раком шейки матки для оценки распространенности опухолевого процесса позволяет получить дополнительную информацию о структуре первичной опухоли, ее размерах, характере роста, параметрах накопления контрастного вещества, состоянии смежных органов малого таза и лимфоузлов. Дополнительное контрастирование позволяет более детально характеризовать строму шейки матки, состояние парацервикальной клетчатки, степень вовлечения подвздошных лимфатических узлов, которые чаще всего поражаются при раке шейки матки, и определить частоту метастатического поражения других групп лимфоузлов. Анализ динамики изменений МР-признаков опухолевой инфильтрации позволяет оценить эффективность химиолучевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Березовская Т.П., Шавладзе З.Н., Прошин А.А.* Проспективное исследование зависимости между непосредственными/ближайшими результатами лучевого лечения больных раком шейки матки и объемом опухоли, определенным с помощью МРТ и УЗИ // Материалы научной конференции «От лучей Рентгена – к инновациям XXI века». СПб., 2008. С. 73.

2. *Давыдов М.И., Ганцев Ш.Х.* Онкология. М., 2010. 920 с.

3. *Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.В., Уразова Л.Н., Родичева Н.С.* Особенности распространения различных типов вирусов папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 41–45.

4. *Рубцова Н.А., Новикова Е.Г., Синицын В.Е.* Возможности МРТ в предоперационной оценке местной распространенности рака шейки матки // Акушерство, гинекология, репродукция. 2012. Т. 6, № 3. С. 6–13.

5. *Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец А.Л., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н.* Применение МРТ в диагностике рака шейки матки // Материалы 16-й межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины». Абакан, 2013. С. 234–236.

6. *Чуруксаева О.Н.* Повышение эффективности лечения больных местно-распространенным раком шейки матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2013. 41 с.

7. *Шавладзе З.Н., Березовская Т.П., Прошин А.А.* Клинико-диагностические аспекты магнитно-резонансного стадирования рака шейки матки // Медицинская визуализация. 2009. № 5. С. 80–90.

8. *Шакирова Э.Ж., Муллагалиева А.М., Хасанов Р.Ш., Сухорукова Л.К.* Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного рака шейки матки // Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88, № 6. С. 628–630.

9. *Choi H.J., Roh J.W., Seo S.S., Lee S., Kim J.Y., Kim S.K., Kang K.W., Lee J.S., Jeong J.Y., Park S.Y.* Comparison of the accuracy of magnetic

resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study // Cancer. 2006. Vol. 106 (4). P. 914–922.

10. *Ebner F., Tamussino K., Kressel H.Y.* Magnetic resonance imaging in cervical carcinoma: diagnosing, staging, and follow-up // Magn. Reson. Q. 1994. Vol. 10 (1). P. 22–42.

11. *Hricak H., Brenner D.J., Adelstein S.J., Frush D.P., Hall E.J., Howell R.W., McCollough C.H., Mettler F.A., Pearce M.S., Suleiman O.H., Thrall J.H., Wagner L.K.* Managing radiation use in medical imaging: al multifaceted challenge // Radiology. 2011. Vol. 258 (3). P. 889–905. doi: 10.1148/radiol.10101157.

12. *Tacikowska M.* Dynamic MR imaging of soft tissue tumors with assessment of the rate and character of lesion enhancement // Med. Sci. Monit. 2002. Vol. 8 (2). MT31–35.

13. *Yang W.T., Lam W.W., Yu M.Y., Cheung T.H., Metreweli C.* Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma // Am. J. Roentgol. 2000. Vol. 175 (3). P. 759–766.

14. *Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Baima Poma C., Perotto S., Modaffari P., Martra F., Fuso L.* Лечение раннего рака шейки матки: выживаемость, осложнения и экономические аспекты // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 14–21.

Поступила 11.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухачева Наталия Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-90. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5707-6093

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 42-00-57. E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-82. E-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146

Усова Анна Владимировна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-90. E-mail: afina.tomsk@mail.ru. SPIN-код: 3000-6564

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отделение лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-90. E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-код: 2079-2370

Величко Светлана Андреевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отделение лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-78. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 3424-1996

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-83. E-mail: alacher@list.ru. SPIN-код: 2522-7513

Чуруксаева Ольга Николаевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. Тел.: 8(3822) 41-80-83. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 4769-0636

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ASSESSMENT OF THE EXTENT OF CERVICAL CANCER SPREAD USING MAGNETIC RESONANCE IMAGING

N.G. Trukhacheva, I.G. Frolova, L.A. Kolomiets, A.V. Usova, E.G. Grigoryev, S.A. Velichko, A.L. Chernyshova, O.N. Churuksaeva

Tomsk Cancer Research institute
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: nataly-tru@yandex.ru

Abstract

Findings of magnetic resonance imaging (MRI) were analyzed for patients with cervical cancer. The aim of the study was to evaluate the role of high-field MRI in the assessment of extension of cervical cancer for planning further treatment. The study included 66 cervical cancer patients. MRI was performed using MAGNETOM ESSENZA 1.5T (SIEMENS, Germany) MRI scanner. To assess tumor extension and define tumor margins, an intravenous bolus injection of paramagnetic contrast agent was used. Series of sections and delayed scans in the standard T1-weighted sequence were obtained. The analysis of diagnostic value of MRI in the assessment of the extent of cervical cancer spread was carried out. Criteria characterizing tumor extension outside the cervix were identified.

Key words: MRT, cervical cancer, staging of cervical cancer, extent of cervical cancer spread, chemoradiotherapy.

REFERENCES

1. *Berezovskaya T.P., Shavladze Z.N., Proshin A.A.* A prospective study on the relationship between short-term results of radiation therapy and the tumor extension assessed by MRI and US in cervical cancer patients // Materialy nauchnoj konferencii «Ot luchej Rentgena – k innovacijam XXI veka». SPb., 2008. P. 73. [in Russian]

2. *Davydov M.I., Gancev Sh.H.* Oncology. M., 2010. 920 p. [in Russian]

3. *Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Shpileva O.V., Urazova L.N., Rodicheva N.S.* Prevalence of various human papillomavirus (HPV) types in patients with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer in Tomsk region // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 3. P. 41–45. [in Russian]

4. *Rubtsova N.A., Novikova E.G., Sinitsyn V.E.* MRI opportunities in cervical cancer local staging preoperative evaluation // Akusherstvo, ginekologija, reprodukcija. 2012. Vol. 6 (3). P. 6–13. [in Russian]

5. *Truhacheva N.G., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Churuksaeva O.N.* MRI in diagnosis of cervical cancer // Materialy 16-j mezhregional'noj nauchno-prakticheskoj konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Aktual'nye problemy mediciny». Abakan. 2013. P. 234–236. [in Russian]

6. *Churuksaeva O.N.* Increase in the efficacy of treatment for locally advanced cervical cancer: Abstract of DSc thesis. Tomsk, 2013. 41 p. [in Russian]

7. *Shavladze Z.N., Berezovskaya T.P., Proshin A.A.* Clinic and Diagnostic Aspects of Magnetic Resonance Staging of Cervical Cancer // Medicinskaja vizualizacija. 2009. № 5. P. 80–90. [in Russian]

8. *Shakirova Je.Zh., Mullagalieva A.M., Hasanov R.Sh., Suhorukova L.K.* Проблемы диагностики и лечения местнораспространенного рака шейки матки // Kazanskij medicinskij zhurnal. 2007. Vol. 88 (6). P. 628–630. [in Russian]

9. *Choi H.J., Roh J.W., Seo S.S., Lee S., Kim J.Y., Kim S.K., Kang K.W., Lee J.S., Jeong J.Y., Park S.Y.* Comparison of the accuracy of magnetic resonance imaging and positron emission tomography/computed tomography in the presurgical detection of lymph node metastases in patients with uterine cervical carcinoma: a prospective study // Cancer. 2006. Vol. 106 (4). P. 914–922.

10. *Ebner F., Tamussino K., Kressel H.Y.* Magnetic resonance imaging in cervical carcinoma: diagnosing, staging, and follow-up // Magn. Reson. Q. 1994. Vol. 10 (1). P. 22–42.

11. *Hricak H., Brenner D.J., Adelstein S.J., Frush D.P., Hall E.J., Howell R.W., McCollough C.H., Mettler F.A., Pearce M.S., Suleiman O.H., Thrall J.H., Wagner L.K.* Managing radiation use in medical imaging: al multifaceted challenge // Radiology. 2011. Vol. 258 (3). P. 889–905. doi: 10.1148/radiol.10101157.

12. *Tacikowska M.* Dynamic MR imaging of soft tissue tumors with assessment of the rate and character of lesion enhancement // Med. Sci. Monit. 2002. Vol. 8 (2). MT31–35.

13. *Yang W.T., Lam W.W., Yu M.Y., Cheung T.H., Metreweli C.* Comparison of dynamic helical CT and dynamic MR imaging in the evaluation of pelvic lymph nodes in cervical carcinoma // Am. J. Roentgol. 2000. Vol. 175 (3). P. 759–766.

14. *Zola P., Tripodi E., Zanfagnin V., Baima Poma C., Perotto S., Modaffari P., Martra F., Fuso L.* Treatment of early cervical cancer: survival, complications and economical aspects // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 3. P. 14–21.

ABOUT THE AUTORS

Trukhacheva N.G., MD., PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822) 41-80-90. E-mail.: clinica@oncology.tomsk.ru.

Frolova Irina Georgievna, MD, DSc., Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822) 42-00-57.E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru.

Kolomiets Larisa Aleksandrovna, MD, DSc., Professor, Head of the Ginecology Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822) 41-80-82. E-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru.

Usova Anna Vladimirovna, MD., PhD., Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822) 41-80-90. E-mail.: afina.tomsk@mail.ru.

Grigorev Evgenij Gennadevich, MD., PhD., Junior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822) 41-80-90. E-mail: adresprostoy@gmail.com

Velichko Svetlana Andreevna, MD, DSc., Professor, leading researcher, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone:+7(3822) 41-80-78. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru.

Chernyshova Alena Leonidovna, MD, DSc., Principal Investigator, Ginecology Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7(3822) 41-80-83. E-mail: alacher@list.ru.

Churuksaeva Olga Nikolaevna, MD, DSc., Senior Researcher, Ginecology Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone:+7(3822) 41-80-83. E-mail: clinica@oncology.tomsk.ru.

УДК: 616.345-006.6:618.1-006.03

ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

В.А. Солодкий[1], У. Станоевич[1], И.В. Станоевич[2], И.А. Зеленина[1], В.Д. Чхиквадзе[1]

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава РФ», г. Москва[1]
ГБУЗ «Городская больница № 56» Департамента здравоохранения г. Москвы[2]
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: irina.monogarova@mail.ru[1]

Аннотация

Целью исследования явилось уточнение факторов риска колоректального рака на основании ретроспективного анализа гинекологического анамнеза и статуса 183 больных аденокарциномой толстой кишки, прошедших лечение в РНЦРР за период 1996–2011 гг. Оценка гинекологического статуса проводилась на основании анализа данных общеклинического, специального гинекологического, трансвагинального ультразвукового исследования гениталий, а также цитологического обследования шейки матки, кольпоскопии, по показаниям проводились гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки. Гинекологический статус больных КРР характеризовался возрастной гипофункцией яичников, высокой частотой доброкачественных невоспалительных (78,1 %) и воспалительных (88,0 %) заболеваний гениталий. В большинстве случаев (63,9 %) полинеоплазия при КРР сочеталась с опухолевым поражением органов репродукции: молочные железы, слизистая оболочка матки и яичники. Учитывая меньший возраст дебюта доброкачественной патологии гениталий, данный контингент больных необходимо подвергать более тщательному диспансерному наблюдению в отношении злокачественного поражения толстой кишки.

Ключевые слова: колоректальный рак, доброкачественные заболевания матки, полинеоплазия.

Оптимизация ранней диагностики предраковых заболеваний и ранних стадий колоректального рака (КРР) позволит снизить заболеваемость и смертность от этого заболевания [8, 10]. Несмотря на хорошую изученность основных модифицируемых факторов риска КРР (особенности «западной» диеты, гиподинамия, ожирение, запоры, хронические воспалительные заболевания толстой кишки), формирование групп риска затруднено ввиду чрезвычайной распространенности способствующих особенностей в популяции [11, 14, 17, 19–21]. В подобных условиях особое значение приобретает уточнение предрасполагающих немодифицируемых факторов риска – наследуемых и приобретенных модификаций генома и эпигеномных изменений, профиль которых позволил бы ранжировать членов популяции по степени риска злокачественного поражения толстой кишки, выбирать оптимальный алгоритм и сроки профилактических диагностических методов исследования [6, 9, 15]. Однако на современном этапе развития науки панель генов-участников онкотрансформации эпителия толстой кишки находится в стадии разработки и изучения и, естественно, далека от внедрения в повседневную врачебную практику первичного звена здравоохранения, которому отводится основная роль в первичной профилактике и раннем выявлении КРР [12, 13, 16, 18]. В связи с этим большое значение приобретает тщательный сбор генетического анамнеза больных на наличие злокачественных заболеваний, изучение характера предрасполагающей патологии [7, 8]. Ряд исследователей акцентирует внимание на нередкое сочетание КРР со злокачественным поражением органов репродукции: молочных желез, эндометрия, яичников, что закономерно ввиду наличия общего фактора риска – метаболического синдрома или его предвестников, обусловленных преимущественно «западным» стилем жизни [5, 7, 10].

Некоторые данные, полученные нами ранее, указывают на синхронность молекулярно-генетических событий в различных тканях под действием специфического для данного события фактора риска. Указанная особенность позволяет проводить параллели между обнаружением маркеров опухолевой трансформации в различных системах органов, например в органах репродукции и толстой кишке. Веским аргументом в пользу правомочности уточнения подобной связи служит обнаруженная в том же исследовании повышенная частота КРР у женщин с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки: миомой матки, гиперплазией эндометрия и аденомиозом [7].

Целью исследования явилось уточнение факторов риска КРР на основании ретроспективного анализа гинекологического анамнеза и статуса 183 больных раком толстой кишки.

Зеленина Ирина Александровна, irina.monogarova@mail.ru

Материал и методы

В исследовании проведен ретроспективный анализ гинекологического анамнеза и статуса 183 больных раком толстой кишки, прошедших лечение в РНЦРР за период с 1996 по 2011 г. Во всех случаях КРР был верифицирован морфологически как аденокарцинома различной степени дифференцировки, из них высокодифференцированный рак диагностирован у 57 (30,8 %), умереннодифференцированный – у 110 (59,5 %), низкодифференцированный – у 16 (8,6 %) больных. Средний возраст больных составил 62,8 ± 10,6 года: 62,3 ± 9,8; 62,6 ± 10,8 и 67,3 ± 15,1 по указанным морфологическим группам соответственно.

Оценка гинекологического статуса проводилась на основании анализа данных общеклинического, специального гинекологического, трансвагинального ультразвукового исследования гениталий, а также данных цитологического обследования шейки матки, кольпоскопии, по показаниям – гистероскопии, раздельного диагностического выскабливания слизистой оболочки матки. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS STATISTICS 21.

Результаты исследования

В состоянии естественной или хирургической постменопаузы находилось 169 (92,3%) пациенток, причем у 14 (7,7%) – наблюдалась циклическая дисфункция яичников. В связи с этим, помимо проявлений, характерных для основного заболевания, у больных в 56,3 % случаев наблюдались симптомы, обусловленные урогенитальной атрофией, что было подтверждено при специальном гинекологическом осмотре. Обращал на себя внимание тот факт, что среди больных низкодифференцированной аденокарциномой толстой кишки отсутствовали менструирующие женщины.

Изучение генетического анамнеза позволило установить высокую частоту миомы матки и эндометриоза (у 89 (48,6 %) пациенток) и злокачественных опухолей генитальной и экстрагенитальной локализации (у 46 (25,1 %) больных) у родственников I линии родства.

Отклонений от нормативных параметров среднего возраста менархе и менструального ритма не выявлено. Средний возраст естественной менопаузы составил 51,8 ± 3,9 года. Особенностью функции репродуктивной системы явился низкий паритет (среднее количество родов – 1,7 ± 0,6) на фоне значительного количества беременностей с абортивным исходом (среднее количество искусственных абортов – 4,7 ± 2,4).

В 14 (7,7 %) наблюдениях выявлен синхронный или метахронный рак молочных желез. В целом первичная множественность злокачественного поражения отмечена у 35 (19,1 %) больных (табл. 1). В одном случае КРР сочетался одновременно со злокачественным поражением молочных желез и эндометрия. Особого внимания заслуживает тот факт, что органы репродукции являются наиболее частой локализацией злокачественного процесса в случае полинеоплазии при КРР – 23 (63,9 %) наблюдения.

Таблица 1

Частота и характер полинеоплазий у обследованных больных

Локализация	Число больных
Рак молочных желез	14 (7,7 %)
Рак эндометрия	5 (2,7 %)
Рак яичников	5 (2,7 %)
Рак шейки матки	1 (0,5 %)
Рак желудка	1 (0,5 %)
Рак почки	3 (1,6 %)
Рак толстой кишки (другой отдел)	7 (3,8 %)

Частота гинекологической патологии на момент обращения в РНЦРР отражена в табл. 2. Необходимо отметить, что, согласно клинической и эхографической картине, миома матки соответствовала простой лейомиоме с признаками регресса; а аденомиоз – «неактивному» внутреннему эндометриозу. Сочетанная доброкачественная патология матки отмечена в 18 (9,8 %) наблюдениях, монопатология матки – в 117 (63,9 %). Сочетанный характер доброкачественной патологии матки представлен патологией слизистой оболочки матки: полипом эндометрия либо эндоцервикса в сочетании с патологией миометрия: миомой матки в стадии регресса или внутренним эндометриозом.

Таблица 2

Частота гинекологической патологии у обследованных больных

Гинекологическая патология	Число больных
Миома матки	82 (44,8 %)
Аденомиоз	41 (22,4 %)
Гиперплазия эндометрия	7 (3,8 %)
Полип эндометрия	17 (9,3 %)
Полип эндоцервикса	6 (3,3 %)
Хронический эндометрит	47 (25,7 %)
Хронический сальпингоофорит	22 (12,0 %)
Атрофический вульвовагинит	132 (72,1 %)
Пролапс гениталий I–IV степени	107 (58,5 %)

Анализ анамнеза позволил отнести сроки развития миомы матки и аденомиоза на поздний репродуктивный и пременопаузальный возраст обследованных. При этом 21 (11,5 %) больная ранее перенесла гистерэктомию: 13 (7,1 %) – надвлагалищную ампутацию матки, 8 (4,4 %) – экстирпацию матки по поводу миомы матки и/или аденомиоза. Таким образом, изолированные либо сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома матки, аденомиоз, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, полип эндоцервикса) отмечены у 153 (83,6 %) женщин с клинически манифестирующей аденокарциномой толстой кишки.

Низкодифференцированная аденокарцинома толстой кишки в 3 (18,75 %) случаях сочеталась с миомой матки в стадии регрессии, в 1 (6,25 %) – с полипом эндометрия, сочетания с аденомиозом не отмечено. При этом у всех больных с данным гистотипом КРР отмечена выраженная урогенитальная атрофия, что подтверждено результатами гинекологического осмотра и цитологического исследования. Умеренно- и высокодифференцированная аденокарцинома толстой кишки наблюдалась на фоне моно- или сочетанной патологии. Все клинические случаи с гистерэктомией в анамнезе по поводу доброкачественной патологии сочетались с умеренно- и высокодифференцированной аденокарциномой.

Резекцию яичников по поводу доброкачественной патологии в репродуктивном возрасте перенесли 11 (6,0%), аднексэктомию – 20 (10,9 %) больных, из них 12 (6,6 %) – двустороннюю аднексэктомию по поводу рецепторпозитивного рака молочных желез, 8 (4,4 %) – одностороннюю аднексэктомию по поводу доброкачественных опухолей/кист яичников в позднем репродуктивном и пременопаузальном возрасте. Анамнестически проследить гистологические варианты опухолей яичников не удалось. На момент лечения в РНЦРР патология яичников в форме первичного рака яичников, метастатического поражения или кистозной дегенерации выявлена у 5 (2,7 %), 5 (2,7 %) и 6 (3,3 %) больных соответственно.

Расширенной пангистерэктомии по поводу первичного злокачественного поражения гениталий (рак эндометрия, яичников, шейки матки) или прорастания опухоли толстой кишки в матку или придатки матки подверглись 11 (6,0 %) и 7 (3,8 %) пациенток соответственно.

Обсуждение

Согласно данным литературы, толстая кишка и органы репродукции обладают рядом общих факторов риска онкотрансформации, к которым относятся маркеры метаболического синдрома, хронические воспалительные заболевания соответствующей локализации, а также продукция и метаболизм половых стероидов [1, 2, 4, 7, 20, 22]. Собственные результаты: высокая частота миомы матки, аденомиоза и полипов слизистой оболочки матки (73,8 %), а также рака органов репродукции у больных КРР (12,6 %) – являются доказательством общности патогенеза гиперпластических и неопластических процессов гениталий и толстой кишки.

Одним из возможных общих факторов патогенеза могут являться универсальные пролиферотропные факторы – эстрогены, а также экспрессия в тканях их β-рецепторов, «пермиссивная» роль первых при доброкачественных заболеваниях матки доказана [3, 7, 9]. Ряд проспективных исследований показал связь между увеличением концентрации эстрадиола сыворотки крови и повышением риска развития КРР [9]. На роль гормонального статуса в патогенезе КРР указывают и полученные нами результаты: выявленное частое сочетание рака толстой кишки с гормонально зависимыми эпителиальными опухолями органов репродуктивной системы (рак молочных желез, эндометрия, яичников) – 12,6 % обследованных.

Согласно некоторым данным, ряд аллельных вариантов гена ESR2, кодирующего β-тип эстрогенового рецептора, предрасполагает к развитию рака молочных желез, эндометрия, простаты и КРР [9]. Не исключено, что мутации данного гена могут обусловливать повышенную частоту злокачественных и/или доброкачественных процессов в толстой кишке и гениталиях. Еще одной особенностью явилась высокая частота урогенитальной атрофии и пролапса гениталий у обследованных больных, что, по-видимому, обусловлено высоким средним возрастом возникновения КРР – 62 года. При этом средний возраст у женщин с низкодифференцированной аденокарциномой толстой кишки оказался на 6 лет больше, а все больные с данным гистотипом КРР находились в постменопаузе. Эти данные могут свидетельствовать об участии как эстрогенной депривации, так и явлений возрастной атрофии в патогенезе низкодифференцированных новообразований толстой кишки.

На первый взгляд, выявление особенностей гинекологического статуса больных КРР могло бы показаться практически малозначимым, особенно в свете клинической замкнутости, в которой находятся специалисты первичного звена здравоохранения. Однако всестороннее изучение клинико-анамнестических особенностей больных КРР, предшествующих злокачественной трансформации эпителия толстой кишки, позволило бы клинически воплотить понимание опухолевого процесса любой локализации как системного явления.

Заключение

Гинекологический статус больных КРР характеризуется возрастной гипофункцией яичников, высокой частотой доброкачественных невоспалительных и воспалительных заболеваний гениталий. Основной вклад в первично-множественное поражение при КРР вносят органы репродукции: молочные железы, слизистая оболочка матки и яичники. Таким образом, в силу меньшего возраста дебюта доброкачественной патологии гениталий данный контингент больных нуждается в более тщательном диспансерном наблюдении в отношении злокачественных заболеваний как органов репродукции, так и толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С.* Перспективы развития диабетологии // Терапевтический архив. 2005. № 10. С. 5–9.
2. *Воспаление.* Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
3. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз: современные аспекты. М., 2008. 176 с.
4. *Общая* патология человека: Руководство для врачей / Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. В 2 т. М., 1990. Т. 2. 416 с.
5. *Опухоли* женской репродуктивной системы / Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина, В.В. Кузнецова. М., 2007. 376 с.
6. *Система* генетических и эпигенетических маркеров в диагностике онкологических заболеваний / Под ред. М.А. Пальцева, Д.В. Залетаева. М., 2009. 384 с.
7. *Станоевич И.В.* Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: патогенез, диагностика, лечение и профилактика: Автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 2013. 49 с.
8. *Станоевич У., Дехисси Е.И., Чхиквадзе В.Д.* Колоректальный рак при ожирении: патогенетические аспекты // Врач. 2012. № 8. С. 23–28.
9. *Станоевич У., Станоевич И.В., Оксанчук Е., Кудрина Е.А.* Роль эстрогенов и их рецепторов в патогенезе колоректального рака // Врач. 2013. № 6. С. 43–46.
10. *Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С.* Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 24–28.
11. *Bassols J., Ortega F., Moreno-Navarrete J. M., Peral B., Ricart W., Fernández-Real J.-M.* Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes // J. Cell. Biochem. 2009. Vol. 107 (6). P. 1107–1117. doi: 10.1002/jcb.22208.
12. *Bikkavilli R., Malbon C.* Mitogen-activated protein kinases and Wnt/beta-catenin signaling: Molecular conversations amongsignaling pathways // Comm. Integr. Biol. 2009. Vol. 2 (1). P. 46–49.doi:10.4161/cib.2.1.7503.
13. *Donohoe C., Doyle S., Reynolds J.* Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk // Diabetol. Metab. Syndr. 2011. Vol. 3. P. 12. doi: 10.1186/1758-5996-3-12.
14. *Donovan E., Kummar S.* Role of insulin-like growth factor-1R system in colorectal carcinogenesis // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. Vol. 66 (2). P. 91–98. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.09.003.
15. *Fearon E.* Molecular genetics of colorectal cancer // Ann. Rev. Pathol. 2011. Vol. 6. P. 479–507. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235.
16. *Feldser D., Agani F., Iyer N., Pak B., Ferreira G., Semenza G.L.* Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2 // Cancer Res. 1999. Vol. 59 (16). P. 3915–3918.
17. *Giovannucci E.* Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86 (3). P. 836–842.
18. *Guardavaccaro D., Clevers H.* Wnt/β-Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields // Sci. Signal. 2012. Vol. 5 (219). P. 15. doi: 10.1126/scisignal.2002921.
19. *Hagymási K., Tulassay Z.* Role of obesity in colorectal carcinogenesis // Orv. Hetil. 2007. Vol. 148 (51). P. 2411–2416.
20. *Xu H., Barnes G., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112 (12). P. 1821–1830. doi: 10.1172/JCI200319451.
21. *World* Health Organization. Obesity and overweight. Newsletter. 2011. 311 p.
22. *World* Health Organization Classification of tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs / Eds. F.A. Tavassoli, P. Devilee. Lyon, IARC Press, 2003. P. 217–232.

Поступила 2.10.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солодкий Владимир Алексеевич, директор ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии МЗ РФ», член–корреспондент РАМН, заслуженный врач РФ. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86.Тел. раб. +7 (495) 333-91-20

Станоевич Углеша Спасоевич, старший научный сотрудник научно- исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии МЗ РФ», кандидат медицинских наук. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел.: +7 (495) 333-91-20

Станоевич Ирина Васильевна, заместитель главного врача по акушерской и гинекологической помощи ГБУЗ «ГБ №56 ДЗМ», кандидат медицинских наук, доцент. 115114 Москва, Павелецкая наб., домовл.6. Тел.: 8 499 235 95 66

Зеленина Ирина Александровна, ординатор ФГБОУ ВПО «Российского университета дружбы народов» Минобороонауки России, кафедра онкологии и рентгенорадиологии на базе ФГБУ «Российского научного центра рентгенорадиологии МЗ РФ». 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел.: +7 (495) 333-91-20

Чхиквадзе Владимир Давидович, заведующий отделения научно- исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии ФГБУ «Российский научный центр Рентгенорадиологии МЗ РФ», доктор медицинских наук, профессор. 117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 86. Тел.: +7 (495) 333-91-20

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

GYNECOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

V.A. Solodky[1], U. Stanoevich[1], I.V. Stanoevich[2], I.A. Zelenina[1], V.D. Chikvadze[1]

Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow[1]
Municipal Hospital № 56, Moscow[2]
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia,
e-mail: irina.monogarova@mail.ru[1]

Abstract

The purpose of the study was to identify risk factors for colorectal cancer on the basis of retrospective analysis of gynecological history and status of 183 patients with colon adenocarcinoma treated at the Russian X-Ray Radiology Research Center between 1996 and 2011. Evaluation of gynecological status was based on findings

of gynecological, transvaginal and ultrasound examinations of the genitals, as well as on cytological cervical screening and colposcopy. Hysteroscopy and separate diagnostic curettage were performed if necessary. Gynecological status of patients with colorectal cancer was characterized by ovarian hypofunction and high incidence of benign non-inflammatory (78.1 %) and inflammatory (88.0 %) disorders of genital tract. In most cases (63.9 %) polyneoplasia in patients with colorectal cancer combined with breast, endometrial and ovarian cancers. Considering younger age of the onset of benign disease of the genital tract, this group of patients should be followed up carefully for the development of colon cancer.

Key words: colorectal cancer, benign diseases of the uterus, polyneoplasia.

REFERENCES

1. *Ametov A.S.* Prospects for diabetology // Terapevticheskij arhiv. 2005. № 10. P. 5–9. [in Russian]

2. *The inflammation.* A guide for physicians / Ed. by V.V. Serov, V.S. Paukov. M.: Medicine, 1995. 640 p. [in Russian]

3. *Ishchenko A.I., Kudrin E.A.* Endometriosis: current aspects. M., 2008. 176 p. [in Russian]

4. *General* pathology of man: a Guide for clinicians / Ed. by A.I. Strukov, V.V. Serov, D.S. Sarkisov. Vol. 2. M., 1990. 416 p. [in Russian]

5. *Tumors* of the female reproductive system / Ed. by M.I. Davydov, V.P. letyagin, V.V. Kuznetsov. M., 2007. 376 p. [in Russian]

6. *System* of genetic and epigenetic markers in the diagnosis of cancer / Ed. by M.A. Paltsev, D.V. Zaletaev. M., 2009. 384 p. [in Russian]

7. *Stanojevic I.V.* Benign hyperplastic disease of the uterus: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention. Author. Diss. ... MD. M., 2013. 49 p. [in Russian]

8. *Stanojevic W., Dehisce E.I., Chkhikvadze V.D.* Colorectal cancer in obesity: pathogenetic aspects // Vrach. 2012. № 8. P. 23–28. [in Russian]

9. *Stanojevic W., Stanojevic I.V., Oxenuk E., Kudrin E.A.* The role of estrogens and their receptors in the pathogenesis of colorectal cancer // Vrach. 2013. № 6. P. 43–46. [in Russian]

10. *Junusova N.V., Kondakova I.V., Afanas'ev S.G., Shatohina O.V., Kovaleva N.P., Frolova A.E., Kolegova E.S.* Serum adipokines and adipokine receptors in colon cancer patients with metaboloc syndrom // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 5. P. 24–28. [in Russian]

11. *Bassols J., Ortega F., Moreno-Navarrete J. M., Peral B., Ricart W., Fernández-Real J.-M.* Study of the proinflammatory role of human differentiated omental adipocytes // J. Cell. Biochem. 2009. Vol. 107 (6). P. 1107–1117. doi: 10.1002/jcb.22208.

12. *Bikkavilli R., Malbon C.* Mitogen-activated protein kinases and Wnt/beta-catenin signaling: Molecular conversations amongsignaling pathways // Comm. Integr. Biol. 2009. Vol. 2 (1). P. 46–49.doi:10.4161/cib.2.1.7503.

13. *Donohoe C., Doyle S., Reynolds J.* Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk // Diabetol. Metab. Syndr. 2011. Vol. 3. P. 12. doi: 10.1186/1758-5996-3-12.

14. *Donovan E., Kummar S.* Role of insulin-like growth factor-1R system in colorectal carcinogenesis // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2008. Vol. 66 (2). P. 91–98. doi: 10.1016/j.critrevonc.2007.09.003.

15. *Fearon E.* Molecular genetics of colorectal cancer // Ann. Rev. Pathol. 2011. Vol. 6. P. 479–507. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130235.

16. *Feldser D., Agani F., Iyer N., Pak B., Ferreira G., Semenza G.L.* Reciprocal positive regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha and insulin-like growth factor 2 // Cancer Res. 1999. Vol. 59 (16). P. 3915–3918.

17. *Giovannucci E.* Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86 (3). P. 836–842.

18. *Guardavaccaro D., Clevers H.* Wnt/β-Catenin and MAPK Signaling: Allies and Enemies in Different Battlefields // Sci. Signal. 2012. Vol. 5 (219). P. 15. doi: 10.1126/scisignal.2002921.

19. *Hagymási K., Tulassay Z.* Role of obesity in colorectal carcinogenesis // Orv. Hetil. 2007. Vol. 148 (51). P. 2411–2416.

20. *Xu H., Barnes G., Yang Q., Tan G., Yang D., Chou C.J., Sole J., Nichols A., Ross J.S., Tartaglia L.A., Chen H.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 112 (12). P. 1821–1830. doi: 10.1172/JCI200319451.

21. *World* Health Organization. Obesity and overweight. Newsletter. 2011. 311 p.

22. *World* Health Organization Classification of tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs / Eds. F.A.Tavassoli, P. Devilee. Lyon, IARC Press, 2003. P. 217–232.

ABOUT THE AUTORS

Solodkij Vladimir Alekseevich, MD, DSc, Associate Member of RAS, Professor, Director of the Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow. Tel.: +7 (495) 333-91-20

Stanoevich Uglesha Spasoevich, M.D., PhD, Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow. Tel.: +7 (495) 333-91-20

Stanoevich Irina Vasilevna, M.D., PhD, Deputy Head Physician, Municipal Hospital № 56, Moscow.
Tel.: 8 499 235 95 66

Zelenina Irina Alexandrovna, resident, Oncology and X-ray radiology Department, People's Friendship University of Russia. Tel.: +7 (495) 333-91-20

Chhikvadze Vladimir Davidovich, MD, DSc, Professor, Head of Scientific Department of Surgery and Surgical technologies, Russian X-Ray Radiology Research Center, Moscow. Tel.: +7 (495) 333-91-20

УДК: 616.24 + 616.22 + 616.33] -006/04-021.3-031.13-072.1

ПРЕДОПУХОЛЕВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И СИНХРОННЫЙ РАК ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЛЕГКИХ И ЛОР-ОРГАНОВ

О.В. Черемисина, К.Ю. Меньшиков, С.Г. Афанасьев, М.В. Вусик

Томский НИИ онкологии
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Аннотация

Представлен анализ частоты синхронных опухолей желудка и пищевода у 176 больных с первичной злокачественной опухолью респираторного тракта, из них у 122 (69,3 %) пациентов – новообразования органов головы и шеи, у 54 (30,7 %) – рак легкого. При видеоэндоскопическом исследовании в 5 (2,8 %) случаях (первичный рак легкого – 3, первичный рак гортани – 2) были выявлены синхронный рак желудка (n=4) и синхронный рак пищевода (n=1). Этим пациентам проведено специальное противоопухолевое лечение по поводу обеих локализаций полинеоплазий. У 91 (51,7 %) пациента были выявлены атрофические изменения в слизистой оболочке желудка, которые в 25,7 % случаев носили характер предопухолевых процессов: дисплазия I–II степени – 20,2 %, дисплазия III степени (облигатный предрак) – 5,5 %. С учетом полученных данных больные с опухолевой патологией респираторного тракта составляют группу риска по раку желудка и пищевода. В алгоритм обследования этой категории больных необходимо включать эндоскопическое исследование пищевода и желудка с использованием современных уточняющих методик.

Ключевые слова: первично-множественный рак, первичный рак гортани, первичный рак легкого, синхронный рак желудка и пищевода, предопухолевые изменения желудка, видеоэзофагогастроскопия.

В настоящее время отмечается тенденция к увеличению частоты первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗО), что связывают с ростом заболеваемости злокачественными новообразованиями, внедрением в клиническую практику диагностических методов с высокой разрешающей способностью, увеличением числа пациентов, длительно живущих после радикального лечения, и, соответственно, увеличением вероятности возникновения новой опухоли [2, 5, 6, 9]. При злокачественных опухолях дыхательных путей и полости рта первое место по частоте синхронных полинеоплазий принадлежит опухолям других отделов респираторного тракта, что связывают с общим эмбриогенезом и схожей ультраструктурой этой системы [1, 4, 10]. Второе место по частоте ПМЗО при первичной опухоли в легких или органах головы и шеи занимают злокачественные поражения желудка и пищевода [3, 5]. Полость рта и ротоглотка являются начальными отделами пищеварительной трубки, гортань и гортаноглотка – перекрестком дыхательных и пищеварительных путей, и общность строения слизистых оболочек этих структур с верхними отделами желудочно-кишечного тракта приводит к достаточно частому развитию синхронных и метахронных новообразований [13, 14].

Наличие исходного синхронного злокачественного процесса или предопухолевой патологии верхних отделов желудочно-кишечного тракта оказывает значительное влияние на выбор тактики ведения данной категории пациентов, а также на прогноз заболевания. Большое значение приобретает определение приоритетности опухолевого поражения, последовательность применения специальных методов лечения, возможность выполнения симультантных оперативных вмешательств. При этом узловыми вопросами являются оценка местной распространенности опухолевого процесса, функциональное состояние больного, степень выраженности сопутствующей патологии и на основании этого выбор наиболее рациональных методов лечения и последовательность их применения у каждой из первично-множественных опухолей [2, 7, 8, 11].

В связи с вышеизложенным несомненный интерес представляет возможность выявления предраковых изменений и ранних форм рака слизистых оболочек желудка и пищевода у пациентов со злокачественными опухолями легкого и области головы и шеи. Современные возможности эндоскопической аппаратуры, основанные на использовании дополнительных функциональных режимов – NBI (исследование в узком спектре), увеличения и аутофлуоресценции, – позволяют диагностировать минимальные изменения слизистых оболочек, подозрительных на малигнизацию, и выполнить прицельную биопсию до клинической манифестации второй опухоли.

✉ Черемисина Ольга Владимировна, CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Цель исследования – оценить частоту предопухолевых и злокачественных изменений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта у больных с верифицированным раком легкого и органов головы и шеи.

Материал и методы

В исследование включено 176 пациентов со злокачественными опухолями легких и органов головы и шеи, находившихся на амбулаторном обследовании в Томском НИИ онкологии за период с 2013 по 2014 г. Из них – 120 (68,2 %) мужчин (средний возраст – 58,2 ± 6,1 года) и 56 (31,8 %) женщин (средний возраст 53,1 ± 5,7 года).

Первичные злокачественные опухоли головы и шеи были выявлены у 122 (69,3 %) пациентов. Из них чаще всего встречался рак гортани и гортаноглотки – у 71 (40,3 %), во всех случаях был диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. Распределение по стадиям: $T_1N_{0–1}M_0$ – 12 (6,8 %) пациентов, $T_2N_0M_0$ – 21 (11,9 %), $T_3N_{0–1}M_0$ – 31 (17,6 %), $T_4N_0M_0$ – 7 (3,9 %) больных. Первичный рак языка, полости рта и ротоглотки был диагностирован у 26 (14,8 %) пациентов, чаще всего наблюдался плоскоклеточный рак, распределение по стадиям: $T_1N_{0–1}M_0$ – 4 (2,3 %), $T_2N_{0–x}M_0$ – 12 (6,8 %), $T_3N_{0–1}M_0$ – 10 (5,7 %) больных. Рак верхней и нижней челюсти стадии $T_{3–4}N_0M_0$ диагностирован в 9 (5,1 %) случаях, из них плоскоклеточный рак наблюдался у 8 больных, у 1 пациента – остеогенная саркома. Метастазы в лимфатические узлы шеи из первично не выявленного очага – у 10 (5,7 %) больных, во всех случаях был плоскоклеточный рак. В остальных случаях первичная опухоль поражала подчелюстную слюнную железу – 2 (1,1 %), а также кожу лица и волосистой части головы (базалиома) – 4 (2,3 %) наблюдения.

Первичный рак легких наблюдался у 54 (30,7 %) пациентов, из них у 31 (17,6 %) больного диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 16 (9,1 %) – аденокарцинома, у 7 (3,9 %) –мелкоклеточный рак. Распределение по стадиям: $T_{1–2}N_0M_0$ – 11 (6,3 %) больных, $T_2N_{0–1}M_{0–1}$ – 7 (3,9 %), $T_3N_{0–2}M_0$ – 30 (17,0 %), $T_3N_{3–x}M_1$ – 3 (1,8 %), $T_4N_1M_{0–1}$ – 3 (1,8 %) пациентов.

Всем больным, включенным в исследование в обязательном порядке, независимо от наличия или отсутствия как «язвенного» анамнеза, так и жалоб на момент обращения, проводилось комплексное эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта с использованием видеоэндоскопической стойки EVIS EXERA II (фирма «Olympus», Япония). Проводилась видеоэзофагогастроскопия в стандартном режиме, а также с использованием функций увеличения и узкого спектра (NBI), по показаниям выполнялась окраска слизистых оболочек желудка и/или пищевода витальными красителями (индигокармин, метиленовый синий). Оценка изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта в режиме узкого спектра и в режиме увеличения.

Результаты исследования и обсуждение

При видеоэндоскопическом исследовании в 35 (19,9 %) случаях клинически значимой сопутствующей патологии не было выявлено, больным проводилось лечение основного заболевания. У 141 (80,1 %) пациента были обнаружены различные патологические процессы в слизистой оболочке желудка и/или пищевода. Из них в 45 (25,6 %) случаях диагностированы неманифестирующие эрозивные или язвенные изменения желудка и двенадцатиперстной кишки. Этим больным назначалась стандартная противоязвенная терапия, с последующим эндоскопическим контролем. В дальнейшем по купировании сопутствующей патологии проводилось лечение первичной опухоли.

У 91 (51,7 %) пациента диагностирована очаговая атрофия слизистой оболочки и/или атрофический гастрит. Эти процессы, по данным литературы, рассматриваются как предопухолевые изменения для рака желудка (РЖ). Определяющим критерием для включения таких пациентов в группу риска по РЖ является наличие диспластических изменений II–III степеней в участках атрофии. В связи с этим всем пациентам (n=91) с эндоскопическим диагнозом атрофический гастрит был проведен забор биопсийного материала на морфологическое исследование. В результате проведенного гистологического анализа метапластические изменения в слизистой оболочке желудка выявлены у 8 (7,3 %) из 91 больного, диспластические изменения I–II степеней – у 22 (20,2%), диспластические изменения III степени (облигатный предрак) – у 6 (5,5%) пациентов. С практической точки зрения большой интерес представляет анализ зависимости характера и степени выраженности предопухолевых изменений желудка от клинических особенностей первичной опухоли. Установлено, что из 22 случаев выявленной дисплазии I–II ст. – 20 наблюдений составили больные с злокачественными новообразованиями головы и шеи, 2 – с первичной опухолью легкого. Все пациенты в этой подгруппе мужского пола. Напротив, из 6 пациентов (все мужчины) с дисплазией слизистой желудка III ст. 4 больных имели диагноз рака легкого, 2 – злокачественный процесс органов головы и шеи. По завершении диагностического этапа все пациенты в этой когорте получили и завершили специальное лечение по основному заболеванию. Лечебная тактика в отношении больных, включенных в группу риска по раку желудка, определялась дифференцированно, в зависимости от выраженности диспластических изменений. При дисплазии слизистой оболочки желудка I и II степени был рекомендован стандартный эндоскопический мониторинг. Пациентам с

выявленными диспластическими изменениями III степени в 3 случаях проведены различные варианты эндоскопической резекции слизистой оболочки желудка в условиях Томского НИИ онкологии, 2 пациента отказались от предложенной мукозэктомии, 1 больному было рекомендовано выполнение этой манипуляции по месту жительства.

У 5 (2,8 %) из 176 обследованных больных с первичной опухолевой патологией легких и ЛОР-органов на этапе эндоскопического обследования были выявлены ПМЗО, что значительно выше частоты как первичного, так и синхронного/метахронного рака желудка в общей популяции [3, 5]. Так, синхронный рак желудка I стадии ($T_{1-2}N_0M_0$) диагностирован в 4 (2,3 %) случаях, синхронный рак пищевода I стадии ($T_1N_0M_0$) – в 1 (0,6 %) наблюдении. Во всех случаях полинеоплазии клиническая манифестация опухолей пищеварительного тракта отсутствовала. Все пациенты были мужского пола, в возрасте от 57 до 71 года, в среднем – 63,8 ± 6,6 года. Все случаи рака желудка были представлены аденокарциномой высоко- и умеренной степени дифференцировки, рак пищевода носил характер неороговевающей плоскоклеточной неоплазии. Распределение по локализации ПМЗО: рак желудка был диагностирован у 2 больных с первичным раком гортани ($T_1N_0M_0$ и $T_3N_0M_0$) и у 2 пациентов с первичным раком легкого ($T_3N_0M_0$ и $T_2N_1M_0$); рак пищевода – у пациента с первичным раком легкого ($T_2N_1M_0$).

В дальнейшем этим больным было проведено специальное лечение всех локализаций полинеоплазии. Решение о тактике лечения принималось на междисциплинарном консилиуме с участием всех заинтересованных специалистов. Учитывая, что опухоли респираторного тракта имели большую распространенность, что сопровождалось наличием клинических проявлений, в большинстве случаев была определена следующая очередность противоопухолевых мероприятий: на первом этапе лечение проводилось по поводу злокачественной патологии гортани или легкого, затем планировалось выполнение оперативного вмешательства по поводу рака желудка. Больному с синхронным раком легкого и пищевода ввиду сопутствующей патологии была проведена химиолучевая терапия. Одному пациенту с синхронным раком легкого I стадии и раком желудка I стадии выполнена симультанная операция в объеме верхней лобэктомии справа и субтотальной резекции желудка. В 1 наблюдении проведено комбинированное лечение по поводу рака легкого III стадии и отсроченной субтотальной резекции желудка. При раке гортани оба пациента получили радикальный курс лучевой терапии, СОД 66 Гр. Морфологический контроль после завершения лечения подтвердил полную регрессию первичной опухоли. На втором этапе лечения ПМЗО, по поводу рака желудка 1 больному выполнена гастрэктомия, 1 больному – эндоскопическая резекции слизистой в пределах здоровых тканей. Во всех случаях оперативного лечения наблюдалось благоприятное течение послеоперационного периода, без значимых осложнений.

Заключение

У больных с первичными злокачественными опухолями легких и ЛОР-органов зарегистрирован высокий уровень предопухолевых (диспластических) и злокачественных изменений слизистой оболочки желудка. Частота предраковых процессов составляет 25,7 % случаев, синхронные опухоли верхних отделов пищеварительной трубки встречаются в 2,8 % наблюдений. С этих позиций больные с новообразованиями респираторного тракта должны рассматриваться как пациенты группы риска по раку желудка и пищевода. Учитывая высокую частоту предопухолевых изменений и риск развития синхронных ПМЗО в диагностический алгоритм этой категории больных необходимо включать эндоскопическое исследование пищевода и желудка с использованием современных уточняющих методик.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Агабекян Г.О., Кропотов М.А., Саприна О.А., Стельмах Д.К., Пак М.Б.* Первично-множественный плоскоклеточный рак слизистых оболочек органов головы и шеи (обзор литературы) // Современная онкология. 2014. Т. 16, № 2. С. 82–86.

2. *Бисенков Л.Н., Гайдар Б.В., Шанин Ю.Н., Парфенов В.Е., Шалаев С.А., Оржешковский О.В., Кузнецов И.М., Гунят Р.Я.* Одномоментные операции при синхронном первично-множественном и метастатическом раке легкого и других органов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2006. Т. 165, № 6. С. 9–16.

3. *Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Гюлов Х.Я.* Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск: Иероглиф, 2000. 170 с.

4. *Леншин А.В., Ильин А.В., Одиреев А.Н., Крайнов С.А., Побережский А.В.* Первичная синхронная мультицентрическая полинеоплазия легких (клинико-радиологическое наблюдение, обзор литературы) // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2014. Вып. 53. С. 114–125.

5. *Первично-множественные* злокачественные опухоли / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М., 2000.

6. *Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Козлов И.Г.* Метахронные злокачественные опухоли у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6. С. 5–11.

7. *Amer M.H.* Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival // Cancer Manag Res. 2014. Vol. 5 (6). P. 119–134. doi: 10.2147/CMAR.S57378.

8. *Griffioen G.H., Louie A.V., de Bree R., Smit E.F., Paul M.A., Slotman B.J., Leemans C.R., Senan S.* Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer // Lung Cancer. 2015. Vol. 88 (1). P. 94–99. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.011.

9. *Lee G.D., Kim Y.H., Kim J.B., Choi S.H., Kim H.R., Kim D.K., Park S.I.* Esophageal Cancer Associated with Multiple Primary Cancers: Surgical Approaches and Long-term Survival // Ann. Surg. Oncol. 2013. Vol. 20 (13). P. 4260–4266. doi: 10.1245/s10434-013-3183-3.

10. *Li L., Yang L., Liu Y., Zhao C., Lin D., Wu N., Liu X., Gao Y.* Study on 21 cases of multiple primary lung cancer // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014. Vol. 94 (11). P. 844–847.

11. *Marchioni A., Lasagni A., Busca A., Cavazza A., Agostini L., Migaldi M., Corradini P., Rossi G.* Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases // Lung Cancer. 2014. Vol. 84 (3). P. 222–228. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.03.005.

12. *Son C., Lee S.K., Choi P.J., Roh M.S.* Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer // J. Thorac. Dis. 2013. Vol. 5 (6). P. 737–744. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.23.

13. *Vo D.T., Nakayama T., Yamamoto H., Mukaisho K., Hattori T., Sugihara H.* Progression risk assessments of individual non-invasive gastric neoplasms by genomic copy-number profile and mucin phenotype // BMC Med. Genomics. 2015. Vol. 8 (1). P. 6. doi: 10.1186/s12920-015-0080-6.

14. *Wolff H.A., Wolff C.R., Hess C.F., Jung K., Sennhenn-Kirchner S., Hinterthaner M., Müller-Dornieden A., Körber W., Marten-Engelke K., Roedel R., Christiansen H., Engelke C.* Second primary malignancies in head and neck cancer patients: high prevalence of curable-stage disease // Strahlenther. Onkol. 2013. Vol. 189 (10). P. 874–880. doi: 10.1007/s00066-013-0404-4.

Поступила 1.12.14

Сведения об авторах

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, руководитель эндоскопического отделения Томского НИИ онкологии. Телефон: 8 (3822) 418091. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код в РИНЦ: 9579-2691

Меньшиков Кирилл Юрьевич, врач, эндоскопическое отделение, Томский НИИ онкологии. Телефон: 8 (3822) 418094

Афанасьев Сергей Геннадьевич, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, торако-абдоминальное отделение, Томский НИИ онкологии. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Вусик Марина Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, эндоскопическое отделение, Томский НИИ онкологии. Телефон: 8 (3822) 418094

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PREMALIGNANT LESIONS AND SYNCHRONOUS GASTRIC CANCER IN PATIENTS WITH LUNG AND HEAD AND NECK CANCER

O.V. Cheremisina, K.Yu. Menshikov, S.G. Afanasyev, M.V. Vusik

Tomsk Cancer Research Institute
5, Kooperativny street, 634009-Tomsk,e-mail:CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Abstract

The paper presents the analysis of the frequency of synchronous gastric and esophageal carcinomas in 176 patients with primary respiratory tract cancer, 122 (69.3%) of them with head and neck cancer and 54 (30.7%) with lung cancer. The endoscopic examination revealed synchronous gastric cancer (n=4) and synchronous esophageal cancer (n=1) in 5 (2.8 %) cases (3 with primary lung cancer and 2 with primary laryngeal cancer). These patients received anticancer treatment for synchronous polyneoplasias. Ninety-one (51.7 %) patients had gastric mucosal atrophy, which in 25.7 % of cases was characterized as premalignant lesions: grade I-II dysplasia (20.2%) and grade III dysplasia (5.5%). Considering the data obtained, patients with respiratory tract cancer have an increased risk for developing gastric and esophageal cancer. Endoscopic esophageal and gastric examination using advanced technologies should be included in the algorithm of management of these patients.

Key words: multiple-primary cancer, primary laryngeal cancer, primary lung cancer, synchronous gastric and esophageal cancer, premalignant gastric lesions, предопухолевые изменения желудка, videoesophogastroscopy.

REFERENCES

1. *Agabekyan G.O., Kropotov M.A., Saprina O.A., Stelmakh D.K., Park M.B.* Second primary cancer in patients with head and neck squamous cell carcinoma (review of the literature) // Sovremennaja onkologija. 2014. Vol. 16 (2). P. 82–86. [in Russian]

2. *Bisenkov L.N., Gaidar B.V., Shanin Yu.N., Parfenov V.E., Shalaev S.A., Orzheshkovsky O.V., Kuznetsov I.M., Gunyat R.Ya.* Single-stage operations for synchronous multiple primary and metastatic cancer of the lung and other organs // Vestnik hirurgii im. I.I. Grekova. 2006. Vol. 165 (6). P. 9–16. [in Russian]

3. *Vazhenin A.V., Behtereva E.I., Behtereva S.A., Gjulov H.Ja.* Multiple primary cancers. Cheljabinsk: Ieroglif, 2000. 170 p. [in Russian]

4. *Lenshin A.V., Il'in A.V., Odireev A.N., Krajnov S.A., Poberezhskij A.V.* Primary synchronous multicentric lung polyneoplasia (clinical and radiological follow-up, literature review) // Bjulleten' fiziologii i patologii dyhanija. 2014. № 53. P. 114–125. [in Russian]

5. *Multiple-primary cancers* / Eds. V.I. Chissov, A.H. Trahtenberg. M., 2000. [in Russian]

6. *Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Kozlov I.G.* Metachronic malignant tumors in patients radically operated on gastric cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 6. P. 5–11. [in Russian]

7. *Amer M.H.* Multiple neoplasms, single primaries, and patient survival // Cancer Manag Res. 2014. Vol. 5 (6). P. 119–134. doi: 10.2147/CMAR.S57378.

8. *Griffioen G.H., Louie A.V., de Bree R., Smit E.F., Paul M.A., Slotman B.J., Leemans C.R., Senan S.* Second primary lung cancers following a diagnosis of primary head and neck cancer // Lung Cancer. 2015. Vol. 88 (1). P. 94–99. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.01.011.

9. *Lee G.D., Kim Y.H., Kim J.B., Choi S.H., Kim H.R., Kim D.K., Park S.I.* Esophageal Cancer Associated with Multiple Primary Cancers: Surgical Approaches and Long-term Survival // Ann. Surg. Oncol. 2013. Vol. 20 (13). P. 4260–4266. doi: 10.1245/s10434-013-3183-3.

10. *Li L., Yang L., Liu Y., Zhao C., Lin D., Wu N., Liu X., Gao Y.* Study on 21 cases of multiple primary lung cancer // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2014. Vol. 94 (11). P. 844–847.

11. *Marchioni A., Lasagni A., Busca A., Cavazza A., Agostini L., Migaldi M., Corradini P., Rossi G.* Endobronchial metastasis: an epidemiologic and clinicopathologic study of 174 consecutive cases // Lung Cancer. 2014. Vol. 84 (3). P. 222–228. doi: 10.1016/j.lungcan.2014.03.005.

12. *Son C., Lee S.K., Choi P.J., Roh M.S.* Characteristics of additional primary malignancies in Korean patients with non-small cell lung cancer //

J. Thorac. Dis. 2013. Vol. 5 (6). P. 737–744. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.23.

13. *Vo D.T., Nakayama T., Yamamoto H., Mukaisho K., Hattori T., Sugihara H.* Progression risk assessments of individual non-invasive gastric neoplasms by genomic copy-number profile and mucin phenotype // BMC Med. Genomics. 2015. Vol. 8 (1). P. 6. doi: 10.1186/s12920-015-0080-6.

14. *Wolff H.A., Wolff C.R., Hess C.F., Jung K., Sennhenn-Kirchner S., Hinterthaner M., Müller-Dornieden A., Körber W., Marten-Engelke K., Roedel R., Christiansen H., Engelke C.* Second primary malignancies in head and neck cancer patients: high prevalence of curable-stage disease // Strahlenther. Onkol. 2013. Vol. 189 (10). P. 874–880. doi: 10.1007/s00066-013-0404-4.

ABOUT THE AUTHORS

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD., DSc, Professor, Head of the Endoscopy Department of Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 41-80-91. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru

Меньшиков Кирилл Юрьевич, MD, Endoscopy Department of Tomsk Cancer Research Institute. Телефон: +7 (3822) 418094

AFANASJEV Sergey Gennadjevich, MD, DSc., Leading researcher, Thoracal and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru

Vusik Marina Vladimirovna, MD, DSc., Leading researcher, Endoscopy Department of Tomsk Cancer Research Institute. Телефон: +7 (3822) 418094

УДК: 616.33/.34-006-08

ГАСТРОИНТЕСТИНАЛЬНЫЕ СТРОМАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ: ЧТО НОВОГО В ТЕРАПИИ?

А.Г. Корнилова[1], Л.М. Когония[1], В.С. Мазурин[1], С.В. Морданов[2], О.С. Оксенюк[2]

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» [1]
ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону[2]
129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, e-mail: doc.kornilova@mail.ru[1]

Аннотация

Обзор литературы посвящен анализу методов лечения гастроинтестинальных стромальных опухолей с момента выделения этой патологии в отдельную нозологическую единицу до настоящего времени. Представлены современные тенденции таргетной терапии ГИСО.

Ключевые слова: гастроинтестинальные стромальные опухоли, таргетная терапия.

Гастроинтестинальные стромальные опухоли (ГИСО; gastrointestinal stromal tumor – GIST) – наиболее распространенные опухоли желудочно-кишечного тракта мезенхимального происхождения, на долю которых приходится 80 % от сарком и 0,1–3 % от всех злокачественных новообразований этой локализации. Заболеваемость ГИСО равна 10–20 случаям на 1 000 000 населения в год в Европе и США. Ежегодно в США регистрируется около 5 – 6 тыс. новых случаев. В России точных данных нет, расчетная численность составляет 2 – 2,5 тыс. случаев в год. Медиана возраста – 55–65 лет.

Еще 30 лет назад ГИСО квалифицировались как один из многочисленных типов сарком мягких тканей. Но благодаря M. Mazur и H. Clark, описавшим в 1983 г. ультраструктурные отличия ГИСО от опухолей с истинной нейрогенной (шванномы) и гладкомышечной (лейомиомы и лейомиосаркомы) дифференцировкой, ГИСО были выделены в отдельную клиническую и гистопатологическую нозологическую единицу [31]. Существенный вклад в понимание патогенеза и конкретизацию классификации был внесен в 1998 г. исследованиями, выявившими гиперэкспрессию клетками ГИСО тирозинкиназного рецептора c-KIT (CD117) и его безлигандную активацию [23]. Это явление представляет собой главный механизм неопластической трансформации, приводящей к развитию данных новообразований.

Ген *KIT* кодирует белок KIT, который выступает в качестве трансмембранного рецептора фактора роста стволовых клеток. Мутации гена KIT могут наблюдаться в экзонах 9, 11, 13 или 17, кодирующих внеклеточный или внутриклеточный домены рецептора [18, 31]. Аналогичные, но при этом взаимоисключающие, мутации были выявлены в 5 % ГИСО со стороны гена, кодирующего рецептор тромбоцитарного фактора роста (PDGFRA). Следует отметить, что в 10–15 % ГИСО отсутствуют мутации генов *KIT* и *PDGFRA* – так называемый дикий тип.

К прочим маркерам относятся молекула, условно названная DOG 1 (присутствует в 87 % ГИСО), протеинкиназа тэта (80 %), CD 34 (60–70 %), а также актин гладкомышечных клеток (30–40 %). Некоторые ГИСО также дают положительные результаты иммуногистохимических анализов на белок S-100 (5 %), десмин (1–2 %) и кератин (1–2 %).

Патологоанатомический диагноз ГИСО базируется на морфологических и иммуногистохимических данных. При этом иммуногистохимическое исследование (ИГХ) должно быть выполнено без демаскировки антигенов, так как это может привести к ложноположительному результату CD 117-окрашивания. Следует обратить внимание на то, чтобы образцы опухоли были фиксированы в формалине, поскольку последствием применения Боуновской фиксации являются затруднения в выполнении молекулярного анализа.

К основным гистологическим типам ГИСО относятся: веретеноклеточный (70 %), эпителиоидный (20 %) и смешанный [17, 27]. К редко встречающимся типам ГИСО относятся плеоморфный, перстневидно-клеточный, мезотелиомоподобный и онкоцитарный. Следует отметить, что, несмотря на то, что клеточный полиморфизм в той или иной степени свойствен всем ГИСО, при эпителиоидном типе гистологического строения опухоли он наиболее выражен [27, 32].

В соответствии с Международной онкологической классификацией выделяют доброкачественные, с неуточненным прогнозом и злокачественные

Корнилова Ануш Григорьевна, doc.korniliva@mail.ru

Таблица 1

Оценка злокачественного потенциала ГИСО

Уровень риска	Величина опухоли	Митотический индекс
Высокий	Не имеет значения	≥10/50
	≥10 см	Не имеет значения
	≥5 см	≥5/50
Средний	5–10 см	≤5/50
	≤5 см	6–10/50
Низкий	2–5 см	≤5/50
Крайне низкий	≤2 см	≤5/50

ГИСО. По мнению одних авторов, все ГИСО характеризуются потенциальной злокачественностью, другие считают, что опухоли размером до 2 см и с минимальной митотической активностью доброкачественны. В то же время описаны случаи рецидивов и метастазирования ГИСО любых размеров.

Дифференцируя ГИСО по степени злокачественности, ряд авторов опирается на систему критериев, предложенную Федерацией французских национальных онкологических центров, разработанную для гистологической градации сарком, в совокупности с оценкой выраженности клеточного полиморфизма, показателями клеточности опухоли, наличием инвазии в слизистую оболочку и очагов некроза. В то же время Объединенная рабочая группа национальных институтов здоровья, созданная для изучения ГИСО, рекомендует использовать систему определения «риска агрессивности», учитывающую только размеры опухоли и число митозов в 50 репрезентативных полях зрения при увеличении 400 (табл. 1) [11].

Вместе с тем в руководствах ESMO и NCCN (табл. 2) отмечено, что еще большей прогностической значимостью обладает локализация первичного опухолевого очага [11, 15, 31]. В частности, об этом свидетельствует то, что ГИСО с локализацией в желудке имеют лучший прогноз, чем ГИСО тонкой или прямой кишки. Кроме того, руководством ESMO признается важность разрыва капсулы опухоли (как спонтанного, так и при выполнении хирургической резекции) в качестве неблагоприятного прогностического фактора, учитывая сопровождающую его контаминацию брюшины [16, 28]. Объективными признаками неблагоприятного прогноза также являются повышение индекса пролиферации по экспрессии Ki-67 (более 10 % ядер, экспрессирующих Ki-67) и утрата опухолевыми клетками экспрессии маркеров нейрогенной и гладкомышечной дифференцировок.

Клиническая картина ГИСО зависит от локализации и размеров опухоли. На ранних этапах для ГИСО характерно бессимптомное течение. На основе данных аутопсий и плановых гистологических исследований можно сделать вывод, что многие ГИСО остаются нераспознанными: на каждые 1 000 аутопсий выявляется 1–10 нераспознанных ГИСО; на 100 оперированных больных по поводу рака желудка приходится 35 выявленных микроскопических ГИСО; 20 % опухолей являются эндоскопическими находками или выявляются при лучевой диагностике органов брюшной полости [31].

В 20 % случаев отмечается бессимптомное течение ГИСО. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся боль в животе без четкой локализации (20–50 %), острые кровотечения из различных отделов ЖКТ (50 %) и кишечная непроходимость (10–30 %) [32]. В спектре симптомов также увеличение в объеме живота, слабость, анемия, чувство быстрого насыщения, потеря массы тела, тошнота, рвота, пальпируемые опухолевые массы. Все перечисленные симптомы не являются

Таблица 2

Риск прогрессирования ГИСО в зависимости от митотического индекса, размера и локализации опухоли

Митотический индекс	Размер, см	Риск рецидива заболевания			
		Желудок	ДПК	Тонкая/тощая кишка	Прямая кишка
≤5 митозов в 50 полях зрения	≤2	0	0	0	0
	>2–≤5	1,9 %	8,3 %	4,3 %	8,5 %
	>5–≤10	3,6 %	н/д	24 %	н/д
	>10	10 %	34 %	52 %	57 %
>5 митозов в 50 полях зрения	≤2	н/д	н/д	н/д	54 %
	>2–≤5	16 %	50 %	73 %	52 %
	>5–≤10	55 %	н/д	85 %	н/д
	>10	86 %	86 %	90 %	71 %

Примечание: н/д – нет точных данных.

патогномоничными и присущи опухолям ЖКТ любого гистогенеза.

Преимущественный тип метастазирования ГИСО – гематогенный [6, 21]. В большинстве случаев метастазы локализуются в печени. У трети больных выявляются метастазы по брюшине, кости поражаются в 6 % случаев, легкие – в 2 % [9, 17]. Описаны единичные наблюдения возникновения метастазов в головном мозге. Значительно реже выявляются поражения региональных лимфатических узлов, что обусловливает возможность выполнения радикальных оперативных вмешательств даже при опухолях больших размеров.

Лечение ГИСО является мультидисциплинарной задачей и включает в себя хирургическое вмешательство и лекарственную терапию. При отсутствии признаков диссеминации процесса основным является хирургический подход [21]. К сожалению, эффективность хирургического подхода ограничена и зависит от степени локальной распространенности болезни и радикальности оперативного вмешательства. Так, частота рецидивов при локальном поражении составляет 35 %, тогда как при местнораспространенном процессе она приближается к 90 %. Для рецидивов ГИСО характерна интраабдоминальная локализация. В среднем 5-летняя выживаемость больных после хирургического лечения варьирует от 35 до 65 %. В течение двух лет рецидив возникает в 80 % наблюдений. В случае рецидива заболевания или при первичном диагностировании неоперабельного/диссеминированного процесса медиана выживаемости составляет 10–20 мес. При этом хирургическое удаление рецидивных образований в целом не приводит к улучшению прогноза [21].

Опыт применения системной химиотерапии для лечения данной группы опухолей продемонстрировал отсутствие удовлетворительных результатов. Наиболее часто применялся доксорубицин и дакарбазин. Но ни монохимиотерапия, ни наиболее часто применяющаяся комбинация MAID не были эффективны: уровень ответа, по данным разных авторов, составлял от 0 до 27 %, а медиана общей выживаемости – 14–18 мес [21, 29].

Открытие основного патогенетического механизма, ответственного за развитие ГИСО, гиперактивация c-KIT рецептора, а также результаты предклинических исследований послужили основанием для оценки эффективности препарата STI-571 (иматиниба мезилат) при данном заболевании [1, 26]. Иматиниб является низкомолекулярным ингибитором ряда рецепторных (c-KIT, PDGFRA) и нерецепторных тирозинкиназ (Abl, Bcr- Abl). Конкурируя с АТФ за АТФ-связывающий домен рецептора c-KIT, препарат предотвращает фосфорилирование тирозиновых остатков внутриклеточных белков, тем самым блокируя передачу сигнала к ядру клетки [7]. Последние данные и кооперированные клинические исследования свидетельствуют о том, что сайт мутации имеет важное клиническое значение (табл. 3) [4, 13].

Показаниями для применения иматиниба в настоящее время являются:

– предоперационное использование при первично неоперабельных опухолях;

– лечение метастатических форм болезни;

– применение после нерадикальных операций (наличие опухолевых клеток по краям резекции);

– адъювантное применение в течение 3 лет при высоком риске рецидива.

Стандартная лечебная дозировка иматиниба – 400 мг в сутки. Эта дозировка обеспечивает эффективность терапии в 84 % случаев: частота полных и частичных регрессий составляет 68 %, стабилизация болезни – 16 %, медиана времени до прогрессирования – 24 мес [1, 2, 10, 15, 24].

Задачей терапии является достижение отчетливого эффекта (полная или частичная регрессия). Но ГИСО на фоне терапии иматинибом теряют склонность к прогрессированию даже при стабилизации процесса. Таким образом, у пациентов со стабилизацией процесса применение иматиниба влечет увеличение продолжительности жизни (общая выживаемость в два раза больше, чем при прогрессировании).

Сравнительное изучение различных терапевтических доз иматиниба (400, 600, 800 мг) показало, что увеличение дозы до 800 мг в сутки отчетливо повышает эффективность в случае наличия мутации в экзоне 9 [19]. Общая эффективность этой дозировки равна 59 % по сравнению с 17 % при назначении 400 мг в сутки, т.е. обладает результативностью при наиболее неблагоприятном прогнозе [33]. Это стало основанием считать, что показанием для использования дозировки 800 мг являются следующие клинические ситуации [2, 3]:

– выявление мутации в 9 экзоне;

– недостаточная эффективность и резистентность к стандартной дозировке 400 мг в сутки;

– при повторном использовании иматиниба в случае возникновения раннего рецидива болезни.

Следует подчеркнуть, что поддерживающее лечение препаратом, даже в случае прогрессирования заболевания, эффективно вследствие замедления опухолевой прогрессии, что является альтернативой по сравнению с прекращением приема иматиниба. Как показывает клинический опыт, прекращение терапии иматинибом у большинства больных с распространенными ГИСО, даже когда образования были предварительно хирургически удалены, приводит к быстрому прогрессированию заболевания и не может быть рекомендовано в рутинной практике [7].

На данный момент остаются открытыми такие вопросы, как оптимальная продолжительность терапии пациентов с поздними стадиями ГИСО, подходы к адъювантной терапии при промежу-

точном риске прогрессирования ГИСО. Исследования в этом направлении продолжаются. Также в настоящее время не решен вопрос резистентности к иматинибу. Несмотря на то, что первичная резистентность к иматинибу или его непереносимость имеются лишь у 15 % больных ГИСО [20], у большинства пациентов, отвечавших вначале на иматиниб, заболевание прогрессирует в результате приобретенной резистентности. Медиана времени до прогрессирования у лиц, получавших иматиниб в качестве терапии первой линии, составляет 20–24 мес. Молекулярные механизмы, лежащие в основе вторичной резистентности к иматинибу, обусловлены вторичными мутациями в киназах-мишенях, сохраняющейся активностью c-KIT рецептора вследствие мутации его АТФ-связывающего (экзон 13) и тирозинкиназного (экзон 17) доменов.

В ряде случаев прогрессирование ГИСО обусловлено вовсе не приобретенной резистентностью: результативность терапии снижается за счет факторов, мешающих длительному непрерывному приему иматиниба, таких как несоблюдение режима лечения, псевдопрогрессирование или другие причины (например, гастрэктомия) [29].

Исследование III фазы BFR14 продемонстрировало, что пациентам с непрогрессирующими неоперабельными или метастатическими ГИСО иматиниб следует принимать постоянно, вплоть до наступления прогрессирования или констатации непереносимости данного препарата, поскольку перерыв в лечении влечет быстрое прогрессирование заболевания [24, 30]. Согласно результатам этого исследования, 2-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов (n=26), принимавших иматиниб только в течение первого года, составила 13 %, а у лиц (n=32), продолжавших лечение иматинибом, – 62 % [30]. Кроме того, при непрерывной длительной терапии иматинибом вторичная резистентность к этому препарату развивалась значительно реже. У пациентов, рандомизированных в группу продолжавших лечение, 2-летняя ВБП увеличилась с 62 % после 1 года приема иматиниба до 80 % после 3 лет и до 100 % после 5 лет терапии [25].

В большинстве случаев отсутствие ответа и прогрессирование заболевания связаны с пониженным уровнем терапевтической концентрации иматиниба в плазме крови, что может быть обусловлено как нарушением пациентами режима приема препарата [8, 13, 14], так и индивидуальными особенностями метаболизма иматиниба, а также приемом сопутствующих лекарственных средств, изменяющих его метаболизм [3, 5, 11].

Из вышеизложенного следует, что мониторинг концентрации иматиниба в плазме крови позволяет врачу своевременно заподозрить снижение комплаентности, а также выявить потенциальные причины недостаточного ответа, непереносимости иматиниба. Таким образом, постоянное длительное лечение иматинибом необходимо всем пациентам, включая тех, у кого получена полная рецессия опухоли [24].

В связи с этим до перехода на терапию второй линии целесообразно обратить особое внимание на факторы прогрессирования ГИСО и исключить другие причины резистентности к иматинибу. В качестве терапии второй линии в настоящее время рекомендовано лечение сунитинибом. Данный препарат ингибирует около 80 тирозинкиназных рецепторов, в том числе c-KIT и PDGFRA [19, 22]. Проведенные исследования показали, что применение сунитиниба после иматиниба при ГИСО существенно увеличивало время до прогрессирования процесса (27 нед против 6 нед), объективная регрессия отмечена у 7–9 % больных [12, 14]. В настоящее время изучается и ряд новых таргетных препаратов, используемых в лечении ГИСО, включая нилотиниб, сорафениб, маситиниб, дазатиниб, витоксин, AMG 706, IPI 504, AZD 2171, XL 820, эффективных при повторных мутациях генов у пациентов с ГИСО.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Benjamin R.S., Rankin C., Fletcher C.* Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3271.

2. *Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 620–625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.

3. *Blanke C.D., Rankin C., Demetri G.D., Ryan C.W., von Mehren M., Benjamin R.S., Raymond A.K., Bramwell V.H., Baker L.H., Maki R.G., Tanaka M., Hecht J.R., Heinrich M.C., Fletcher C.D., Crowley J.J., Borden E.C.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 626–632. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4452.

4. *Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., Fuller G.N., Ramdas L., Zhang W., Raymond A.K., Prieto V.G., Oyedeji C.O., Hunt K.K., Pollock R.E., Feig B.W., Hayes K.J., Choi H., Macapinlac H.A., Hittelman W., Velasco M.A., Patel S., Burgess M.A., Benjamin R.S., Frazier M.L.* A Missence in Kit Kinase Domain 1 correlates with Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors // Cancer Research. 2004. Vol. 64 (17). P. 913–919.

5. *Corless C.* Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 // J. Clin. Oncol. 2010. № 28. P. 15.

6. *D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C.* Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors // Cancer Control. 2005. Vol. 12 (1). P. 44–56.

7. *Dematteo R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., Maki R.G., Pisters P.W., Demetri G.D., Blackstein M.E., Blanke C.D., von Mehren M., Brennan M.F., Patel S., McCarter M.D., Polikoff J.A., Tan B.R., Owzar K.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373 (9669). P. 1097–1104. doi: 10.1016/S0140-6736-(09)60500-6.

8. *De Matteo R.P., Gold J.S., Saran L., Gönen M., Liau K.H., Maki R.G., Singer S., Besmer P., Brennan M.F., Antonescu C.R.* Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Cancer. 2008. Vol. 112 (3). P. 608–615.

9. *DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival // Ann. Surg. 2000. Vol. 231 (1). P. 51–58.

10. *Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., Hohenberger P., van Oosterom A.T., Blay J.Y., Leyvraz S., Stul M., Casali P.G., Zalcberg J., Verweij J., Van Glabbeke M., Hagemeijer A., Judson I.* KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours // Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42 (8). P. 1093–1103.

11. *Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J., McArthur G., Judson I.R., Heinrich M.C., Morgan J.A., Desai J., Fletcher C.D., George S., Bello C.L., Huang X., Baum C.M., Casali P.G.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 368 (9544). P. 1329–1338.

12. *Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B., Peng B., Dimitrijevic S., Druker B.J., Corless C., Fletcher C.D., Joensuu H.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347 (7). P. 472–480.

13. *ESMO* Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 147–153.

14. *Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W.* Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach // Human Pathol. 2002. Vol. 33 (5). P. 459–465.

15. *Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S.* Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3275.

16. *Hasegawa J., Kanda T., Hirota S., Fukuda M., Nishitani A., Takahashi T., Kurosaki I., Tsutsui S., Hatakeyama K., Nishida T.* Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumor during imatinib therapy // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12 (3). P. 212–217.

17. *Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., Antonescu C.R., Harlow A., Griffith D., Town A., McKinley A., Ou W.B., Fletcher J.A., Fletcher C.D., Huang X., Cohen D.P., Baum C.M., Demetri G.D.* Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (33). P. 5352–5359. doi: 10.1200/JCO.2007.15.7461.

18. *Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y.* Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // Science. 1998. Vol. 279 (5350). P. 577–580.

19. *Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B., Kijewski M.F., Israel D.A., Demetri G.D., Van den Abbeele A.D.* CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189 (6). P. 324–330.

20. *Joensuu H.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Ann. Oncol. 2006. Suppl. 10. P. 280–286.

21. *Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., Hosoya Y., Nakajima T., Funata N.* High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // Human Pathology. 2006. Vol. 37 (12). P. 1527–1535.

22. *Kubota T.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib // Int. J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 11 (3). P. 184–189.

23. *Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N., Adenis A., Rios M., Bertucci F., Duffaud F., Chevreau C., Cupissol D., Cioffi A., Emile J.F., Chabaud S., Pérol D., Blay J.Y.* Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (10). P. 942–949. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70222-9.

24. *Le Cesne A., Ray-Coquard I.L., Bui Nguyen B.* Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib (IM) in advanced GIST: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. P. 10015.

25. *Mazur M.T., Clark H.B.* Gastric stromal tumors: Rreappraisal of histogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1983. Vol. 7 (6). P. 507–519.

26. *Miettinen M., Lasota J.* Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. Vol. 130 (10). P. 1466–1478.

27. *National* Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. 2007. Version 3.

28. *Patel S.* Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38 (5). P. 467–472. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.10.001.

29. *Ray-Coquard I.L., Bin Bui N., Adenis A.* Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2010. Vol. 28. P. 10032.

30. *Rubin B.P., Blanke C.D., Demetri G.D., Dematteo R.P., Fletcher C.D., Goldblum J.R., Lasota J., Lazar A., Maki R.G., Miettinen M., Noffsinger A., Washington M.K., Krausz T.* Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor // Arch. Pathol. Lab. Med. 2010. Vol. 134 (2). P. 165–170. doi: 10.1043/1543-2165-134.2.165.

31. *Singer S., Rubin B., Lux M.L., Chen C.J., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A.* Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (18). P. 3898–3905.

32. *Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., LeCesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Issels R., van Oosterom A., Hogendoorn P.C., Van Glabbeke M., Bertulli R., Judson I.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial // Lancet. 2004. Vol. 364 (9440). P. 1127–1134.

33. *Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G., Le Cesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Schlemmer M., Van Glabbeke M., Brown M., Judson I.R.* Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41 (12). P. 1751–1757.

Поступила 14.01.12

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Корнилова Ануш Григорьевна, врач-онколог, 1-е онкологическое отделение, Московская городская онкологическая больница № 62. E-mail: doc.korniliva@mail.ru

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф. Владимирского». E-mail: lali51@yandex.ru

Мазурин Валентин Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, руководитель кафедры онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.М.Ф. Владимирского

Морданов Сергей Викторович, кандидат медицинских наук; заведующий лабораторией медицинской генетики государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО «РостГМУ Минздрава России»). Тел.: +7 863 201 4419; +7 928 573 4237; E-mail: Labmed@mail.ru

Оксенюк Оксана Станиславовна, кандидат медицинских наук, начальник отдела биохимических, физико-химических и микробиологических исследований центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования«Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ГБОУ ВПО «РостГМУ Минздрава России»). Тел.: +7 (928)-100-94-34. E-mail: oksenuk_o@bk.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

GASTROINTESTINAL STROMAL TUMORS: WHAT'S NEW IN THERAPY?

A.G. Kornilova[1], L.M. Kogoniya[1], V.S. Mazurin[1], S.V. Mordanov[2], O.S. Oksenyuk[2]

M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow[1]
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don[2]
61/2, Schepkina Street, 129110-Moscow, Russia, e-mail: doc.kornilova@mail.ru[1]

Abstract

The literature review is devoted to the analysis of different approaches in the treatment of gastrointestinal stromal tumors since they have been classified as a separate nasological group. The current trends of targeted therapies for gastrointestinal stromal tumors have been presented.

Key words: gastrointestinal stromal tumors, targeted therapy.

REFERENCES

1. *Benjamin R.S., Rankin C., Fletcher C.* Phase III dose-randomized study of imatinib mesylate (STI571) for GIST: intergroup S0033 early results // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3271.

2. *Blanke C.D., Demetri G.D., von Mehren M., Heinrich M.C., Eisenberg B., Fletcher J.A., Corless C.L., Fletcher C.D., Roberts P.J., Heinz D., Wehre E., Nikolova Z., Joensuu H.* Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing KIT // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 620–625. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4403.

3. *Blanke CD., Rankin C., Demetri G.D., Ryan C.W., von Mehren M., Benjamin R.S., Raymond A.K., Bramwell V.H., Baker L.H., Maki R.G., Tanaka M., Hecht J.R., Heinrich M.C., Fletcher C.D., Crowley J.J., Borden E.C.* Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (4). P. 626–632. doi: 10.1200/JCO.2007.13.4452.

4. *Chen L.L., Trent J.C., Wu E.F., Fuller G.N., Ramdas L., Zhang W., Raymond A.K., Prieto V.G., Oyedeji C.O., Hunt K.K., Pollock R.E., Feig B.W., Hayes K.J., Choi H., Macapinlac H.A., Hittelman W., Velasco M.A., Patel S., Burgess M.A., Benjamin R.S., Frazier M.L.* A Missence in Kit Kinase Domain 1 correlates with Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors // Cancer Research. 2004. Vol. 64 (17). P. 913–919.

5. *Corless C.* Relation for tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001 // J. Clin. Oncol. 2010. № 28. P. 15.

6. *D'Amato G., Steinert D.M., McAuliffe J.C., Trent J.C.* Update on the biology and therapy of gastrointestinal stromal tumors // Cancer Control. 2005. Vol. 12 (1). P. 44–56.

7. *Demattео R.P., Ballman K.V., Antonescu C.R., Maki R.G., Pisters P.W., Demetri G.D., Blackstein M.E., Blanke C.D., von Mehren M., Brennan M.F., Patel S., McCarter M.D., Polikoff J.A., Tan B.R., Owzar K.* Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373 (9669). P. 1097–1104. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60500-6.

8. *De Matteo R.P., Gold J.S., Saran L., Gönen M., Liau K.H., Maki R.G., Singer S., Besmer P., Brennan M.F., Antonescu C.R.* Tumor mitotic rate, size, and location independently predict recurrence after resection of primary gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Cancer. 2008. Vol. 112 (3). P. 608–615.

9. *DeMatteo R.P., Lewis J.J., Leung D., Mudan S.S., Woodruff J.M., Brennan M.F.* Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival // Ann. Surg. 2000. Vol. 231 (1). P. 51–58.

10. *Debiec-Rychter M., Sciot R., Le Cesne A., Schlemmer M., Hohenberger P., van Oosterom A.T., Blay J.Y., Leyvraz S., Stul M., Casali P.G., Zalcberg J., Verweij J., Van Glabbeke M., Hagemeijer A., Judson I.* KIT mutations and dose selection for imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours // Eur. J. Cancer. 2006. Vol. 42 (8). P. 1093–1103.

11. *Demetri G.D., van Oosterom A.T., Garrett C.R., Blackstein M.E., Shah M.H., Verweij J., McArthur G., Judson I.R., Heinrich M.C., Morgan J.A., Desai J., Fletcher C.D., George S., Bello C.L., Huang X., Baum C.M., Casali P.G.* Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized controlled trial // Lancet. 2006. Vol. 368 (9544). P. 1329–1338.

12. *Demetri G.D., von Mehren M., Blanke C.D., Van den Abbeele A.D., Eisenberg B., Roberts P.J., Heinrich M.C., Tuveson D.A., Singer S., Janicek M., Fletcher J.A., Silverman S.G., Silberman S.L., Capdeville R., Kiese B., Peng B., Dimitrijevic S., Druker B.J., Corless C., Fletcher C.D., Joensuu H.* Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumours // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 347 (7). P. 472–480.

13. *ESMO* Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2010. P. 147–153.

14. Fletcher C.D., Berman J.J., Corless C., Gorstein F., Lasota J., Longley B.J., Miettinen M., O'Leary T.J., Remotti H., Rubin B.P., Shmookler B., Sobin L.H., Weiss S.W. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumours: a consensus approach // Human Pathol. 2002. Vol. 33 (5). P. 459–465.

15. *Fletcher J., Corless C., Dimitrijevic S.* Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors // Proc. ASCO. 2003. № 22. P. 3275.

16. *Hasegawa J., Kanda T., Hirota S., Fukuda M., Nishitani A., Takahashi T., Kurosaki I., Tsutsui S., Hatakeyama K., Nishida T.* Surgical interventions for focal progression of advanced gastrointestinal stromal tumor during imatinib therapy // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12 (3). P. 212–217.

17. *Heinrich M.C., Maki R.G., Corless C.L., Antonescu C.R., Harlow A., Griffith D., Town A., McKinley A., Ou W.B., Fletcher J.A., Fletcher C.D., Huang X., Cohen D.P., Baum C.M., Demetri G.D.* Primary and Secondary Kinase Genotypes Correlate With the Biological and Clinical Activity of Sunitinib in Imatinib-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (33). P. 5352–5359. doi: 10.1200/JCO.2007.15.7461.

18. *Hirota S., Isozaki K., Moriyama Y., Hashimoto K., Nishida T., Ishiguro S., Kawano K., Hanada M., Kurata A., Takeda M., Muhammad Tunio G., Matsuzawa Y., Kanakura Y., Shinomura Y., Kitamura Y.* Gain-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors // Science. 1998. Vol. 279 (5350). P. 577–580.

19. *Holdsworth C.H., Badawi R.D., Manola J.B., Kijewski M.F., Israel D.A., Demetri G.D., Van den Abbeele A.D.* CT and PET: early prognostic indicators of response to imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor // Am. J. Roentgenol. 2007. Vol. 189 (6). P. 324–330.

20. *Joensuu H.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) // Ann. Oncol. 2006. Suppl. 10. P. 280–286.

21. Kawanowa K., Sakuma Y., Sakurai S., Hishima T., Iwasaki Y., Saito K., Hosoya Y., Nakajima T., Funata N. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach // Human Pathology. 2006. Vol. 37 (12). P. 1527–1535.

22. *Kubota T.* Gastrointestinal stromal tumor (GIST) and imatinib // Int. J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 11 (3). P. 184–189.

23. *Le Cesne A., Ray-Coquard I., Bui B.N., Adenis A., Rios M., Bertucci F., Duffaud F., Chevreau C., Cupissol D., Cioffi A., Emile J.F., Chabaud S., Pérol D., Blay J.Y.* Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours after 3 years of treatment: an openlabel multicentre randomised phase 3 trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (10). P. 942–949. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70222-9

24. *Le Cesne A., Ray-Coquard I.L., Bui Nguyen B.* Time to secondary resistance (TSR) after interruption of imatinib (IM) in advanced GIST: updated results of the prospective French Sarcoma Group randomized phase III trial on long-term survival // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29. P. 10015.

25. *Mazur M.T., Clark H.B.* Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis // Am. J. Surg. Pathol. 1983. Vol. 7 (6). P. 507–519.

26. *Miettinen M., Lasota J.* Gastrointestinal stromal tumours: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis // Arch. Pathol. Lab. Med. 2006. Vol. 130 (10). P. 1466–1478.

27. *National* Comprehensive Cancer Network (NCCN). Practice Guidelines in Oncology. 2007. Version 3.

28. *Patel S.* Managing progressive disease in patients with GIST: factors to consider besides acquired secondary tyrosine kinase inhibitor resistance // Cancer Treat. Rev. 2012. Vol. 38 (5). P. 467–472. doi: 10.1016/j.ctrv.2011.10.001.

29. *Ray-Coquard I.L., Bin Bui N., Adenis A.* Risk of relapse with imatinib (IM) discontinuation at 5 years in advanced GIST patients: results of the prospective BFR14 randomized phase III study comparing interruption versus continuation of IM at 5 years of treatment: a French Sarcoma Group Study // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2010. Vol. 28. P. 10032.

30. *Rubin B.P., Blanke C.D., Demetri G.D., Dematteo R.P., Fletcher C.D., Goldblum J.R., Lasota J., Lazar A., Maki R.G., Miettinen M., Noffsinger A., Washington M.K., Krausz T.* Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor // Arch. Pathol. Lab. Med. 2010. Vol. 134 (2). P. 165–170. doi: 10.1043/1543-2165-134.2.165.

31. *Singer S., Rubin B., Lux M.L., Chen C.J., Demetri G.D., Fletcher C.D., Fletcher J.A.* Prognostic value of kit mutation type, mitotic activity, and histological subtype in gastrointestinal stromal tumors // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (18). P. 3898–3905.

32. *Verweij J., Casali P.G., Zalcberg J., LeCesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Issels R., van Oosterom A., Hogendoorn P.C., Van Glabbeke M., Bertulli R., Judson I.* Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial // Lancet. 2004. Vol. 364 (9440). P. 1127–1134.

33. *Zalcberg J.R., Verweij J., Casali P.G., Le Cesne A., Reichardt P., Blay J.Y., Schlemmer M., Van Glabbeke M., Brown M., Judson I.R.* Outcome of patients with advanced gastro-intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg // Eur. J. Cancer. 2005. Vol. 41 (12). P. 1751–1757.

ABOUT THE AUTHORS

Kornilova Anush Grigoryevna, MD, Moscow City Oncology Hospital. E-mail: doc.kornilova@mail.ru

Kogoniya Lali Mikhailovna, MD., DSc., Professor, Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute. E-mail: lali51@yandex.ru

Mazurin Valentin Sergeevich, MD., DSc., Professor, Head of Department of Oncology and Thoracic Surgery, M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Mordanov Sergey Victorovich, MD., PhD., Head of the Laboratory of Medical Genetics, Rostov State Medical University Phone: +7 863 201 4419; +7 928 573 4237. E-mail: Labmed@mail.ru

Oksenyuk Oksana Stanislavna, MD., PhD., Head of Department of Biochemical, Physico-chemical and Microbiological research Central Research Laboratory, Rostov State Medical University, Phone: +7 (928)-100-94-34. Email: oksenuk_o@bk.ru

УДК: 616-006-08:615.849.12

ТЕРАПИЯ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ В ОНКОЛОГИИ

Л.И. Мусабаева[1], В.М. Головков[2]

Томский НИИ онкологии[1]
Национальный исследовательский Томский политехнический университет[2]
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru[1]

Аннотация

В обзоре представлен исторический очерк применения лучевой терапии быстрыми нейтронами у больных различными локализациями злокачественных новообразований. Представлен опыт применения нейтронной терапии в Томском НИИ онкологии, рассматриваются радиобиологические аспекты данного высокотехнологичного метода лечения злокачественных опухолей.

Ключевые слова: лучевая терапия, быстрые нейтроны, радиобиология, злокачественные опухоли.

1. История нейтронной терапии

Впервые в мире нейтронную терапию в онкологической практике в 1938 г. применили американские ученые во главе с R.S. Stone [33]. Источником быстрых нейтронов являлся 37-дюймовый циклотрон с энергией нейтронов 8 МэВ, а затем 60-дюймовый циклотрон с энергией нейтронов 16 МэВ. Значения относительной биологической эффективности (ОБЭ) быстрых нейтронов равнялись 4,2 и 3,6. Более 5 лет прожили 18 из 249 пролеченных больных с распространенным опухолевым процессом. Мнение пионеров метода было негативным: «…использованная нейтронная терапия вызывает такие тяжелые поздние последствия по сравнению с хорошими результатами, что её не следует применять. Поздние эффекты от нейтронов должны служить предостережением для лечения рака». Однако при ретроспективном анализе и интерпретации этих данных на основе современных радиобиологических знаний было обнаружено, что 4 больных прожили необычно длительные сроки после облучения быстрыми нейтронами [21].

В 1948 г. английские исследователи под руководством M. Catterall [23] приступили к изучению эффективности быстрых нейтронов. В 1960 г. в Хаммерсмитской больнице (Лондон) был установлен циклотрон с максимальной энергией нейтронов 14 МэВ (средняя энергия – 7 МэВ). Аппарат работал в статическом режиме с горизонтальным направлением пучка излучения. Исследователи поставили перед собой следующие задачи:

– разработать точные методы оценки лучевых реакций нормальных и злокачественных тканей;

– изучить ОБЭ быстрых нейтронов для этих тканей;

– обосновать практически необходимый терапевтический режим облучения;

– изучить эффекты лучевых реакций кожи в условиях использования болюсов и полей облучения различных размеров.

В клинических испытаниях для расчета толерантных доз нейтронов использовали модифицированную Field (1972) формулу Ellis (1969) [25]. Применялась ежедневная очаговая доза 1,3 Гр (130 рад), суммарная – 15 Гр (1500 рад). С 1970 г. проведено лечение 800 больных, в основном с опухолями головы и шеи (рандомизированные исследования). При выборе значений разовых и суммарных очаговых доз излучения исходили из значения ОБЭ, равного 3. Авторам удалось получить хороший терапевтический эффект с достижением полной регрессии опухоли в 66–82 % случаев в зависимости от локализации основного очага. В 1979 г. M. Catterall и D. Bewley обобщили свой опыт в книге «Быстрые нейтроны в лечении рака» [24].

Второй циклотрон работал в Западной королевской больнице (Эдинбург), средняя энергия нейтронов – 7 МэВ. За 3 года пролечили 271 больного со следующими локализациями: опухоли головы и шеи, головного мозга, прямой кишки, рака мочевого пузыря, предстательной железы, слюнных желез, верхней челюсти и прочих новообразований. Нейтронную терапию проводили разовой очаговой дозой 0,6–0,7 Гр, суммарная очаговая доза в течение 4–5 нед составляла 15 Гр [1].

С мая 1967 г. в Японии проводятся радиобиологические и клинические исследования возможности использования быстрых нейтронов от генератора Ван дер-Граафа со средней энергией 2 МэВ по реакции D (d, n)^3 He. Проникающая способность быстрых нейтронов с такой энергией была эквивалентна рентгеновскому излучению 150 кв. На этом аппарате исследователи завершили предварительную фазу клинических испытаний и продолжили работу на специальном медицинском циклотроне. В Японии наибольшим клиническим материалом по нейтронной терапии располагал S. Tatezaku [34], который наблюдал 61 больного остеогенной саркомой. Быстрые нейтроны 30 МэВ

Мусабаева Людмила Ивановна, MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru

применялись в разовом режиме фракционирования по 3,9–4,5 Гр, или 1,3–1,5 Гр ежедневно. При необходимости нейтронная терапия дополнялась фотонным излучением, затем назначалась химиотерапия в течение 4–6 мес. В последующем, в сроки от 16 до 18 мес, выполняли ампутацию или органосохраняющую операцию. Курс лечения при отсутствии метастазов составлял примерно 2 года. По мнению автора, для эффективного лечения остеосаркомы необходима доза быстрых нейтронов не более 18 Гр.

С 70-х гг. прошлого века число клиник, которые использовали быстрые нейтроны, прогрессивно увеличивается. В США следует отметить группу техасских учреждений, где источником терапевтического пучка служил 88-дюймовый изохронный циклотрон [27]. В 1980 г. вышла в свет книга американского учёного M. Raju, в которой был обобщен мировой опыт применения тяжелых частиц в клинической онкологии, в том числе быстрых нейтронов [32]. К концу 1983 г. в мире лечение быстрыми нейтронами было проведено более 9000 больных, наибольший клинический опыт (около 1300 больных) был накоплен в лаборатории Ферми [31].

Одновременно активно изучались радиобиологические аспекты применения быстрых нейтронов в клинической практике. В частности, в статье E. Magdon [28] рассматривался основополагающий феномен радиобиологии – кислородный эффект. Представленные данные изучения 10 бронхиальных раков человека показали, что содержание гипоксических (от 2,3 до 10,4 %) и непролиферирующих (по числу митозов 0,14–0,92) клеток колеблется независимо от гистологической структуры. Предполагалось, что именно эти клеточные структуры являются ответственными за эффективность лучевой терапии. При морфологическом исследовании дозовой зависимости при однократном облучении нейтронами в интервале 100–500 рад на эмбриональных тканях с использованием таких критериев оценки, как изменение размеров ядер, вакуолизация, грануляция, лизис ядер и других клеточных компонентов, установлена большая повреждающая способность быстрых нейтронов по сравнению с гамма-излучением [28]. Одним из важнейших радиобиологических эффектов быстрых нейтронов считается низкий фактор «кислородного усиления», т.е. кислородный эффект. Для быстрых нейтронов с энергией 6,2 МэВ значение кислородного эффекта оказалось равным 1,5 против 2,5 для гамма-лучей ^{60}Co, что обусловливает высокий фактор выигрыша – 1,6 (соотношение величин кислородного эффекта стандартного и нейтронного излучения) [16].

2. Радиобиологические основы использования нейтронов для лучевой терапии злокачественных новообразований

Отличительной чертой злокачественных опухолей является наличие большого числа аноксических и глубоко гипоксических клеток, которые резистентны к действию редкоионизирующего излучения [10]. Напротив, при плотноионизирующем излучении, например, быстрыми нейтронами удается частично преодолеть гипоксическую радиорезистентность клеток опухоли. Для количественного описания преимущества плотноионизирующего излучения введено понятие «фактор терапевтического выигрыша» (ФТВ). Его величина оценивается по формуле ФТВ=ОБЭ опухоли / ОБЭ нормальной ткани. Если значения ФТВ значительно больше единицы, то можно говорить о преимуществах, достигаемых за счет замены редкоионизирующего излучения плотноионизирующим. На различных перевиваемых экспериментальных опухолях показано, что быстрые нейтроны позволяют добиться ФТВ от 1,3 до 1,5 [9].

Е.А. Жербин и др. [4] считают, что, кроме преодоления гипоксической резистентности опухолевых клеток, некоторый вклад в уровень ФТВ вносят и другие факторы. Среди них следует указать на подавление репарации сублетальных повреждений в покоящихся клоногенных клетках опухоли, сглаживание различий в радиочувствительности отдельных стадий клеточного цикла и т.д. Это означает, что при малых дозах процессы репарации нарушаются сильнее после облучения быстрыми нейтронами и, соответственно, повреждения ДНК, вызванные быстрыми нейтронами, восстанавливаются хуже. Радиочувствительность популяции клеток является функцией вида излучения и зависит от способности к репарации.

Вместе с тем изучение ряда радиобиологических феноменов указывает на опасности и трудности использования нейтронов в лучевой терапии [4]:

1) значение ОБЭ нейтронов сильно варьирует в зависимости от величины фракции облучения, типа клеток, применённого критерия реакции, энергии излучения и т.д. При первом применении нейтронов этот фактор был не известен, и при проведении лечения R.S. Stone опирался на значительно заниженные значения ОБЭ, оцененные при однократном облучении кожи пациентов в большой дозе. Поэтому в большинстве случаев на опухоль и окружающие ткани приходились дозы, превышающие толерантный уровень. Общий характер изменения ОБЭ нейтронов в Хаммерсмите показал, что с уменьшением дозы нейтронов на фракцию ОБЭ растет. Наибольшие значения ОБЭ характерны для кишечника, наименьшие значения ОБЭ – для гемопоэтических тканей; кожа, лёгкие и спинной мозг занимают промежуточное положение.

2) для создания разных полей, сопоставимых с гамма-тормозным излучением, необходимо применять нейтроны с энергией выше 7–8 МэВ.

3) до конца неясно, какие схемы облучения нейтронов являются оптимальными. В основном используются схемы дробления дозы по 2 или 3 фракции в неделю, весь курс облучения занимает несколько недель. Вместе с тем нет достаточных экспериментальных или клинических данных, свидетельствующих об оптимальности данных схем фракционирования.

4) при лучевой терапии нейтронами в отдаленном периоде значительно возрастает риск тяжелых постлучевых повреждений нормальных тканей.

Вместе с тем применение нейтронов в лучевой терапии дает больше шансов преодолеть радиорезистентность опухоли и достичь её локального излечения. Кроме того, схемы лучевой терапии, основанные на применении смешанного гамма- и нейтронного облучения, позволяют, при сохранении преимуществ нейтронного облучения, существенно ослабить его недостатки и расширить контингент больных, получающих лучевое лечение с использованием нейтронов [11].

3. Нейтронная терапия онкологических больных на циклотроне Национального исследовательского Томского политехнического университета

В Томске исследования по нейтронной тематике по заданию Государственного комитета по науке и технике СССР были начаты с 1980 г., а терапия быстрыми нейтронами больным проводится с 1983 г. [5]. Позже в Обнинске были начаты клинические испытания эффективности быстрых нейтронов на реакторе БР-10, в ходе которых были сформулированы принципы использования реакторных нейтронов в лучевой терапии: показания, методики облучения, что позволило добиться улучшения эффективности лечения опухолей различных локализаций [3, 8, 18].

В Томске медико-биологический комплекс для проведения нейтронной терапии и радиобиологических исследований расположен в помещении при Томском политехническом университете. Пучок быстрых нейтронов сформирован с помощью разработанного коллимирующего устройства. Терапевтический пучок быстрых нейтронов средней энергией ~6,0 МэВ получен в реакции ^{9}**Be (d,n)**^{10}**B**, протекающей при бомбардировке дейтронами с энергией 14 МэВ бериллиевой мишени. Условия эксплуатации циклотрона позволяют проводить нейтронную терапию дважды в неделю. Для проведения дозиметрии в смешанных гамма-нейтронных полях излучения был избран широко применяемый ионизационный метод. Дозиметрические исследования показали, что мощность поглощенной дозы на расстоянии 1 м от источника составляет 0,5 сГр (мин мкА) при 10 % вкладе в дозу гамма-компоненты. Это позволяет при токе дейтронов на мишень 30–40 мкА подвести разовую дозу на очаг 100–150 сГр за 8–10 мин.

Медицинский канал на циклотроне позволяет применять поля облучения размерами от 6×6 до 15×15 см. В связи с горизонтальным направлением хода терапевтического пучка быстрых нейтронов фиксация больного осуществляется в специально разработанном кресле, имеющем шесть степеней свободы. На первом этапе исследования осуществлялась клиническая апробация терапии быстрыми нейтронами энергией 6,3 МэВ, лечение получили 100 больных с различными локализациями злокачественных новообразований [6].

За короткий период был выполнен цикл предклинических радиобиологических исследований, в которых на различных моделях определена энергетическая зависимость ОБЭ нейтронов. Исследования были проведены для различных энергетических спектров нейтронов и на различных глубинах тканеэквивалентного фантома. В радиобиологических экспериментах были изучены закономерности торможения роста различных опухолей под воздействием нейтронного излучения. Дана теоретическая оценка эффективности фракционированного облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами [14]. Результаты позволили разработать новый метод определения радиочувствительности экспериментальных опухолей. Выполнена количественная оценка лучевых реакций опухолей с учётом их радиобиологических параметров [15]. Изучена реакция опухоли и нормальных тканей в зависимости от ряда физических и радиобиологических факторов. В частности, оценивалось изменение напряжения кислорода в опухоли в процессе нейтронной терапии у 20 больных с метастазами рака в шейные лимфатические узлы. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи скорости регрессии и реоксигенации опухоли с её первоначальным объемом [30].

На основании проведенных дозиметрических и радиобиологических исследований создана компьютерная программа для расчета распределения поглощенной дозы нейтронов в теле пациента при многопольном облучении. Программа также позволяет рассчитывать суммарное распределение поглощенной и изоэффективной дозы при сочетанной гамма-нейтронной терапии [12, 13]. Расчет курсовой дозы проводится по модели ВДФ для двух режимов нейтронной терапии: I режим – 2 фракции в нед, РОД 1,2–1,4 Гр (ОБЭ 3,2–3,1) ФЭД 5,3–4,5 Гр, СОД 40–60 Гр за курс, длительность – 4–6 нед; II режим – 3 фракции с интервалом 48–72 ч, РОД 1,8–2,4 Гр (ОБЭ 2,6–2,8), ФЭД 6,7–6,8 Гр, СОД 38–40 Гр по изоэффекту, длительность – 8–12 дней. Следует отметить, что применяемые режимы фракционирования дозы быстрых нейтронов, особенно во втором случае, представляют собой вариант укрупненных разовых доз, что соответствует дозам фотонной терапии – 6,7–6,8 изоГр.

В основу первичных клинических исследований (период с 1984 по 1998 г.) положены результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями области головы и шеи III–IV стадии. К 1998 г. лечение получили 300 пациентов, преимущественно с рецидивами опухоли или метастазами в лимфоузлы. Показанием для нейтронной терапии рецидивных и остаточных опухолей служила их резистентность к фотонному излучению и нередко исчерпанные возможности других методов лечения [6]. Комбинированное лечение проводилось больным с опухолями верхне-челюстной пазухи, полости носа, рака гортани, органов полости рта, у которых нейтронная терапия применялась в пред- или послеоперационном режимах [2]. Кроме того, были предприняты попытки применить нейтронную терапию в сочетании с гамма-терапией у больных мелкоклеточным раком легкого. При этом ОБЭ нейтронов при однократной дозе 2,4 Гр составляла 2,9. Суммарная доза нейтронов – 7,2 Гр (по изоэффекту – 38 Гр). Апробация метода показала удовлетворительную переносимость и эффективность нейтронно-фотонной терапии [2].

Одновременно проводились исследования по сравнительной морфологической оценке эффективности фотонного и нейтронного облучения. На модели плоскоклеточного рака В.П. Модяев и др. [19] изучали показатели радиационного патоморфоза. В зависимости от вида примененного лечения материал был разделен на 4 группы: 1) хирургическое лечение без облучения; 2) предоперационная фотонная терапия; 3) предоперационная фотонно-нейтронная терапия; 4) предоперационная нейтронная терапия. Нейтронное облучение проводили 2 раза в нед в дозах 1,2–1,4 Гр за сеанс до полной дозы предоперационного курса или до 50 % СОД при сочетанном облучении, фотонное облучение – по 2 Гр 5 раз в нед. Во всех случаях суммарная доза предоперационной лучевой терапии составила 35–40 Гр. Дозы нейтронного и фотонного облучения по реакциям на коже были изоэффективны.

Содержание ДНК в ядрах оценивали на микроскопе-фотометре ЛЮМАМ И-2 в проходящем свете с длиной волны 456 нм при увеличении 900 раз. При нейтронной и нейтронно-фотонной терапии падение среднего содержания ДНК в ядрах опухолевых клеток и снижение индекса накопления ДНК были более значительными, чем после фотонной терапии. После предоперационного облучения быстрыми нейтронами содержание ДНК в ядрах клеток опухоли достигало наименьшего уровня – 48 %, минимальным был и индекс накопления ДНК. При нейтронном облучении отмечалось резкое падение числа высокоплоидных клеток. При фотонно-нейтронным облучении доля клеток с плоидностью 3–4с равнялась 45 %, при облучении нейтронами – 18 %. Заметно увеличивалась анеуплоидия (55 % и 47 %), что связано с лучевым повреждением хромосом. Выявленные изменения свидетельствуют о более значительном эффекте нейтронного и нейтронно-фотонного облучения по сравнению с фотонным излучением.

Нейтронная терапия при лечении остеогенной саркомы

При лучевой терапии с использованием нейтронов при лечении больных с остеогенной саркомой применяли оптимизацию режима фракционирования дозы [20]. Принимая во внимание резистентность опухоли, использовались режимы крупного фракционирования дозы, а в связи с изменением тактики лечения ранние ампутации заменялись отсроченными. При этом использовалась методика математического моделирования [7, 14]. Оптимальный режим фракционирования дозы был рассчитан по указанным параметрам и имел следующие характеристики: длительность курса T=50 сут, число сеансов облучения N=8; разовая доза d=8 Гр; временной интервал ΔT=7 сут между фракциями. Курсы лучевой терапии с указанными характеристиками применены для больных остеогенной саркомой, которым в дальнейшем планировалась отсроченная ампутация.

Лучевой патоморфоз опухолевой ткани при воздействии быстрых нейтронов отличался большей выраженностью изменений, наблюдались массивные кровоизлияния, огрубение опухолевой и фиброзной тканей, неравномерная окрашиваемость, полная некротизация опухолевых клеток. Сохранившихся элементов опухоли не было обнаружено. В тканях, прилежащих к опухоли, отмечены снижение окрашиваемости, утолщение, гиалинизация и деструктивность сосудистых стенок.

Рак щитовидной железы

При комбинированном и лучевом лечении больных раком щитовидной железы (РЩЖ) с неблагоприятными факторами прогноза включение в курс лечения нейтронной терапии показало вполне удовлетворительные результаты. Был разработан способ лечения неоперабельных форм анапластического рака с применением нейтронно-фотонной терапии [2]. Нейтронная терапия практически у каждого больного РЩЖ дополнялась фотонной терапией, вклад быстрых нейтронов в курсовую дозу составлял 46–48 %. Средняя курсовая доза при комбинированном лечении составляла 52,5 изоГр, при радикальном курсе – 61,0 изоГр. Общая 5-летняя выживаемость больных с анапластическим и плоскоклеточным РЩЖ составила 58 ± 14,2 %, безрецидивная – 62,5 ± 19,8 %.

Злокачественные новообразования околоушной слюнной железы

В ряде исследований проводилась оценка нейтронной терапии при злокачественных новообразованиях околоушной слюнной железы. Лечение

получили 56 больных, среди гистологических вариантов опухоли преобладали аденокарциномы (41%) и мукоэпидермоидный рак (20%), стадии $T_{3–4}$ [22]. При оценке отдаленных результатов комбинированного лечения с применением послеоперационного курса нейтронной терапии показатели общей и безрецидивной 5-летней выживаемости составили 52,6 ± 12,3 % и 48 ±12 %; 10-летней – 37,5 ± 12 % и 34,3 ± 18,0 % соответственно. При смешанном нейтронно-фотонном облучении по радикальной программе у неоперабельных больных результаты были вполне удовлетворительными – общая пятилетняя выживаемость равнялась 31,4 ± 18 %.

Нейтронная терапия местнораспространенного рака молочной железы (РМЖ)

Определены показания для применения предоперационного курса нейтронной терапии у больных раком молочной железы $T_{2–4}N_{0–2}M_0$. Облучение быстрыми нейтронами на область молочной железы осуществляется в режиме: РОД 1,8–2,7 Гр (ОБЭ 2,8–2,6), суммарная доза 7,2 Гр за 3–5 сеансов в течение 8–12 дней, что составляет 38–40 Гр по изоэффекту стандартного курса фотонной терапии [2]. На зоны регионарного метастазирования в послеоперационном периоде проводили стандартную гамма-терапию, СОД 40–45 Гр. Лечение по представленной методике в сочетании с системной химиотерапией по показаниям получили более 100 больных. После терапии быстрыми нейтронами во всех случаях выполнена радикальная мастэктомия, которая в 98 % завершилась первичным заживлением послеоперационной раны. Выраженных лучевых повреждений кожи на полях облучения в отдаленный период наблюдения (5–10 лет) не отмечалось. Это свидетельствует об адекватности расчетов разовой и суммарной очаговой дозы быстрых нейтронов 6,3 МэВ [20].

Сотрудники Томского НИИ онкологии, занимающиеся проблемой нейтронной терапии, принимали активное участие в отечественных конференциях, докладывали свои результаты за рубежом. В октябре 2009 г. в Кейптауне (Южная Африка) состоялся научный форум, на котором был представлен доклад радиологов и физиков по результатам нейтронной и нейтронно-фотонной терапии [29]. В июле 2013 г., по приглашению Секретариата Международного агентства по атомной энергетике (МАГАТЭ), на конференции «IAEA Technical Meeting on Research Reactor Users» в Майнце (Германия) сотрудниками НИИ онкологии и Томского политехнического университета был представлен доклад «Neutron Therapy for Cancer Treatment Using the U-120 Cyclotron» [26]. Конференция была посвящена обсуждению проблем нейтронной и нейтроно-захватной терапии, характеристике пучков, применяемых на ускорителях и реакторах, демонстрации результатов лечения быстрыми нейтронами и другим вопросам. В ней участвовали 29 специалистов из Европы, Америки и Азии.

В Томском НИИ онкологии 3–4 октября 2013 г. прошла научно-практическая конференция с международным участием «Нейтронная терапия в онкологии. Проблемы, успехи, перспективы». Наряду с учеными из России активное участие в ее работе приняли профессор Ф.М. Вагнер, физик из Технического университета Мюнхена (Германия), и профессор Я. Слабберт, руководитель клинического отделения нейтронной терапии ITemba LABS в Стелленбоссе (Южно-Африканская Республика).

Заключение

Лучевая терапия быстрыми нейтронами, несмотря на все трудности и сложности начального периода, находит пути, чтобы занять свое место в арсенале методов лечения онкологических больных. За рубежом существует мнение, что применение быстрых нейтронов в онкологии явилось одним из выдающихся событий за последние 50 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Алиев Б.М.* Состояние лучевой терапии больных в лечебных учреждениях Великобритании (по материалам зарубежной командировки) // Медицинская радиология. 1981. Т. 26, № 2. С. 60–70.

2. *Быстрые* нейтроны в онкологии / Под ред. Л.И. Мусабаевой. Томск: Изд-во НТЛ, 2000. 188 с.

3. *Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Цыб А.Ф., Сысоев А.С.* Нейтроны ядерных реакторов в лечении злокачественных новообразований. Обнинск, 2001. 132 с.

4. *Жербин Е.А., Капчигашев С.П., Конопляников А.Г.* Биологические эффекты нейтронов разных энергий. М.: Энергоатомиздат, 1984. 184 с.

5. *Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Летов В.Н., Диденко А.Н., Комов А.И.* Опыт дистанционной нейтронной терапии злокачественных опухолей // Вопросы онкологии. 1987. Т. 33, № 6. С. 71–76.

6. *Зырянов Б.Н., Мусабаева Л.И., Летов В.Н., Лисин В.А.* Дистанционная нейтронная терапия. Томск, 1991. 300 с.

7. *Иванов В.К.* Возможности и перспективы математического моделирования при лучевой терапии // Медицинская радиология. 1985. № 3. С. 67–70.

8. *Капчигашев С.П.* Физико-дозиметрические исследования при использовании быстрых нейтронов реактора БР-10 в терапии злокачественных новообразований // Медицинская радиология. 1992. № 9–10. С. 59–61.

9. *Кёрнер И.И., Мальц В., Толькендорф Е., Ханджак В.* Повреждение клеток и репарация ДНК после облучения нейтронами // Материалы IV Всесоюзного симпозиума «Теоретические основы модификации радиочувствительности». Алма-Ата, 1981. С. 249–260.

10. *Козин С.В., Фурманчук А.В.* Значение размера опухолей при лучевой терапии с применением модификаторов. Обзор // Медицинская радиология. 1990. № 5. С. 49–55.

11. *Конопляников А.Г.* Проблемы и перспективы развития клинической радиобиологии // Медицинская радиология. 1982. Т. 27, № 9. С. 46–53.

12. *Лисин В.А.* Дозиметрическое компьютерное планирование терапии злокачественных опухолей пучком быстрых нейтронов циклотрона U-120 // Медицинская радиология. 1991. Т. 36, № 1. С. 26–28.

13. *Лисин В.А.* Дозиметрическое планирование гамма-нейтронной терапии злокачественных опухолей с использованием циклотрона U-120 // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1994. Т. 39, № 5. С. 53–57.

14. *Лисин В.А.* Теоретическая оценка эффективности фракционирования облучения злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология. 1986. Т. 30, № 10. С. 13–18.

15. *Лисин В.А., Мусабаева Л.И.* Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учётом их радиобиологических параметров // Медицинская радиология. 1983. Т. 28, № 12. С. 30–34.
16. *Магдон Е.* Относительная биологическая эффективность нейтронов с энергией 6,2 МэВ // Медицинская радиология. 1977. Т. 22, № 10. С. 40–42.
17. *Мардынский Ю.С., Андреев В.Г., Гулидов И.А.* Использование быстрых нейтронов реактора в сочетанной лучевой терапии распространенного рака гортани // Медицинская радиология. 1990. Т. 35, № 9. С. 30.
18. *Модяев В.П., Зобнина М.Н., Дикович М.Ф.* Сравнительный морфологический анализ ядер опухолевых клеток при фотонном и нейтронном облучении // Медицинская радиология. 1992. Т. 37, № 5–6. С. 21–23.
19. *Мусабаева Л.И., Ланцман Ю.В., Лисин В.А., Модяев В.П., Марицкий С.В., Вакс Л.П.* Фракционирование дозы фотонной и нейтронной терапии при комбинированном лечении остеогенной саркомы // Медицинская радиология. 1990. № 4. С. 27–32.
20. *Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Старцева Ж.А., Грибова О.В., Великая В.В., Мельников А.А.* Нейтронная терапия на циклотроне U-120 Национального исследовательского Томского политехнического университета. К 30-летию применения нейтронной терапии – обзор результатов научных исследований // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2013. № 2. С. 53–61.
21. *Рудерман А.И., Макарова Г.В. Перспективы* использования быстрых нейтронов в лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская радиология. 1977. Т. 22, № 10. С. 47–49.
22. *Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Авдеенко М.В., Грибова О.В.* Комбинированное и лучевое лечение злокачественных новообразований околоушной слюнной железы // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 25–28.
23. *Catteral M.* The result of fast neutron therapy from the MRCC at Hammersmith Hospital, London // Cancer. 1974. Vol. 34 (2). P. 90–93.
24. *Catteral M., Bewley D.* Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.
25. *Ellis F.* Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. № 1. P. 1–7.
26. *Golovkov V.M., Lisin V.A., Musabaeva L.I.* National Research Tomsk Polytechnic University. Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Neutron Therapy for Cancer Treatment Using the U-120 Cyclotron Tods-40 // IAEA Technical Meeting on Research Reactor Users. Mainz, Germany, 1–4 Juli 2013.
27. *Hussey D., Fletscher G.* Clinical features of 16 and 50 MeV d leads to Be neutrons // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 387–390.
28. *Magdon E.* Studies on cell biological experiments to the relative biological effectiveness (RBE) of fast neutrons in different phantom depths (author's transl) // Arch. Geschwulstforsch. 1975. Vol. 45 (8). P. 746–752.
29. *Musabaeva L.I., Lisin V.A., Velikaya V.V.* Results of neutron and neutron– photon therapy for malignant tumors // Sotellite Simposium to NEUDOS–11 of it Hemba LABS. Cape Town, South Afrika, 12 Ocktober 2009.
30. *Musabaeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A.* Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120 // Radiobiol.Radiothter. 1990. Bd. 31 (1). S. 61–67.
31. *Parker R.* Particle radiation therapy // Cancer. 1985. Vol. 55 (9). Suppl. P. 2240–2245.
32. *Raju M.* Heavy Particle Radiotherapy. New York, 1980. 500 p.
33. *Stone R.S.* Neutron therapy and specific ionization // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. 1948. Vol. 59 (6). P. 771–785.
34. *Tatezaku S.* Systematic multi-modal treatment of osteosarcoma with special reference of the role of fast neutron radiotherapy // Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1979. Vol. 53 (7). P. 831–846.

Поступила 6.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мусабаева Людмила Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник, Томский НИИ онкологии, отделение радиологии. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru, SPIN-код: 1991-9746

Головков Владимир Михайлович, кандидат физико-математических наук, заведующий лабораторией получения радиоактивных веществ, Национальный исследовательский Томский политехнический университет, физико-технический институт, (38-22) 41-79-53. E-mail: golovkov@tpu.ru, SPIN-код: 7874-3284

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

FAST NEUTRON THERAPY FOR CANCER PATIENTS

L.I. Musabaeva[1], V.M. Golovkov[2]

Tomsk Cancer Research Institute[1],
National Research Tomsk Polytechnic Unoversity[2]
5, Kooperativny Str., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru[1]

Abstract

The review presents the 30-year experience of using fast neutron therapy for patients with cancer of various sites. Radiobiological aspects of neutron fast therapy are analyzed.

Key words: radiation therapy, fast neutrons, radiobiology, cancer.

REFERENCES

1. *Aliev B.M.* Radiation therapy for patients in radiation oncology centers of Great Britain // Medicinskaja radiologija. 1981. Vol. 26 (2). P. 60–70. [in Russian]
2. *Fast* neutrons in cancer treatment / Ed. L.I. Musabaeva. Tomsk, 2000. 188 p. [in Russian]
3. *Gulidov I.A., Mardynskij Ju.S., Cyb A.F., Sysoev A.S.* Neutrons of nuclear reactors for cancer treatment. Obninsk, 2001. 132 p. [in Russian]
4. *Zherbin E.A., Kapchigashev S.P., Konopljanikov A.G.* Biological effects of neutrons of various energies. M.: Jenergoatomizdat, 1984. 184 p. [in Russian]
5. *Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Lisin V.A, Letov V.N., Didenko A.N., Komov A.I.* Experience in neutron therapy for cancer // Voprosy onkologii. 1987. Vol. 33 (6). P. 71–76. [in Russian]
6. *Zyrjanov B.N., Musabaeva L.I., Letov V.N., Lisin V.A.* Fast neutron therapy. Tomsk, 1991. 300 p. [in Russian]
7. *Ivanov V.K.* Prospects of mathematical models for radiation therapy // Medicinskaja radiologija. 1985. № 3. P. 67–70. [in Russian]
8. *Kapchigashev S.P.* Physical-dosimetry measurements of fast neutrons of BR-10 reactor in cancer therapy // Medicinskaja radiologija. 1992. № 9–10. P. 59–61. [in Russian]
9. *Kjorner I.I., Mal'c V., Tol'kendorf E., Handshak V.* Cell damage and DNA repair after neutron radiation // Materialy IV Vsesojuznogo simpoziuma «Teoreticheskie osnovy modifikacii radiochuvstvitel'nosti». Alma-Ata, 1981. P. 249–260. [in Russian]
10. *Kozin S.V., Furmanchuk A.V.* Significance of tumor size in radiation therapy with the use of modifiers. Review // Medicinskaja radiologija. 1990. № 5. P. 49–55. [in Russian]

11. *Konopljanikov A.G.* Problems and prospects in the development of clinical radiobiology // Medicinskaja radiologija. 1982. Vol. 27 (9). P. 46–53. [in Russian]
12. *Лисин В.А.* Dosimetry computer-based planning of cancer therapy with fast neutrons generated by U-120 cyclotron // Medicinskaja radiologija. 1991. Vol. 36 (1). P. 26–28. [in Russian]
13. *Lisin V.A.* Dosimetry planning of gamma-neutron therapy for cancer using U-120 cyclotron // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 1994. Vol. 39 (5). P. 53–57. [in Russian]
14. *Lisin V.A.* Theoretical evaluation of the effectiveness of fractionated irradiation with fast neutrons. // Medicinskaja radiologija. 1986. Vol. 30 (10). P. 13–18. [in Russian]
15. *Lisin V.A., Musabaeva L.I.* Quantitative assessment of radiation-induced reactions with regard to radiobiological parameters // Medicinskaja radiologija. 1983. Vol. 28 (12). P. 30–34. [in Russian]
16. *Magdon E.* Relative biological effectiveness of neutrons with the energy of 6.2 MeV. // Medicinskaja radiologija. 1977. Vol. 22 (10). P. 40–42. [in Russian]
17. *Mardynskij Ju.S., Andreev V.G., Gulidov I.A.* Use of reactor-based fast neutrons in combined radiation therapy for advanced laryngeal cancer // Medicinskaja radiologija. 1990. Vol. 35 (9). C. 30. [in Russian]
18. *Modjaev V.P., Zobnina M.N., Dikovich M.F.* Comparative morphological analysis of tumor cell nuclei in photon and neutron radiation therapies// Medicinskaja radiologija. 1992. Vol. 37 (5–6). P. 21–23. [in Russian]
19. *Musabaeva L.I., Lancman Ju.V., Lisin V.A., Modjaev V.P., Marickij S.V., Vaks L.P.* Dose fractionation of photon and neutron therapies for osteogenic sarcoma // Medicinskaja radiologija. 1990. № 4. P. 27–32. [in Russian]
20. *Musabaeva L.I., Lisin V.A., Starceva Zh.A., Gribova O.V., Velikaja V.V., Mel'nikov A.A.* Neutron therapy using U-120 cyclotron. To the 30th anniversary of the use of neutron therapy - an overview of research results // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2013. № 2. P. 53–61. [in Russian]
21. *Ruderman A.I., Makarova G.V.* Prospects for the use of fast neutrons in radiation therapy of malignant tumors // Medicinskaja radiologija. 1977. Vol. 22 (10). P. 47–49. [in Russian]
22. *Chojnzonov E.L., Musabaeva L.I., Avdeenko M.V., Gribova O.V.* Combined modality treatment including radiation therapy for salivary gland cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 4. P. 25–28. [in Russian]
23. *Catteral M.* The result of fast neutron therapy from the MRCC at Hammersmith Hospital, London // Cancer. 1974. Vol. 34 (2). P. 90–93.
24. *Catteral M., Bewley D.* Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.
25. Ellis F. Dose, time and fractionation: a clinical hypothesis // Clin. Radiol. 1969. № 1. P. 1–7.
26. Golovkov V.M., Lisin V.A., Musabaeva L.I. National Research Tomsk Polytechnic University. Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences. Neutron Therapy for Cancer Treatment Using the U-120 Cyclotron Tods-40 // IAEA Technical Meeting on Research Reactor Users. Mainz, Germany, 1–4 Juli 2013.
27. Hussey D., Fletscher G. Clinical features of 16 and 50 MeV d leads to Be neutrons // Eur. J. Cancer. 1974. Vol. 10. P. 387–390.
28. *Magdon E.* Studies on cell biological experiments to the relative biological effectiveness (RBE) of fast neutrons in different phantom depths (author's transl) // Arch. Geschwulstforsch. 1975. Vol. 45 (8). P. 746–752.
29. *Musabaeva L.I., Lisin V.A., Velikaya V.V.* Results of neutron and neutron– photon therapy for malignant tumors // Sotellite Simposium to NEUDOS–11 of it Hemba LABS. Cape Town, South Afrika, 12 Ocktober 2009.
30. *Musabaeva L.I., Lavrenkov K.A., Lisin V.A.* Reaktion von Tumoren und Normalgeweben bei der Therapie mit schnellen Neutronen am Zyklotron U-120 // Radiobiol.Radiothter. 1990. Bd. 31 (1). S. 61–67.
31. *Parker R.* Particle radiation therapy // Cancer. 1985. Vol. 55 (9). Suppl. P. 2240–2245.
32. *Raju M.* Heavy Particle Radiotherapy. New York, 1980. 500 p.
33. *Stone R.S.* Neutron therapy and specific ionization // Am. J. Roentgenol. Radium Ther. 1948. Vol. 59 (6). P. 771–785.
34. *Tatezaku S.* Systematic multi-modal treatment of osteosarcoma with special reference of the role of fast neutron radiotherapy // Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi. 1979. Vol. 53 (7). P. 831–846.

ABOUT THE AUTORS

Musabaeva Ljudmila Ivanovna, MD, DSc, Professor, Leading researcher of the Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute, 5 Kooperativny Str., Tomsk, 634050, Russia. E-mail: MusabaevaLI@oncology.tomsk.ru, SPIN-код: 1991-9746
Golovkov Vladimir Mikhajlovich, PhD, Physicotechnical Institute, Tomsk National Polytechnical University, , 30, Lenina Avenue, Tomsk, 634050, Russia, (38-22) 41-79-53. E-mail: golovkov@tpu.ru

УДК: 616.329+616.24]-006.6-089.87

ОДНОМОМЕНТНАЯ СУБТОТАЛЬНАЯ ЭЗОФАГЭКТОМИЯ И ВЕРХНЯЯ ЛОБЭКТОМИЯ СПРАВА С РЕЗЕКЦИЕЙ ГЛАВНОГО И ПРОМЕЖУТОЧНОГО БРОНХОВ ПРИ СИНХРОННОМ РАКЕ ПИЩЕВОДА И ЛЕГКОГО

А.Б. Рябов, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков, О.В. Пикин, М.М. Шеметова, Л.В. Телегина, Н.Н. Волченко, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, А.К. Кострыгин

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России», г. Москва
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3, e-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Аннотация

Приводится редкое клиническое наблюдение успешной симультанной операции – эзофагэктомии и верхней лобэктомии с резекцией главного и промежуточного бронхов при первично-множественной синхронной опухолевой патологии: рак грудного отдела пищевода и центральный рак правого легкого. Подробно представлены диагностический комплекс и особенности морфологической диагностики в плане дифференциального диагноза синхронной неоплазии и метастатического процесса. Данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность успешного одномоментного хирургического лечения при тяжелой конкурирующей по прогнозу опухолевой патологии, при условии корректной оценки распространенности заболевания и функционального статуса пациента.

Ключевые слова: первично-множественный рак пищевода и легкого, радикальное оперативное лечение, бронхопластика.

Сочетание рака пищевода и рака легкого наблюдается редко [1]. При этом в структуре первично-множественных злокачественных новообразований, по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, рак пищевода наиболее часто сочетается с синхронными и метахронными опухолями легкого – 35,06 %, а синхронный и метахронный рак легкого в сочетании с новообразованиями пищевода встречается в 13,25 % [1, 2]. В литературе описаны единичные случаи выполнения одномоментных радикальных операции при синхронных новообразованиях пищевода и легкого [6].

Приводим клиническое наблюдение выполнения успешной одномоментной операции у пациента с первично-множественным синхронным раком пищевода и центральным раком верхней доли правого легкого с одномоментной эзофаго- и бронхопластикой.

Пациент Р., 57 лет, обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена в марте 2014 г. с жалобами на затруднение при глотании твердой и полутвердой пищи (дисфагия II степени), потерю массы тела на 5 кг за 2 мес, общую слабость. Индекс по шкале Карновского составил 80 %, активность по шкале ECOG – 1 балл. Пациент считает себя больным с января 2014 г., когда впервые появились симптомы дисфагии.

По данным комплексного обследования, в средне-грудном отделе пищевода выявлена опухоль, протяженностью 4,0 см (уровень 33–37 см от резцов) с утолщением стенок до 2,0 см, без признаков инвазии параэзофагеальной клетчатки с единичным увеличенным лимфатическим узлом бифуркационной группы (19×16 мм) (рис. 1а). В корне верхней доли правого легкого выявлена опухоль размером 24×24×34 мм, распространяющаяся от устья верхнедолевого и по ходу сегментарных бронхов с метастатическим поражением бронхопульмональных лимфатических узлов (рис. 1б).

При бронхоскопии и эзофагогастроскопии были взяты биопсии. При морфологическом исследовании в пищеводе на фоне тяжелой дисплазии покровного многослойного плоского эпителия и очагов тяжелой дисплазии имеется инфильтративный рост плоскоклеточного высокодифференцированного рака. В биопсии из устья верхнедолевого бронха выявлен умереннодифференцированный плоскоклеточный рак на фоне

Рябов Андрей Борисович , ryabovdoc@mail.ru

карциномы in situ метаплазированного плоского эпителия покрова (рис. 2).

По данным позитронно-эмиссионной томографии, в режиме «все тело» отмечались очаги патологической гиперфиксации 18F-фтордезоксиглюкозы в области опухоли пищевода (SUV max=9,0), в области корня правого легкого (SUV max=5,2), а также дополнительный очаг «свечения» в паренхиме верхней доли правого легкого (SUV max=5,96) – метастаз?(рис. 3).

Был сформулирован следующий клинический диагноз: Первично-множественные злокачественные новообразования: рак пищевода IIIA стадии ($cT_3N_1M_0$) и рак легкого IIA стадия ($cT_{2a}N_1M_0$), согласно классификации TNM 7-го пересмотра.

Пациент был обследован по соматическому статусу, проведено комплексное обследование состояния кардиореспираторной системы (ЭКГ, ЭХО-КГ, холтеровское мониторирование, пробы с нагрузкой, функция внешнего дыхания) и оценка нутритивного статуса. Из сопутствующих заболеваний выявлена выраженная обструктивная болезнь легких, хронический бронхит курильщика (40-летний анамнез курильщика, с потреблением 3 пачек сигарет в сутки). По данным исследования функции внешнего дыхания FEV1 – 65 %, FVC – 82 %, расчетный послеоперационный объем форсированного выдоха за 1 сек (ppoFEV1) – 49,5 %.

Тактика лечения пациента была обсуждена на мультидисциплинарном консилиуме. С учетом диагностических данных о распространенности патологического процесса оба заболевания представлялись локализованными и резектабельными. Принимая во внимание относительно сохранное общее состояние пациента, решено было выполнить одномоментную операцию.

В стационаре пациенту в течение 2 нед проведена поликомпонентная предоперационная подготовка, включающая инфузионную терапию в режиме частичного парэнтерального питания, кардиотропную, респираторную терапию (муколитики, бронхолитики, отказ от курения), антибактериальную терапию, нутритивную поддержку и ЛФК.

14 апреля 2014 г. было выполнено оперативное вмешательство в объеме одномоментной резекции и пластики пищевода стеблем из большой кривизны желудка, двухзональной лимфодиссекции (2F), верхней лобэктомии справа с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов. Операция начата с абдоминального этапа. Доступ – срединная лапаротомия. В брюшной полости выпота, диссеминации, метастазов в печени, забрюшинном пространстве, полости малого таза не выявлено. Произведено формирование желудочного трансплантата с сохранением правых желудочно-сальниковых сосудов, правой желудочной артерии и вены с иссечением малой кривизны. Выполнены пилоропластика и подвесная еюностома для энтерального питания.

Торакальный этап операции произведен через правостороннюю боковую торакотомию в V межреберье. В плевральной полости признаков диссеминации не выявлено. В пищеводе на уровне бронхиального сегмента отмечалось уплотнение стенки, протяженностью 4 см. На уровне опухоли определялся увеличенный до 2,0×1,0 см плотный лимфатический узел. Произведена эзофагэктомия с лимфодиссекцией в объеме 2F и формированием двухрядного эзофагогастроанастомоза по типу «конец в бок» в куполе гемиторакса. В проекции устья верхнедолевого бронха правого легкого определялась опухоль, размером 3,5×4,0 см, с увеличенными лимфатическим узлами корня верхней доли. В связи с распространением на шпору верхнедолевого бронха была выполнена верхняя лобэктомия с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов в пределах здоровых тканей (подтверждено данными срочного морфологического исследования) с формированием непрерывного межбронхиального анастомоза нитью PDS 3,0. Линия анастомоза укрыта перикардиальным лоскутом на сосудистой ножке.

Во время операции гемодинамических нарушений не отмечалось и вазопрессорная поддержка не осуществлялась. Объем кровопотери составил 500 мл. Время операции – 600 мин. Гемотрансфузия не проводилась.

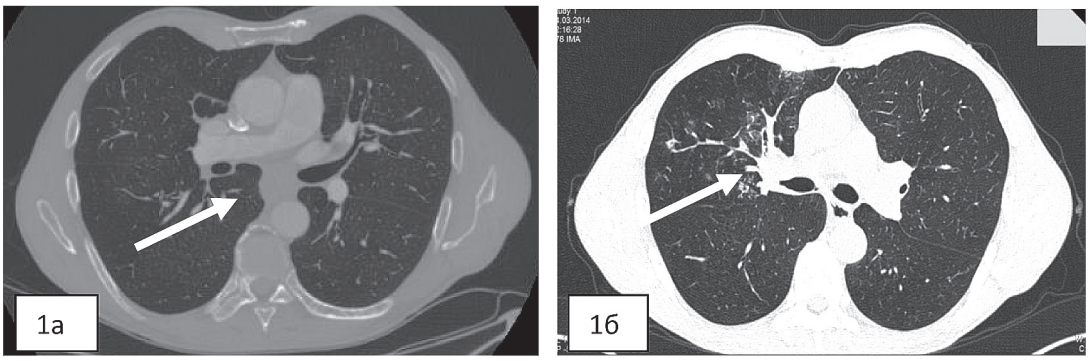


Рис. 1. КТ органов средостения: а) опухоль средне-грудного отдела пищевода (обозначена стрелкой); б) опухоль в корне верхней доли правого легкого с прилежащими лимфатическими узлами (обозначена стрелкой)

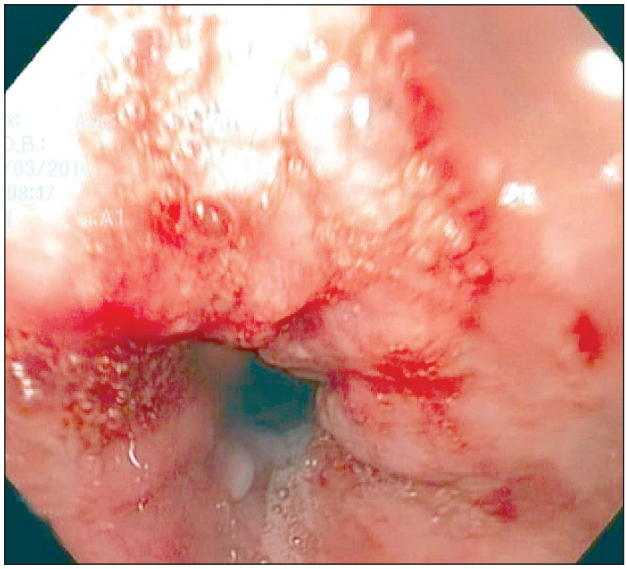


Рис. 2. Эндофото. Опухоль пищевода

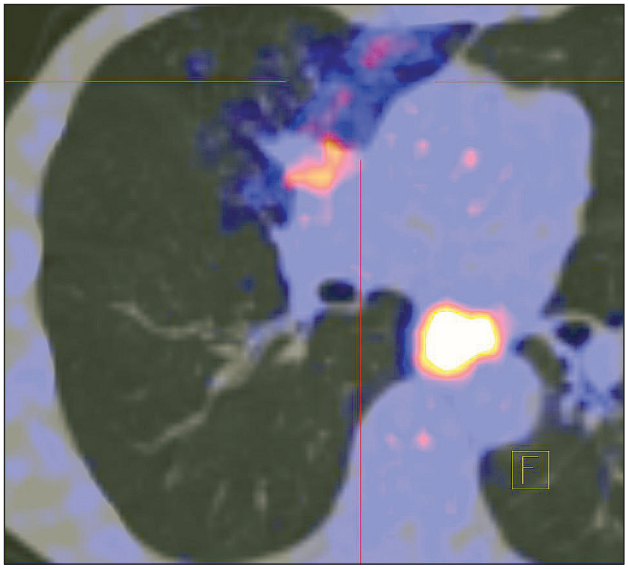


Рис. 3. Позитронно-эмиссионная томография. Очаги патологического накопления радиофармпрепарата в проекции грудного отдела пищевода и корня правого легкого

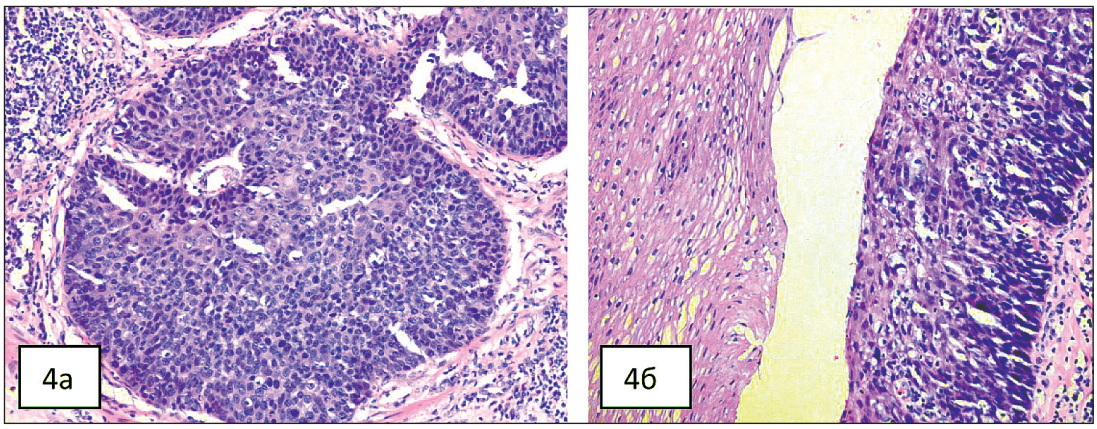


Рис. 4. Микрофото: а) инфильтративный рост плоскоклеточного умереннодифференцированного рака пищевода, окраска гематоксилином и эозином, ×40; б) внутриэпителиальный (carcinoma in situ) плоскоклеточный рак опухоли пищевода, окраска гематоксилином и эозином, ×100

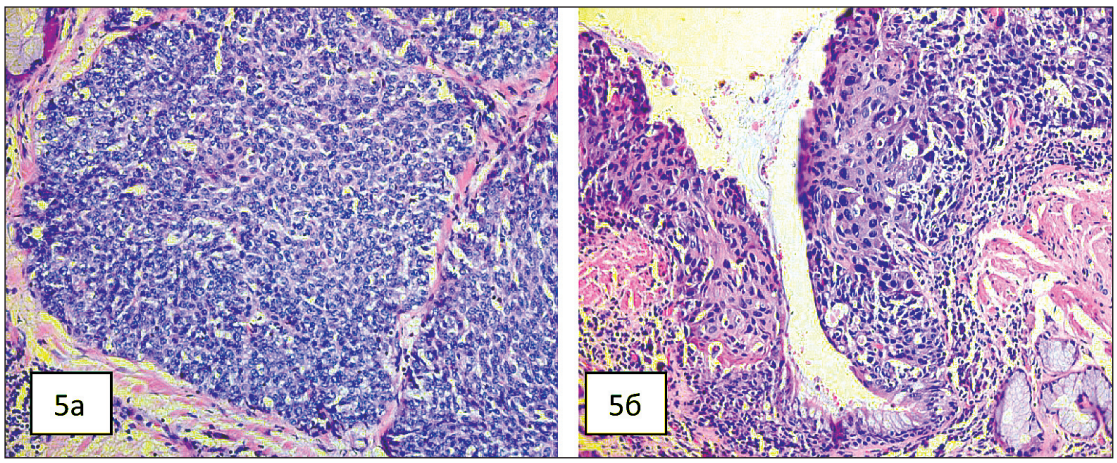


Рис. 5. Микрофото. а) инвазивный рост плоскоклеточного умереннодифференцированного рака бронха, окраска гематоксилином и эозином, ×40; б) carcinoma in situ плоскоклеточного типа слизистой бронха, окраска гематоксилином и эозином, ×10

Течение послеоперационного периода в целом расценивалось как неосложненное. Проводилась комплексная послеоперационная реабилитационная терапия: лечебная физкультура, инфузионная, антибактериальная и раннее энтеральное питание через еюностому.

При бронхоскопии отмечались признаки нарушения трофики в области межбронхиального анастомоза. В этой связи во время фибробронхоскопий проводились сеансы низкоинтенсивной лазерной терапии на зону межбронхиального анастомоза.

При контрольном рентгенологическом исследовании на 5-е сут пищеводно-желудочный анастомоз герметичен, пассаж по желудочному трансплантату и эвакуация из желудка удовлетворительные. Пациент выписан на 21-е сут после операции в удовлетворительном состоянии.

Через 7 дней пациент был повторно госпитализирован с жалобами на повышение температуры тела до 39°С. При обследовании выявлена картина правосторонней нижнедолевой пневмонии. Проведена терапия с положительным результатом.

По данным планового гистологического исследования, в пищеводе –высокодифференцированный плоскоклеточный рак с инвазией стенки на всю толщину, началом инвазии прилежащей жировой клетчатки, периваскулярным ростом, поверхностным изъязвлением, опухолевыми эмболами в лимфатических сосудах, перифокальной лимфоидной инфильтрацией. В краях резекции – без опухолевого роста. В одном из 17 параэзофагеальных лимфатических узлов и в одном из 26 лимфатических узлов малой кривизны желудка выявлены метастазы плоскоклеточного рака без выхода за пределы капсулы узла (рис. 4а, б). В легком на фоне карциномы in situ метаплазированного эпителия бронха выявлен умереннодифференцированный плоскоклеточный рак с инвазией стенки бронха на всю толщу, врастанием в бронхопульмональные лимфатические узлы. В 13 исследованных паратрахеальных и 4 бронхопульмональных лимфоузлах – реактивные изменения, метастазов не выявлено (рис. 5а, б).

С учетом морфологического заключения был сформулирован послеоперационный диагноз: Первично-множественные злокачественные опухоли. Рак среднегрудного отдела пищевода IIIA стадия ($pT_3N_1M_0$). Рак верхней доли правого легкого IIA стадия ($pT_{2a}N_1M_0$).Таким образом, клинический и заключительный (патоморфологический) диагнозы совпали.

Обсуждение

В литературе имеются единичные публикации, сообщающие о выполнении одномоментной эзофагэктомии и лобэктомии с бронхопластикой [6]. В МНИОИ им. П.А. Герцена подобная операция была произведена впервые. В нашей клинике уже имелся опыт успешного одномоментного выполнения операции Льюиса и лобэктомии в связи с первично-множественными злокачественными опухолями. Редкая встречаемость таких операций обусловлена, с одной стороны, низкой операбельностью рака пищевода и легкого, так как чаще всего диагностируются распространенные опухоли данной локализации, с другой, тяжелым коморбидным статусом подобных пациентов. В связи с последним обстоятельством в работе F. Fekete et al. [3] приведены данные о том, что из 39 пациентов с синхронными и метахронными опухолями легкого и пищевода оперирован лишь 21 (54 %) больной. В нашем наблюдении пациент имел длительный анамнез курения и употребления алкоголя, страдал хронической обструктивной болезнью легких. Однако резервы дыхания были снижены незначительно.

Планируя подобное хирургическое вмешательство, важно корректно оценить распространенность опухолевого процесса. Поэтому предоперационной диагностике уделяется большое внимание. В нашем случае пациенту, помимо КТ грудной клетки и брюшной полости, МРТ головного мозга, бронхоскопии и остеосцинтиграфии, была выполнена позитронно-эмиссионная томография. Скрупулёзность анализа данных обследования позволила выставить клинические стадии патологических процессов, которые в итоге не отличались от заключительного диагноза. Считаем важным проведение предоперационной подготовки к операции, так как в плане профилактики легочных осложнений именно дооперационная подготовка имеет большее значение, нежели реабилитационные мероприятия в послеоперационном периоде [8].

Учитывая большой объем хирургического вмешательства и отягощенный фон сопутствующей патологии у данной категории пациентов, ряд авторов не исключает выполнения подобных хирургических вмешательств в два этапа (в представленных статьях хирургические вмешательства по поводу рака легкого ограничивались выполнением лобэктомий) [5, 7]. Двухэтапные операции чаще выполняются при поражении левого легкого: при первой операции выполняют эзофагэктомию правосторонним доступом, а через месяц производят лобэктомию слева [9]. Другой вариант применил И.С. Стилиди в 2007 г. в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, выполнив одномоментно верхнюю лобэктомию слева и субтотальную эзофагэктомию из левого трансторакального доступа в V межреберье с формированием пищеводно-желудочного анастомоза выше дуги аорты. Как отмечают большинство авторов, несмотря на обширность хирургического вмешательства при синхронном раке пищевода и легкого, все оперированные пациенты были выписаны из стационара, что говорит о переносимости подобного хирургического вмешательства [4, 9].

В своих обзорах авторы уделяют мало внимания отдаленным результатам лечения, объясняя это

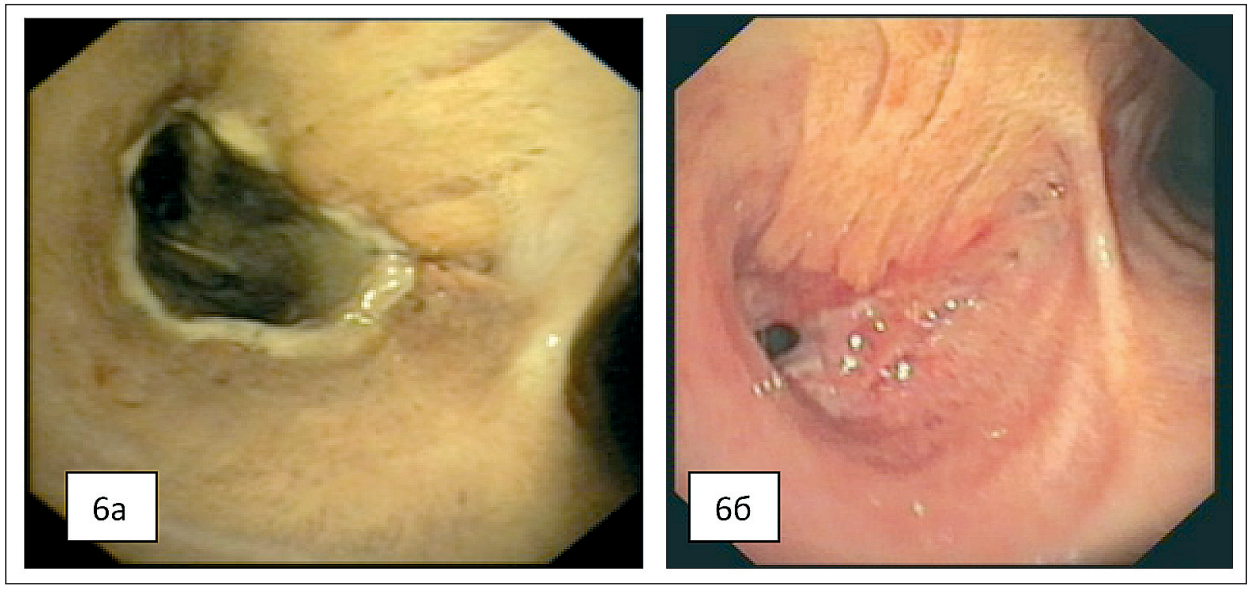


Рис. 6. Эндофото: а) бронхоскопия на 10-е сут после операции; б) бронхоскопия на 58-е сут после операции

незначительным числом наблюдений. В работах H. Ishii et al. (2008) [5] и K. Kuhn et al. (2000) [6] срок наблюдения за тремя оперированными пациентами составил 10 мес, признаков прогрессирования заболевания не отмечено. F. Fekete et al. (1994) [3] приводят данные о 3 пациентах после радикального хирургического лечения, которые пережили двухлетний срок наблюдения без признаков рецидива заболевания (5-летняя выживаемость при синхронном поражении составила 11 %). Наш пациент находился под наблюдением 5 мес.

Сама методика операции не имеет существенных особенностей, так как складывается из двух стандартных, хорошо освоенных в специализированных клиниках хирургических вмешательств: операции Льюиса и лобэктомии с резекцией главного и промежуточного бронхов. Особенностью является то, что условия для заживления бронхиального анастомоза неблагоприятны, так как в процессе лимфодиссекции производится лигирование бронхиальных артерий, в то же время удаление пищевода также нарушает артериальное кровоснабжение трахеобронхеального дерева. Мы наблюдали у нашего пациента изменение цвета слизистой бронхов в зоне бронхиального анастомоза как следствие компрометированной трофики. К концу 2-го мес после операции цвет слизистой бронха приобрел нормальную окраску (рис. 6а, б). В этой связи считаем оправданным дополнительно укрывать зону бронхиального анастомоза тканевыми лоскутами.

Насколько важна последовательность выполнения легочного и пищеводного этапов операции? K. Kuhn et al. [6] произвели вначале лобэктомию с бронхопластикой, а затем приступили к резекции и пластике пищевода с тем, чтобы не произошло инфицирования трахеобронхеального дерева из просвета желудочно-кишечного тракта. Мы считаем, что риск инфицирования трахеобронхеального дерева преувеличен, и придерживаемся обратной последовательности хирургических вмешательств. По функциональным соображениям легочный этап должен быть последним, за исключением случаев легочного кровотечения или ателектазирования. Кроме того, после бронхопластики желательно не осуществлять тракцию легкого, что возможно при выполнении пищеводного этапа вмешательства.

Другим сложным моментом является интерпретация очага в легочной паренхиме при одинаковом гистологическом строении опухолей пищевода и легкого: следует ли его рассматривать как первично-множественный процесс или метастатическое поражение. Метастазирование рака пищевода в легкое исключает возможность попытки радикального хирургического вмешательства. Надо понимать, что диагноз до операции всегда клинико-морфологический. Биопсийный материал часто недостаточен в плане постановки диагноза. Помимо гистологической формы, важны фоновые изменения, наличие раковых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах, степень дифференцировки опухолевых клеток, наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. В представленном наблюдении в легком и пищеводе плоскоклеточный рак развился на фоне карциномы in situ метаплазированного эпителия, что подтверждает первичную множественность опухолевого процесса.

Таким образом, данное клиническое наблюдение демонстрирует возможность успешного одномоментного хирургического лечения при тяжелой конкурирующей по прогнозу опухолевой патологии при условии корректной оценки распространенности заболевания и функционального статуса пациента.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мамонтов А.С., Шляков С.Л.* Рак пищевода при первично-множественных злокачественных опухолях // Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2000. С. 220.

2. *Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Сомратов Д.У.* Рак легкого при первично-множественных злокачественных опухолях // Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чиссова, А.Х. Трахтенберга. М.: Медицина, 2000, С. 120.

3. *Fekete F., Sauvanet A., Kaisserian G., Jauffret B., Zouari K., Berthoux L., Flejou J.F.* Associated primary esophageal cancer and lung carcinoma: a study of 39 patients // Ann. Thorac. Surg. 1994. Vol. 58 (3). P. 837–842.

4. *Fukuda H., Ogino N., Takao T., Kobayashi S., Kido T.* A case report of synchronous double cancer of the lung and esophagus // Nippon Kyobu Gekka Gakkai Zasshi. 1990. Vol. 38 (6). P. 1053–1058.

5. *Ishii H., Sato H., Tsubosa Y., Kondo H.* Treatment of double carcinoma of the esophagus and lung // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008. Vol. 56 (3). P. 126–130. doi: 10.1007/s11748-007-0200-0.

6. *Kuhn K., Pasch S., Woiciechowski W., Macchiarini P.* Combined sleeve lobectomy and Ivor Lewis esophagectomy for synchronous primary carcinoma of the lung and Barret esophagus // J. Thorac. Cardiovasc Surg. 2000. Vol. 119 (6). P. 1289–1290.

7. *Morimoto M., Ohno T., Yamashita Y., Honda M., Asada S.* Two surgical cases of synchronous double carcinoma of the lung and esophagus and review of 10 documented cases in Japan // Nippon Kyobu Gekka Gakkai Zasshi. 1991. Vol. 39 (2). P. 245–250.

8. *Rodrigues-Larrad A., Lascarian-Augirrebena I., Abecia-Inchaurregui L.C., Seco J.* Perioperative physiotherapy in patients undergoing lung cancer resection // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2014. Vol. 19 (2). P. 269–281. doi: 10.1093/icvts/ivu126.

9. *Takeo M., Yamamoto M.* Synchronous double carcinoma of the left lung and esophagus; report of a case // Kyobu Geka. 2008. Vol. 61 (9). P. 808–801.

Поступила 2.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торако-абдоминальной онкохирургии, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: ryabovdoc@mail.ru . SPIN-код: 9810-5315.

Черемисов, Вадим Владимирович, отделение торакоабдоминальной хирургии, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail.: doctorcheremisov@yandex.ru. SPIN-код: 9649-7794

Хомяков Владимир Михайлович, торако-абдоминальное отделение, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail.: info@mnioi.ru. SPIN-код: 4081-7701

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии с курсом реконструктивно-пластической хирургии Федерального агентства «Медико-биологических и экстремальных проблем», руководитель отделения торакальной хирургии, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: info@mnioi.ru. SPIN-код: 2381-5969

Шеметова Мария Михайловна, кандидат медицинских наук, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail.: info@mnioi.ru. SPIN-код: 5861-6920

Телегина Лариса Валентиновна, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail.: info@mnioi.ru

Волченко Надежда Николаевна, доктор медицинских наук, руководитель отделения онкоцитологии, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail.: info@mnioi.ru

Колобаев Илья Владимирович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торако-абдоминального отделения, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail.: info@mnioi.ru

Чайка Анна Валентиновна, отделение торако-абдоминальной онкохирургии, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: info@mnioi.ru. SPIN-код: 6781-1890

Костыгин Александр Константинович, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава России». Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3. E-mail: info@mnioi.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ONE-STAGE SUBTOTAL ESOPHAGECTOMY AND RIGHT UPPER LOBECTOMY WITH RESECTION OF MAIN AND INTERMEDIATE BRONCHI IN SYNCHRONOUS ESOPHAGEAL AND LUNG CANCER

A.B. Ryabov, V.V. Cheremisov, V.M. Khomyakov, O.V. Pikin, M.M. Shemetova, L.V. Telegina, N.N. Bolchenko, I.V. Kolobaev, A.V. Chaika, A.K. Kostrygin

Moscow P.A. Gertsen Research Institute of Oncology
The 2-nd Botkinsky pr., 3, Moscow-125284, Russia, e-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Abstract

We report a rare case of successful surgical management (simultaneous esophagectomy and upper lobectomy with resection of the main and intermediate bronchi) of synchronous multiple primary cancer of the thoracic esophagus and central cancer of the right lung. The role of morphological characteristics in differential

diagnosis between synchronous neoplasia and metastasis has been described. This clinical case demonstrates successful one-stage surgical management of this disease provided a correct assessment of the extent of cancer involvement and the patient's functional status.

Key words: multiple-primary esophageal and lung cancer, radical surgery, brachioplasty.

REFERENCES

1. *Mamontov A.S., Shljakov S.L.* Multiple primary esophageal cancer// Multiple primary malignant tumors: Guideline for physicians / Eds. V.I. Chissov, A.H. Trahtenberg. M.: Medicina, 2000. P. 220. [in Russian]

2. *Trahtenberg A.H., Kolbanov K.I., Somratov D.U.* Multiple-primary lung cancer // Multiple primary malignant tumors: Guideline for physicians / Eds. V.I. Chissov, A.H. Trahtenberg. M.: Medicina, 2000. P. 120. [in Russian]

3. *Fekete F., Sauvanet A., Kaisserian G., Jauffret B., Zouari K., Berthoux L., Flejou J.F.* Associated primary esophageal cancer and lung carcinoma: a study of 39 patients // Ann. Thorac. Surg. 1994. Vol. 58 (3). P. 837–842.

4. *Fukuda H., Ogino N., Takao T., Kobayashi S., Kido T.* A case report of synchronous double cancer of the lung and esophagus // Nippon Kyobu Gekka Gakkai Zasshi. 1990. Vol. 38 (6). P. 1053–1058.

5. *Ishii H., Sato H., Tsubosa Y., Kondo H.* Treatment of double carcinoma of the esophagus and lung // Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2008. Vol. 56 (3). P. 126–130. doi: 10.1007/s11748-007-0200-0.

6. *Kuhn K., Pasch S., Woiciechowski W., Macchiarini P.* Combined sleeve lobectomy and Ivor Lewis esophagectomy for synchronous primary carcinoma of the lung and Barret esophagus // J. Thorac. Cardiovasc Surg. 2000. Vol. 119 (6). P. 1289–1290.

7. *Morimoto M., Ohno T., Yamashita Y. Honda M., Asada S.* Two surgical cases of synchronous double carcinoma of the lung and esophagus and review of 10 documented cases in Japan // Nippon Kyobu Gekka Gakkai Zasshi. 1991. Vol. 39 (2). P. 245–250.

8. *Rodrigues-Larrad A., Lascarian-Augirrebena I., Abecia-Inchaurregui L.C., Seco J.* Perioperative physiotherapy in patients undergoing lung cancer resection // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2014. Vol. 19 (2). P. 269–281. doi: 10.1093/icvts/ivu126.

9. *Takeo M., Yamamoto M.* Synchronous double carcinoma of the left lung and esophagus; report of a case // Kyobu Geka. 2008. Vol. 61 (9). P. 808–801.

ABOUT THE AUTORS

Rjabov Andrej Borisovich, MD, DSc., Head of Thoracic-Abdominal Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: ryabovdoc@mail.ru

Cheremisov Vadim Vladimirovich, Thoracic-Abdominal Department Ca, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Khomjakov Vladimir Mikhajlovich, Thoracic-Abdominal Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail: info@mnioi.ru.

Pikin Oleg Valentinovich, MD, DSc., Professor, Oncology Department, The agency of Medical Biological and Extreme problems Head of Thoracic Surgery Department , P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail: info@mnioi.ru.

Shemetova Marija Mikhajlovna, MD., PhD., P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: info@mnioi.ru

Telegina Larisa Valentinovna, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: info@mnioi.ru

Volchenko Nadezhda Nikolaevna, MD, DSc., Head of Cytological Oncology Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: info@mnioi.ru

Kolobaev Ilya Vladimirovich, MD., PhD., research fellow, Department of Thoracic-Abdominal Surgery, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: info@mnioi.ru

Chaika Anna Valentinovna, Department of Thoracic-Abdominal Surgery , P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: info@mnioi.ru

Kostrygin Alexandr Konstantinovich, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development. 3, the 2-nd Botkinsky pr., 125284, Moskow. E-mail.: info@mnioi.ru

УДК: 616-006(091)

БОРИС НИКОЛАЕВИЧ ЗЫРЯНОВ (1940–2002) – ВИДНЫЙ РОССИЙСКИЙ ОНКОЛОГ

Е.Л. Чойнзонов[1,2], С.А. Некрылов[3]

Томский НИИ онкологии[1],
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск[2],
Национальный исследовательский Томский государственный университет[3]
634050, Росиия, г. Томск, пр. Ленина, 36. e-mail: san_hist@sibmail.com[3]

Аннотация

Представлен биографический очерк, посвященный видному российскому онкологу, директору Томского НИИ онкологии в период с 1987 по 2002 г., академику РАМН, профессору Б.Н. Зырянову.

Ключевые слова: академик Б.Н. Зырянов, история российской онкологии.

10 марта 2015 г. исполнилось 75 лет со дня рождения известного российского онколога, академика РАМН Бориса Николаевича Зырянова. Он принадлежит к славной плеяде выпускников Томского медицинского института, внесших большой вклад в развитие сибирской и российской медицинской науки.

Борис Николаевич Зырянов родился 10 марта 1940 г. в Томске [2]. Уже в детские годы он проникся уважением к медицинской профессии, его мать, Антонина Васильевна Бороздина (1912–1977), многие годы была доцентом, затем заведующей кафедрой болезней уха, горла и носа Томского медицинского института. В доме Зыряновых частыми гостями были профессора и преподаватели этого вуза.

В 1957 г. Борис Николаевич поступил на лечебный факультет ТМИ, во время учебы он активно занимался научно-исследовательской работой. Среди его учителей были академики АМН СССР А.Г. Савиных, Д.Д. Яблоков, профессора С.П. Ходкевич, Б.А. Альбицкий, В.Т. Серебров, А.Г. Фетисов, Д.И. Гольдберг, А.Г. Сватикова и др. В 1960 г. работа «Аллопластика брюшной аорты в эксперименте» принесла Б.Н. Зырянову звание лауреата Всесоюзного конкурса студентов. На его становление как ученого оказали влияние действительный член АМН СССР Б.В. Петровский и профессор ТМИ С.П. Ходкевич [6].

После окончания мединститута в 1963 г. Б.Н. Зырянов прошел путь от ординатора до заведующего кафедрой факультетской хирургии ТМИ. В 1986–1998 гг. он заведовал кафедрой онкологии ТМИ (с 1992 г. – Сибирский государственный медицинский университет), в 1998–2002 гг. был профессором кафедры госпитальной хирургии с курсом онкологии [5, 8]. Во время работы на кафедре факультетской хирургии Б.Н. Зыряновым было создано новое научное направление – реконструктивная хирургия магистральных сосудов [3]. Он разработал оригинальные операции газовой эндартерэктомии, использовал консервированную пуповину в качестве артериального трансплантата, создал новую конструкцию редкопористого синтетического протеза с его предварительным проращиванием в мягких тканях больного.

Новый этап жизни Б.Н. Зырянова был связан с организацией в Томске Сибирского филиала Всесоюзного онкологического научного центра АМН СССР. При открытии филиала в 1979 г. он был назначен заместителем директора по научной работе. 29 июля 1986 г. распоряжением Совета Министров СССР на базе научных учреждений Академии медицинских наук был создан Томский научный центр АМН СССР. Сибирский филиал Всесоюзного онкологического научного центра был преобразован в самостоятельный Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра (ТНЦ) Сибирского отделения АМН СССР. В 1987 г. профессор Б.Н. Зырянов был назначен директором НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, одновременно в 1979–2002 гг. он руководил торако-абдоминальным отделением НИИ онкологии [4, 7].

Б.Н. Зыряновым были определены структура, научная тематика и штаты НИИ онкологии ТНЦ СО АМН СССР. Институт с этого времени возглавлял работу Проблемной комиссии 53.09 – онкология Межведомственного научного совета по медицинским проблемам Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера, осуществлял координацию

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, nii@oncology.tomsk.ru

фундаментальных и прикладных исследований по проблемам онкологии, научно-методическую работу с лечебно-профилактическими учреждениями региона по вопросам клинической онкологии и внедрения научных достижений в практику здравоохранения.

Областью научных интересов Б.Н. Зырянова были вопросы торакальной и абдоминальной онкологии. Он занимался проблемами совершенствованием методов комбинированного лечения рака желудка и легкого, разработкой методик реабилитации радикально прооперированных больных. В цикле исследований под руководством академиков Б.Н. Зырянова и Н.В. Васильева кандидатами медицинских наук Е.С. Смольяниновым, П.С. Медведевым и А.В. Пенкиным была проведена комплексная оценка эффективности новых схем комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого и рака желудка и их влияния на систему иммунитета больных. При этом были выявлены закономерности изменений показателей неспецифической резистентности на этапах комбинированного лечения и в зависимости от стадии заболевания [4].

В 1988 г. коллектив авторов (В.П. Назаренко, В.И.Тихонов, В.С. Сиянов, В.А. Евтушенко, С.А. Величко, О.В. Бурмистрова, Е.Н. Самцов), руководимый Б.Н. Зыряновым, был удостоен золотой медали ВДНХ СССР за разработку и внедрение в практику системы автоматизированного скрининга при диспансеризации населения на моделях заболеваний легких и желудка.

Б.Н. Зырянов с сотрудниками организовал первый в СССР центр нейтронной терапии на базе циклотрона, изготовленного в НИИ ядерной физики Томского политехнического института (ныне Томский политехнический университет). Оригинальный материал в 1991 г. был обобщен в первой отечественной монографии по данной проблеме «Дистанционная нейтронная терапия» [6, 7].

В 1985 г. в отделении под руководством профессора Б.Н. Зырянова началась разработка принципиально нового для нашей страны метода комбинированного лечения – интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) онкологических больных. Совместно с учеными НИИ электронной интроскопии Томского политехнического института во главе с профессором В.Л. Чахловым в операционной НИИ онкологии был смонтирован малогабаритный бетатрон МИБ-6Э. Проведенные экспериментальные исследования показали высокую эффективность и отсутствие серьезных осложнений при однократном облучении в дозе 10–15 Гр. Сочетание экономических (невысокая стоимость) и технологических (небольшие габариты и вес, простота в эксплуатации, высокая мощность поглощенной дозы в терапевтическом электронном пучке) достоинств излучателя позволило внедрить метод интраоперационной лучевой терапии в практику. В ходе клинических исследований сотрудниками Томского НИИ онкологии была доказана высокая эффективность ИОЛТ при комбинированном лечении злокачественных новообразований различных локализаций [1].

Б.Н. Зырянов является автором 300 работ, в т. ч. 13 монографий. Им было получено 7 авторских свидетельств на изобретения. В 1982 г. Б.Н. Зырянов был избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1995 г. – действительным членом РАМН. Академиком Б.Н. Зыряновым создана большая школа российских онкологов, по его руководством было подготовлено 11 докторов и 46 кандидатов наук. Среди его учеников профессора В.И. Тихонов, И.И. Тютрин, И.Г. Фролова, С.А. Тузиков, С.Г. Афанасьев, А.А. Завьялов, Р.М. Тахауов, Б.С. Ходкевич, В.В. Удут, доктора медицинских наук В.С. Сиянов, Е.Н. Самцов и др. [4, 6].

Б.Н. Зырянов избирался председателем областного общества онкологов, членом Европейской ассоциации противораковых институтов. В 2002 г. он стал инициатором создания и первым главным редактором «Сибирского онкологического журнала».

Б.Н. Зырянов умер 28 апреля 2002 г. в Томске.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зырянов Б.Н., Афанасьев С.Г., Завьялов А.А.* Интраоперационная лучевая терапия с использованием малогабаритного бетатрона // Российский онкологический журнал. 1998. № 6. С. 32–36.
2. *Зырянов* Борис Николаевич // Большая медицинская энциклопедия. М., 1983. Т. 20.
3. *Ивченко О.А.* Кафедра факультетской хирургии // Материалы по истории кафедр лечебного факультета. 1888–1988. Томск, 1988.
4. *Институт* онкологии Сибирского отделения РАМН: страницы истории / Под ред. Е.Л. Чойнзонова, С.А. Некрылова, Н.В. Чердынцевой. Томск, 2014.
5. *Коваленко Г.И.* Кафедра онкологии // Материалы по истории кафедр лечебного факультета. 1888–1988. Томск, 1988.
6. *Некрылов С.А.* Зырянов Борис Николаевич // Энциклопедия Томской области. Т. 1: А–М. Томск, 2008.
7. *Томский* научный центр. 20 лет (1979–1999) / Под ред. Е.Д. Гольдберга. Томск, 1999.
8. *Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В., Мендрина Г.И., Венгеровский А.И., Новицкий В.В.* Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Биографический словарь. Томск, 2013. Т. 1.

Поступила 13.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзонов Евгений Лхамацыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии. Телефон: (3822) 511039. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730

Некрылов Сергей Александрович, доктор исторических наук, профессор, профессор кафедры современной отечественной истории Национального исследовательского Томского государственного университета Министерства образования и науки РФ. Тел.: 8(3822) 534354. E-mail: medicinahistory@yandex.ru

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

A PROMINENT RUSSIA ONCOLOGIST BORIS NIKOLAEVICH ZYRYANOV (1940–2002)

E.L. Choinzonov[1,2], S.A. Nekrylov[3]

Tomsk Cancer Research Institute[1],
Siberian State Medical University, Tomsk[2],
National Research Tomsk State University[3]
36, Lenina prospect, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: san_hist@sibmail.com[3]

Abstract

The article presents a biographical sketch of B.N. Zyryanov, a prominent Russian oncologist, Director of Tomsk Cancer Research Institute in the period from 1987 to 2002, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Professor.

Key words: Academician B.N. Zyryanov, history of the Russian oncology.

REFERENCES

1. *Zyryanov B.N., Afanasyev S.G., Zavyalov A.A.* Intraoperative radiation therapy using small-sized betatron // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1998. № 6. P. 32–36. [in Russian]
2. *Zyryanov* Boris N. // Mean Medical Encyclopedia. M., 1983. Vol. 20. [in Russian]
3. *Ivchenko O.A.* Department of Faculty Surgery // Materials on the history of medical faculty departments. 1888–1988. Tomsk, 1988. [in Russian]
4. *Institute of Oncology* of Siberian Division of the Russian Academy of Medical: pages of history / Eds. E.L. Chojnzonov, S.A. Nekrylov, N.V. Cherdynceva. Tomsk, 2014. [in Russian]
5. *Kovalenko G.I.* Oncology Department// Materials on the history of the medical faculty departments. 1888–1988. Tomsk, 1988. [in Russian]
6. *Nekrylov S.A.,* Zyryanov Boris N. // Encyclopedia of Tomsk Oblast. Vol. 1: A–M. Tomsk, 2008. [in Russian]
7. *Tomsk* Scientific Center. 20 yeras (1979–1999) / Ed. by E.D. Goldberg. Tomsk, 1999. [in Russian]
8. *Fominyh S.F., Nekrylov S.A., Gribovskij M.V., Mendrina G.I., Vengerovskij A.I., Novickij V.V.* Professors of medical faculty of the Imperial (State) Tomsk University – Siberian State Medical University (1878–2013): Biographical Dictionary. Tomsk, 2013. Vol. 1. [in Russian]

ABOUT THE AUTORS

Choynzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Academician of RAS, Professor, Director of the Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 3822 51-10-39. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Nekrylov Sergey Aleksandrovich, Doctor of Historical Sciences, professor, professor The Department of Modern Russian History National Research Tomsk State University Ministry of Education and Science of the Russian Federation. Тел.: 8(3822) 534354. E-mail: medicinahistory@yandex.ru

УДК: 616-006(091)

АКАДЕМИК РАН, ПРОФЕССОР Мамед Джавадович Алиев (к 60-летию со дня рождения)

8 апреля 2015 г. исполнилось 60 лет доктору медицинских наук, профессору, академику РАН, заслуженному деятелю науки РФ, лауреату Государственной премии и Премии Правительства РФ, заведующему отделом общей онкологии и отделением опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ клинической онкологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», заместителю директора по научной и лечебной работе ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» – директору НИИ детской онкологии и гематологии Мамеду Джавадовичу Алиеву.

М.Д. Алиев родился в 1955 г., в семье врачей, в таджикском городе Курган-Тюбе, где его родители работали по комсомольской путевке. Через 5 лет семья переехала в г. Баку. В 1979 г. М.Д. Алиев окончил лечебно-профилактический факультет Азербайджанского государственного медицинского института им. Н. Нариманова и начал трудовую деятельность анестезиологом-реаниматологом в Республиканской клинической больнице в г. Баку. Затем перешел на работу в клинику АзГИУВ, где обучался травматологии и ортопедии. Поступив в аспирантуру ЦИТО им. Н.Н. Приорова, защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора В. Д. Дедовой, посвященную вопросам лечения осложненных вывихов бедра у детей. В 1988 г. М.Д. Алиев возвратился в Баку и два года работал заведующим ортопедическим отделом в клинике травматологии и ортопедии.

В 1990 г. направлен в Москву в Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН для прохождения докторантуры в клинике академика Н.Н. Трапезникова. В 1992 г. М.Д. Алиев защитил докторскую диссертацию, посвященную саркомам костей, и остался работать в онкологическом центре. К концу девяностых годов за его плечами опыт лечения более чем пяти тысяч больных. Он проводит исследования по комбинации различных методов противоопухолевого воздействия – хирургии, ортопедии и нейрохирургии, внедряет в онкологическую практику метод Илизарова. В итоге удалось повысить выживаемость больных с саркомами высокой степени злокачественности до 80 %, с внедрением органосохраняющих операций при этой локализации опухолевого процесса. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина ампутация становится редким хирургическим вмешательством, более 90 % больных удается сохранить конечности. В 1999 г. за эти исследования М.Д. Алиев в составе группы авторов был удостоен Государственной премии Российской Федерации.

М.Д. Алиевым является основателем ряда ряд новейших научных и клинических направлений как в Онкологическом центре, так и в Российской Федерации, к ним относятся хирургическое лечение опухолей позвоночника и таза, грудной стенки и микро- и реконструктивно-сосудистая хирургия в онкологии. В 1998 г. ему было присвоено звание профессора по специальности «онкология». В 2001 г.

после смерти своего учителя – академика Трапезникова – М.Д. Алиев возглавил научную школу, созданную этим выдающимся ученым-онкологом. Отделение преобразуется в отдел общей онкологии, который включает в себя отделения опухолей опорно-двигательного аппарата, вертебральной хирургии, реконструктивно-пластической и микрохирургии. Основными направлениями научной и лечебной работы отдела общей онкологии являются:

- комбинированное лечение сарком костей;
- комбинированное лечение сарком мягких тканей;
- комбинированное лечение опухолей позвоночника и костей таза;
- комбинированное лечение опухолей кожи;
- эндопротезирование крупных суставов;
- сосудистая и микрососудистая хирургия при опухолях опорно-двигательного аппарата;
- реконструктивно-пластические операции при опухолях опорно-двигательного аппарата;
- реконструктивно-пластические операции при опухолях молочных желез;
- комбинированное лечение опухолей опорно-двигательного аппарата у детей;
- научная и образовательная деятельность в рамках работы Восточно-европейской группы по изучению сарком

Результаты клинической деятельности и проведенных исследований обобщены М.Д. Алиевым в 6 монографиях, 2 методических пособиях, 5 книгах. Всего им опубликовано более 500 научных работ как в России, так и в других странах мира. В 2003 г. Мамед Джавадович Алиев был избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «онкоортопедия». Через год он был назначен заместителем директора по научной работе РОНЦ им. Н.Н. Блохина и директором НИИ детской онкологии и гематологии.

Под руководством и при непосредственном участии академика М.Д. Алиева проводятся сложнейшие операции на позвоночнике, трансплантации костного мозга, других органов, разрабатываются новые методы лечения сложных видов онкологических опухолей. Учениками и коллегами академика Алиева в НИИ детской онкологии проводятся исследования в области создания противоопухолевых вакцин, работы по совершенствованию методики трансплантации от частичносовместимых доноров. Многие исследования выполняются в тесном контакте с Техасским детским онкологическим центром в Хьюстоне.

М.Д. Алиев является главным детским онкологом ЦКБ УДП РФ, внештатным консультантом Главного медицинского управления УДП РФ, членом международных медицинских обществ – SICOT, EMSOS, EORTC. Под его руководством защищено 15 кандидатских и 8 докторских диссертаций. В 2006 г. Мамед Джавадович Алиев становится лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. В 2007 г. М.Д. Алиев был избран академиком РАМН, а в 2011 г. – действительным членом РАН.

Научная школа онкоортопедии РОНЦ им. Н.Н. Блохина, руководимая академиком М.Д. Алиевым, обладает крупнейшим в мире опытом лечения более 10000 пациентов с опухолевыми поражениями опорно-двигательного аппарата.

В 2009 г. по инициативе М.Д. Алиева была создана «Восточно-европейская группа по изучению сарком» (East-European Sarcoma Group), основной задачей которой является улучшение качества оказания высокотехнологичной медицинской помощи больным саркомами костей, мягких тканей, а также научная и образовательная деятельность в этой сфере. В группу входят ведущие специалисты научно-исследовательских институтов онкологии России, Украины, Беларуси, Азербайджана, Армении, Грузии, Казахстана, Узбекистана, Таджикистана, Киргизии. Под эгидой этой исследовательской организации издается научно-практический журнал «Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи».

В коллективе, руководимом академиком М.Д. Алиевым, сложились крепкие традиции передачи научного и клинического опыта из поколения в поколение. Как хранитель традиций и глава научной школы, академик М.Д. Алиев особую роль отводит молодым научным кадрам, познающим основы онкоортопедии. Каждый год молодые ординаторы, стажеры и аспиранты начинают свои первые шаги в клинике общей онкологии РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Постепенно повышая уровень знаний и навыков, защищая кандидатские и докторские диссертации, уже в качестве подготовленных специалистов они продолжают свою лечебную и научную работу в Онкологическом научном центре или в других лечебных учреждениях России и стран СНГ.

Редакция «Сибирского онкологического журнала», сотрудники Томского НИИ онкологии от всей души поздравляют Алиева Мамеда Джавадовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в активной и плодотворной деятельности на благо отечественного здравоохранения и медицинской науки!

ПРОФЕССОР СВЕТЛАНА АНДРЕЕВНА ВЕЛИЧКО
(к 75-летию со дня рождения)

20 марта 2015 года исполнилось 75 лет заслуженному деятелю науки, главному научному сотруднику отделения лучевой диагностики Томского НИИ онкологии, профессору Светлане Андреевне Величко.

После окончания Томского медицинского института и клинической ординатуры по рентгенологии Светлана Андреевна Величко в течение 5 лет работала рентгенологом в противотуберкулезном диспансере г. Томска. В 1968 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему «Томобронхография при туберкулезе». С 1968 по 1981 г. работала на должности ассистента кафедры фтизиатрии, затем доцента кафедры рентгенологии и радиологии Томского медицинского института. В 1985 г. С.А. Величко защитила докторскую диссертацию на тему «Излечение бронхолегочного туберкулеза и профилактика его реактивации»,

С начала 80-х гг. XX века у С.А. Величко начинается новый, творческий этап в научной карьере, она возглавила отдел лучевой диагностики вновь созданного Научно-исследовательского института онкологии Томского научного центра СО РАМН, а с 1987 по 2001 г. являлась заместителем директора НИИ онкологии по научно-исследовательской работе.

Профессор С.А. Величко сформировала научное направление – комплексная лучевая оценка опухолей на этапах ранней и уточняющей диагностики. Под ее руководством и при непосредственном участии сотрудниками отделения разработаны и внедрены новые диагностические алгоритмы лучевых методов исследования при различных локализациях опухоли. Кроме того, научные исследования С.А. Величко посвящены разработке вопросов интеграции современных методов визуализации в оценке операбельности опухолевого процесса, за что ей в 2008 г. Российской академией естествознания присвоено почетное звание «Основатель научной школы».

Под руководством профессора С.А. Величко подготовлены 3 доктора наук и 15 кандидатов по различным разделам комплексной лучевой диагностики опухолевых заболеваний. Светлана Андреевна активно работает по совершенствованию последипломного образования специалистов лучевой диагностики. Проводит большую консультативную работу по сложным вопросам диагностики, участвует в обучении интернов, ординаторов-рентгенологов. Она является автором 435 статей, 5 монографий, 12 методических пособий и рекомендаций. В 1992 г. ей присвоено звание профессор по специальности «лучевая диагностика и лучевая терапия».

За большой вклад в развитие медицинской науки и охраны здоровья населения Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера С.А. Величко удостоена бронзовой медали ВДНХ СССР, награждена Почетной грамотой Президиума Российской академии медицинских наук. В 1994 г. ей было присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

С.А. Величко является одним из создателей первого в Сибири центра по выявлению заболеваний молочных желез, который осуществляет программу, направленную на профилактику рака молочной железы путем проведения санитарно-просветительной работы и разработку маммо-

графического скрининга. В последующем это подразделение было преобразовано в Диагностический центр при НИИ онкологии СО РАМН, в повседневной работе которого используются новейшие технологии визуализации опухолей различной локализации. В 2007 г. Диагностический центр награжден золотой медалью Северной ярмарки и дипломом лауреата приоритетного Национального проекта «Здоровье» за значительный вклад и высокие достижения в сфере укрепления здравоохранения России.

Профессор С.А. Величко активно участвует в международных конгрессах, симпозиумах, конференциях по рентгенологии, онкологии, ядерной медицине, она является членом Европейской академии естествознания, почетным членом Казахской ассоциации радиологов.

С.А. Величко ведет большую общественную работу, была депутатом Думы г. Томска I созыва в 1995 г., является членом Политсовета партии «Единая Россия», руководит общественными объединениями по проблемам женщин и детей Томской области. В 2014 г. профессор С.А. Величко награждена Почетной грамотой Законодательной думы Томской области.

Редакция «Сибирского онкологического журнала», сотрудники Томского НИИ онкологии, ученики и коллеги сердечно поздравляют юбиляра, желают Светлане Андреевне Величко дальнейших творческих успехов в ее профессиональной и научно-исследовательской деятельности, крепкого здоровья и счастья.

ПРОФЕССОРУ ГАЛИНЕ АНДРЕЕВНЕ НЕРОДО – 75 ЛЕТ

17 марта 2015 г. отметила свой 75-летний юбилей член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Галина Андреевна Неродо.

Галина Андреевна Неродо родилась в г. Донецке Украинской ССР. В 1958 г. она поступила на лечебный факультет Ростовского медицинского института. После его окончания, с 1963 по 1965 г. проходила обучение в клинической ординатуре при кафедре акушерства и гинекологии РГМИ. С 1965 г. работала преподавателем в Горно-Алтайском медицинском училище и участковым врачом-гинекологом.

В 1968 г. Галина Андреевна Неродо была приглашена на работу в Ростовский научно-исследовательский институт на должность врача-гинеколога, а затем – младшего научного сотрудника. С 1970 по 1973 г. она обучалась в очной аспирантуре. Высококвалифицированный гинеколог, владеющий всеми методами лечения, Г.А. Неродо проявила себя и как настоящий ученый. Она занималась изучением возможностей комплексного лечения злокачественных опухолей яичников, иммуногормонального статуса при раке шейки матки, особенностей лечения рака шейки матки в молодом возрасте и у беременных. В 1976 г. Г.А. Неродо защитила кандидатскую диссертацию на тему «Химиотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей яичников». После защиты диссертации Галина Андреевна была дважды командирована Минздравом СССР для работы в Республику Алжир – в период с 1975 по 1977 г. и с 1982 по 1983 г.

В 1990 г. Г.А. Неродо была избрана руководителем отдела клинической онкологии РНИОИ. Она приняла активное участие в организационно-методической работе по повышению уровня онкологической помощи населению Ростовской области, а также по внедрению в программу лечебных учреждений области и Северного Кавказа методов ранней диагностики рака. Являлась организатором многих съездов и конференций, активно участвовала в общественной жизни института, за что была выбрана председателем профсоюзного комитета Ростовского научно-исследовательского института. В 1991 г. Галине Андреевне Неродо присвоено звание «Заслуженный врач РФ».

В 1995 г. Г.А. Неродо защитила докторскую диссертацию на тему «Химиотерапия в комплексном лечении злокачественных опухолей наружных половых органов у женщин», в 1996 г. ей присвоено ученое звание профессора.

За 30 лет Галина Андреевна Неродо прошла путь от младшего научного сотрудника до заместителя директора по науке (2001–2010 гг.). Именно в этот период наиболее ярко раскрывается талант Галины Андреевны как врача, ученого, организатора здравоохранения и педагога. Будучи прекрасным наставником, Г.А. Неродо дала путевку в жизнь десяткам молодых онкологов. Под ее руководством защищены 6 докторских и 22 кандидатские диссертации. Она является автором более 500 публикаций, в том числе 4 монографий, и 31 патента.

Основным направлением научных исследований Г.А. Неродо является проблема комплексного лечения рака органов женской половой сферы, в первую очередь, разработка и совершенствование органосохраняющих оперативных вмешательств в онкогинекологии. Ею внедрена в клиническую практику методика субтотальной экстирпации матки с сохранением тазового дна, которая позволяет у больных с предопухолевой и доброкачественной патологией тела и шейки матки оправданно уменьшить объем хирургического вмешательства, что минимизирует риск интраоперационных осложнений, сокращает сроки госпитализации и послеоперационной реабилитации больных. Под

руководством проф. Г.А. Неродо был внедрен в клиническую практику способ длительной катетеризации брюшной полости имплантированными катетерами для проведения пролонгированной адъювантной внутрибрюшинной химиотерапии при лечении рака яичников. Она является соавтором ряда оригинальных способов хирургического лечения больных с опухолями женской половой сферы.

Ряд фундаментальных исследований Г.А. Неродо в соавторстве с учениками посвящен изучению особенностей гормонального гомеостаза у больных раком системы женских половых органов и раком молочной железы. Результаты исследований представлены в монографиях «Нейроэндокринные аспекты рака вульвы» (1993), «Гормональный баланс у больных раком шейки матки» (1995). Большой научный и практический интерес представляют данные, изложенные в монографии «Оптимизация методов лечения рака вульвы» (1997). Особое место занимает разработка современных и малоинвазивных подходов в диагностике и мониторинге результатов лечения при саркоме матки, что нашло отражение в монографии «Рентгенодиагностика онкогинекологических заболеваний» (2006).

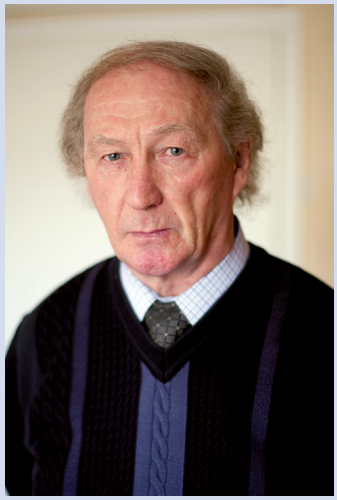
С 2007 г. Г.А. Неродо является член-корреспондентом РАМН. В мае 2007 г. ей было присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». Она награждена почетным знаком «Отличник здравоохранения» (1985), орденом «Дружбы» (2002).

Галину Андреевну Неродо отличает огромная работоспособность, целеустремленность, наука всегда остается главным делом её жизни. Высокий профессионализм, эрудиция, неиссякаемая энергия позволяют ей активно продолжать научные исследования.

Немалого добилась Галина Андреевна Неродо и в семейной жизни. Она счастливая мать и бабушка. Галина Андреевна воспитала двух сыновей; две ее внучки, Екатерина и Марина, продолжили семейную традицию и стали врачами.

Коллектив сотрудников Ростовского научно-исследовательского онкологического института сердечно поздравляет Галину Андреевну Неродо с юбилеем. Мы от всей души желаем ей счастья, крепкого здоровья, творческого долголетия и исполнения всех желаний.

ПРОФЕССОР ВАЛЕРИЙ АНДРЕЕВИЧ ЛИСИН
(к 70-летию со дня рождения)



25 марта 2015 г. исполнилось 70 лет главному научному сотруднику отделения радиологии Томского НИИ онкологии, доктору технических наук, профессору Лисину Валерию Андреевичу.

В.А. Лисин родился в г. Томске. В 1967 г. он окончил физико-технический факультет Томского политехнического института по специальности «экспериментальная ядерная физика». С 1967 по 1973 г. Валерий Андреевич Лисин работал инженером, руководителем группы, обучался в аспирантуре Томского политехнического института. С 1973 по 1979 г. руководил Проблемной научно-исследовательской лабораторией Томского медицинского института. В Томском НИИ онкологии В.А. Лисин работает со дня основания института – с 26 марта 1979 г. В период становления института он принимал активное участие в организации и техническом оснащении отделения радиологии. В итоге, летом 1979 г. после модернизации бетатронов на энергию 25 МэВ и 6 МэВ НИИ онкологии получил возможность проводить лучевую терапию злокачественных опухолей с помощью тормозного и электронного излучения.

Значительный вклад В.А. Лисин внес в создание в НИИ онкологии первого в России центра нейтронной терапии на базе циклотрона У-120 Томского политехнического университета. Данная работа была выполнена по заданию Государственного комитета по науке и технике СССР. При разработке метода нейтронной терапии на циклотроне У-120 Валерием Андреевичем Лисиным был решен широкий круг научных и технических задач в области дозиметрии, радиобиологии, а также в области применения компьютеров для дозиметрического и радиобиологического планирования нейронной терапии.

Профессором В.А. Лисиным изучены характеристики электронного пучка малогабаритных бетатронов различной модификации и разработаны методы планирования электронной терапии с применением этих ускорителей. Он стоял у истоков создания методики интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ), в результате его научной и технической деятельности впервые в России малогабаритный бетатрон с выведенным электронным пучком стал применяться как для облучения поверхностных злокачественных новообразований, так и для ИОЛТ.

В.А. Лисин зарекомендовал себя высококвалифицированным специалистом в области медицинской физики. Им опубликовано более 260 печатных работ, из них 6 монографий и 120 журнальных статей, получено 22 авторских свидетельства и патента. Научные разработки профессора В.А. Лисина введены в курсы лекций для студентов Томского политехнического университета.

За свою научную и практическую работу профессор В.А. Лисин был награжден грамотами Совета Министров СССР, Министерства здравоохранения РФ, Российской академии медицинских наук, администрации Томской области, администрации г. Томска. За внедрение своих изобретений в практику награжден знаком «Изобретатель СССР».

Интересы Валерия Андреевича Лисина не ограничены производственной деятельностью, он активно занимается спортом, в 80-е гг., в составе объединенной команды Томского научного центра СО РАМН был участником 300-километрового лыжного перехода Томск – Колпашево. Хорошо известны его поэтические произведения, им изданы два стихотворных сборника.

Редакция «Сибирского онкологического журнала», коллеги от всей души поздравляют Валерия Андреевича Лисина с юбилеем, желают ему крепкого сибирского здоровья, счастья, творческих успехов в реализации новых проектов!

БелкиАнтитела РФ

ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ В МЕДИЦИНЕ И БИОЛОГИИ, БЕЛКИ, АНТИТЕЛА

Тест-системы Cloud-Clone Corp. и USCN Life Science Inc. это:

- более 10000 позиций в каталоге для любых направлений исследований;
- иммуноферментный (ИФА) и иммунохемилюминесцентный анализ (ИХЛА);
- видоспецифичность: человек, лабораторные и прочие животные;
- высокая чувствительность;
- широкий диапазон определения;
- сертификаты CE Mark Евросоюза и ISO 13485.

Продажа организациям и частным лицам. Участвуем в аукционах по 44-ФЗ.
Отличные цены. Быстрая доставка. Бесплатное хранение. Скидки.

БелкиАнтитела.РФ sales@immunotex.ru skype: sales.imm