

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК  
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

**Учредитель:**  
Учреждение РАМН  
Научно-исследовательский  
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

**www страница:**  
[www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/](http://www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/)

Электронная версия журнала  
также представлена на сайтах:  
[www.rosoncoweb.ru/journals/sib\\_oncology/](http://www.rosoncoweb.ru/journals/sib_oncology/)  
<http://elibrary.ru/>

**Адрес редакции:**  
634050, г. Томск,  
пер. Кооперативный, 5  
e-mail: [AfanasievSG@oncology.tomsk.ru](mailto:AfanasievSG@oncology.tomsk.ru)  
тел.: (3822) 418089, 513269  
факс: (3822) 418060, 511039

**Редакторы:**  
В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина  
Верстка



Подписано в печать 02.03.2015 г.  
Формат 84x108<sup>1</sup>/16.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.  
Гарнитура Times New Roman Cyr  
Печ. л. 5,8; усл. печ. л. 9,7; уч.-изд. л. 10,4.  
Тираж 1000 экз. Заказ

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

# СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

## SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

**№ 1**

**2015**

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 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 (решение ВАК РФ № 6/6 от 19.02.10)

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»

Генеральный спонсор журнала  
ООО Медицинская компания  
«Томскинтерсервис»

При перепечатке ссылка  
на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

**Главный редактор –**

Е.Л. Чойнзоннов, *д.м.н., академик РАН, профессор*

**Заместители главного редактора –**

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*

**Отв. секретарь –**

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор*

**Члены редколлегии:**

М.И. Давыдов, *академик РАН, д.м.н., профессор*

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., профессор*

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*

В.А. Новиков, *д.м.н.*

И.Н. Одинцова, *д.м.н., профессор*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

Е.Р. Черных, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*

**Иностранные члены редколлегии:**

С. Айер (*Индия*)

М. Джугашвили (*Испания*)

В. Кесик (*Хорватия*)

Ю. Кжышковска (*Германия*)

Т. Кондо (*Япония*)

Г. Марголин (*Швеция*)

Л. Унгар (*Венгрия*)

М.Б. Фрейдин (*Великобритания*)

Т.-Х. Чунг (*Гонконг, Китай*)

Дж. Шах (*США*)

И.Б. Шчепотин (*Украина*)

А. Ю (*Тайвань*)

**Редакционный совет:**

А.В. Важенин (*Челябинск*)

М.В. Волков (*Владивосток*)

В.В. Дворниченко (*Иркутск*)

Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)

П.Д. Каратаев (*Якутск*)

В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)

С.А. Коломиец (*Кемерово*)

В.К. Косенок (*Омск*)

А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)

С.В. Лесков (*Чита*)

А.А. Модестов (*Красноярск*)

А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)

С.В. Сидоров (*Новосибирск*)

С.Н. Тараканов (*Магадан*)

**Editor-in-chief –**

E.L. Choyzonov, *DSc, Academician of RAS, Professor*

**Deputy Editor-in-chief –**

V.E. Goldberg, *DSc, Professor*

N.V. Cherdynitseva, *DSc, Professor*

**Executive secretary –**

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*

**Editorial members:**

M.I. Davydov, *DSc, DSc, Academician of RAS, Professor*

Ye.N. Imyanitov *DSc, Professor*

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*

I.V. Kodakova, *DSc, Professor*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*

V.A. Novikov, *DSc*

I.N. Odintsova, *DSc, Professor*

V.M. Perelmuter, *DSc, Professor*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*

Zh.A. Startseva, *DSc*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*

V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*

I.G. Frolova, *DSc, Professor*

O.V. Cheremisina *DSc,*

E.R. Chernykh, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*

**Foreign editorial members:**

S. Iyer (*India*)

M. Dzhugashvili (*Spain*)

V. Kesic (*Croatia*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Germany*)

T. Kondo (*Japan*)

G. Margolin (*Sweden*)

L. Ungar (*Hungary*)

M. Freidin (*UK*)

Cheung Tak-Hong (*Hong-Kong, China*)

J. Shah (*USA*)

I.B. Shchepotin (*Ukraine*)

A.Yu (*Taiwan*)

**Editorial committee:**

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)

M.V. Volkov (*Vladivostok*)

V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)

Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)

P.D. Karataev (*Yakutsk*)

V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)

S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)

V.K. Kosenok (*Omsk*)

A.F. Lazarev (*Barnaul*)

S.V. Leskov (*Chita*)

A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)

A.P. Perinov (*Ulan-Ude*)

S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)

S.N. Tarakanov (*Magadan*)

---

# СОДЕРЖАНИЕ

---

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Шаншашвили Е.В.* Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома ..... 5
- Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю., Гафтон И.Г., Розенгард С.А., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Семилетова Ю.В., Зиновьев Г.В.* Осложнения изолированной регионарной химиоперфузии конечностей ..... 13
- Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Подоплекин Д.М., Гольдберг В.Е.* Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности ..... 19
- Сергеев Н.И.* Методика «двойного построения» при МРТ с динамическим контрастным усилением, применяемая для контроля химиолучевого лечения вторичного поражения костей ..... 26

## ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А.* Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии ..... 33
- Кайгородова Е.В., Богатюк М.В., Завьялова М.В., Тарабановская Н.А., Симолина Е.И., Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.* Новые показатели функционального состояния Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы при различных вариантах Her2/neu-статуса ..... 38
- Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудрявцев Д.В., Пасова И.А., Селиванова Н.В.* Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных при комбинированном лечении с включением адоптивной иммунотерапии ..... 45
- Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М.* Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани ..... 51
- Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Гурьев А.М., Амосова Е.Н., Рыбалкина О.Ю., Сафонова Е.А., Ефимова Л.А., Белоусов М.В.* Доклиническое исследование лекарственной формы  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана из корневищ аира болотного *Acorus calamus L.* в онкологическом эксперименте ..... 59
- Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Стрункин Д.Н., Повещенко А.Ф., Коненков В.И.* Сравнительный анализ содержания в лимфе гормонов, вовлеченных в патогенез рака молочной железы у крыс линии Wistar ..... 64

## ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П.* Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока ..... 68

## ОБЗОРЫ

- Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М.* Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза ..... 76
- Коржов И.С.* Особенности диагностики речевых нарушений у онкологических пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти ..... 84

## ЮБИЛЕЙ

- Профессор Л.И. Мусабаева (к 75-летию со дня рождения) ..... 89

## ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

- Информация о работе диссертационного совета Д 001.032.01 при Томском НИИ онкологии в 2014 г. ... 91

---

# CONTENTS

---

## CLINICAL STUDIES

<i>Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Yunusova N.V., Shanshashvili E.V.</i> Hormonal and energetic changes in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer .....	5
<i>Gafton G.I., Senchik K.Yu., Gafton I.G., Rozengard S.A., Petrov V.G., Semiglazov V.V., Semiletova Yu.V., Zinoviyev G.V.</i> Complications of isolated regional limb chemoperfusion .....	13
<i>Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Podoplekin D.M., Goldberg V.E.</i> Possibility of drug prevention anthracycline-induced cardiotoxicity .....	19
<i>Sergeev N.I.</i> MRI technique of dynamic contrast enhancement applied to the diagnosis and monitoring of chemo-radiation treatment of secondary bone lesions .....	26

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Lisin V.A., Velikaya V.V., Miloichikova I.A.</i> Adaptation of linear-quadratic model for planning neutron therapy regimens .....	33
<i>Kaigorodova E.V., Bogatyuk M.V., Zavyalova M.V., Tarabanovskaya N.A., Simolina E.I., Slonimskaya E.M., Choynzonov E.L., Perelmutter V.M.</i> New indicators of Hsp27 functional state in breast cancer cells with different variants of Her2/neu-status .....	38
<i>Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S., Kudryavtsev D.V., Pasova I.A., Selivanova N.V.</i> Characteristics of lymphocyte subpopulation composition in cancer patients undergoing combined modality treatment including adaptive immunotherapy .....	45
<i>Savenkova O.V., Zavyalova M.V., Bychkov V.A., Choinzonov E.L., Perelmutter V.M.</i> Relationship between expression of matrix metalloproteinases and morphological heterogeneity, tumor differentiation and lymphogenous metastasis of squamous cell laryngeal carcinoma .....	51
<i>Lopatina K.A., Razina T.G., Zueva E.P., Krylova S.G., Guryev A.M., Amosova E.N., Rybalkina O.Y., Safonova E.A., Efimova L.A., Belousov M.V.</i> Preclinical studies of $\alpha(1,2)$ -L-RAMNO- $\alpha(1,4)$ -D-galactopiranoziluronan from rhizomes <i>Acorus calamus l.</i> in cancer experiment .....	59
<i>Lykov A.P., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Kabakov A.V., Rayter T.V., Kazakov O.V., Strunkin D.N., Poveshchenko A.F., Konenkov V.I.</i> Comparative analysis of the content in lymph of hormones drawing in pathogenesis of breast cancer in rats Wistar .....	64

## PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., <span style="border: 1px solid black; padding: 0 2px;">Boyarkina A.P.</span></i> Cancer incidence among population of siberia and russian far east .....	68
--	----

## REVIEWS

<i>Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M.</i> Radiation therapy of breast cancer with account prognostic factors .....	76
<i>Korzhev I.S.</i> Diagnostic features of speech disorders in cancer patients with acquired maxillary defects .....	84

## JUBILEES

Professor L.I. Musabaeva (to the 75th birthday) .....	89
---	----

## CHRONICLE. INFORMATION

Information on the work of Dissertation Board of the Tomsk Cancer Research Institute in 2014 .....	91
--	----

---

---

# КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

---

УДК: 618.14-006.6+616-007.61]-008.9:612.621.31

## ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.Л. Чернышова<sup>1,3</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>, Н.В. Юнусова<sup>1,2</sup>, Е.В. Шаншашвили<sup>1</sup>

*Томский НИИ онкологии<sup>1</sup>*

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>*

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет<sup>3</sup>*

*634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru<sup>1</sup>*

Проведено изучение состояния гормонального и энергетического статуса у 168 больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Проведена сравнительная характеристика гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, эстроген, прогестерон, тестостерон, пролактин, сексстероидсвязывающий глобулин), энергетического статуса (лептин, грелин, инсулин), состояния углеводного и липидного обменов у больных с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома и без него. У больных с метаболическим синдромом изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием гиперэстрогении – в 72 %, гипертестостеронемии – в 65 %, гиперинсулинемии – в 81 %, гиперлептинемии – в 68 % случаев. Отмечается повышение базального уровня лютеинизирующего гормона, пролактина, индекса ЛГ/ФСГ, снижение содержания ФСГ и прогестерона. Выявлены значительные изменения углеводного и липидного обменов. Описаны возможные механизмы гормональных воздействий, лежащих в основе патологических процессов в эндометрии.

**Ключевые слова:** эндометрий, гиперплазия, инсулинорезистентность, лептин, гормональный баланс, энергетический обмен.

### HORMONAL AND ENERGETIC CHANGES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER

A.L. Chernyshova<sup>1,3</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1,2</sup>, N.V. Yunusova<sup>1,2</sup>, E.V. Shanshashvili<sup>1</sup>

*Tomsk Cancer Research Institute<sup>1</sup>,*

*Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>,*

*National Research Tomsk Polytechnic University<sup>3</sup>*

*5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: alacher@list.ru<sup>1</sup>*

Hormonal and energetic status was studied in 168 patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. The comparative analysis of hormonal status (LH, FSH, estrogen, progesterone, testosterone, prolactin, SHBG), energetic status (leptin, grelin, insulin) and the assessment of lipid and carbohydrate metabolisms were carried out for patients with proliferative processes in the endometrium with the evidence of metabolic syndrome and without it. The study showed that the changes in hormonal status were characterized by a high frequency of disturbances with development of hyperestrogenemia (72 %), hypertestosteronemia (65 %), hyperinsulinemia (81 %) and hyperleptinemia (68 %). Moreover, the LH level and LH/FSH index were increased and FSH and progesterone levels were decreased. Significant changes in both carbohydrate (hyperinsulinemia, insulin resistance) and lipid (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) metabolisms were revealed. The mechanisms of hormonal correlations that underlie pathological endometrial process were described.

**Key words:** the endometrium, hyperinsulinemia, insulin resistance, leptin, hormonal balance, energetic balance.

В течение последних двух десятилетий во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты развития гормонозависимых опухолей, в том числе рака эндометрия (РЭ) [8, 11]. В России за этот период заболеваемость РЭ увеличилась в 2 раза, составляя 28,5 случая на 100 тыс. населения [1, 10]. Согласно современным представ-

лениям, ожирение является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия. По данным ряда авторов, риск возникновения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома (МС) возрастает в 2–3 раза [3, 5, 22]. Это обусловлено усугублением инсулино- и лептинорезистентности, возрастанием продукции

андрогенов яичниками, формированием стойкой ановуляции и, как следствие, – прогрессирующим патологическим изменениям в эндометрии [6, 11].

Повышение уровня лептина в крови, как правило, коррелирует с массой тела и в этом смысле вряд ли имеет самостоятельное значение, однако известна способность этого гормона, продуцируемого жировой тканью, препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках [13]. Механизмами, опосредующими влияние МС на развитие рака эндометрия, являются способность инсулина стимулировать активность ароматазы, повышать активность инсулиноподобных факторов роста и подавлять экспрессию ИФР-связывающих белков в ткани эндометрия, усиливать стероидогенез в яичниках, снижать в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды [7, 15]. Комплексный подход с учетом сложных взаимоотношений стероидных, гипоталамических и метаболических гормонов позволит углубить представление об эндокринных факторах, способствующих возникновению гиперпластических процессов и РЭ [3, 21]. Кроме того, вопрос о частоте МС у больных раком эндометрия смыкается с рядом практических проблем (вопросы диагностики, особенности клинического течения, выбор тактики и эффективности лечения). По данным ряда авторов, у больных с пролиферативными процессами эндометрия с МС отмечается худшая эффективность гормонотерапии за счет изменений рецепторного статуса [23, 26].

**Целью исследования** явилось изучение особенностей гормонального и энергетического статуса у больных с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома.

### Материал и методы

Были проанализированы результаты обследования 168 пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии. В первую группу включены 88 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы эндометрия. Вторую группу составили 80 пациенток с гиперпластическими изменениями в эндометрии. В зависимости от наличия МС пациентки 1-й и 2-й групп были разделены на 2 подгруппы: с наличием метаболического синдрома (1а и 2а) и без него (1б и 2б).

Наличие МС определяли по рекомендациям IDF (International Diabetes Federation, 2005), обязательным критерием которого является цен-

тральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из 4 факторов: повышение триглицеридов более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии; снижение липопротеидов высокой плотности менее 1,29 ммоль/л у женщин или наличие в анамнезе специфического лечения; повышение АД: систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа.

Всем больным проводилось антропометрическое обследование по схеме: измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер с целью выявления особенностей клинических проявлений метаболического синдрома. Индекс массы тела рассчитывался по формуле:  $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . Степень тяжести ожирения определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997), за ожирение принимаются значения ИМТ больше или равное 30 кг/м<sup>2</sup>. Характер распределения жира определялся путем подсчета соотношения ОТ/ОБ. При значениях  $ОТ/ОБ \leq 0,85$  ожирение расценивалось как гиноидное (глютеофemorальное), при  $ОТ/ОБ \geq 0,85$  – как андроиное (абдоминальное). Проводилось определение сагиттального диаметра, расчет показателей объемов (л) и массы тела (кг) общей жировой ткани (ОЖТ), висцеральной (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ).

Оценивалась экстрагенитальная патология: заболевания сердечно-сосудистой системы, наличие различных эндокринопатий, болезни гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта. Исследование углеводного обмена проводилось путем определения уровня инсулина натощак, глюкозы крови натощак глюкозооксидазным методом на анализаторе «THERMO LABSYSTEMS». Исследование липидного обмена – определение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Конелаб 20». Гормональные исследования – определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПрЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона, прогестерона, инсулина, лептина, грелина, уров-

ня секстероидсвязывающего глобулина (SHBG) – проводились методом иммуноферментного анализа. Концентрацию гормонов определяли с помощью методов радиоиммунного анализа и иммунорадиометрического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «CIS Bio Int.» (Франция) и «Immunotek» (Чехия). Подсчет радиоактивности полученных проб осуществляли на гамма-счетчике «Clini Gamma» (ЛКВ, Швеция). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel 2000», «Statistica 6.0».

### Результаты исследования

Средний возраст больных в сравниваемых группах значительно не различался и составил  $52,12 \pm 0,64$  и  $54,21 \pm 0,89$  года соответственно. Первую «а» группу составили 48 больных РЭ с метаболическим синдромом, среднее значение ИМТ составило  $40,01 \pm 6,95$ ; 1б группу – 40 больных РЭ без метаболического синдрома, среднее значение ИМТ –  $25,75 \pm 1,50$ . Во 2а группе ИМТ составил  $36,75 \pm 9,5$ , во 2б –  $25,9 \pm 0,54$ .

При анализе антропометрических показателей было выявлено, что в 1а и 2а группах показатели массы тела и ИМТ были значительно выше, чем в группах сравнения (табл. 1). Значения сагиттального диаметра, окружности талии, окружности бедер были также значительно выше, чем в группах без МС ( $p < 0,001$ ). При расчете объемов ОЖТ (ВЖТ и ПЖТ), массы ОЖТ и безжировой ткани выявлено,

что эти показатели были также значительно выше в группах пациенток с РЭ и ГП на фоне МС. Кроме того, выявлено, что у 82 % пациенток 1а и 2а групп характер распределения жира был преимущественно абдоминальный – индекс ОТ/ОБ равнялся 0,89 и 0,86 соответственно.

Таким образом, установлено, что в группах 1а и 2а все антропометрические параметры значительно превосходили норму, ожирение имело преимущественно абдоминальный характер и проявлялось увеличением как висцеральной, так и подкожной жировой ткани. По характеру ожирение отличалось одновременно протекающими гипертрофическим и гиперпластическим ростом жировой ткани. Выявлено, что все пациентки с РЭ и ГП на фоне МС страдали ожирением различной степени, причем в группе ГП с МС превалировала II и III степень ожирения, тогда как в группе РЭ с МС в основном наблюдались I и II степени ожирения. Лишь у малой части пациенток с ГП и РЭ без МС также имелось ожирение – 33 % и 30 % соответственно. У всех больных РЭ и ГП с МС отмечалась ГБ разной степени выраженности, причем в группе РЭ с МС преимущественно II и III стадия, а в группе ГП без МС чаще наблюдалась I стадия. Кроме того, все больные 1а и 2а групп имели нарушения углеводного обмена – инсулинорезистентность – 46,4 % и 55 % соответственно или сахарный диабет – 53,6 % и 45 % соответственно.

При анализе метаболического статуса в сравниваемых группах выявлено, что содержание

Таблица 1

### Результаты антропометрических показателей

Показатель	Группы больных			
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
Рост, м	$166,11 \pm 3,5$	$165,52 \pm 5,7$	$165,87 \pm 1,9$	$164,67 \pm 9,2$
Масса тела, кг	$105,45 \pm 17,54^*$	$75,73 \pm 8,3$	$97,76 \pm 5,9^{**}$	$67,8 \pm 6,1$
ИМТ	$40,01 \pm 6,95^*$	$25,75 \pm 1,5$	$36,75 \pm 9,5^{**}$	$25,9 \pm 0,54$
ОТ, см	$115,12 \pm 7,2^*$	$77,64 \pm 8,5$	$105,86 \pm 8,1^{**}$	$75,8 \pm 8,9$
ОБ, см	$128,6 \pm 7,2^*$	$98,8 \pm 6,3$	$122,84 \pm 5,7$	$98,9 \pm 0,65$
ОТ/ОБ	0,89	0,78	0,86	0,76
СД, см	$28,54 \pm 0,98^*$	$15,85 \pm 2,4$	$26,56 \pm 6,5^{**}$	$15,56 \pm 4,8$
Объем ОЖТ, л	$41,13 \pm 7,9^*$	$9,87 \pm 6,6$	$39,15 \pm 7,9^{**}$	$8,98 \pm 2,7$
Объем ВЖТ, л	$9,36 \pm 2,54^*$	$0,08 \pm 5,8$	$7,91 \pm 7,5^{**}$	$0,06 \pm 8,5$
Объем ПЖТ, л	$31,77 \pm 7,2^*$	$9,79 \pm 5,2$	$31,24 \pm 2,34^{**}$	$8,92 \pm 8,2$
Масса ОЖТ, кг	$37,96 \pm 9,63^*$	$9,11 \pm 8,65$	$36,13 \pm 5,2^{**}$	$8,28 \pm 2,14$
Масса безжировой ткани, кг	$67,49 \pm 5,98$	$66,62 \pm 6,8$	$61,63 \pm 7,71$	$59,52 \pm 6,65$

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; \*\* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС.

Таблица 2

**Характеристика метаболического статуса в сравниваемых группах**

Показатель	Группы больных			
	Рак эндометрия		Гиперпластические процессы	
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
ХС, ммоль/л	6,45 ± 0,99*	4,45 ± 0,86	5,73 ± 0,32	4,12 ± 0,99
ТГ, ммоль/л	2,32 ± 0,65*	0,81 ± 1,10	1,96 ± 0,57**	0,68 ± 0,67
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,89	1,54 ± 0,97	1,21 ± 0,43	1,32 ± 0,45
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,51 ± 0,99*	2,65 ± 1,11	3,58 ± 0,66	3,02 ± 0,51
Гликемия натощак, ммоль/л	5,90 ± 0,75*	3,46 ± 0,75	4,80 ± 0,63	3,60 ± 0,89

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; \*\* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС (p<0,05).

холестерина у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома было достоверно выше по сравнению с больными РЭ без МС и пациентками с ГП в эндометрии на фоне метаболического синдрома (p=0,015) (табл. 2).

Для больных РЭ и ГП на фоне метаболического синдрома характерны значительные нарушения липидного обмена, которые характеризуются более высокими показателями содержания в сыворотке крови атерогенных фракций липидов (холестерин, ХС-ЛПНП) и низкими показателями антиатерогенных фракций (ХС-ЛПВП). Увеличение уровня гликемии натощак в исследуемых группах является фактором риска развития нарушений углеводного обмена. У больных с ГП на фоне метаболического синдрома выявлены аналогичные, но менее выраженные изменения.

Анализ особенностей гормонального статуса показал, что у больных РЭ и ГП с метаболическим синдромом гипертестостеронемия отмечалась в

65 %, гипопрогестеронемия – в 71 %, гиперпролактинемия – в 58 % случаев. Кроме того, у них отмечено повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение уровня ФСГ по сравнению с больными без МС (табл. 3). При этом уровень эстрадиола был выше в группе ГП на фоне метаболического синдрома по сравнению с РЭ. Наибольшие показатели уровня секстероидсвязывающего глобулина были выявлены в группах больных РЭ без МС, а наименьшие – в группе РЭ с МС.

При анализе уровня гормонов энергетического статуса выявлено, что для больных РЭ и ГП на фоне метаболического синдрома характерна высокая частота гиперинсулинемии, гиперлептинемии, при этом отмечался большой диапазон колебания лептина внутри группы РЭ на фоне метаболического синдрома: от 21,65 до 120,67 нг/мл (табл. 4). Содержание грелина натощак в сравниваемых группах значимо не различалось.

Таблица 3

**Характеристика гормонального статуса в сравниваемых группах**

Показатель	Группы больных			
	Рак эндометрия		Гиперпластические процессы	
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
ЛГ, ЕД/мл	21,3 ± 3,6	14,31 ± 3,30	17,43 ± 4,81**	10,98 ± 3,80
ФСГ, ЕД/мл	40,93 ± 0,59*	62,15 ± 1,50	52,43 ± 5,87	58,90 ± 23,92
ЛГ/ФСГ	0,39 ± 0,035*	0,24 ± 0,069	0,29 ± 0,012	0,25 ± 0,05
ПрЛ, нг/мг	7,20 ± 1,19*	4,75 ± 3,34	9,85 ± 2,70	7,88 ± 2,76
Эстрадиол, нмоль/л	174,29 ± 20,35	172,90 ± 32,70	187,21 ± 4,98	165,60 ± 8,44
SHBG, нмоль/л	44,90 ± 7,73*	81,60 ± 11,76**	51,80 ± 8,95	58,90 ± 7,58
Прогестерон, нг/мл	0,525 ± 0,51***	0,55 ± 0,41***	0,95 ± 0,54	1,0 ± 0,18
Тестостерон, нг/мл	1,74 ± 1,17*	1,07 ± 0,17	1,70 ± 1,60**	0,56 ± 0,12

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; \*\* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС; \*\*\* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП с МС.

Таблица 4

## Уровень гормонов метаболического баланса в сравниваемых группах

Показатель	Группы больных			
	Рак эндометрия		Гиперпластические процессы	
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
Инсулин, мМЕ/мл	35,25 ± 0,29*	14,49 ± 0,56	29,83 ± 0,39	14,82 ± 0,19
Лептин, нг/мл	87,45 ± 0,65	16,81 ± 2,10**	72,56 ± 0,77	15,68 ± 0,67
Грелин, нг/мл	105,11 ± 0,79	104,54 ± 0,88	106,23 ± 0,45	105,32 ± 0,89

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; \*\* – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС (p<0,05).

## Обсуждение

В исследовании были изучены антропометрические особенности больных с ГП и РЭ на фоне метаболического синдрома. Установлено, что ожирение имеет преимущественно абдоминальный характер и проявляется увеличением висцеральной и подкожной жировой ткани. По характеру ожирение отличалось гипертрофическим и гиперпластическим ростом жировой ткани. Полученные результаты согласуются с рядом публикаций, в которых показано, что у больных РЭ на фоне МС, ожирение имеет преимущественно абдоминальный характер [20]. Вероятнее всего, эффекты ожирения андроида типа связаны с большим накоплением висцерального жира, который является метаболически активной тканью, вырабатывающей ряд гормонов и биологически активных веществ, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием [19].

У большинства больных РЭ за счет повышения активности гипоталамуса наблюдаются нарушения в гормональной и энергетической системах [2, 17]. Согласно полученным данным, показатели гормонального статуса у пациенток с ГП и РЭ на фоне метаболического синдрома значительно отличаются от аналогичных параметров при его отсутствии. Изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием гиперэстрогении, гипопрогестеронемии, гипертестостеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии. Отмечается повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ и снижение содержания ФСГ. Гиперэстрогения у пациенток на фоне МС обусловлена более активным метаболизмом половых стероидных гормонов в жировой ткани вследствие усиления периферической конверсии эстрогена, а также за счет снижения выработки сексстероидсвязывающего глобулина в печени

[4, 25]. Кроме того, при МС за счет избыточной массы тела происходит усиление внегонадного образования эстрогена из андрогенов и ингибирование циклической секреции ЛГ. Об относительной гиперэстрогении у больных РЭ и ГП с МС свидетельствует достаточно выраженное снижение уровня прогестерона, что подтверждается ранее полученными данными [10]. Повышение уровня эстрогенов и, прежде всего, неактивной фракции эстрогена приводит к гиперсенсбилизации аденогипофиза по отношению к люлиберину, увеличивает продукцию гипоталамусом и самого люлиберина, вследствие чего повышается уровень ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ, что приводит к повышению продукции андрогенов и нарушению фолликулогенеза [3, 21]. Нарушение стероидогенеза, изменение уровня ЛГ и SHBG вызывают также и гипертестостеронемия за счет повышения свободного тестостерона крови при нормальной секреции кортизола и АКТГ на фоне МС [15].

По данным литературы, патогенез МС может быть представлен как последовательность изменений в жировой ткани, печени и мышцах в отличие от существовавшей ранее концепции, отодвинувшей основную роль интраабдоминальной жировой ткани [21]. Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с пролиферативными процессами на фоне МС отмечается значительное повышение уровня атерогенных фракций липидов (ХС, ХС-ЛПНП). Активность липосинтетических ферментов обуславливает развитие триглицеридемии. Наиболее значительным изменениям в липидном обмене у женщин с МС подвергается фракция холестерина, как регулятора жидкости биослоя клеток, усиливается микросвязь биослоя [8]. Встраивание холестерина в мембраны клеток вызывает изменение их структуры и активности ферментов [3]. Печень, получая усиленный при-

ток жирных кислот, вероятно, продуцирует более значительные количества липопротеинов очень низкой плотности и ингибирует действие инсулина в инсулиночувствительных тканях, что, в свою очередь, приводит к усугублению инсулинорезистентности [9, 12].

У пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне МС отмечено изменение не только липидного спектра крови, но и углеводного обмена. По данным литературы, в этом процессе доминирующая роль принадлежит неферментативному аутоокислительному гликолизированию и окислительному стрессу [18, 24]. У пациенток с МС отмечена выраженная инсулинорезистентность и, как ее следствие, гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность развивается последовательно, сначала в печени и мышцах, и только при накоплении большого количества липидов в адипоцитах, увеличении их размеров происходит развитие инсулинорезистентности в жировой ткани [27]. Выявленное нарастание уровня инсулина и инсулинорезистентности происходит параллельно с увеличением индекса массы тела и абдоминального типа ожирения и, возможно, является причиной повышения уровня тестостерона и лептина. Известно, что гиперинсулинемия обуславливает нарушения секреторной динамики ЛГ, что подтверждается наличием инсулиновых рецепторов в гипофизе и стимуляцией секреции гонадотропинов в ответ на введение инсулина [14]. Состояние гиперинсулинемии вызывает преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции, а стимулирующее взаимодействие инсулина с ЛГ является одним из ключевых параметров пролиферации эндометрия [11]. Кроме того, гиперсекреция ЛГ и инсулина приводит к дисрегуляции андроген-продуцирующих ферментов и повышению выработки андрогенов яичниками и надпочечниками, с развитием гипертестостеронемии и дегидроэпиандростеронемии [27].

Исследования последних лет позволили идентифицировать инсулинозависимый гормон – лептин, уровень которого в значительной степени коррелирует с тяжестью метаболических расстройств. В настоящее время исследуются механизмы влияния лептина на формирование пролиферативных процессов в эндометрии [13]. В большинстве случаев при МС уровень лептина повышен, что наблюдалось и в нашем исследовании. Одной из

причин лептинорезистентности, помимо дефектов рецепторов лептина и аномалий в структуре связывающего транспортного белка, может быть нарушение прохождения лептина в гипоталамус на уровне гематоэнцефалического барьера [9]. В современной литературе существуют противоречивые данные о взаимодействии лептина с гормонами репродуктивной системы, однако большинство авторов считают, что эстрогены и пролактин стимулируют выработку лептина, а андрогены ее тормозят [3, 16]. Роль лептина в патогенезе пролиферативных процессов в эндометрии дискутируется. В проведенном нами исследовании, показано, что в патогенезе пролиферативных процессов на фоне МС лептин играет существенную роль, вероятно, оказывая прямое воздействие на рецепторы лептина в яичниках, либо опосредованно через влияние лептина на метаболические нарушения и инсулинорезистентность. Повышение уровня лептина в крови при МС взаимосвязано с увеличением атерогенных фракций липидов и снижением ХС-ЛПВП. Это свидетельствует о возможности прямого влияния лептина на метаболизм углеводов и жиров. Взаимосвязь гиперлептинемии и гипертриглицеридемии характеризует энергетический резерв жировой ткани, основного источника синтеза лептина и триглицеридов в организме, так как синтез лептина в адипоцитах непосредственно связан с содержанием в них триглицеридов [4].

Таким образом, состояние гормонального гомеостаза и энергетического баланса у больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне МС характеризуется высокой частотой нарушений с развитием состояния гипертестостеронемии, гипопрогестеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, инсулинорезистентности, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, что свидетельствует о наличии гормонально-метаболических параллелей у больных с пролиферативными процессами эндометрия на фоне МС.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями // Сибирский онкологический журнал. 2007. Прил. № 1. С. 5–8.
2. Белякова Н.А., Мазурова В.И. Ожирение. СПб., 2003. 231 с.
3. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 172 с.
4. Бочкарева Н. В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 86–93.

5. Бочкарева Н. В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5. С. 71–77.
6. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. М., 2002. 128 с.
7. Глазкова О.Л., Топольская И.В., Подзолкова Н.М. Динамика метаболического синдрома у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. М., 2002. С. 146–147.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
9. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Селиванова А.В. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена // Терапевтический архив. 2004. № 12. С. 75–78.
10. Задюченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 725–733.
11. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 7. С. 451–458.
12. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск, 2003. 114 с.
13. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. Томск, 2010. 226 с.
14. Кузнецова И.В., Томилова М.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5, № 4. С. 58–63.
15. Кучер А.Г., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек // Нефрология. 2005. Т. 9, № 1. С. 9–19.
16. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 17. С. 1130–1138.
17. Никитина В.П. Состояние эндокринной системы у больных раком тела матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2005. 41 с.
18. Прилеская В.Н., Цаллагова Е.В. Практическая гинекология: клинические лекции: Лечение ожирения как аспект улучшения демографической ситуации // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 6.
19. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтисенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 23–25.
20. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева О.Н., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
21. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2005. Т. 25, № 3. С. 37–40.
22. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуикова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 29–34.
23. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шамохина 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.
24. Lacey J.V., Mutter G.L., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., Rush B.B., Glass A.G., Richesson D.A., Chatterjee N., Langholz B., Sherman M.E. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (14). P. 6014–6020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1154.
25. Sakai K., Busby W.H.Jr., Clarke J.B., Clemmons D.R. Tissue transglutaminase facilitates the polymerization of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and leads to loss of IGFBP-1's ability to inhibit insulin-like growth factor-I-stimulated protein synthesis // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276 (12). P. 8740–8745.
26. Santer F.R., Bacher N., Moser B., Morandell D., Ressler S., Firth S.M., Spoden G.A., Sergi C., Baxter R.C., Jansen-Dürr P., Zwerschke W. Nuclear insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and is targeted to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis // Cancer Res. 2006. Vol. 66 (6). P. 3024–3033.
27. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // Mol. Biol. Reps. 2012. Vol. 39 (9). P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.

Поступила 22.12.14

## REFERENCES

1. Artymuk N.V., Guljaeva L.F. Molecular and genetic aspects of endometrial cancer in women with neuroendocrine disorders // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. Suppl. № 1. P. 5–8. [in Russian]
2. Beljakova N.A., Mazurova V.I. Obesity. SPb., 2003. 231 p. [in Russian]
3. Bershtejn L.M. Hormonal carcinogenesis. SPb., Nauka, 2000. 172 p. [in Russian]
4. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Chernyshova A.L. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in pathogenesis of endometrial cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 86–93. [in Russian]
5. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Chernyshova A.L. Whether patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer with the presence of metabolic syndrome are needed methabolic rehabilitation? // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 5. P. 71–77. [in Russian]
6. Ginzburg M.M., Krjukov N.N. Obesity. M., 2002. 128 p. [in Russian]
7. Glazkova O.L., Topol'skaja I.V., Podzolkova N.M. The dynamics of metabolic syndrome in patients with glandular cystic endometrial hyperplasia who received hormonal therapy // Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii. M., 2002. P. 146–147. [in Russian]
8. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romancova T.I. Pathogenetic aspects of obesity ожирения // Ozhirenie i metabolizm. 2004. № 1. P. 3–9. [in Russian]
9. Demidova T.Ju., Ametov A.S., Selivanova A.V. Neurohumoral aspects of energy metabolism regulation // Terapevticheskij arhiv. 2004. № 12. P. 75–78. [in Russian]
10. Zadiuchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Ju., Poryvkina O.N. Metabolic syndrome: therapeutic opportunities and prospects // Consilium Medicum. 2005. Vol. 7 (9). P. 725–733. [in Russian]
11. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Metabolic syndrome: treatment guidelines // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. Vol. 13 (7). P. 451–458. [in Russian]
12. Kolomic L.A., Chernyshova A.L., Krickaja N.G., Bochkareva N.V. Clinical and biochemical aspects of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Tomsk, 2003. 114 p. [in Russian]
13. Kolomic L.A., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L. Endometrial cancer and metabolic syndrome. Tomsk, 2010. 226 p. [in Russian]
14. Kuznecova I.V., Tomilova M.V. Pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium in the reproductive period // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006. Vol. 5 (4). P. 58–63. [in Russian]
15. Kucher A.G., Smirnov A.V., Kajukov I.G. Leptin – a new adipose tissue hormone: significance in the development of obesity, diseases of the cardiovascular system and kidneys // Nefrologija. 2005. Vol. 9 (1). P. 9–19. [in Russian]
16. Makacarija A.D., Bicadze V.O., Hizroeva D.H. The use of low-molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. Vol. 13 (17). P. 1130–1138. [in Russian]
17. Nikitina V.P. The effects of the endocrine system on endometrial cancer: Abstract. MD., DSc. thesis. Rostov-na-Donu, 2005. 41 p. [in Russian]

18. *Prilepskaja V.N., Callagova E.V. Prilepskaja V.N., Callagova E.V.* Practical gynecology: clinical lectures: Treatment of obesity as an aspect of improving the demographic situation // *Consilium Medicum*. 2007. Vol. 9 (6). [in Russian]
19. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L.* Proteasome activity and growth factor expression in bladder, kidney and endometrial cancers // *Rossijskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 1. P. 23–25 [in Russian]
20. *Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Bochkareva O.N., Asadchikova O.N.* Metabolic syndrome, interaction with endometrial carcinogenesis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
21. *Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Krickaja N.G., Suhodolo I.V.* Cells apud-systems at endometrium proliferative processes // *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija RAMN*. 2005. Vol. 25 (3). P. 37–40. [in Russian]
22. *Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Zhujkova L.D.* Quality of cancer diagnosis in Tomsk region during the period 2004–2009 // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 3. P. 29–34. [in Russian]
23. *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]
24. *Lacey J.V., Mutter G.L., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., Rush B.B., Glass A.G., Richesson D.A., Chatterjee N., Langholz B., Sherman M.E.* PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68 (14). P. 6014–6020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1154.
25. *Sakai K., Busby W.H. Jr., Clarke J.B., Clemmons D.R.* Tissue transglutaminase facilitates the polymerization of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and leads to loss of IGFBP-1's ability to inhibit insulin-like growth factor-I-stimulated protein synthesis // *J. Biol. Chem*. 2001. Vol. 276 (12). P. 8740–8745.
26. *Santer F.R., Bacher N., Moser B., Morandell D., Ressler S., Firth S.M., Spoden G.A., Sergi C., Baxter R.C., Jansen-Dürr P., Zwerschke W.* Nuclear insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and is targeted to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66 (6). P. 3024–3033.
27. *Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V.* Association of growth factors, HIF-1 and NF- $\kappa$ B expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Repts*. 2012. Vol. 39 (9). P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.

## ОСЛОЖНЕНИЯ ИЗОЛИРОВАННОЙ РЕГИОНАРНОЙ ХИМИОПЕРФУЗИИ КОНЕЧНОСТЕЙ

Г.И. Гафтон, К.Ю. Сенчик, И.Г. Гафтон, С.А. Розенгард, В.Г. Петров,  
В.В. Семиглазов, Ю.В. Семилетова, Г.В. Зиновьев

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

В настоящее время активно изучаются методы локального воздействия на местно-диссеминированные опухоли конечностей, позволяющие избежать калечащей операции и сохранить высокое качество жизни больного. Одной из таких методик является изолированная регионарная химиооперфузия конечностей. Мы изучили данные по 70 больным, которым в отделении общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 2004 по 2014 г. выполнена изолированная химиооперфузия по поводу местнораспространенных сарком мягких тканей, а также транзитных метастазов меланомы конечностей. Представлен анализ возможных осложнений ИРП, причины их возникновения и возможные пути профилактики.

**Ключевые слова:** изолированная регионарная химиооперфузия, меланома, саркомы, осложнения.

### COMPLICATIONS OF ISOLATED REGIONAL LIMB CHEMOPERFUSION

G.I. Gafton, K.Yu. Senchik, I.G. Gafton, S.A. Rozengard, V.G. Petrov, V.V. Semiglazov, Yu.V. Semiletova, G.V. Zinovyev  
*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St-Petersburg*  
68, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, e-mail: ssemiletov@mail.ru

Currently, the methods of delivering high local doses of chemotherapy to locally-advanced tumors of the extremities, while avoiding systemic toxicity, are actively investigated. Isolated regional limb chemoperfusion is one of these methods. From 2004 to 2014, a total of 70 patients underwent isolated limb perfusion (ILP) for locally-advanced soft tissue sarcoma and transit metastases of extremity melanoma. Complications of ILP, causes of their occurrence and preventive measures were analyzed.

**Key words:** isolated regional limb chemoperfusion, melanoma, sarcoma, complications.

В настоящее время нет четкого алгоритма лечения больных с местнораспространенными злокачественными опухолями конечностей. При нерезектабельных сарcomaх мягких тканей и рецидивах меланомы кожи конечностей, как правило, выполняют калечащие операции и назначают системное лечение, эффективность которого в большинстве случаев низкая. Изучаются локальные методы воздействия на подобные опухоли, позволяющие избежать потери конечности и сохранить высокое качество жизни. Одной из таких методик является изолированная регионарная химиооперфузия (ИРП) [1, 2].

Изолированная регионарная химиооперфузия – это хирургическая технология, которая за счет отключения конечности от системного кровотока позволяет добиться максимальной концентрации цитостатика в опухоли и субклинических метастазах с минимальной системной токсичностью.

Сочетание ИРП с гипертермией обладает синергизмом и, по данным ряда исследований, приводит к полному клинически регрессиям в 40–80 % случаев [3, 4]. По результатам анализа фармакокинетики при проведении ИРП уровни концентрации препаратов в пораженной конечности могут в 10–20 раз превышать стандартные значения, рекомендованные для системной терапии, что в ряде случаев может явиться причиной местных и/или системных осложнений. При изучении факторов, влияющих на риск возникновения подобных явлений, наибольшее внимание уделяется следующим параметрам: уровню локальной гипертермии, соотношению объема конечности и дозы препарата, применяемым комбинациям цитостатиков, индексу массы тела, локализации опухоли и др.

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» накоплен большой клинический опыт применения изолированной регионарной химиооперфузии

**Критерии оценки местной токсичности**

Степень токсичности	Признаки токсичности
I	Нет субъективных и объективных побочных явлений
II	Лёгкая эритема и/или отёк (зуд)
III	Значительная эритема и/или отёк с волдырями; лёгкое нарушение функции конечности
IV	Обширный эпидермолиз и/или явное повреждение глубоких тканей, вызывающие стойкие функциональные расстройства; угрожающий или манифестированный синдром сдавления
V	Повреждения мягких тканей конечности, требующие ампутации

при меланоме кожи и саркомах мягких тканей конечностей. Сведения об эффективности данной технологии и отдаленные результаты лечения уже опубликованы. Поэтому **целью исследования** явился анализ возможных осложнений, причины их возникновения и возможные пути профилактики при проведении ИРП.

**Материал и методы**

В исследование включено 70 больных, находившихся на лечении в отделении общей онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава РФ в период с 2004 по 2014 г. по поводу местнораспространенных сарком мягких тканей, а также транзитных метастазов меланомы конечностей. Средний возраст больных с меланомой составил 53 года (20–85 лет), с саркомами мягких тканей – 51 год (16–86 лет). У больных меланомой очаг локализовался в области нижних конечностей, в то время как у больных саркомами мягких тканей в 11 случаях первичная опухоль располагалась на верхней, в 35 случаях – на нижней конечности.

Все пациенты подвергались гипертермической изолированной регионарной химиоперфузии, в 4 случаях процедура выполнялась многократно, общее число ИРП достигло 76 манипуляций. В качестве цитостатика применялся препарат алкилирующего типа действия из группы производных бис-β-хлорэтиламина – мелфалан, рекомендованный для ИРП. Доза цитостатика рассчитывалась в соответствии с объемом перфузируемой конечности и составляла для верхней конечности – 13 мг/л, для нижней – 10 мг/л, при температуре перфузата 40–41°C. В ходе процедуры осуществлялся мониторинг концентрации мелфалана в перфузионном растворе замкнутого круга, а также в системном кровообращении. Производился забор крови из периферического кровотока и перфузата на 5, 30 и 60-й мин ИРП. В норме системный сброс, т.е. кон-

центрация мелфалана в плазме общего кровотока, не должен превышать 10 %.

В течение первых суток после ИРП больным проводился мониторинг жизненно важных функций в условиях отделения интенсивной терапии. В послеоперационном периоде в течение 30 дней осуществлялся регулярный контроль общего состояния больных (сбор жалоб, объективный осмотр) и показателей лабораторных исследований (клинический, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи) с целью регистрации возможных непосредственных и отсроченных осложнений. Степень местной токсичности оценивали по шкале Wieberdink [12] (табл. 1). Системная токсичность не отличалась от токсичности при стандартных схемах химиотерапии. Степень гематологической токсичности определялась согласно критериям ВОЗ по шкале Common Toxicity Criteria NCIC.

Для профилактики осложнений больным проводилась соответствующая медикаментозная терапия. Учитывая потенциально высокий риск нарушения трофики пораженной конечности, обусловленный осложнениями со стороны сосудистой системы, все пациенты в послеоперационном периоде получали лечение ангиопротекторами, улучшающими микроциркуляцию в зонах нарушенного периферического кровообращения и нормализующими реологические свойства крови. Кроме того, для профилактики тошноты и рвоты после ИРП назначали антиэметики, а при выраженном болевом синдроме продлевали терапию анальгетиками.

**Результаты исследования**

В течение всего послеоперационного периода наблюдения был оценен характер и степень местных и системных осложнений. Местные осложнения чаще всего наблюдались на 2–3-и сут после проведения ИРП. Из них наиболее частыми были

Таблица 2

**Частота гематологических осложнений у пациентов после ИРП**

Степень	Гранулоцитопения	Тромбоцитопения	Снижение гемоглобина
0	15 (20 %)	27 (35 %)	14 (18 %)
I	14 (18 %)	15 (20 %)	13 (16 %)
II	26 (35 %)	16 (21 %)	16 (21 %)
III	14 (18 %)	9 (12 %)	24 (32 %)
IV	7 (9 %)	9 (12 %)	10 (13 %)

отёк конечности, гиперемия кожи, боли по ходу сосудов и парестезия. Данные осложнения возникали из-за синергетического местного токсического воздействия цитостатика и высокой температуры на здоровые мягкие ткани конечности.

Основную массу осложнений согласно шкале Wieberdink составили токсические эффекты I–II степени – 40 % и 56 % соответственно, токсичность III степени отмечена в 4 % случаев, IV степень не зарегистрирована, V степень выявлена у 1 больного. Самым частым осложнением явился отек конечности, который зарегистрирован у 58 % больных. Практически все осложнения носили временный характер. В 1 случае нарушение трофики тканей привело к краевому некрозу и несостоятельности послеоперационной раны. Данная пациентка подвергалась иссечению рецидива саркомы мягких тканей с последующей ИРП нижней конечности. В этой ситуации осложнение было обусловлено как локальным цитотоксическим действием мелфалана, так и фактом повторной операции на неблагоприятном преморбидном фоне. У 1 больного на 10-е сут после ИРП в связи с профузным кровотечением, обусловленным распадом опухоли, была выполнена ампутация конечности.

Системная токсичность свойственна всем цитостатическим препаратам и в той или иной степени встречается у подавляющего числа больных, получающих химиотерапию. Одной из основных концепций ИРП является локальное воздействие цитостатического агента на опухоль и препятствие его системному эффекту. Однако в большинстве случаев системного воздействия избежать достаточно сложно. Развитие подобных осложнений связано со сбросом цитостатика через многочисленные сосудистые коллатерали из замкнутого контура в системный кровоток. Являясь алкилирующим агентом, мелфалан, попадая в системный кровоток, оказывает значительное миелодепрессивное действие. Наибольшему влиянию подвержены гранулоци-

тарный и тромбоцитарный ростки кроветворения. Для своевременного выявления гематологических осложнений в послеоперационном периоде 1 раз в 2–3 дня выполнялся клинический анализ крови. Лабораторный мониторинг проводился в течение 10 дней. Начало снижения показателей крови отмечено в среднем на 7 (6–8) сут после ИРП, а их максимальное снижение – на 12 (10–14) сут. Восстановление показателей периферической крови зарегистрировано в среднем на 20 (17–23) сут после ИРП. Почти у всех больных были отмечены те или иные варианты гематологических осложнений, которые были относительно равномерно распределены по степеням токсичности (табл. 2).

В большинстве случаев (80 % больных) наблюдалось снижение уровней лейкоцитов, тромбоцитов и гемоглобина, при этом частота возникновения гранулоцитопении III–IV степени составила 27 %, тромбоцитопении – 24 %. Анемия III–IV степени зафиксирована у 45 % больных. Однако в последнем случае токсическое действие препарата играло второстепенную роль. Основной причиной анемии явилась интраоперационная кровопотеря, которая в среднем составила 930 мл (диапазон 400–2800 мл). Такая значимая кровопотеря связана с методикой выполнения изолированной регионарной перфузии конечности: сравнительно небольшой объем теряется при канюлировании сосудов и существенная потеря происходит при отмывании крови от цитостатика. За счет проведения послеоперационной замещающей терапии во всех случаях удалось нормализовать показатели красной крови в среднем на 20–30-е сут. Медленное восстановление связано с токсическим действием мелфалана и угнетением эритроцитарного ростка.

В 13 (17 %) случаях зарегистрирована панцитопения, которая у 6 пациентов явилась причиной развития фебрильной нейтропении. Назначение антибиотиков и противогрибковых препаратов позволило купировать данное осложнение. Осталь-

ным 7 больным с выраженной панцитопенией в схему консервативного лечения включались препараты колониестимулирующих факторов с целью регуляции продукции клеток-предшественников нейтрофильного ростка костного мозга.

У 3 пациентов на фоне тромбоцитопении IV степени зарегистрированы маточные (n=2) и желудочно-кишечные кровотечения (n=1), которые потребовали трансфузии концентрированной взвеси тромбоцитов, что позволило купировать кровотечения консервативно.

Препараты алкилирующего типа действия, к которым относится и мелфалан, обладают высоким уровнем эметогенности. В результате даже при минимальном системном сбросе развиваются тошнота и рвота. В нашем исследовании данное осложнение зарегистрировано у 64 (83 %) больных. При этом в 24 (31 %) случаях отмечена острая рвота, развившаяся в течение 24 ч после ИРП. В остальных случаях зафиксирована тошнота I–II степени, которая длилась не более 2 сут. Для профилактики тошноты и рвоты все пациенты получали терапию антиэметиками различного механизма действия, в основном назначались блокаторы допаминовых и серотониновых рецепторов. При острой тошноте и рвоте предпочтение отдавалось группе антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, которые обладают низкой токсичностью и эффективным специфическим противорвотным действием.

Нами проанализированы осложнения у больных, подвергшихся повторным ИРП. В 2 случаях ИРП производилась дважды, в 2 – трижды. В основном интервалы между операциями составили 4–5 мес, в 1 случае интервал между второй и третьей операциями равнялся 10 мес. У больных, которым ИРП производилась 2 раза, осложнения после первой и второй ИРП не отличались по степени тяжести, лабораторные показатели нормализовались к концу 3-й нед послеоперационного периода. У больных после третьей ИРП отмечены в основном гематологические осложнения III–IV степени, а восстановление соматического статуса и лабораторных данных продолжалось более 3 нед. Осложнений, потребовавших выполнения калечащих операций, у данных больных не зарегистрировано.

Неотъемлемой частью ИРП является регистрация отклонений в концентрации мелфалана в ходе проведения процедуры. Для оценки особенностей фармакокинетики препарата нами выполнялся за-

бор крови из перфузата и периферического кровотока. При этом выявлено динамическое снижение концентрации дигидроксимелфалана (устойчивого конечного продукта мелфалана) в перфузионном растворе: к 5 мин в среднем на 74 %, к 15 мин – на 89 %. К концу процедуры (60 мин) концентрация препарата, как правило, не превышала 7 %. Такое снижение уровня агента обусловлено как его накоплением в опухоли и здоровых мягких тканях конечности, так и сбросом в системный кровоток. При оценке концентрации мелфалана в системном кровотоке не зарегистрировано превышения 10 % порогового уровня. Количество препарата в плазме крови варьировало в пределах 0,69–1,5 %, т.е. в кровоток в среднем попало около 1 мг мелфалана. Эти данные указывают на то, что снижение концентрации препарата в перфузионном растворе происходило в основном за счет его накопления в опухоли и мягких тканях конечности.

Таким образом, изолированная регионарная химиоперфузия при опухолях конечностей является эффективной и сравнительно безопасной процедурой при условии выполнения всех технических требований и адекватного послеоперационного ведения больных.

### Обсуждение

Осложнения, встречающиеся после ИРП, как правило, связаны с токсическим воздействием химиопрепаратов на здоровые ткани. Кроме того, хирургическое вмешательство может приводить к развитию сосудистых и неврологических осложнений, нарушающих трофику пораженной конечности. Иногда операция выполняется на фоне уже нарушенной трофики, обусловленной основным процессом, что усугубляет тяжесть послеоперационных осложнений. По данным мультицентрового исследования [5], основную часть местных токсических эффектов составляют отеки конечности, периферическая нейропатия, боли, эритема и др. Практически все осложнения носят временный характер и купируются при симптоматическом лечении либо самостоятельно в течение нескольких недель. Редко встречающиеся кровотечения из послеоперационной раны требуют лишь ее ревизии, а тромбозы глубоких вен – медикаментозного лечения. При этом в 1–2 % случаев ятрогенные причины или быстрое прогрессирование процесса являются поводом для выполнения калечащих операций. В

нашем исследовании в соответствии со шкалой Wieberdink зарегистрированы аналогичный спектр и тяжесть осложнений.

Варианты системных осложнений, как правило, зависят от типа цитостатика и дозы введения. Применение мелфалана часто сопровождается развитием гематологической токсичности. По данным M. Pace et al. [10], которые исследовали эффективность различных вариантов ИПР, изменение со стороны показателей периферической крови выявлено практически у всех больных. Наиболее часто развивалась лейкопения III–IV степени и анемия II–III степени. В нашем исследовании за 10-летний период изучения эффективности ИПР панцитопения зарегистрирована в 17 % случаев, при этом у половины больных наблюдалась фебрильная нейтропения. Совершенствование техники и опыт выполнения ИПР позволили постепенно снизить число подобных системных осложнений.

Интраоперационный мониторинг системного сброса способен своевременно зарегистрировать избыточное поступление цитостатика в общий кровоток, что позволяет свести к минимуму число случаев гематологической токсичности [4, 8]. Кроме того, как указано выше, на эффективность лечения и токсический профиль влияет доза применяемого цитостатика. Техника проведения ИПР, а также расчет дозировки мелфалана в большинстве исследований не имеют существенных различий. Однако осложнения при выполнении данной процедуры варьируют по характеру и степени токсичности [6, 11]. Стандартная доза мелфалана рассчитывается на основании фармакокинетических исследований с учетом его максимальной терапевтической активности. Превышение этой дозы увеличивает вероятность развития осложнений и не влияет на эффективность лечения. По данным T. Cheng et al. [7], при использовании одной и той же методики расчёта дозы выявлено практически пятикратное отклонение в уровнях концентрации препарата у разных больных, что явилось причиной серьезных осложнений при высокой концентрации цитостатика. В нашем исследовании системный сброс не превышал 1,5 %, что свидетельствует о преимущественном накоплении препарата в мягких тканях и опухоли. При этом те или иные системные осложнения выявлены у большинства больных. Мы предполагаем, что такая токсичность обусловлена не только системным сбросом в ходе

выполнения ИПР, но и является итогом постепенного высвобождения препарата из мягких тканей в послеоперационном периоде. Эти результаты указывают на необходимость точного измерения объема перфузируемой конечности для определения оптимальной дозы препарата. G. Beasley et al. [5] для расчета дозы мелфалана, помимо измерения объема конечности, предлагают определять идеальный вес тела. Такая методика, по его данным, позволяет уменьшить число токсических эффектов без снижения эффективности лечения. Оптимальными кандидатами для оценки идеального веса тела являются пациенты повышенного питания с индексом массы тела более 25 кг/м<sup>2</sup>. По данным N. McMahon et al. [9], при коррекции дозы мелфалана в соответствии с показателями идеальной массы тела при уменьшении дозы препарата действительно снижается частота токсических эффектов. При этом отмечена тенденция к увеличению числа клинически значимых ответов в группе больных, которым не уменьшали дозу. Однако отличия в обеих группах в отношении прогноза оказались статистически незначимыми. Эти данные, а также результаты нашего исследования свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения механизмов, позволяющих избежать развития осложнений и выбрать действительно адекватную эффективную дозу мелфалана.

### Заключение

Изолированная регионарная химиоперфузия уже доказала свою эффективность в лечении неоперабельных злокачественных новообразований кожи и мягких тканей конечностей. Актуальной проблемой является борьба с осложнениями, которые развиваются под воздействием цитостатиков. Благодаря накопленному опыту уже удалось в определенной мере уменьшить частоту побочных токсических эффектов. Однако пока остается открытым вопрос, касающийся определения оптимального баланса между дозой препарата, его токсичностью и эффективностью лечения. При его решении мы сможем сохранить высокое качество жизни больных не только после реализации эффекта ИПР, но и в течение всего периода лечения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфольд В.М. Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей (изолированная регионарная перфузия, локальная гипертермия) // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 4. С. 276–284.

2. *Переводчикова Н.И.* Руководство по химиотерапии. М., 2005. С. 336–343.

3. *Тришкин В.А., Гафтон Г.И., Канаев С.В., Тришкина Е.В., Ильин Н.В., Ергян С.М.* Оценка эффективности комбинированного лечения больных первичными саркомами мягких тканей конечностей, подвергшихся сберегательным операциям // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55, № 6. С. 722–726.

4. *Alexander R.H. Jr., Fraker D.L., Bartlett D.L., Libutti S.K., Steinberg S.M., Soriano P., Beresnev T.* Analysis of Factors Influencing Outcome in Patients With In-Transit Malignant Melanoma Undergoing Isolated Limb Perfusion Using Modern Treatment Parameters // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (1). P. 114–118. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7511.

5. *Beasley G.M., Caudle A., Petersen R.P., McMahon N.S., Padussis J., Mosca P.J., Zager J.S., Hochwald S.N., Grobmyer S.R., Delman K.A., Andtbacka R.H., Noyes R.D., Kane J.M., Seigler H., Pruitt S.K., Ross M.L., Tyler D.S.* A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208 (5). P. 706–715. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.019.

6. *Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F., Stoeckle E., Le Pêcheux C., Vanel D., Terrier P., Lumbroso J., Ricard M., Antoni G., Cavalcanti A., Robert C., Lassau N., Blay J.Y., Le Cesne A.* Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF- $\alpha$  be better? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1061–1068.

7. *Cheng T.Y., Grubbs E., Abdul-Wahab O., Leu S.Y., Hung C.F., Petros W., Aloia T., Fedrau R., Pruitt S., Colvin M., Friedman H., Tyler D.* Marked variability of melphalan plasma drug levels during regional hyperthermic isolated limb perfusion // *Am. J. Surg.* 2003. Vol. 186 (5). P. 460–467.

8. *Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., de Wilt J.H., Burger J.W., Verhoef C.* 20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: TNF Dose Matters // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (2). P. 627–635. doi: 10.1245/s10434-011-2030-7.

9. *McMahon N., Cheng T.Y., Beasley G.M., Spasojevic I., Petros W., Augustine C.K., Zipfel P., Padussis J.C., Sanders G., Tyler D.S.* Optimizing Melphalan Pharmacokinetics in Regional Melanoma Therapy: Does Correcting for Ideal Body Weight Alter Regional Response of Toxicity? // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 953–961. doi: 10.1245/s10434-008-0288-1.

10. *Pace M., Gattai R., Matteini M., Mascitelli E.M., Bechi P.* Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermic treatment for cutaneous melanoma: The experience of the Tuscan Reference Centre // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 27. P. 67. doi: 10.1186/1756-9966-27-67.

11. *Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S., Pilati P., Lise M.* Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 11 (2). P. 173–177.

12. *Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P., van Slooten E.A., Olthuis G.A.* Dosimetry in isolated perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1982. Vol. 18 (10). P. 905–910.

Получена 17.12.14

## REFERENCES

1. *Gafton G.I., Phakadze N.R., Senchik K.Ju., Gel'fol'd V.M.* Promising approaches to therapy of extremity soft tissue sarcomas (isolated regional perfusion, local hyperthermia) // *Prakticheskaja onkologija.* 2004. Vol. 5 (4). P. 276–284.

2. *Perevodchikova N.I.* Guide to chemotherapy. M., 2005. P. 336–343.

3. *Trishkin V.A., Gafton G.I., Kanaev S.V., Trishkina E.V., Il'in N.V., Ergjan S.M.* Assessment of treatment effectiveness of primary extremity soft tissue sarcomas after limb saving surgery // *Voprosy onkologii.* 2009. Vol. 55 (6). P. 722–726.

4. *Alexander R.H. Jr., Fraker D.L., Bartlett D.L., Libutti S.K., Steinberg S.M., Soriano P., Beresnev T.* Analysis of Factors Influencing Outcome in Patients With In-Transit Malignant Melanoma Undergoing Isolated Limb Perfusion Using Modern Treatment Parameters // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (1). P. 114–118. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7511.

5. *Beasley G.M., Caudle A., Petersen R.P., McMahon N.S., Padussis J., Mosca P.J., Zager J.S., Hochwald S.N., Grobmyer S.R., Delman K.A., Andtbacka R.H., Noyes R.D., Kane J.M., Seigler H., Pruitt S.K., Ross M.L., Tyler D.S.* A multi-institutional experience of isolated limb infusion: defining response and toxicity in the US // *J. Am. Coll. Surg.* 2009. Vol. 208 (5). P. 706–715. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.019.

6. *Bonvalot S., Laplanche A., Lejeune F., Stoeckle E., Le Pêcheux C., Vanel D., Terrier P., Lumbroso J., Ricard M., Antoni G., Cavalcanti A., Robert C., Lassau N., Blay J.Y., Le Cesne A.* Limb salvage with isolated perfusion for soft tissue sarcoma: could less TNF- $\alpha$  be better? // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1061–1068.

7. *Cheng T.Y., Grubbs E., Abdul-Wahab O., Leu S.Y., Hung C.F., Petros W., Aloia T., Fedrau R., Pruitt S., Colvin M., Friedman H., Tyler D.* Marked variability of melphalan plasma drug levels during regional hyperthermic isolated limb perfusion // *Am. J. Surg.* 2003. Vol. 186 (5). P. 460–467.

8. *Deroose J.P., Eggermont A.M., van Geel A.N., de Wilt J.H., Burger J.W., Verhoef C.* 20 Years Experience of TNF-Based Isolated Limb Perfusion for In-Transit Melanoma Metastases: TNF Dose Matters // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (2). P. 627–635. doi: 10.1245/s10434-011-2030-7.

9. *McMahon N., Cheng T.Y., Beasley G.M., Spasojevic I., Petros W., Augustine C.K., Zipfel P., Padussis J.C., Sanders G., Tyler D.S.* Optimizing Melphalan Pharmacokinetics in Regional Melanoma Therapy: Does Correcting for Ideal Body Weight Alter Regional Response of Toxicity? // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 953–961. doi: 10.1245/s10434-008-0288-1.

10. *Pace M., Gattai R., Matteini M., Mascitelli E.M., Bechi P.* Toxicity and morbidity after isolated lower limb perfusion in 242 chemo-hyperthermic treatment for cutaneous melanoma: The experience of the Tuscan Reference Centre // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 27. P. 67. doi: 10.1186/1756-9966-27-67.

11. *Rossi C.R., Foletto M., Mocellin S., Pilati P., Lise M.* Hyperthermic isolated limb perfusion with low-dose tumor necrosis factor- $\alpha$  and melphalan for bulky in-transit melanoma metastases // *Ann. Surg. Oncol.* 2004. Vol. 11 (2). P. 173–177.

12. *Wieberdink J., Benckhuysen C., Braat R.P., van Slooten E.A., Olthuis G.A.* Dosimetry in isolated perfusion of the limbs by assessment of perfused tissue volume and grading of toxic tissue reactions // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1982. Vol. 18 (10). P. 905–910.

## ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ АНТРАЦИКЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ

В.И. Чернов<sup>1,2,3</sup>, Т.Л. Кравчук<sup>1</sup>, Р.В. Зельчан<sup>1</sup>, Д.М. Подоплекин<sup>1</sup>, В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>

*Томский НИИ онкологии<sup>1</sup>  
Томский НИИ кардиологии<sup>2</sup>*

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет<sup>3</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

**Цель.** Изучение возможности применения триметилгидразиния пропионата для предупреждения развития острой кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

**Материал и методы.** В исследование включены 72 женщины (средний возраст  $51 \pm 2,1$  года) со злокачественными новообразованиями молочной железы. Основную группу составили 32 пациентки, средний возраст –  $52 \pm 2,2$  года, которым назначался триметилгидразиния пропионат в дозе 1000 мг 1 раз/день, в течение трех дней до начала химиотерапии (ХТ). В контрольную группу включены 40 женщин, средний возраст –  $50 \pm 2,5$  года, которые получали ХТ доксорубицинсодержащими режимами. Всем обследуемым была выполнена ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ПСМ) до начала комбинированной химиотерапии и через 1 ч после первого введения доксорубицина (до введения других цитостатиков).

**Результаты и обсуждение.** До начала ХТ не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка. После введения доксорубицина, помимо снижения фракции выброса с  $65,5 \pm 9,8$  до  $61,8 \pm 7,2$  ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка – с  $30,8 \pm 16,7$  до  $34,2 \pm 17,0$  мл и снижение максимальной скорости изгнания – с  $3,2 \pm 0,8$  КДО/с до  $2,4 \pm 0,5$  КДО/с. При этом оказалось, что у 40 % пациентов контрольной группы происходит значительное (на 10 % и более) снижение ФВЛЖ. В группе с профилактическим применением пропионата триметилгидразиния после введения доксорубицина не отмечалось статистически значимого снижения фракции выброса левого желудочка и увеличения его конечно-систолического объема. У 31 % больных в ответ на введение доксорубицина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> после профилактического применения пропионата триметилгидразиния отмечалось значимое (на 10 % и более от начального) снижение фракции выброса левого желудочка.

**Ключевые слова:** ЭКГ-синхронизированная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, антрациклин-индуцированная кардиотоксичность, триметилгидразиния пропионат, профилактика кардиотоксичности.

### POSSIBILITY OF DRUG PREVENTION ANTHRACYCLINE-INDUCED CARDIOTOXICITY

V.I. Chernov<sup>1,2,3</sup>, T.L. Kravchuk<sup>1</sup>, R.V. Zelchan<sup>1</sup>, D.M. Podoplekin<sup>1</sup>, V.E. Goldberg<sup>1</sup>

*Cancer Research Institute, Tomsk<sup>1</sup>,  
Cardiology Research Institute, Tomsk<sup>2</sup>,*

*National Research Tomsk Polytechnic University<sup>3</sup>*

*5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

**Purpose.** To estimate the possibility of trimethylhydrazine propionate using for prevention of acute doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. **Material and methods.** The study included 72 women (mean age –  $51 \pm 2.1$  years) with breast cancer without significant pathology of the cardiovascular system. Main group consisted of 32 patients (mean age –  $52 \pm 2.2$  years), which were injected intravenously trimethylhydrazine propionate 1000 mg 1 times/day for three days prior to chemotherapy. 40 patients of the control group (mean age –  $50 \pm 2.5$  years) did not receive of cardioprotective therapy before chemotherapy. For the cancer treatment of these patients used doxorubicin in dose of 50 mg/m<sup>2</sup> per course in combination with various drugs. All patients were studied by GATE SPECT before starting chemotherapy and at 1 hour after the first administration of doxorubicin. **Results.** Before the start of chemotherapy, none of the patients showed perfusion defects and contractility disorders. Baselines left ventricular contractility in control group and in main group was not different. After doxorubicin administration in the control group there was a decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF) – from  $65.5 \pm 9.8$  % to  $61.8 \pm 7.2$  % ( $p < 0.05$ ), increase in left ventricular end-systolic volume – from  $30.8 \pm 16.7$  ml to  $34.2 \pm 17.0$  ml ( $p < 0.05$ ), reduction in the peak ejection rate – from  $3.2 \pm 0.8$  EDV/s to  $2.4 \pm 0.5$  EDV/s ( $p < 0.05$ ). In the main group after first course of chemotherapy statistically significant changes of left ventricular contractile function were not found. After administration of doxorubicin was found that 31 % patients of main group and 40 % patients of control group had a considerable (10% or more) reduction in LVEF.

**Key words:** GATE single photon emission tomography, anthracycline-induced cardiotoxicity, trimethylhydrazine propionate, prevention of cardiotoxicity, breast cancer.

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений медикаментозного лечения злокачественных новообразований и требует пристального внимания к больным, получающим антрациклины [3]. Кардиальные эффекты могут развиваться непосредственно после введения антрациклинового антибиотика, а могут проявляться через месяцы и годы после лечения. В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность может быть острой и хронической (кумулятивной). Острая кардиотоксичность может развиваться в момент введения химиопрепарата или непосредственно после него (через несколько часов), как правило, изменения являются обратимыми и регрессируют в течение 1 мес. Однако в ряде случаев острая кардиотоксичность является угрожающим жизни осложнением и предшествует развитию сердечной недостаточности [3, 12, 24]. Хроническая кардиотоксичность развивается в период от 1 мес до 30 лет, подразделяется на раннюю – диагностируемую в течение первого года, и позднюю, развивающуюся в период от 1 года до 30 лет. Основным проявлением кумулятивной токсичности является нарушение сократительной способности миокарда, развитие дегенеративной кардиомиопатии с левожелудочковой недостаточностью, вплоть до дилатационной застойной кардиомиопатии.

К факторам риска развития антрациклиновой кардиотоксичности относятся: возраст старше 65 лет, наличие сердечно-сосудистой патологии (ИБС, гипертоническая болезнь) на момент проведения лечения или в анамнезе, предшествующее облучение области средостения или левой половины грудной клетки (молочная железа, легкое и др.), проведенная ранее химиотерапия с использованием препаратов, обладающих кардиотоксичностью. В основном антрациклиновая кардиотоксичность коррелирует с кумулятивной дозой (с большой индивидуальной вариабельностью) и драматически увеличивается с возрастом [22].

Наиболее популярным препаратом для предупреждения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности является дексразоксан. Являясь аналогом этилендиаминтетрауксусной кислоты, препарат связывает ионы металлов, препятствуя комплексообразованию антрациклина с железом, предотвращая появление кардиотоксичных

свободных радикалов [14]. В то же время в Западной Европе дексразоксан используется лишь у 6–7 % пациентов, получающих доксорубицин, что, вероятно, связано с негативным влиянием этого препарата на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков [25]. В связи с вышеизложенным необходим поиск альтернативных лекарственных средств для профилактики кардиотоксичности химиотерапии. Одним из таких препаратов может стать триметилгидразиния пропионат, который обладает хорошим кардиопротективным эффектом при инфаркте миокарда [21] и хронической сердечной недостаточности.

**Целью исследования** явилось изучение возможности применения триметилгидразиния пропионата для предупреждения развития острой кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

#### **Материал и методы**

В исследование включены 72 женщины (средний возраст  $51 \pm 2,1$  года) с верифицированными злокачественными новообразованиями молочной железы без существенной патологии со стороны сердечно-сосудистой системы, ранее не получавшие противоопухолевую химиотерапию. Основную группу составили 32 пациентки в возрасте от 35 до 74 лет (средний возраст –  $52 \pm 2,2$  года). По стадиям заболевания больные основной группы распределились следующим образом: I стадия – у 3 (9 %); II стадия – у 10 (31 %); III стадия – у 14 (44 %); IV стадия – у 5 (16 %) пациенток. При IV стадии в 2 случаях наблюдались отдаленные метастазы в кости скелета, в 2 – в печень, в одном – в легкие. Всем больным назначался триметилгидразиния пропионат в дозе 1000 мг (в/в) 1 раз/день, в течение 3 сут до начала доксорубицинсодержащей химиотерапии. Доксорубицин в дозе  $50 \text{ мг/м}^2$  на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: циклофосфан ( $500 \text{ мг/м}^2$ ) + 5-фторурацил ( $500 \text{ мг/м}^2$ ) – у 15 человек; таксотер ( $75 \text{ мг/м}^2$ ) – у 17 пациенток.

В контрольной группе были обследованы 40 женщин (средний возраст –  $50 \pm 2,5$  года). Из них I стадия заболевания выявлена у 4 (10 %) пациенток; II стадия – у 14 (35 %), III стадия – у 12 (30 %), IV стадия – у 10 (25 %). При IV стадии в 4 случаях наблюдались отдаленные метастазы в кости скелета, в 4 – в печень, в 2 – в легкие. В контрольной

группе проводилась полихимиотерапия (ПХТ) доксорубицинсодержащими режимами. Доксорубицин в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> на курс применялся в комбинации со следующими препаратами: циклофосфан (500 мг/м<sup>2</sup>) + 5-фторурацил (500 мг/м<sup>2</sup>) – 21 больная; таксотер (75 мг/м<sup>2</sup>) – 19 пациенток.

Во всех случаях до начала комбинированной химиотерапии и через 1 ч после первого введения доксорубицина (до инфузии других цитостатиков) выполнялась ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда (ЭКГ-ПСМ). Исследование проводили на гамма-камере с двумя фиксированными (180°) детекторами Ecam-180 (Siemens) после введения 740 МБк <sup>99m</sup>Tc-технетрила в состоянии покоя. При оценке состояния миокарда инъекцию радиофармпрепарата выполняли однократно, исходное сканирование проводили непосредственно перед введением цитостатика, а второе исследование – через 1,5–2 ч после первого [2, 4, 5].

Однофотонную эмиссионную компьютерную томографию выполняли в ЭКГ-синхронизированном режиме (8 кадров за сердечный цикл) при настройке гамма-камеры на фотопик излучения <sup>99m</sup>Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 64 проекциях в матрицу 64×64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 25 с. Обработку томограмм проводили на компьютерной системе Simbia (Siemens) с помощью программного пакета QGS – Quantitative Gated SPECT фирмы Cedars-Sinai Medical Center (США). По результатам исследования вычисляли следующие показатели: фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ), конечный диастолический объем левого желудочка (КДО), конечный систолический объем левого желудочка, максимальную скорость изгнания, максимальную скорость заполнения, среднюю скорость заполнения первой трети диастолы, время наступления максимальной скорости заполнения, объем нарушения сократимости, объем нарушения утолщения, выраженность нарушения сократимости, выраженность нарушения утолщения.

Статистическую обработку полученных данных проводили с применением пакета программ STATISTICA. Для оценки отличий количественных

признаков между группами использовали непараметрический тест Манна–Уитни. Статистическую значимость динамики изменения количественных показателей оценивали с использованием парного критерия Вилкоксона. Для оценки достоверности различий использовали непараметрический критерий  $\chi^2$  для парных значений. Во всех процедурах статистического анализа уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05. Результаты представлены как  $M \pm \sigma$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $\sigma$  – стандартное отклонение.

### Результаты и обсуждение

До проведения полихимиотерапии жалоб, связанных с работой сердечно-сосудистой системы, пациентки в обеих группах не предъявляли. Во время ПХТ и непосредственно после нее кардиологические жалобы предъявляли 14 (35 %) пациенток контрольной группы: у 4 больных наблюдались боли в области сердца неишемического характера, у 4 – перебои в работе сердца, с отсутствием нарушения ритма по результатам ЭКГ-исследования, у 6 – учащенное сердцебиение. При этом существенных изменений ЭКГ-параметров на фоне введения доксорубицина выявлено не было.

В группе с профилактическим применением триметилгидразина пропионата первый курс химиотерапии стал причиной кардиологических жалоб у 5 (15 %) пациенток: 2 больных сообщали о перебоях в работе сердца, у 3 отмечалось учащенное сердцебиение. Изменений показателей ЭКГ на фоне введения доксорубицина в основной группе также не наблюдалось.

По данным ЭКГ-ПСМ до начала противоопухолевого лечения ни у кого из обследуемых не было выявлено нарушений перфузии и сократительной способности миокарда левого желудочка. По исходным показателям сократительной способности левого желудочка контрольная и основная группы статистически не различались между собой (таблица). После введения доксорубицина, помимо снижения фракции выброса с  $65,5 \pm 9,8$  до  $61,8 \pm 7,2$  ( $p < 0,05$ ), в контрольной группе наблюдалось значимое увеличение конечно-систолического объема левого желудочка – с  $30,8 \pm 16,7$  до  $34,2 \pm 17,0$  мл ( $p < 0,05$ ) и снижение максимальной скорости изгнания – с  $3,2 \pm 0,8$  до  $2,4 \pm 0,5$  КДО/с ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о появлении систолической дисфункции сердца. При этом оказалось, что у 16

Таблица

**Изменение показателей сократительной способности левого желудочка после введения доксорубина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> в сравниваемых группах**

Показатель	Контрольная группа (n=40)		Основная группа (n=32)	
	Фон	После введения доксорубина	Фон	После введения доксорубина
Фракция выброса левого желудочка	65,5 ± 9,8	61,8 ± 7,2*	68,9 ± 7,6	66,5 ± 8,1
Максимальная скорость изгнания	3,2 ± 0,8	2,4 ± 0,5*	3,4 ± 0,7	3,2 ± 0,4
Максимальная скорость заполнения	2,5 ± 0,7	2,8 ± 0,8	2,8 ± 0,51	2,6 ± 0,3
Средняя скорость заполнения первой трети диастолы	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3	1,5 ± 0,3
Время наступления максимальной скорости заполнения	178,6 ± 61,5	160,1 ± 29,4	166,8 ± 35,2	162,4 ± 27,9
Конечно-диастолический объем	77,0 ± 28,7	74,0 ± 28,5	70,8 ± 18,1	67,1 ± 17,2
Конечно-систолический объем	30,8 ± 16,7	34,2 ± 17,0*	32,1 ± 10,6	34,4 ± 10,8
Объем нарушения сократимости	2,8 ± 3,2	3,5 ± 2,5	2,4 ± 3,6	3,4 ± 3,8
Объем нарушения утолщения	2,3 ± 2,8	3,6 ± 3,6	1,6 ± 2,6	2,5 ± 2,8
Выраженность нарушения сократимости	4,2 ± 4,8	7,2 ± 5,2	4,6 ± 6,2	7,5 ± 6,2
Выраженность нарушения утолщения	4,0 ± 4,5	6,0 ± 4,7	3,9 ± 6,1	5,9 ± 5,7

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с исходными показателями (p<0,05).

(40 %) пациентов контрольной группы происходит весьма значительное снижение ФВЛЖ – на 10 % и более.

При профилактическом применении пропionato триметилгидразиния в отличие от контрольной группы после введения доксорубина не отмечалось статистически значимого снижения фракции выброса левого желудочка и увеличения его конечно-систолического объема (таблица). При индивидуальном анализе данных ЭКГ-ПССМ установлено, что у 10 (31 %) из 32 больных в ответ на введение доксорубина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> после профилактического применения пропionato триметилгидразиния отмечалось значимое (на 10 % и более от начального) снижение фракции выброса левого желудочка, что на 22,5 % реже, чем в контрольной группе.

Тот факт, что антрациклины и близкие к ним антраценоны вызывают угнетение активности миокарда, приводящее к развитию кардиомиопатии, хорошо известен. Доксорубин является эффективным и наиболее широко используемым агентом из этой группы препаратов. В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита [3]. Доксорубин способен связываться с сократительными белками миоцитов, что в дополнение к лизису миофибрилл может значительно снижать сократимость миокарда. Наряду с этим антрациклины повреждают митохондрии [10], что приводит к нарушению энергетических обменов в клетке, что, по мнению многих авторов, является основным фактором адриамициновой кардиотоксичности [8, 10]. Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов – это компоненты сложного прямого токсического действия [13, 19]. Нарушения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усиливается при увеличении длительности действия препаратов. Патогенез развития антрациклиновой токсичности до конца не изучен, однако известно, что это сложный механизм, состоящий не только из прямого, но и из непрямого повреждающего действия, которое обусловлено образованием свободных радикалов [9, 20], индуцирующих повреждение клеточной мембраны и, как следствие, миокардиальный отек и диастолическую альтерацию.

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2015. № 1

Имеются данные, что наибольшее повреждающее действие оказывают не сами антрациклины, а их вторичные алкогольные метаболиты (например, доксорубицинол и даунорубицинол) [18], образующиеся вследствие двухэквивалентной редукции карбонильных групп в боковой цепи антрациклинового антибиотика под воздействием различных редуктаз [17]. Кроме того, путем дегликозилирования (редуктазный тип и гидролазный тип с последующей карбонильной редукцией) образуются и другие метаболиты доксорубицина: деоксиагликон и доксорубицинол гидроксиагликон соответственно [16]. К метаболитам доксорубицина относятся также так называемые реактивные кислородные образования (РОО) [7], которые через воздействие на мембранные липиды приводят к прямому повреждению мембраны кардиомиоцитов.

Антрациклиновые метаболиты могут приводить к нарушению гомеостаза железа и кальция, а также могут вызывать повреждение миокарда как путем нарушения гомеостаза железа, так и через индукцию оксидантного стресса [16]. Предполагают, что острая антрациклиновая токсичность может быть обусловлена оксидантной активностью агликонов, в то время как угрожающая жизни хроническая токсичность, возможно, связана с изменением гомеостаза железа под воздействием доксорубицинола [16]. Доксорубицинол и РОО могут вносить свой вклад в кардиотоксичность путем инактивации железо-регуляторных протеинов, играющих жизненно важную роль в регуляции метаболизма внутриклеточного железа [11, 15]. Образование комплексов антрациклин – железо и антрациклин – медь также может затрагивать метаболизм внутриклеточного железа [15]. J.C. Kwok et al. выявили важную роль лизосом и протеосом в мобилизации железа из ферритина и показали, что этот путь основан на метаболической энергии и протеиновом синтезе. Эти авторы полагают, что, поскольку антрациклины накапливаются в лизосомах, данные органеллы могут являться мишенью антрациклиновых антибиотиков, ингибирующих мобилизацию железа из ферритина [15]. В то же время считается, что роль железа и РОО в индуцированной антрациклинами кардиотоксичности может оказаться более сложной, чем считалось ранее [11].

Дексразоксан наиболее часто применяют для предупреждения антрациклин-индуцированной кардиотоксичности [14], однако недостаточно

частое использование дексразоксана может быть связано с имеющимися в литературе данными о его негативном влиянии на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков [25]. Одним из альтернативных препаратов для профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности может стать триметилгидразиния пропионат. Этот препарат относится к новому классу антиангинальных лекарственных средств – парциальным ингибиторам окисления жирных кислот, которые тормозят скорость окисления жирных кислот внутри митохондрий (триметилгидразиния пропионат) [6] либо ограничивают транспорт жирных кислот через мембраны [1]. Механизм действия триметилгидразиния пропионата заключается в ингибировании синтеза карнитина из его предшественника – гамма-бутиробетаина. Это приводит к нарушению карнитин-опосредованного транспорта длинноцепочечных жирных кислот через мембраны митохондрий [1]. Следует при этом отметить, что уровень метаболизма короткоцепочечных жирных кислот не изменяется. С одной стороны, частичное нарушение катаболизма жирных кислот стимулирует окисление глюкозы, с другой стороны, накопление гамма-бутиробетаина способствует биосинтезу оксида азота (NO) [23], что приводит к нормализации функционального состояния эндотелия и, соответственно, к нормализации сосудистого тонуса и снижению агрегации тромбоцитов. Кроме того, доказано, что триметилгидразиния пропионат обладает достаточно выраженной антиоксидантной активностью [1]. Именно это свойство, вероятнее всего, вносит наибольший вклад в показанный в нашем исследовании кардиопротективный эффект триметилгидразиния пропионата при острой антрациклин-индуцируемой кардиотоксичности.

### Выводы

1. Введение доксорубицина в дозе 50 мг/м<sup>2</sup> вызывает появление систолической дисфункции левого желудочка сердца у 40 % пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы без исходной патологии сердечно-сосудистой системы.

2. Профилактическое применение пропионата триметилгидразиния позволяет на 22,5 % снизить частоту развития острой антрациклин-индуцируемой кардиотоксичности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Калвинш И.Я. Милдронат – механизм действия и перспективы его применения. Рига: Гриндекс, 2002. 112 с.

2. Лишманов Ю.Б., Чернов В.И., Кривоногов Н.Г., Ефимова И.Ю., Веснина Ж.В., Завадовский К.В., Минин С.М., Сазонова С.И., Скуридин В.С., Панькова А.Н., Саушкин В.В., Илюшенкова Ю.В., Ефимова Н.Ю. Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2010. Т. 25, № 4. С. 8–13.

3. Матяш М.Г., Кравчук Т.Л., Высоцкая В.В., Чернов В.И., Гольдберг В.Е. Индуцированная антрациклинами кардиотоксичность: механизмы развития и клинические проявления // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 6. С. 66–75.

4. Национальное руководство по радионуклидной диагностике: в 2 т. / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: STT, 2010. Т. 1. 290 с.

5. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Гольдберг В.Е. ЭКГ-синхронизированная перфузионная однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда в оценке кардиотоксичности доксорубина // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. № 4. С. 32–38.

6. Чернов В.И., Гарганеева А.А., Веснина Ж.В., Лишманов Ю.Б. Перфузионная скintiграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2001. № 8. С. 14–16.

7. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention // *Pediatr. Blood Cancer*. 2005. Vol. 44 (7). P. 600–606.

8. Berthiaume J.M., Wallace K.B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity // *Cell Biol Toxicol*. 2007. Vol. 23 (1). P. 15–25.

9. Bruynzeel A.M., Mul P.P., Berkhof J., Bast A., Niessen H.W., van der Vijgh W.J. The influence of the time interval between monoHER and doxorubicin administration on the protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2006. Vol. 58 (5). P. 699–702.

10. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K., Ittarat W., Szveda L.I., Oberley T.D. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // *Toxicol. Pathol*. 2004. Vol. 32 (5). P. 536–547.

11. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity: role of reactive oxygen species and ferritin // *J. Biol. Chem*. 2004. Vol. 279 (14). P. 13738–13745.

12. Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V., Sotniková R., Navarová J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab // *Neuro Endocrinol. Lett*. 2006. Vol. 27 (suppl. 2). P. 176–179.

13. Hardenbergh P.H., Munley M.T., Bentel G.C., Kedem R., Borges-Neto S., Hollis D., Prosnitz L.R., Marks L.B. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2001. Vol. 49 (4). P. 1023–1028.

14. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R., Tian W., Mao J., Li X.J., Zhang W. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B // *Yao Xue Xue Bao*. 2014. Vol. 49 (7). P. 1007–1012.

15. Kwok J.C., Richardson D.R. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity // *Mol. Pharmacol*. 2002. Vol. 62 (4). P. 888–900.

16. Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction // *Chem. Res. Toxicol*. 2000. Vol. 13 (5). P. 414–420.

17. Mordente A., Minotti G., Martorana G.E., Silvestrini A., Giardina B., Meucci E. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications // *Biochem. Pharmacol*. 2003. Vol. 66 (6). P. 898–98.

18. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E., Menna P., Bertani N., Graiani G., Animati F., Goso C., Maggi C.A., Manzini S., Minotti G. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity // *Br. J. Pharmacol*. 2003. Vol. 139 (3). P. 641–651.

19. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S., Liberi G., Calafiore A.M., Gianni L., Minotti G. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 2006. Vol. 318 (1). P. 424–433.

20. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Gucheelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // *Cancer Treat. Rev*. 2004. Vol. 30 (2). P. 181–191.

21. Sesti C., Simkhovich B.Z., Kalvinsh I., Kloner R.A. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics // *J. Cardiovasc. Pharmacol*. 2006. Vol. 47 (3). P. 493–499.

22. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H., Miller T.L., Lipshultz S.E. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs*. 2005. Vol. 7 (3). P. 187–202.

23. Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L., Baumane L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Sydow K., Münzel T., Kalvinsh I. Endothelium and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate // *Eur. J. Pharmacol*. 2004. Vol. 495 (1). P. 67–73.

24. Suzuki Y., Tokuda Y. Cardiovascular complications in oncology patients // *Nippon Rinsho*. 2003. Vol. 61 (6). P. 984–989.

25. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol*. 1997. Vol. 15. P. 1318–1322.

Поступила 10.06.14

## REFERENCES

1. Kalvinsh I.Ja. Mildronat is a mechanism of action and the prospects of its application. Riga: Grindeks, 2002. 112 p. [in Russian]

2. Lishmanov Yu.B., Chernov V.I., Krivonogov N.G., Efimova I.Yu., Vesnina J.V., Zavadovsky K.V., Minin S.M., Sazonova S.I., Skuridin V.S., Pankova A.N., Saushkin V.V., Ilyushenkova Yu.N., Efimova N.Yu. Radionuclide research methods in diagnostics of cardio-vascular diseases // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Tomsk)*. 2010. Vol. 25. (4). P. 8–13. [in Russian]

3. Matyash M.G., Kravchuk T.L., Vysotskaya V.V., Chernov V.I., Goldberg V.E. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Mechanisms of development and clinical manifestations // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 6. P. 66–75. [in Russian]

4. National guideline in nuclear medicine / Eds. Yu.B. Lishmanov, V.I. Chernov, Tomsk: STT, 2010. Vol. 1. 290 p. [in Russian]

5. Chernov V.I., Kravchuk T.L., Zelchan R.V., Goldberg V.E. <sup>99m</sup>Tc-MIBI myocardial Gate SPECT in the Detection of Acute and Chronic Cancer Treatment-Induced Cardiotoxicity // *Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'*. 2012. № 4. P. 32–38. [in Russian]

6. Chernov V.I., Garganeeva A.A., Vesnina J.V., Lishmanov Yu.B. Perfusion scintiography in assessment of results of course treatment with trimetazidine of patients with ischemic heart disease // *Kardiologija*. 2001. № 8. P. 14–16. [in Russian]

7. Adams M.J., Lipshultz S.E. Pathophysiology of anthracycline- and radiation-associated cardiomyopathies: implications for screening and prevention // *Pediatr. Blood Cancer*. 2005. Vol. 44 (7). P. 600–606.

8. Berthiaume J.M., Wallace K.B. Adriamycin-induced oxidative mitochondrial cardiotoxicity // *Cell Biol Toxicol*. 2007. Vol. 23 (1). P. 15–25.

9. Bruynzeel A.M., Mul P.P., Berkhof J., Bast A., Niessen H.W., van der Vijgh W.J. The influence of the time interval between monoHER and doxorubicin administration on the protection against doxorubicin-induced cardiotoxicity in mice // *Cancer Chemother. Pharmacol*. 2006. Vol. 58 (5). P. 699–702.

10. Chaiswing L., Cole M.P., St Clair D.K., Ittarat W., Szweda L.I., Oberley T.D. Oxidative damage precedes nitrate damage in adriamycin-induced cardiac mitochondrial injury // *Toxicol. Pathol.* 2004. Vol. 32 (5). P. 536–547.
11. Corna G., Santambrogio P., Minotti G., Cairo G. Doxorubicin paradoxically protects cardiomyocytes against iron-mediated toxicity: role of reactive oxygen species and ferritin // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279 (14). P. 13738–13745.
12. Drimal J., Zurova-Nedelceva J., Knezl V., Sotniková R., Navarova J. Cardiovascular toxicity of the first line cancer chemotherapeutic agents: doxorubicin, cyclophosphamide, streptozotocin and bevacizumab // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2006. Vol. 27 (suppl. 2). P. 176–179.
13. Hardenbergh P.H., Munley M.T., Bentel G.C., Kedem R., Borges-Neto S., Hollis D., Prosnitz L.R., Marks L.B. Cardiac perfusion changes in patients treated for breast cancer with radiation therapy and doxorubicin: preliminary results // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001. Vol. 49 (4). P. 1023–1028.
14. Hu K.Y., Yang Y., He L.H., Wang D.W., Jia Z.R., Li S.R., Tian W., Mao J., Li X.J., Zhang W. Prevention against and treatment of doxorubicin-induced acute cardiotoxicity by dexrazoxane and schisandrin B // *Yao Xue Xue Bao.* 2014. Vol. 49 (7). P. 1007–1012.
15. Kwok J.C., Richardson D.R. Unexpected anthracycline-mediated alterations in iron-regulatory protein-RNA-binding activity: the iron and copper complexes of anthracyclines decrease RNA-binding activity // *Mol. Pharmacol.* 2002. Vol. 62 (4). P. 888–900.
16. Licata S., Saponiero A., Mordente A., Minotti G. Doxorubicin metabolism and toxicity in human myocardium: role of cytoplasmic deglycosidation and carbonyl reduction // *Chem. Res. Toxicol.* 2000. Vol. 13 (5). P. 414–420.
17. Mordente A., Minotti G., Martorana G.E., Silvestrini A., Giardina B., Meucci E. Anthracycline secondary alcohol metabolite formation in human or rabbit heart: biochemical aspects and pharmacologic implications // *Biochem. Pharmacol.* 2003. Vol. 66 (6). P. 898–98.
18. Sacco G., Giampietro R., Salvatorelli E., Menna P., Bertani N., Graiani G., Animatei F., Goso C., Maggi C.A., Manzini S., Minotti G. Chronic cardiotoxicity of anticancer anthracyclines in the rat: role of secondary metabolites and reduced toxicity by a novel anthracycline with impaired metabolite formation and reactivity // *Br. J. Pharmacol.* 2003. Vol. 139 (3). P. 641–651.
19. Salvatorelli E., Menna P., Cascegna S., Liberi G., Calafiore A.M., Gianni L., Minotti G. Paclitaxel and docetaxel stimulation of doxorubicin formation in the human heart: implications for cardiotoxicity of doxorubicin-taxane chemotherapies // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006. Vol. 318 (1). P. 424–433.
20. Schimmel K.J., Richel D.J., van den Brink R.B., Gucheelaar H.J. Cardiotoxicity of cytotoxic drugs // *Cancer Treat. Rev.* 2004. Vol. 30 (2). P. 181–191.
21. Sesti C., Simkhovich B.Z., Kalvinsh I., Kloner R.A. Mildronate, a novel fatty acid oxidation inhibitor and antianginal agent, reduces myocardial infarct size without affecting hemodynamics // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006. Vol. 47 (3). P. 493–499.
22. Simbre V.C., Duffy S.A., Dadlani G.H., Miller T.L., Lipshultz S.E. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children // *Paediatr. Drugs.* 2005. Vol. 7 (3). P. 187–202.
23. Sjakste N., Kleschyov A.L., Boucher J.L., Baumane L., Dzintare M., Meirena D., Sjakste J., Sydow K., Münzel T., Kalvinsh I. Endothelium and nitric oxide-dependent vasorelaxing activities of gamma-butyrobetaine esters: possible link to the antiischemic activities of mildronate // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 495 (1). P. 67–73.
24. Suzuki Y., Tokuda Y. Cardiovascular complications in oncology patients // *Nippon Rinsho.* 2003. Vol. 61 (6). P. 984–989.
25. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C., Weisberg S., York M., Spicer D., Jones S.E., Wadler S., Desai A., Vogel C., Speyer J., Mittelman A., Reddy S., Pendergrass K., Velez-Garcia E., Ewer M.S., Bianchini J.R., Gams R.A. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 1318–1322.

# МЕТОДИКА «ДВОЙНОГО ПОСТРОЕНИЯ» ПРИ МРТ С ДИНАМИЧЕСКИМ КОНТРАСТНЫМ УСИЛЕНИЕМ, ПРИМЕНЯЕМАЯ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ВТОРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ

Н.И. Сергеев

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» МЗ РФ, г. Москва  
г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: Sergeev\_n@rncrr.ru*

Проанализированы данные 50 пациентов, получающих химиолучевое лечение по поводу метастатического поражения осевого скелета. Предложенная методика «двойного построения» магнитно-резонансной томографии с динамическим контрастным усилением позволяет более точно оценивать ранние результаты лечения.

**Ключевые слова:** онкология, магнитно-резонансная томография, костные метастазы.

MRI TECHNIQUE OF DYNAMIC CONTRAST ENHANCEMENT APPLIED TO THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF CHEMO-RADIATION TREATMENT OF SECONDARY BONE LESIONS

N.I. Sergeev

*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russian Health Ministry, Moscow  
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: Sergeev\_n@rncrr.ru*

The data of 50 patients treated with chemo-radiotherapy treatment for metastatic lesions of the axial skeleton. The proposed technique MRI ADC «dual construct» can more accurately assess the early results of treatment.

**Key words:** oncology, magnetic resonance imaging, bone metastases.

Кости осевого скелета являются одной из наиболее частых локализаций метастазирования многих злокачественных опухолей [6]. Однако большинство авторов сходится во мнении, что для постановки диагноза при классической рентгенографии необходимо не менее 30 % потери костного матрикса, что предполагает довольно поздние сроки развития метастатического процесса [2, 9]. Другим методом, широко используемым при диагностике костных метастазов, является остеосцинтиграфия, которая также имеет ряд ограничений в виде «холодных» очагов, не накапливающих РФП, существенное количество ложно-положительных результатов ввиду относительно низкой специфичности [4, 12].

С введением МРТ в клиническую практику диагностики очагового поражения костей значительно улучшилась за счет получения четкого изображения анатомических структур, сокращения сроков выявления изменений [1]. С одной стороны, это является преимуществом метода и позволяет определять начальные костные изменения, но, с другой стороны, ввиду ранней визуализации большого количества патологических изменений различного генеза встает вопрос о дифференциальной диагностике [3]. Известно, что внутривенное контрастное усиление

значительно повышает информативность любого диагностического метода [14]. Однако оценка характера распределения контрастного агента в костных очагах представляет собой определенные трудности ввиду их небольших размеров, особенностей строения, кровоснабжения и контрастирования костей в целом [8].

Основными методами лечения метастатического поражения костей является лучевая терапия, химиотерапия, а также их сочетание. При этом, учитывая анатомические и физиологические особенности строения костной ткани, проявления положительного эффекта от лечения или прогрессирования заболевания в большинстве случаев по временному интервалу и характеру изменений отличаются от подобных процессов в других тканях человеческого организма. При наличии сопутствующих заболеваний, длительном неспецифическом анамнезе, несоответствии клинической и рентгенологической картины для постановки диагноза данных стандартного контрастирования может быть недостаточно [5, 7, 13].

В настоящее время в практике КТ-МРТ-исследований используется болюсное внутривенное введение контрастного средства, которое

имеет большую диагностическую ценность за счет оценки скорости прохождения и распределения контраста в мягких тканях исследуемого организма во времени, соответствующем фазам циркуляции крови [10, 11]. В подавляющем большинстве исследований методика проведения контрастирования и последующий анализ результатов ориентированы на органы и системы без учета костной ткани. С учетом этого имеется необходимость повышения эффективности методики контрастного усиления в МРТ, используемой при оценке результатов химиолучевого лечения метастатического поражения костей.

**Цель исследования** – повысить эффективность методики динамического контрастного усиления (ДКУ) для более достоверной оценки результатов химиолучевого лечения метастатического поражения костей.

#### Материал и методы

В исследование включены 50 пациентов, получивших химиолучевое лечение по поводу метастатического поражения костей осевого скелета. Первичным заболеванием у 25 пациентов являлся рак молочной железы, у 25 – рак предстательной железы. Все больные получали химиолучевую терапию в соответствии с индивидуальным планом лечения, при этом у 40 пациентов присутствовал болевой синдром различной степени выраженности, обусловленный метастазами в кости. У 10 пациентов болевой синдром отсутствовал, однако им с учетом диагностированных костных метастазов было проведено от 2 до 6 курсов полихимиотерапии.

Всем пациентам была выполнена магнитно-резонансная терапия с контрастным усилением перед лечением, затем через 1 и 4 мес после начала лечения. При этом в 25 случаях были проведены обычное внутривенное контрастирование, а также динамическое контрастное усиление. Исследования выполнялись на высокопольном магнитно-резонансном томографе фирмы «Тошиба», Atlas 1.5T. В качестве контрастного агента использовались препараты гадолиниевого ряда: «Магневист», «Омнискан», «Оптимарк». Для болюсного введения применялся автоматический инжектор «Оптистар», имеющий две колбы: первая заполнялась парамагнетиком в дозировке 15–20 мл, вторая – физиологическим раствором,

30 мл. Скорость введения составляла от 1,0 до 3,0 мл/сек, в среднем – 2,0 мл/сек, что, в первую очередь, определялось состоянием вен пациента, а также сердечно-сосудистой системы. Алгоритм сканирования был пятифазным: нативная фаза (до введения контраста); артериальная фаза – на 25 сек после введения парамагнетика; венозная фаза – через 25 сек; ранняя отсроченная фаза (возможно 2 повторения подряд) – в интервале от 2 до 3 мин; поздняя фаза – на 5–6 мин. Для стандартизации исследования использовались следующие временные параметры:

- 1) нативная фаза – 0 сек;
- 2) артериальная фаза – пауза 25 сек;
- 3) венозная фаза – пауза 25 сек;
- 4) ранняя отсроченная фаза – пауза 50 сек;
- 5) поздняя отсроченная фаза – пауза 150 сек.

При этом использовались динамические протоколы по T1ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, время одной последовательности для аксиальных срезов составляло 14 сек, для фронтальных и сагиттальных срезов – 16 сек.

При анализе полученных данных изображения необходимо выстраивать в зависимости от времени, а не от пространственного расположения срезов, как это происходит при стандартном исследовании. Это значит, что томограммы, выполненные на одном и том же уровне, располагаются последовательно в ряд от нативной до поздней фазы, что позволяет построить кривую распределения контрастного агента в сосудистом русле в зависимости от времени в любой точке. Для этого на рабочей станции или непосредственно на рабочей консоли на фазовой серии томограмм выделялся интересный нас участок, по форме соответствующий геометрически правильному кругу площадью 10×10 мм. При построении необходимо соблюдать пространственно-анатомические ориентиры, исключать крупные сосуды (рис. 1).

В результате постпроцессинга мы получаем график распределения контрастного вещества в заданной точке, при этом ось «X» характеризуется параметром «время», ось «Y» – условным цифровым значением, характеризующим уровень накопления и выведения парамагнетика. Здесь важно отметить, что на данный момент, с учетом технических особенностей метода, для магнитно-резонансной томографии не существует единой общепринятой системы оценки уровня яркости/

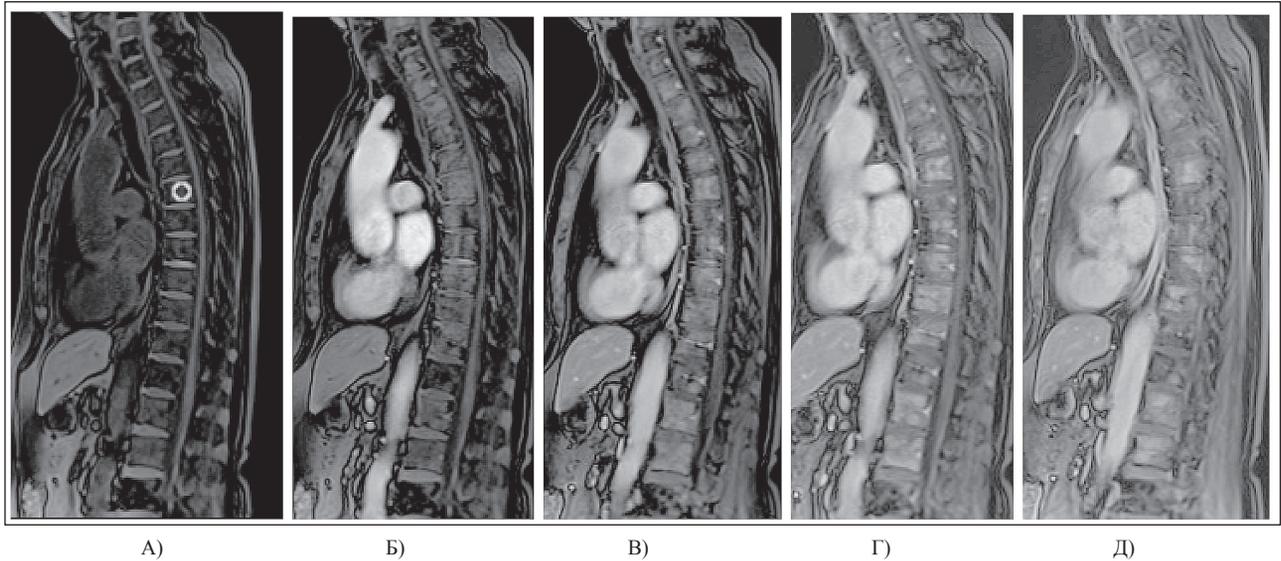


Рис. 1. Пациент И., 1951 г.р., диагноз: аденокарцинома легкого, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника. Динамическое контрастное усиление магнитно-резонансной томографии. А) – нативная фаза с выделенной зоной анализа в теле Th6; Б) – артериальная фаза; В) – венозная фаза; Г) – ранняя отсроченная фаза; Д) – поздняя отсроченная фаза

контрастности изображений, как, например, единицы Хаунсфилда при компьютерной томографии. В результате этого каждым производителем применяются некие условные цифровые выражения, которые не рекомендуется рассматривать в отрыве от контекста, так как на разных томографах они могут отличаться друг от друга. При этом целесообразно использовать относительные величины, дающие информацию при сравнении значений, в первую очередь норма – патология. Для этого мы проанализировали характер распределения контраста в аорте, в неизменном теле позвонка, в паравертебральных мягких тканях, что было использовано для дальнейшей интерпретации результатов (рис. 2). При анализе результатов ДКУ оценивался максимальный уровень накопления контраста (пик), скорость накопления (нижнее значение по оси «Y» и интервал по оси «X») в артериальную фазу, характер распределения парамагнетика в венозную и отсроченные фазы.

После анализа структуры сигнальных характеристик метастазов в кости было отмечено, что приблизительно в 35 % наблюдений даже на небольшом участке поражения структура была весьма гетерогенной и вариабельной. Причинами этого является наличие сопутствующих, в том числе хронических, неспецифических изменений, диф-

фузный характер поражения, длительный анамнез онкологического заболевания. Также в 15 % случаев после лучевой или химиотерапии по поводу костных метастазов наблюдался субъективный положительный эффект в виде уменьшения болей, однако рентгенологическая картина оставалась

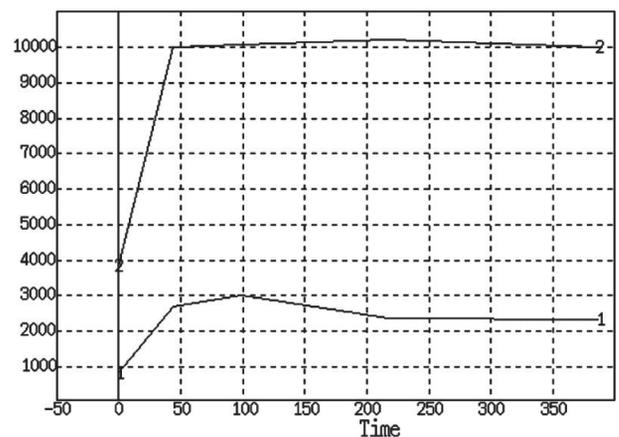


Рис. 2. Пациент И., 1951 г.р., диагноз: аденокарцинома легкого, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника, магнитно-резонансная томография – динамическое контрастное усиление. Графику 1 соответствует контрастирование в неизменном позвонке, графику 2 – характер распределения парамагнетика в метастатически пораженном позвонке

прежней. Исходя из этого, для получения более достоверной информации мы предлагаем использовать метод «двойного построения», для чего в зону анализа, круг размером  $10 \times 10$  мм, встраиваем меньший круг, равный  $5 \times 5$  мм. В результате получаем 2 графика, которые дают более точное представление о характере микроциркуляции в зоне интереса. Кроме того, подобную методику можно использовать при очагах поражения различного размера, в том числе диаметром 5 мм (рис. 2). Особенностью представленной методики является отсутствие дополнительных действий при выполнении болюсного контрастирования. Результаты ДКУ могут быть проанализированы как обычным способом, так и методом двойного построения.

### Результаты и обсуждение

При оценке эффективности химиолучевого лечения метастатического поражения костей установлено, что у 31 пациента наблюдалась положительная динамика, у 13 – стабилизация процесса, у 6 – прогрессирование заболевания.

При этом у больных с регрессией опухоли на нативных МР-изображениях отмечалось незначительное изменение структуры очагов, при обычном внутривенном контрастном усилении характер контрастирования также существенно не изменялся –

определялось умеренно повышенное накопление парамагнетика в очагах, в 85 % случаев наблюдался «эффект выравнивания». Данные изменения характерны только для начального посттерапевтического периода, в дальнейшем у всех больных

отмечались признаки положительной динамики, видимые в стандартных МР-режимах.

При ДКУ в ранние сроки у 21 пациента стандартным методом было зарегистрировано незначительное снижение уровня и скорости накопления и выведения парамагнетика в различные фазы, у 7 пациентов – значительное изменение характера контрастирования. У 2 пациентов при «двойном построении» отмечено фазовое расхождение прямых с незначительным снижением пиковых значений.

При стабилизации процесса у 13 пациентов на нативных изображениях не отмечено существенных изменений, при этом клинически болевой синдром существенно не изменялся. При ДКУ, выполненном методом двойного построения, в 5 случаях уровень и скорость накопления контрастного агента не менялись, однако отмечалось фазовое расхождение кривых, что было затруднительно определить при стандартном анализе. Эти изменения соответствовали появлению в очаге неотчетливой неоднородности, видимой в стандартных режимах, что расценивалось как появление частичного ответа на лечение и являлось основанием для продолжения терапии. В дальнейшем этот вывод был подтвержден клиническими данными – уменьшением болевого синдрома.

При прогрессировании у 6 пациентов при стандартных исследованиях отмечено увеличение в размерах ранее определяемых очагов и появление новых. При ДКУ-МРТ во всех случаях наблюдалось повышение максимального уровня накопления парамагнетика, у 3 (50 %) больных –

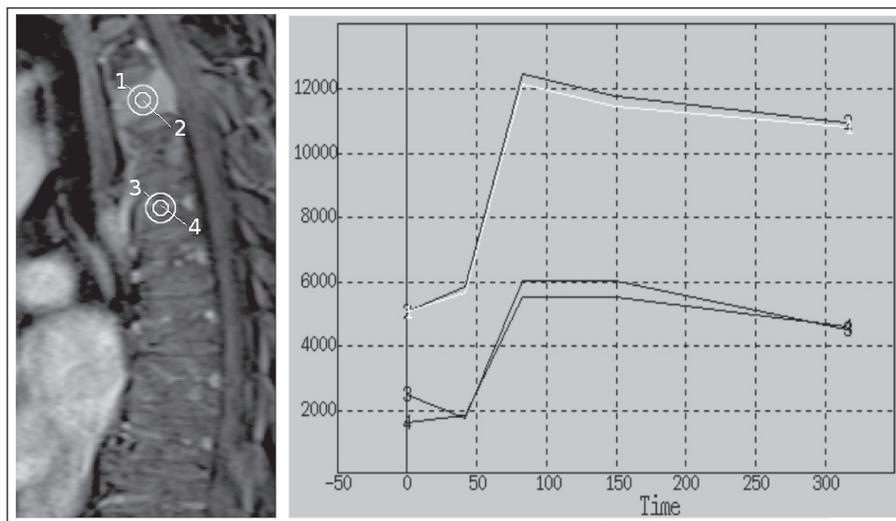


Рис. 3. Пациент Б., 1957 г.р., диагноз: аденокарцинома предстательной железы, метастатическое поражение грудного отдела позвоночника. Магнитно-резонансная томография – динамическое контрастное усиление, методика двойного построения. Цифрами 1 и 2 обозначены участки пораженного позвонка, с отображением их типа циркуляции соответствующими графиками, характеризующими относительную однородность метастаза. Цифрам 3 и 4 соответствует зона анализа и график циркуляции неизменной костной ткани в непораженном позвонке

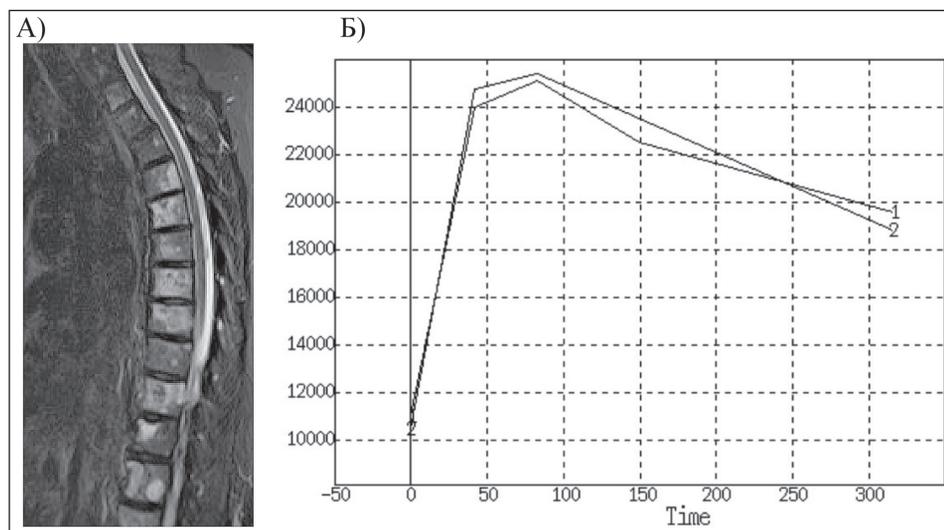


Рис. 4. Множественные метастатические поражения грудного отдела позвоночника. При МРТ (а) определяются множественные диффузно-очаговые изменения всех тел позвонков вторичного характера. При ДКУ (б) методом «двойного построения» отмечены высокие цифры накопления парамагнетика в очаге поражения, высокая скорость выведения в отсроченные фазы

увеличение скорости накопления и выведения контрастного препарата. Методом двойного построения в 2 случаях было также зарегистрировано наличие фазового расхождения кривых в результате продолженного роста, нарушения структуры, появления полостей распада.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Пациент П., 1946 г.р., с аденокарциномой предстательной железы, индекс Глиссона 6, уровень ПСА – 600 нг/мл, предъявлял жалобы на боли в области позвоночника. При остеосцинтиграфии выявлено множественное метастатическое поражение шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. Пациенту была выполнена магнитно-резонансная томография с динамическим контрастным усилением грудного отдела позвоночника (рис. 4), в котором болевой синдром был наиболее выражен. При МРТ-ДКУ отмечались высокие показатели артериального пика, высокая скорость накопления и выведения парамагнетика, что характерно для метастатического поражения. Синхронное расположение кривых на графике, полученных при анализе методом «двойного построения», соответствовало достаточно однородной структуре очага поражения.

Больному была проведена системная лучевая терапия препаратами стронция с активностью 150 мКБ. На 3-й день после введения радиофармпрепарата пациент не отмечал значимого уменьшения болей. При сравнении данных МРТ-ДКУ,

полученных до лечения и через 3 дня после введения препаратов стронция, в стандартных режимах (T2ВИ, FS, T1ВИ) отмечалось незначительное изменение МР-картины в виде нерезко выраженных участков измененного сигнала, которые трудно было трактовать однозначно. При анализе результатов ДКУ отмечалось незначительное снижение артериального пика, что можно было расценить как начальные признаки положительного эффекта лечения. Результатом анализа методики «двойного построения» являлось фазовое расхождение кривых, что являлось следствием появления неоднородности в очаге в результате раннего ответа на лечение и подтверждало данные ДКУ.

В течение следующего месяца пациент отмечал постепенное уменьшение болевого синдрома. При МРТ-контроле с ДКУ через 1 мес после лечения, по сравнению с данными, полученными на 3-й день, отмечено значимое (в 2 раза) снижение артериального пика, при этом отсроченные фазы характеризовались снижением скорости выведения парамагнетика, с формированием плато на графиках. В стандартных режимах отмечено уменьшение интенсивности МР-сигнала в режимах FS, формирование костных кист с жидкостным содержимым (рис. 5). Клинически отмечалось уменьшение болевого синдрома более чем в 2 раза.

При сравнении результатов МРТ через 1 и через 3 мес (рис. 6) после начала лечения в стандартных режимах отмечается появление новых костных

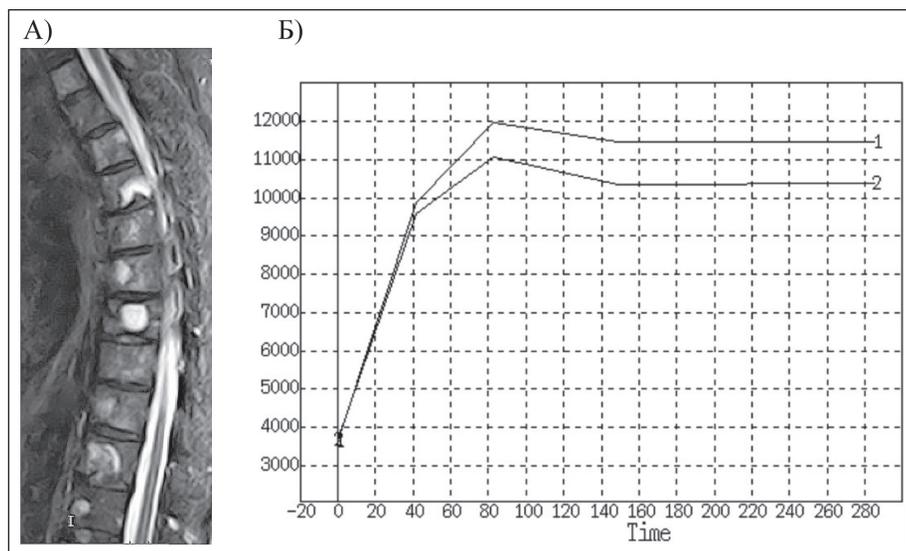


Рис. 5. Множественные метастатические поражения грудного отдела позвоночника. При МРТ (а) определяется снижение гиперинтенсивного сигнала от большинства пораженных позвонков, формирование костных кист в телах позвонков. При ДКУ (б) методом «двойного построения» отмечено снижение максимальных значений накопления контрастного средства в артериальную фазу (с 24 000 до 12 000 у.е.), а также уменьшение скорости выведения в отсроченные фазы

кист в проекции бывших метастатических очагов, снижение диффузного гиперинтенсивного сигнала от тел измененных позвонков. При сравнительном анализе результатов ДКУ отмечалось умеренное снижение максимальных значений накопления парамагнетика, исчезновение артериального пика как такового. При «двойном построении» выявлено уменьшение фазового расхождения кривых, что соответствовало поздним постлучевым изменениям в телах позвонков.

Таким образом, для оценки эффекта химиолучевого лечения по поводу метастатического поражения костей мы рекомендуем выполнять

магнитно-резонансную томографию с динамическим контрастным усилением по указанной методике. Это позволяет получать более точную диагностическую информацию на максимально ранних этапах после начала лечения, дает более точное представление о структурных изменениях в зоне интереса.

### Выводы

При анализе полученных данных установлено, что метод «двойного построения» при динамическом контрастном усилении, позволяет раньше определять посттерапевтические изменения, так

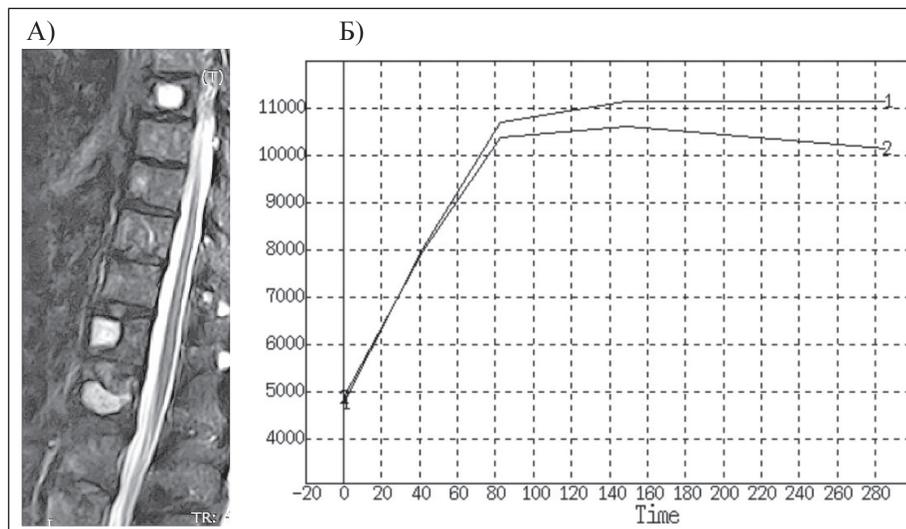


Рис. 6. Множественные метастатические поражения грудного отдела позвоночника. При МРТ (а) в сравнении с предыдущими данными определяется исчезновение гиперинтенсивного сигнала от большинства пораженных позвонков, формирование костных кист в телах позвонков. При ДКУ (б) методом «двойного построения» отмечено умеренное снижение уровня накопления, исчезновение артериального пика

как методика в основе имеет функциональный компонент и способна учитывать неоднородность изменений. Ее преимуществом является отсутствие дополнительных технических манипуляций. Чувствительность методики составила 96,5 %, и в большинстве случаев динамика наблюдаемых изменений может быть зарегистрирована уже через 1 нед после лечения, в то время как стандартные методики не всегда обладают такой возможностью и обычно используются не менее чем через 2 нед после начала терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахадов Т.А., Панов В.А., Айххофф У. Магнитно-резонансная томография спинного мозга и позвоночника. М., 2000. С. 16–132.
2. Ахмеджанов Ф.М. Лучевая диагностика скелетно-мышечной системы // Современные тенденции комплексной диагностики и лечения заболеваний костно-мышечной системы: Матер. науч.-практ. конф. М., 2004. С. 3–6.
3. Сергеев Н.И., Нуднов Н.В. Дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных поражений позвоночника по данным магнитно-резонансной томографии с использованием болюсного контрастного усиления // Электронный журнал «Вестник рентгенодиагностики». 2012. № 12 (4). URL: [http://mcrr.ru/novosti/docs/v12\\_vol4.pdf](http://mcrr.ru/novosti/docs/v12_vol4.pdf) (дата обращения: 15.10.14).
4. Сергеев Н.И. Лучевые методы в диагностике метастатического поражения костной системы // Медицинская визуализация. 2011. № 4. С. 46–47.
5. Харченко В.П., Котляров П.М., Сергеев Н.И. МРТ в диагностике и мониторинге эффективности лечения метастатического поражения костных структур // Современные тенденции комплексной диагностики и лечения скелетно-мышечной системы: Сб. докладов 5 науч.-практ. конф. М., 2004. С. 233–235.
6. Чиссов В.И., Давыдов М.И. Онкология. Национальное руководство. М., 2008. 648 с.
7. Guillevin R., Vallee J.N., Lafitte F., Menuel C., Duverneuil N.M., Chiras J. Spine metastasis imaging: review of the literature // J. Neuroradiol. 2007. Vol. 34 (5). P. 311–321.
8. Guo J.-Y., Reddick W.E. DCE-MRI pixel-by-pixel quantitative curve pattern analysis and its application to osteosarcoma // J. Magn. Reson. Imaging. 2009. Vol. 30 (1). P. 177–184. doi: 10.1002/jmri.21785.
9. Hall F.M. Imaging bone metastases in breast cancer // Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185 (4). P. 1082.
10. Kayhan A., Yang C., Soylu F.N., Lakadamyali H., Sethi I., Karczmar G., Stadler W., Oto A. Dynamic contrast-enhanced MR imaging findings of bone metastasis in patients with prostate cancer // World J. Radiol. 2011. Vol. 3 (10). P. 241–245. doi: 10.4329/wjr.v3.i10.241.
11. Michoux N., Simoni P., Tombal B., Peeters F., Machiels J.P., Lecouvet F. Evaluation of DCE-MRI postprocessing techniques to assess metastatic bone marrow in patients with prostate cancer // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36 (4). P. 308–315. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.10.002.
12. Sohaib S.A., Cook G., Allen S.D., Hughes M., Eisen T., Gore M. Comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of

bone metastases in renal cancer // J. Radiol. 2009. Vol. 82 (980). P. 632–639. doi: 10.1259/bjr/52773262.

13. Vaccaro A., Prisco M.R., Gatta G. Multimodal imaging in bone metastases // J. Recent Prog. Med. 2012. Vol. 103 (11). P. 397–403. doi: 10.1701/1166.12877. Review. Italian.

14. Yang C., Karczmar G.S., Medved M., Oto A., Zamora M., Stadler W.M. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis // Magn. Reson. Med. 2009. Vol. 61 (4). P. 851–859. doi: 10.1002/mrm.21912.

Поступила 24.11.14

## REFERENCES

1. Ahadov T.A., Panov V.A., Ajhhofov U. Magnetic resonance imaging of the spinal cord and vertebral column. M., 2000. P. 16–132. [in Russian]
2. Ahmedzhanov F.M. Diagnostic imaging of the musculoskeletal system // Sovremennye tendencii kompleksnoj diagnostiki i lechenija zaboljevanij kostno-myshechnoj sistemy: Mater. nauch.-prakt. konf. M., 2004. P. 3–6. [in Russian]
3. Sergeev N.I., Nudnov N.V. Differential diagnosis between benign and malignant vertebral lesions using contrast-enhanced magnetic resonance imaging // Vestnik rentgenoradiologii. 2012. № 12 (4). URL: [http://mcrr.ru/novosti/docs/v12\\_vol4.pdf](http://mcrr.ru/novosti/docs/v12_vol4.pdf) (data obrashhenija: 15.10.14). [in Russian]
4. Sergeev N.I. Diagnostic imaging of bone metastases // Medicinskaja vizualizacija. 2011. № 4. P. 46–47. [in Russian]
5. Harchenko V.P., Kotljarov P.M., Sergeev N.I. The role of MPT in diagnosis and monitoring of the response of bone metastases to treatment // Sovremennye tendencii kompleksnoj diagnostiki i lechenija skeletno-myshechnoj sistemy: Sb. dokladov 5 nauch.-prakt. konf. M., 2004. P. 233–235. [in Russian]
6. Chissov V.I., Davydov M.I. Oncology. National guideline. M., 2008. 648 p. [in Russian]
7. Guillevin R., Vallee J.N., Lafitte F., Menuel C., Duverneuil N.M., Chiras J. Spine metastasis imaging: review of the literature // J. Neuroradiol. 2007. Vol. 34 (5). P. 311–321.
8. Guo J.-Y., Reddick W.E. DCE-MRI pixel-by-pixel quantitative curve pattern analysis and its application to osteosarcoma // J. Magn. Reson. Imaging. 2009. Vol. 30 (1). P. 177–184. doi: 10.1002/jmri.21785.
9. Hall F.M. Imaging bone metastases in breast cancer // Am. J. Roentgenol. 2005. Vol. 185 (4). P. 1082.
10. Kayhan A., Yang C., Soylu F.N., Lakadamyali H., Sethi I., Karczmar G., Stadler W., Oto A. Dynamic contrast-enhanced MR imaging findings of bone metastasis in patients with prostate cancer // World J. Radiol. 2011. Vol. 3 (10). P. 241–245. doi: 10.4329/wjr.v3.i10.241.
11. Michoux N., Simoni P., Tombal B., Peeters F., Machiels J.P., Lecouvet F. Evaluation of DCE-MRI postprocessing techniques to assess metastatic bone marrow in patients with prostate cancer // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36 (4). P. 308–315. doi: 10.1016/j.clinimag.2011.10.002.
12. Sohaib S.A., Cook G., Allen S.D., Hughes M., Eisen T., Gore M. Comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of bone metastases in renal cancer // J. Radiol. 2009. Vol. 82 (980). P. 632–639. doi: 10.1259/bjr/52773262.
13. Vaccaro A., Prisco M.R., Gatta G. Multimodal imaging in bone metastases // J. Recent Prog. Med. 2012. Vol. 103 (11). P. 397–403. doi: 10.1701/1166.12877. Review. Italian.
14. Yang C., Karczmar G.S., Medved M., Oto A., Zamora M., Stadler W.M. Reproducibility assessment of a multiple reference tissue method for quantitative dynamic contrast enhanced-MRI analysis // Magn. Reson. Med. 2009. Vol. 61 (4). P. 851–859. doi: 10.1002/mrm.21912.

УДК: 615.849.12.015.3:319.86

## АДАПТАЦИЯ ЛИНЕЙНО-КВАДРАТИЧНОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ПЛАНИРОВАНИЯ РЕЖИМОВ ОБЛУЧЕНИЯ В ДИСТАНЦИОННОЙ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ

В.А. Лисин<sup>1,2</sup>, В.В. Великая<sup>1</sup>, И.А. Милойчикова<sup>2</sup>

*Томский НИИ онкологии, г. Томск<sup>1</sup>*

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

Найдены параметры линейно-квадратичной модели для нейтронной терапии. На этой основе проведено сравнение значений однократных терапевтических доз в нейтронной терапии, рассчитанных по модели время – доза – фракционирование и по линейно-квадратичной модели. Установлено, что результаты расчета хорошо согласуются между собой. Также проведено сравнение степени расхождения результатов расчета по модели время – доза – фракционирование и по линейно-квадратичной модели в нейтронной и гамма-терапии. Показано, что применение линейно-квадратичной модели, разработанной для нейтронной терапии, способно обеспечить адекватный контроль за лучевыми реакциями облучаемых тканей.

**Ключевые слова:** нейтронная терапия, модель время – доза – фракционирование, линейно-квадратичная модель, планирование режимов облучения.

ADAPTATION OF LINEAR-QUADRATIC MODEL FOR PLANNING NEUTRON THERAPY REGIMENS

V.A. Lisin<sup>1,2</sup>, V.V. Velikaya<sup>1</sup>, I.A. Miloichikova<sup>2</sup>

*Tomsk Cancer Research Institute<sup>1</sup>,*

*National Research Tomsk Polytechnic University<sup>2</sup>,*

*5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: lisin@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>*

Based on the fact that the parameters of the linear-quadratic model for neutron therapy were found, the comparison of single therapeutic doses in neutron therapy, calculated using the TDF (time-dose-fractionation) and linear-quadratic (LQ) models were carried out. The calculation results were shown to be in good agreement. We also compared the degree of discrepancy in results calculated using the TDF and LQ models between neutron therapy and gamma therapy. It was shown that the use of the linear-quadratic model designed for neutron therapy is capable of providing adequate control for radiation-induced tissue reactions.

**Key words:** neutron therapy, time-dose-fractionation model, linear-quadratic model, radiotherapy planning.

Планирование режимов облучения является важнейшим этапом в лучевой терапии злокачественных новообразований. В последние десятилетия основным руководством для такого планирования служит модель время – доза – фракционирование (ВДФ). Она применяется для планирования как гамма-, так и нейтронной терапии [2, 3], обеспечивая в течение длительного периода времени адекватный контроль за лучевыми реакциями [7, 8]. Модель ВДФ еще не утратила своей значимости, однако в последнее время в гамма-терапии ей на смену приходит линейно-квадратичная модель (ЛКМ) [10]. Понятен интерес к использованию последней и в нейтронной терапии. Известны работы, в которых предпринята попытка адаптировать ЛКМ к задачам терапии

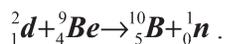
плотноионизирующим излучением [13, 14]. Однако эти работы в основном посвящены обсуждению результатов, полученных в экспериментальных исследованиях на клеточных структурах. Кроме того, известно, что относительная биологическая эффективность (ОБЭ) нейтронов сильно зависит от их энергии. Поэтому результаты таких работ невозможно перевести в практическую плоскость для решения задач дозиметрического и радиобиологического планирования нейтронной терапии, проводимой на источнике нейтронов с конкретными энергетическими характеристиками.

**Цель исследования** состояла в создании модификации ЛКМ, способной обеспечить планирование режимов облучения в дистанционной терапии

злокачественных опухолей быстрыми нейтронами со сплошным энергетическим спектром и средней энергией ~6,3 МэВ.

### Материал и методы

Нейтроны со сплошным энергетическим спектром при средней энергии 6,3 МэВ получены на циклотроне У-120 в реакции дейтронов на бериллии:



Известно, что, согласно ЛКМ, выживаемость клеток может быть описана следующим математическим выражением:

$$S = S_0 \exp[-(\alpha d + \beta d^2)], \quad (1)$$

где  $S_0$  и  $S$  – начальное число клеток и число клеток, выживших после облучения дозой  $d$ , соответственно;  $\alpha$  и  $\beta$  – параметры модели, причем параметр  $\alpha$  определяет долю летальных повреждений в клетках и выражается в  $\text{Гр}^{-1}$ , а параметр  $\beta$  определяет долю накапливаемых сублетальных повреждений и имеет размерность  $\text{Гр}^{-2}$ .

Из (1) видно, что выживаемость клеток по ЛКМ определяется произведением двух экспонент. Полагают, что функция  $\exp(-\alpha d)$  описывает гибель клеток, обусловленную одномоментными двойными разрывами ДНК, а часть уравнения  $\exp(-\beta d^2)$  – гибель клеток при накоплении одиночных разрывов ДНК.

Для того чтобы в дальнейшем иметь возможность более подробно проанализировать методические основы планирования нейтронной терапии на основе ЛКМ, поставлена задача найти параметры  $\alpha$  и  $\beta$  в отдельности как для редко ионизирующего излучения, так и для нейтронов. В первую очередь знание параметров  $\alpha$  и  $\beta$  в отдельности для обоих видов излучения, как показано нами ранее [4], необходимо для расчета важнейшей характеристики нейтронной терапии – зависимости ОБЭ нейтронов от дозы.

Для решения задачи, наряду с ЛКМ, применена многомишенная модель (ММ) клеточной выживаемости следующего вида:

$$S = S_0 [1 - (1 - e^{-d/D_0})^n]. \quad (2)$$

В формуле (2)  $D_0$  и  $n$  – радиобиологические параметры, характеризующие степень радиочувствительности клеток.

Соотношение (2) широко используют в радиобиологии для оценки выживаемости клеточных структур при радиационном воздействии [11], а закономерности, получаемые на основе этой модели, дают удовлетворительное совпадение с клиническими результатами [3]. То есть функции (1) и (2) адекватно отражают реакцию облучаемой ткани на лучевое воздействие. Отсюда следует, что расчеты по этим двум моделям должны удовлетворительно совпадать друг с другом. Очевидно, что функции не могут совпадать во всей области своего определения, поскольку в полулогарифмических координатах функция (1) характеризуется непрерывно изменяющимся наклоном, а функция (2) имеет линейный участок. Однако можно потребовать, чтобы результаты расчета по обеим моделям были близки в области доз, используемых для лучевой терапии. На этом основании можно записать равенство:

$$\exp[-(\alpha_\gamma d_\gamma + \beta_\gamma d_\gamma^2)] = 1 - [1 - \exp(-\frac{d_\gamma}{D_{0\gamma}})]^{n_\gamma}. \quad (3)$$

Значения рекомендуемых разовых очаговых доз (РОД) в терапии редко ионизирующим излучением лежат в пределах от 2 Гр до 10 Гр. Поэтому расчет проведен именно в этом интервале доз. Как и в модели ВДФ, в ЛКМ в качестве критических тканей взята кожа и так называемая нормальная соединительная ткань [2], для которых, согласно [3, 4], принято:  $D_0 = 1.66 \text{ Гр}$  и  $n = 3$ .

Для нахождения параметров  $\alpha_\gamma$  и  $\beta_\gamma$ , с наибольшей точностью обеспечивающих выполнение равенства (3) в заданном интервале доз, применен широко известный метод наименьших квадратов [1]. Уравнения, записанные в соответствии с методом наименьших квадратов и включающие параметры  $\alpha_\gamma$  и  $\beta_\gamma$ , приведены в работе [6]. Кроме того, в расчетах учтено, что, согласно [10], для нормальных тканей по критерию ранних лучевых реакций значение  $\alpha/\beta = 10 \text{ Гр}$ .

### Результаты и обсуждение

Изложенным способом определены наиболее вероятные значения параметров, а именно:  $\alpha_\gamma = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$  и  $\beta_\gamma = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$ . Результат отражен на рис. 1, из которого следует, что функции (1) и (2) хорошо совпадают в области РОД до 10 Гр, рекомендованных для лучевой терапии редко ионизирующим излучением.

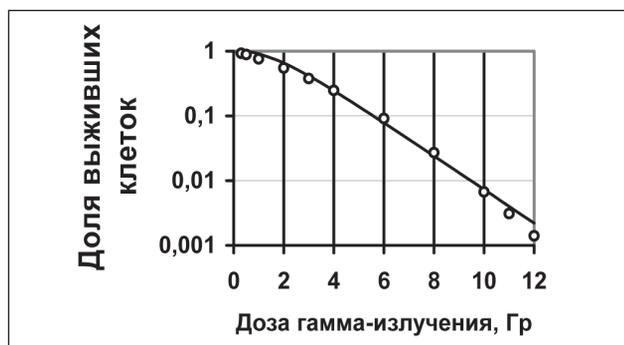


Рис. 1. Сравнение функций (1) и (2) при  $\alpha_\gamma = 0,25 \text{ Гр}^{-1}$  и  $\beta_\gamma = 0,025 \text{ Гр}^{-2}$ . Примечание: — — ММ,  $\circ\circ\circ$  — ЛКМ

При найденных значениях параметров  $\alpha_\gamma$  и  $\beta_\gamma$  разработан специальный алгоритм определения параметров  $\alpha_n$  и  $\beta_n$ , который подробно изложен в работе [4]. В результате получены следующие значения параметров линейно-квадратичной модели для терапевтического пучка нейтронов со средней энергией 6,3 МэВ:  $\alpha_n = 1,03 \text{ Гр}^{-1}$ ;  $\beta_n = 0,023 \text{ Гр}^{-2}$ . На рис. 2 приведены зависимости выживаемости клеток кожи, рассчитанные по многомишенной (линия) и по линейно-квадратичной модели (точки) для нейтронов.

Видно, что результаты расчета хорошо совпадают, из чего можно заключить, что выбранный алгоритм расчета и полученные при этом численные значения параметров  $\alpha_\gamma$  и  $\beta_\gamma$ ,  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  верны. Основания для такого утверждения можно найти и в литературе. Так, в работе [13] параметры  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  в отдельности численно не определяются, но из нее следует, что  $\beta_n \approx \beta_\gamma$ , а  $\alpha_n$  увеличивается  $\sim$  в 4 раза по отношению к  $\alpha_\gamma$ . Следовательно, полученные нами численные значения параметров  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  соответствуют имеющимся на сегодняшний день представлениям о соотношении параметров ЛКМ для гамма- и нейтронного излучения. Отмеченный рост параметра  $\alpha_n$  по отношению к параметру  $\alpha_\gamma$  означает, что для нейтронов увеличивается вклад одномоментных двойных разрывов ДНК по сравнению с гамма-излучением. То есть увеличивается доля клеток, гибнущих за счет одномоментных двойных разрывов, что, как известно [9], является характерной особенностью взаимодействия плотной ионизирующего излучения, к которому относятся и нейтроны, с облучаемой средой.

Решение задачи по определению параметров  $\alpha_n$  и  $\beta_n$  позволяет рассмотреть возможность применения

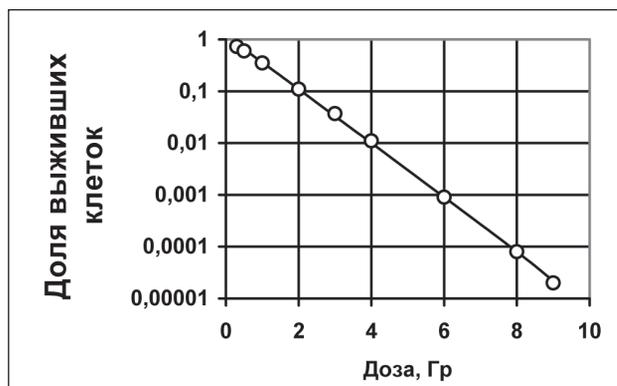


Рис. 2. Выживаемость клеток кожи по ММ и ЛКМ для нейтронов

ЛКМ для планирования режимов нейтронной терапии. Модель ВДФ применяется давно, проверена и дает хорошие результаты [7, 8]. Поэтому для того, чтобы судить о возможности применения ЛКМ для планирования режимов облучения, необходимо сравнить результаты расчета по обеим моделям параметров курса терапии, определяющих частоту осложнений и степень выраженности лучевых реакций. Одной из таких характеристик является разовая очаговая доза. Получим математические выражения для ее расчета по модели ВДФ и по линейно-квадратичной модели.

Формула для фактора ВДФ в нейтронной терапии при равномерном режиме фракционирования имеет вид [5]

$$\text{ВДФ} = 6,9 \times N \times d^{1,18} \times X^{-0,13}, \quad (4)$$

где  $N$  – число сеансов терапии;  $d$  – однократная доза, Гр;  $X$  – временной интервал между сеансами терапии, сут.

Выражение (4) можно записать в виде

$$\text{ВДФ} = 6,9 \times N \times x \times d^{1,18} \times x^{-1,13}. \quad (5)$$

Учитывая, что в (5)  $N \times x = T$ , можно получить формулу для расчета однократной дозы на основе модели ВДФ:

$$d = \left( \frac{x^{1,13} \text{ВДФ}}{6,9T} \right)^{0,85}. \quad (6)$$

При расчете однократных доз для полных курсов терапии, характеризуемых значениями  $\text{ВДФ} = 100$  и  $x = 1$ , формула (6) примет вид:

$$d = 9,7 \times T^{-0,85}. \quad (7)$$

Аналогом фактора ВДФ в ЛКМ служит понятие «суммарный биологический эффект», который определяют соотношением [10]:

$$СЭ = d \times N (\alpha/\beta + d). \quad (8)$$

Если рассматривать курсы лучевой терапии, полностью исчерпывающие толерантность нормальных тканей при ежедневном облучении, когда  $T = N$ , то

$$СЭ = d \times T (\alpha/\beta + d). \quad (9)$$

Из (9) для однократных доз, соответствующих полным курсам нейтронной терапии при ежедневном облучении, на основе ЛКМ можно получить выражение

$$d = \frac{-\alpha T / \beta + [(\alpha T / \beta)^2 + 4T \times СЭ]^{0,5}}{2T}. \quad (10)$$

Если учесть, что для быстрых нейтронов  $\alpha_n / \beta_n = 45$  [6], а пределу толерантности нормальных тканей соответствует значение  $СЭ = 720$  [10], то выражение (10) может быть приведено к виду

$$d = \frac{-45T / \beta + [(45T)^2 + 2880T]^{0,5}}{2T}. \quad (11)$$

Для расчета доз по (4) и (11) необходимо выбрать диапазон длительности курсов нейтронной терапии. Нейтронную терапию, по сравнению с гамма-терапией, проводят на более сложных и дорогих установках. В связи с этим исследователи стремятся к тому, чтобы курсы нейтронной терапии были короче традиционно принятых курсов гамма-терапии.

При средней энергии нейтронов 6,3 МэВ, которую обеспечивает применяемый в нашем случае циклотрон, базовым курсом, полностью исчерпы-

вающим толерантность нормальной ткани, считают режим с  $T = 28$  сут;  $N = 12$ ;  $d = 1,3$  Гр [12]. Поэтому в расчетах по (4) и (11) максимальная длительность курсов принята равной  $T = 28$  сут.

На рис. 3 приведены рассчитанные по (4) и (11) зависимости однократной дозы от длительности курса в нейтронной терапии при  $\Delta T = 1$  для режимов фракционирования, эквивалентных по своему воздействию на нормальную ткань; нижний график – расчет по модели ВДФ, верхний – расчет по ЛКМ. Видно, что во всем диапазоне  $T$  зависимости удельно совпадают.

Представляет интерес сравнение степени расхождения расчетов РОД по модели ВДФ и ЛКМ для нейтронной терапии, в которой ранее ЛКМ не применялась, и для гамма-терапии, при которой уже есть опыт использования ЛКМ. Чтобы провести такое сравнение, получим формулы для РОД в гамма-терапии на основе модели ВДФ и ЛКМ. Выражение для фактора ВДФ в гамма-терапии имеет вид

$$ВДФ = 1,2 \times N \times d^{1,538} \times X^{0,169}, \quad (12)$$

откуда для ежедневного облучения при  $ВДФ = 100$

$$d = 17,7 \times T^{-0,65}. \quad (13)$$

Для РОД по ЛКМ в гамма-терапии можно получить формулу

$$d = \frac{10T + (100T^2 + 2880T)^{0,5}}{2T}. \quad (14)$$

На рис. 4 приведены зависимости РОД в гамма-терапии при ежедневном облучении, рассчитанные

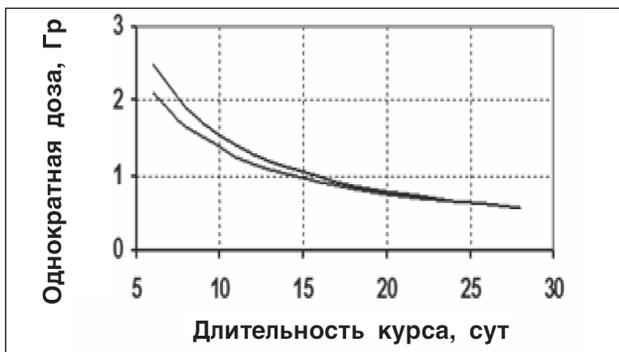


Рис. 3. Зависимости однократной дозы от длительности курса нейтронной терапии

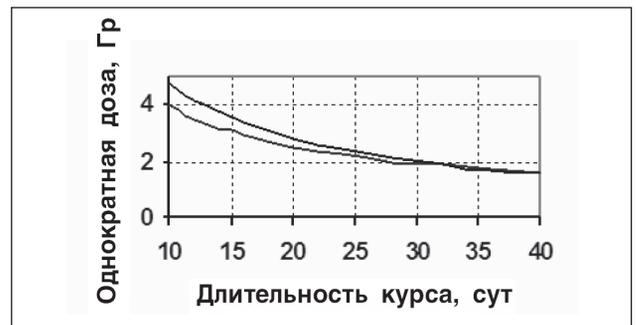


Рис. 4. Зависимости однократной дозы от длительности курса гамма-терапии

по (13) и (14). Так же, как и на рис. 3, нижняя линия – расчет по модели ВДФ, а верхняя – расчет по ЛКМ.

Сравнение графиков, изображенных на рис. 3 и рис. 4, показывает, что и в нейтронной, и в гамма-терапии расхождение между значениями РОД для модели ВДФ и ЛКМ возрастает с уменьшением длительности курса. При этом относительное различие в значениях РОД для гамма-терапии, например, при  $T = 10$  сут составляет ~20 %, в то время как для нейтронной терапии ~12 %. То есть разработанная для нейтронной терапии модификация ЛКМ обеспечивает заметно меньшее расхождение результатов расчета по сравнению с моделью ВДФ, чем ЛКМ, уже применяемая в гамма-терапии. Из этого следует, что применение ЛКМ, разработанной для нейтронной терапии, способно обеспечить вполне адекватный контроль за лучевыми реакциями.

Привлечение ЛКМ для решения задач планирования нейтронной терапии позволит расширить способы и возможности выбора режимов фракционирования дозы в нейтронной терапии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гутер Р.С., Овчинский Б.В. Элементы численного анализа и математической обработки результатов опыта. М.: Наука, 1970. 430 с.
2. Жолкивер К.И., Зевриева И.Ф., Досаханов А.Х. Количественная оценка биологического эффекта радиации в нормальных тканях при лучевой терапии злокачественных новообразований. Алма-Ата, 1983. 36 с.
3. Лисин В.А. Модель ВДФ для дистанционной терапии злокачественных опухолей быстрыми нейтронами // Медицинская радиология. 1988. № 9. С. 9–12.
4. Лисин В.А. Оценка параметров линейно-квадратичной модели в нейтронной терапии // Медицинская физика. 2010. № 4. С. 5–12.
5. Лисин В.А. Теоретические исследования зависимости ОБЭ быстрых нейтронов от дозы для кожи и соединительной нормальной ткани человека // Радиобиология. 1986. № 5. С. 656–660.
6. Лисин В.А., Мусабаева Л.И. Количественная оценка лучевых реакций опухолей с учетом их радиобиологических параметров // Медицинская радиология. 1983. № 12. С. 30–34.
7. Нейтронная терапия злокачественных новообразований / Под ред. Л.И. Мусабаевой, В.А. Лисина. Томск: Изд-во НТЛ, 2008. 285 с.
8. Новиков В.А., Мусабаева Л.И., Кицманюк З.Д., Лисин В.А. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (Новые технологии в лечении и реабилитации). Томск, 2002. 197 с.

9. Особенности механизмов действия плотноионизирующих излучений / Под ред. А.В. Савича, В.К. Мазурика. М.: Медицина, 1985. 230 с.

10. Павлов А.С., Фадеева М.А., Карякина Н.Ф. Линейно-квадратичная модель в расчетах изоэффективных доз, в оценке противоопухолевого эффекта и лучевых осложнений при лучевой терапии злокачественных опухолей: Пособие для врачей. М., 2005. 67 с.

11. Ярмоненко С.П. Радиобиология человека и животных. М.: Высшая школа, 1984. 375 с.

12. Catterall M., Bewley D.K. Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto, 1979. 394 p.

13. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43 (3). P. 639–645.

14. Yaes R.J. Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 17 (4). P. 901–905.

Поступила 17.10.14

#### REFERENCES

1. Guter R.S., Ovchinsky B.V. Elements of numerical analysis and mathematical processing of the experimental results. M.: Nauka, 1970. 430 p. [in Russian]
2. Zholkiver K.I., Zevrieva I.F., Dosakhanov A.Kh. Quantitative assessment of the biological radiation effect in normal tissues of cancer patients. Alma-Ata, 1983. 36 p. [in Russian]
3. Lysin V.A. TDF model for cancer therapy with fast neutrons // Meditsinskaya radiologiya. 1988. № 9. P. 9–12. [in Russian]
4. Lysin V.A. Assessment of parameters of linear-quadratic model in neutron therapy // Meditsinskaya fizika. 2010. № 4. P. 5–12. [in Russian]
5. Lysin V.A. Theoretical studies of dose-dependence of fast neutron RBE for skin and normal tissue // Radiobiologiya. 1986. № 5. P. 656–660. [in Russian]
6. Lysin V.A., Musabaeva L.I. Quantitative assessment of radiation-induced reactions considering radiobiological parameters // Med. radiologiya. 1983. № 12. P. 30–34. [in Russian]
7. Neutron therapy for cancer / Eds. L.I. Musabaeva, V.A. Lysin. Tomsk, 2008. 285 p. [in Russian]
8. Novikov V.A., Musabaeva L.I., Kitsmanyuk Z.D., Lysin V.A. Tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses (new approaches to treatment and rehabilitation). Tomsk, 2002. 197 p. [in Russian]
9. Mechanisms of densely ionizing radiation / Eds. A.V. Savich, V.K. Mazurik. M.: Meditsina, 1985. 230 p. [in Russian]
10. Pavlov A.S., Fadeeva M.A., Karyakina N.F. Linear-quadratic model in calculations of isoeffective dose and in the assessment of anti-tumor effect and radiation-induced complications: A guide for physicians. M., 2005. 67 p. [in Russian]
11. Yarmonenko S.P. Radiobiology of humans and animals. M.: Vysshaya shkola, 1984. 375 p. [in Russian]
12. Catterall M., Bewley D.K. Fast neutrons in the Treatment of Cancer. London, Academic Press, New York, Grune and Stratto. 1979. 394 p.
13. Dale R.G., Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 43 (3). P. 639–645.
14. Yaes R.J. Linear-quadratic model isoeffect relations for proliferating tumor cells for treatment with multiple fractions per day // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 17 (4). P. 901–905.

## НОВЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ HSP27 В ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТКАХ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ HER2/NEU-СТАТУСА

Е.В. Кайгородова<sup>1,2,3</sup>, М.В. Богатюк<sup>1</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2,3</sup>, Н.А. Тарабановская<sup>1</sup>,  
Е.И. Симолина<sup>1</sup>, Е.М. Слонимская<sup>1,3</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,3</sup>, В.М. Перельмутер<sup>1,3</sup>

*Томский НИИ онкологии<sup>1</sup>*

*Томский государственный университет<sup>2</sup>*

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>3</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>; zlobinae@mail.ru<sup>1</sup>*

Предложены новые оригинальные показатели (коэффициент фосфорилирования и коэффициент внутриклеточного распределения), отражающие функциональное состояние белка теплового шока 27 кДа (Hsp27) в опухолевых клетках рака молочной железы. Данные коэффициенты более четко отражают функциональное состояние Hsp27, чем классическая оценка экспрессии шаперона только в цитоплазме. Показано, что в опухолях с повышенной экспрессией рецептора Her2/neu на мембране при отсутствии амплификации гена *cerb2/neu* (Her2/neu(3+)FISH(-)) наблюдаются низкие значения коэффициентов фосфорилирования и внутриклеточного распределения по сравнению с Her2/neu-позитивными (Her2/neu(2+/3+)FISH(+)) и Her2/neu-негативными опухолями (Her2/neu(0/1+)FISH(-)). Обсуждаются возможные молекулярные механизмы феномена диссонанса амплификации гена *cerb2/neu* и экспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток рака молочной железы.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, ИГХ, Hsp27, Her2/neu, FISH, *cerb2/neu*.

### NEW INDICATORS OF HSP27 FUNCTIONAL STATE IN BREAST CANCER CELLS WITH DIFFERENT VARIANTS OF HER2/NEU-STATUS

E. V. Kaigorodova<sup>1,2,3</sup>, M. V. Bogatyuk<sup>1</sup>, M. V. Zavyalova<sup>1,2,3</sup>, N. A. Tarabanovskaya<sup>1</sup>, E. I. Simolina<sup>1</sup>, E. M. Slonimskaya<sup>1,3</sup>,  
E. L. Choyznov<sup>1,3</sup>, V. M. Perelmutter<sup>1,3</sup>

*Tomsk Cancer Research Institute<sup>1</sup>*

*Tomsk State University<sup>2</sup>*

*Siberian State Medical University, Tomsk<sup>3</sup>*

*5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: kaigorodova@oncology.tomsk.ru; zlobinae@mail.ru<sup>1</sup>*

New and original values (coefficient of phosphorylation and coefficient of intracellular distribution) proposed. They are reflecting a functional state of the heat shock protein 27 kDa (Hsp27) in tumor cells of breast cancer. These coefficients are more clearly reflect the functional state of Hsp27, than classical evaluation of chaperone expression only in the cytoplasm. It has been shown that in tumors with high expression of receptor Her2/neu on the membrane in the absence of gene amplification *cerb2/neu* (Her2/neu (3+) FISH (-)) there are low coefficients of phosphorylation and intracellular distribution as compared with Her2/neu-positive (Her2/neu (2+/3+) FISH (+)) and Her2/neu-negative tumors (Her2/neu (0/1+) FISH (-)). The possible molecular mechanisms of the phenomenon of dissonance *cerb2 / neu* gene amplification and receptor Her2/neu expression on the membrane of tumor cells breast cancer are discussing.

**Key words:** breast cancer, IHC, Hsp27, Her2/neu, FISH, *cerb2/neu*.

По частоте заболеваемости и смертности рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции, при этом опухоли, экспрессирующие рецептор Her2/neu, встречаются в 25–30 % случаев. Стимуляция данного рецептора в опухолевых клетках является одним из основных внутриклеточных сигналов, которые запускают различные клеточные процессы, такие как пролиферация, дифференцировка, ангиогенез, метастазирование и др. Гиперэкспрессия Her2/neu является прогности-

чески неблагоприятным показателем течения РМЖ и определяет специфичность к проведению адъювантой таргетной терапии (герцептин, лапатиниб). Однако при определении Her2/neu-статуса РМЖ с помощью иммуногистохимического анализа (оценка уровня экспрессии рецептора по балльной шкале) и гибридизации *in situ* (FISH – fluorescence *in situ* hybridization) (оценка наличия амплификации гена *cerb2/neu*) выявлена группа больных, имеющих гиперэкспрессию рецептора Her2/neu

при отсутствии амплификации его гена. При этом молекулярные механизмы связи повышенной экспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток РМЖ при отсутствии амплификации гена *cerbB2/neu* до конца не изучены [12, 17, 19].

Одним из факторов формирования диссонанса экспрессии и амплификации гена Her2/neu могут быть протеины, ответственные за правильную организацию третичной структуры новосинтезированных белков (фолдинг). К таким протеинам относят молекулярные шапероны – семейство белков теплового шока (Heat shock proteins, Hsp). Одним из представителей Hsp является белок теплового шока 27 кДа (Hsp27). Данный шаперон участвует в регуляции различных клеточных процессов (пролиферация, апоптоз, эпителиально-мезенхимальный переход, метастазирование, устойчивость к химиотерапии и т.д.). Hsp27 конститутивно экспрессируется на низком уровне в физиологических условиях в нетрансформированных клетках и на повышенном – в опухолевых клетках (РМЖ, рак яичников, рак эндометрия, лейкоз и т.д.) [2, 3, 6, 8, 11, 16].

Известно, что структурная и функциональная активность Hsp27 контролируется различными факторами. Посттрансляционное фосфорилирование Hsp27 регулирует олигомеризацию шаперона и избирательное взаимодействие с различными белками [1, 5, 9]. Например, фосфорилированная форма Hsp27 стабилизирует и повышает транскрипционную активность андрогеновых рецепторов (AR) и участвует в протеосомальной деградации различных белковых молекул [15], а дефосфорилирование шаперона приводит к активации белков (HSF-1, eIF4E) с последующей их стабилизацией [21].

Внутриклеточное распределение Hsp27 является одним из определяющих факторов пространственного связывания с белками-мишенями. В ядре шаперон может локализоваться в функциональных центрах эухроматиновых областей, регулировать экспрессию генов и участвовать в фолдинге ядерных протеинов. Предполагается, что Hsp27 в цитоплазме стабилизирует рецептор Her2/neu, и данная взаимосвязь может быть одним из механизмов, лежащих в основе отсутствия терапевтического эффекта герцептина Her2/neu-позитивных вариантов РМЖ [14, 19].

**Цель исследования** – оценить информативность предложенных показателей, отражающих

функциональное состояние Hsp27 (коэффициент фосфорилирования и коэффициент внутриклеточного распределения) в группе с наличием диссонанса амплификации гена *cerbB2/neu* и презентации рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток (отсутствие амплификации гена *cerbB2/neu* при повышенной презентации Her2/neu на мембране), а также в группе с Her2/neu-положительным и Her2/neu-отрицательным статусом рака молочной железы.

### Материал и методы

В исследование было включено 100 больных РМЖ, в возрасте от 27 до 85 лет, с верифицированным диагнозом инвазивной карциномы молочной железы неспецифического типа, проходивших лечение в Томском НИИ онкологии с 2009 по 2014 г. Критериями включения пациентов в исследование были согласие пациента на участие в исследовании; клиническая стадия T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub>, одностороннее поражение, отсутствие неoadьювантной химиотерапии.

Исследован биопсийный материал опухоли молочной железы. Определение уровня экспрессии фосфорилированной и нефосфорилированной формы Hsp27, Her2/neu осуществлялось иммуногистохимическим методом с соблюдением стандартов методики, инструкций фирмы-производителя и постановкой реакций на контрольных срезах. Для определения содержания шаперона Hsp27 в опухолевых клетках использовали моноклональные антитела фирмы «Abcam» к Hsp27 (клон G3.1, рабочее разведение 1:500) и к его фосфорилированной форме phospho-S78 Hsp27 (клон Y175, рабочее разведение 1:300). К Her2/neu (поликлональные, рабочее разведение 1:500, кроличьи) использовали антитела фирмы «Dako» (Дания). Экспрессию онкопротеинов Her2/neu, Hsp27 и pHsp27 оценивали по процентному содержанию положительно окрашенных клеток. Установление Her2/neu статуса проводилось с помощью балльной шкалы по критериям оценки интенсивности и типа иммунного окрашивания мембраны опухолевых клеток РМЖ согласно рекомендациям ASCO/CAP (2013).

Для оценки функциональной особенности Hsp27 нами были введены: Кф – коэффициент фосфорилирования и Кв/р – коэффициент внутриклеточного распределения, которые рассчитывали по формулам:

$$K\phi = \frac{\phi Я (\%) + \phi Ц (\%)}{Я (\%) + Ц (\%)}, \quad K_{в/р} = \frac{Я (\%) + \phi Я (\%)}{Ц (\%) + \phi Ц (\%)},$$

где (Я, %) , (Ц, %) и (φЯ, %) , (φЦ, %) – количество опухолевых клеток рака молочной железы, позитивно экспрессирующих нефосфорилированную форму Hsp27 в ядре, цитоплазме и фосфорилированную форму Hsp27 в ядре, цитоплазме.

Наличие амплификации гена Her2/neu определяли FISH – методом с использованием зондов, меченных флюорохромами (SpectrumOrange к *cerbB2/neu*, SpectrumGreen-центромерный участок 17 хромосомы) фирмы Abbott Molecular (набор PathVysion™ HER-2 FISH). Оценка наличия амплификации гена Her2/neu проводилась путем подсчета сигналов гена Her2/neu и центромеры 17 хромосомы. При соотношении суммы сигналов гена Her2/neu к сумме сигнала 17 хромосомы больше 2,2 результат по наличию амплификации гена Her2/neu считался положительным, согласно рекомендациям ASCO/CAP (2013).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы IBM SPSS Statistics 19. Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки достоверности различий между независимыми количественными выборками применяли непараметрический критерий Краскела – Уоллиса. В случае обнаружения статистически значимых различий между группами проводили попарный анализ с использованием критерия Манна – Уитни. Оценка зависимости между количественными переменными проводилась по коэффициенту корреляции Спирмена ( $r_s$ ). Различия считались достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты

Все пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от экспрессии рецептора Her2/neu и наличия амплификации *cerbB2/neu*. К первой группе (n=28) отнесены опухоли с Her2/neu-негативным статусом (Her2/neu(0/1+)FISH(-)). Вторая группа (n=22) имела гиперэкспрессию Her2/neu (3+), а FISH – отрицательную (группа диссонанса амплификации гена и презентации рецептора Her2/neu (Her2/neu(3+)FISH(-)), третья группа (n=5) была с Her2/neu-положительным статусом (Her2/neu(2+/3+)FISH(+)).

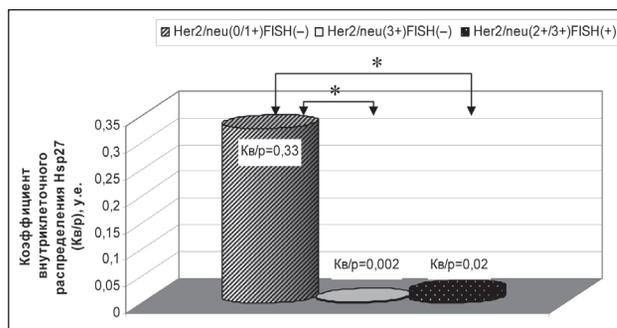


Рис. 1. Коэффициент внутриклеточного распределения Hsp27 (Кв/р) в сравниваемых группах в зависимости от экспрессии рецептора Her2/neu и наличия амплификации *cerbB2/neu*. Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,01$ )

В результате оценки особенностей внутриклеточного распределения молекулярного шаперона Hsp27 было выявлено значимое снижение показателя Кв/р в группе диссонанса амплификации гена *cerbB2/neu* и презентации рецептора Her2/neu (Кв/р=0,002 ± 0,001) и Her2/neu-позитивной группе (Кв/р=0,02 ± 0,006) по сравнению с данным показателем в Her2/neu-негативной группе (Кв/р=0,33 ± 0,23) (рис. 1).

При проведении исследования также было выявлено значимое снижение ( $p < 0,05$ ) Кф Hsp27 в группах, экспрессирующих рецептор Her2/neu на мембране опухолевых клеток рака молочной железы (Her2/neu(3+)FISH(-) и Her2/neu(2+/3+)FISH(+)), по сравнению с Кф Hsp27 в Her2/neu-негативной группе (Her2/neu(0/1+)FISH(-)) (рис. 2). При этом группа диссонанса имела более

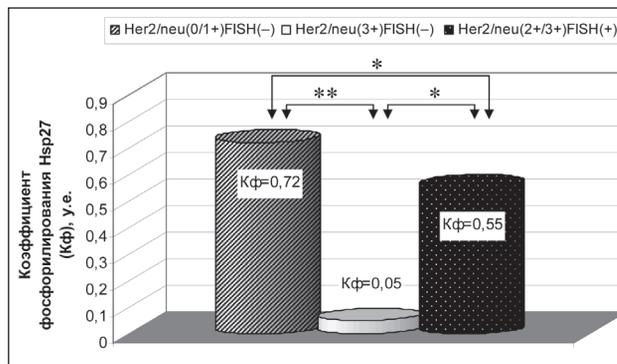


Рис. 2. Коэффициент фосфорилирования Hsp27 (Кф) в исследуемых группах в зависимости от экспрессии рецептора Her2/neu и наличия амплификации *cerbB2/neu*. Примечание: \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ); \*\* – различия статистически значимы ( $p < 0,01$ )

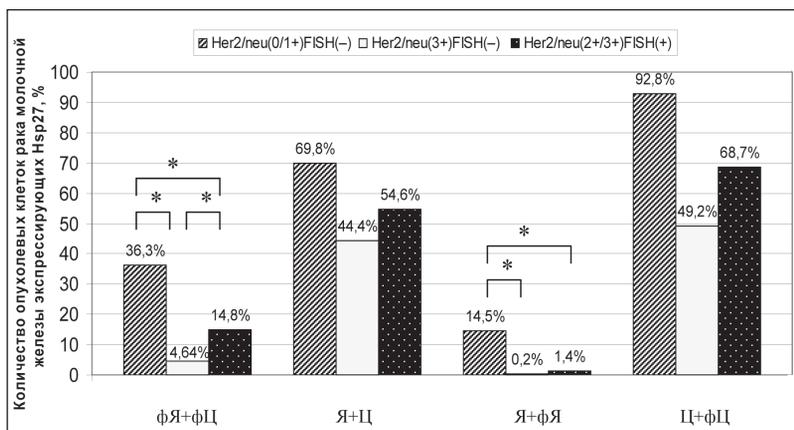


Рис. 3. Распределение показателей Кф и Кв/р. Примечание: количество позитивно экспрессирующих нефосфорилированную форму Hsp27 в ядре (фЯ), цитоплазме (Ц) и фосфорилированную форму Hsp27 в ядре (Я), цитоплазме (Ц) в опухолевых клетках рака молочной железы; \* – различия статистически значимы ( $p < 0,05$ )

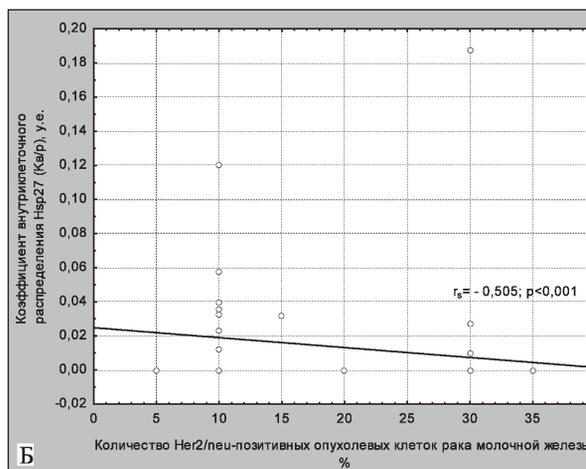
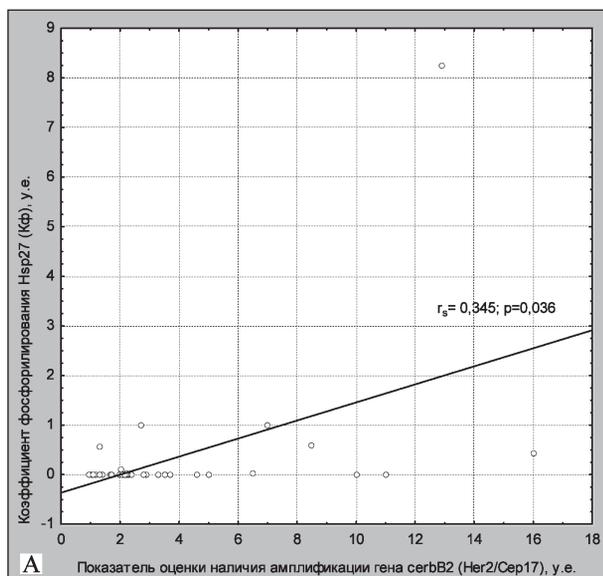


Рис. 4. Корреляционные кривые, отражающие зависимость Кф и Her2/Сep17 (А), Кв/р и количества клеток, экспрессирующих на мембране опухолевых клеток рака молочной железы рецептор Her2/neu (Б). Примечание:  $r_s$  – коэффициент корреляции по Спирмену;  $p$  – уровень значимости

низкий Кф, чем в Her2/neu-позитивной группе. Изменение Кф главным образом зависит от изменения количества клеток, позитивно экспрессирующих фосфорилированную форму шаперона в ядре и цитоплазме (фЯ + фЦ), а Кв/р – от количества клеток с ядерной локализацией Hsp27 (Я + фЯ) (рис. 3).

В нашем исследовании мы также провели корреляционный анализ зависимости уровня Кф и Кв/р как от количества Her2/neu-позитивных клеток, так и от показателя, отражающего наличие амплификации гена *serbB2/neu* (отношение суммы сигналов гена Her2 к количеству сигналов центромеры 17 хромосомы (Her2/Сep17)). При этом выявлена

положительная линейная зависимость между Кф и Her2/Сep17 ( $R_s = 0,345$ ,  $p < 0,05$ ) (рис. 4А) и обратная корреляция между Кв/р и количеством Her2/neu-позитивных клеток ( $R_s = -0,505$ ,  $p < 0,001$ ) (рис. 4Б).

### Обсуждение

В результате исследования показано, что снижение ядерной локализации и гипофосфорилирование молекулярного шаперона связаны с увеличением презентации рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток РМЖ. Вероятно, в ядрах опухолевых клеток при Her2/neu-негативном

статусе Hsp27 угнетает транскрипцию и трансляцию мРНК рецептора Her2/neu. Например, через усиление экспрессии микроРНК (miR125a и miR125b), которые ингибируют транскрипцию генов Her2/neu и Her3 [10, 22].

Высокий уровень фосфорилирования Hsp27 в группе с низкой экспрессией рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток РМЖ может быть объяснен способностью фосфорилированного шаперона повышать каталитическую активность протеасомы и, соответственно, усиливать деградацию различных белков, в том числе рецепторов и регуляторов деградации мРНК (AUF1) [20].

Показано, что в группе диссонанса наблюдается более низкий уровень фосфорилирования Hsp27, чем в Her2/neu-позитивной группе. Возможно, относительное преобладание нефосфорилированной формы шаперона вносит вклад в формирование гиперэкспрессии рецептора за счет способности Hsp27 стабилизировать факторы инициации транскрипции (eIF4G, eIF4E), модулировать активность сплайсинга (SRp38) [18] и, соответственно, пролонгировать синтез рецептора без амплификации гена *serbB2/neu* [4]. Известно, что Hsp27 стабилизирует факторы инициации трансляции (eIF4G1, MAGEA2B, eIF3S1, eIF4A2, CDC123, eIF5), рибосомальный белок (RPSA), модулирует активность факторов сплайсинга (SRp38, SF3A3, SFRS18), поддерживает функционирование сплайсосомы (SNRNP200, SNRPF, HNRNPA2B1, HNRPF, HNRNP2, HNRNPU), участвует в транспорте белков и мРНК через ядерный поровый комплекс (экспортин (XPO1) и импортин альфа 4 (KPNA3)) [4, 13, 18].

Нами также была установлена положительная связь количества амплифицированных участков *serbB2/neu* со статусом фосфорилирования Hsp27. Данная зависимость может быть связана с тем, что именно фосфорилированная форма Hsp27 локализуется в ядерных структурах, называемых кластерами интерхроматиновых гранул (ядерные «speckles»), – функциональных центрах эухроматиновых областей, которых, вероятно, больше в тех клетках, где наблюдается увеличение амплификации гена *serbB2/neu* [7]. С другой стороны, преобладание фосфорилированной формы Hsp27 в данной группе может быть внутриклеточной реакцией на активность транскрипционных процессов, вследствие амплификации гена *serbB2/*

*neu* для постоянного синтеза и обновления презентации рецептора на поверхности опухолевых клеток РМЖ.

Случаи так называемого диссонанса, когда наблюдается повышенная экспрессия белка Her2/neu при отсутствии амплификации его гена в опухолевых клетках ассоциированы со снижением активности шаперона Hsp27. По-видимому, роль Hsp27 в возникновении феномена диссонанса между экспрессией белка Her2/neu до максимального уровня и отсутствием амплификации соответствующего гена может быть объяснена двумя различными эффектами шаперона. С одной стороны, низкая активность Hsp27 может обуславливать высокую экспрессию набора микроРНК, регулирующего активность гена *serbB2/neu*. С другой стороны, минимальная экспрессия Hsp27 в группе диссонанса может способствовать снижению протеасомной деградации белка, что приводит к длительной презентации Her2/neu на опухолевых клетках. Такое предположение подтверждается результатами работ А. Parcellier et al. Они показали, что избыточная экспрессия Hsp27 в различных типах клеток усиливает каталитическую активность протеасомы и деградацию белков [20]. Возможно, что именно за счет изменения уровня фосфорилирования Hsp27 в группе диссонанса наблюдаются снижение интенсивности процесса деградации некоторых протеинов, в частности Her2/neu, и, как следствие, гиперэкспрессия рецептора на мембране опухолевых клеток.

### Заключение

Таким образом, предложенные нами коэффициенты, отражающие уровень фосфорилирования и внутриклеточного распределения Hsp27 в ядре и цитоплазме, лучше, чем классическая оценка экспрессии данного шаперона только в цитоплазме. Новые методологические подходы (коэффициент внутриклеточного распределения, коэффициент фосфорилирования) позволяют в значительной степени повысить информативность оценки функционального состояния Hsp27. Снижение ядерной локализации и низкий уровень фосфорилирования молекулярного шаперона, возможно, обуславливают процесс гиперэкспрессии рецептора Her2/neu на мембране опухолевых клеток рака молочной железы. Изменение функционального состояния (уровня фосфорилирования и внутриклеточной

локализации) Hsp27 может быть фактором формирования диссонанса амплификации гена *cebB2/neu* и презентации рецептора *Her2/neu* на мембране опухолевых клеток. Полученные данные могут стать основой для дальнейшего изучения роли Hsp27 в экспрессии белка *Her2/neu* и феномена диссонанса между повышенной экспрессией белка при отсутствии амплификации его гена.

Работа выполнена в рамках гранта Президента № МД-168.2014.7, № МД-491.2013.7.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Кайгородова Е.В. Молекулярные механизмы регуляторного влияния белка теплового шока 27 кДа на апоптоз опухолевых клеток // Бюллетень сибирской медицины. 2011. Т. 10, № 4. С. 65–70.
2. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Печатная мануфактура, 2012. 180 с.
3. Кайгородова Е.В., Завьялова М.В., Богатюк М.В., Перельмутер В.М. Особенности внутриклеточной локализации молекулярного шаперона Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 4. С. 201–202.
4. Andrieu C., Taieb D., Baylot V., Ettinger S., Soubeyran P., De-Thonel A., Nelson C., Garrido C., So A., Fazli L., Bladou F., Gleave M., Iovanna J.L., Rocchi P. Heat shock protein 27 confers resistance to androgen ablation and chemotherapy in prostate cancer cells through eIF4E // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (13). P. 1883–1896. doi: 10.1038/onc.2009.479.
5. Arrigo A.P. Human small heat shock proteins: protein interactomes of homo- and hetero-oligomeric complexes: an update // *FEBS Lett*. 2013. Vol. 587 (13). P. 1959–1969. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.011.
6. Arrigo A.P., Gibert B. HspB1, HspB5 and HspB4 in Human Cancers: Potent Oncogenic Role of Some of Their Client Proteins // *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6 (1). P. 333–365. doi: 10.3390/cancers6010333.
7. Bryantsev A.L., Chechenova M.B., Sheldena E.A. Recruitment of phosphorylated small heat shock protein Hsp27 to nuclear speckles without stress // *Exp. Cell Res.* 2007. Vol. 313. P. 195–209.
8. Ciocca D.R., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications // *Cell Stress Chaperones*. 2005. Vol. 10 (2). P. 86–103.
9. Garrido C., Paul C., Seignuric R., Kampinga H.H. The small heat shock proteins family: the long forgotten chaperones // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. Vol. 44 (10). P. 1588–1592. doi: 10.1016/j.biocel.2012.02.022.
10. Griseri P., Pagès G. Regulation of the mRNA half-life in breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (3). P. 323–334. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.323. Review.
11. Grzegorzolka J., Kurnol K., Piotrow P., Pula B., Kobierzcki C., Piotrowska A., Jablonska K., Wojnar A., Rys J., Dziegiel P., Podhorska-Okolow M. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012. Vol. 50 (4). P. 527–533. doi: 10.5603/16717.
12. Hanna W.M., Rüschoff J., Bilous M., Coudry R.A., Dowssett M., Osamura R.Y., Penault-Llorca F., van de Vijver M., Viale G. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity // *Mod. Pathol.* 2014. Vol. 27 (1). P. 4–18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103.
13. Katsogiannou M., Andrieu C., Baylot V., Baudot A., Dusetti N.J., Gayet O., Finetti P., Garrido C., Birnbaum D., Bertucci F., Brun C., Rocchi P. The functional landscape of Hsp27 reveals new cellular processes such as DNA repair and alternative splicing and proposes novel anticancer targets // *Mol. Cell Proteom.* 2014. Vol. 13 (12). P. 3585–3601. doi: 10.1074/mcp.M114.01228.
14. Kim M.K., Kim S.C., Kim W.K., Kim K., Kim K.-H., Yoo B.C. Hsp27 phosphorylation inhibitor regulates Her2 expression in human breast cancer cell line SK-BR-3 with induced Herceptin-resistance // *EPMA J.* 2014. Vol. 5 (1). P. 47.

15. Knapinska A.M., Gratacós F.M., Krause C.D., Hernandez K., Jensen A.G., Bradley J.J., Wu X., Pestka S., Brewer G. Chaperone Hsp27 modulates AUf1 proteolysis and AU-rich element-mediated mRNA degradation // *Mol. Cell Biol.* 2011. Vol. 31 (7). P. 1419–1431. doi: 10.1128/MCB.00907-10.
16. Kostenko S., Moens U. Hsp27 phosphorylation patterns and cellular consequences // Springer Science Business Media Dordrecht, 2012. P. 43–74.
17. Liu Y., Ma L., Liu D., Yang Z., Yang C., Hu Z., Chen W., Yang Z., Chen S., Zhang Z. Impact of polysomy 17 on HER2 testing of invasive breast cancer patients // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 7 (1). P. 163–173.
18. Marin-Vinader L., Shin C., Onnekink C., Manley J.L., Lubsen N.H. Hsp27 Enhances Recovery of Splicing as well as Rephosphorylation of SRp38 after Heat Shock // *Mol. Biol. Cell.* 2006. Vol. 17. P. 886–894.
19. Oskay Halacli S., Halacli B., Altundag K. The significance of heat shock proteins in breast cancer therapy // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30 (2). P. 575. doi: 10.1007/s12032-013-0575-y.
20. Parcellier A., Schmitt E., Gurbuxani S., Seigneurin-Berry D., Pance A., Chantôme A., Plenchette S., Khochbin S., Solary E., Garrido C. HSP27 is a ubiquitin-binding protein involved in I-kappaB alpha proteasomal degradation // *Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 23. P. 5790–5802.
21. Simioni M.B., Thonel A.D., Hammann A., Joly A.L., Bossis G., Fourmaux E., Bouchot A., Landry J., Piechaczyk M., Garrido C. Heat shock protein 27 is involved in SUMO-2/3 modification of heat shock factor 1 and thereby modulates the transcription factor activity // *Oncogene*. 2009. Vol. 28. P. 3332–3344. doi: 10.1038/onc.2009.188.
22. Sun X., Zhou Z., Fink D.J., Mata M. HspB1 silences translation of PDZ-RhoGEF by enhancing miR-20a and miR-128 expression to promote neurite extension // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2013. Vol. 57. P. 111–119. doi: 10.1016/j.mcn.2013.10.006.

Поступила 30.11.14

#### REFERENCES

1. Kajgorodova E.V. Molecular mechanisms of regulatory action of heat shock protein 27 kDa in the apoptosis of tumor cells // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2011. Vol. 10 (4). P. 65–70. [in Russian]
2. Kajgorodova E.V., Rjazanceva N.V., Novickij V.V. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Pechatnaja manufaktura, 2012. 180 p. [in Russian]
3. Kajgorodova E.V., Zav'jalova M.V., Bogatjuk M.V., Perel'muter V.M. Особенности внутриклеточной локализации молекулярного шаперона Hsp27 в опухолевых клетках рака молочной железы // *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i fundamental'nyh issledovanij*. 2014. № 4. P. 201–202. [in Russian]
4. Andrieu C., Taieb D., Baylot V., Ettinger S., Soubeyran P., De-Thonel A., Nelson C., Garrido C., So A., Fazli L., Bladou F., Gleave M., Iovanna J.L., Rocchi P. Heat shock protein 27 confers resistance to androgen ablation and chemotherapy in prostate cancer cells through eIF4E // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (13). P. 1883–1896. doi: 10.1038/onc.2009.479.
5. Arrigo A.P. Human small heat shock proteins: protein interactomes of homo- and hetero-oligomeric complexes: an update // *FEBS Lett*. 2013. Vol. 587 (13). P. 1959–1969. doi: 10.1016/j.febslet.2013.05.011.
6. Arrigo A.P., Gibert B. HspB1, HspB5 and HspB4 in Human Cancers: Potent Oncogenic Role of Some of Their Client Proteins // *Cancers (Basel)*. 2014. Vol. 6 (1). P. 333–365. doi: 10.3390/cancers6010333.
7. Bryantsev A.L., Chechenova M.B., Sheldena E.A. Recruitment of phosphorylated small heat shock protein Hsp27 to nuclear speckles without stress // *Exp. Cell Res.* 2007. Vol. 313. P. 195–209.
8. Ciocca D.R., Calderwood S.K. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications // *Cell Stress Chaperones*. 2005. Vol. 10 (2). P. 86–103.
9. Garrido C., Paul C., Seignuric R., Kampinga H.H. The small heat shock proteins family: the long forgotten chaperones // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012. Vol. 44 (10). P. 1588–1592. doi: 10.1016/j.biocel.2012.02.022.

10. Griseri P., Pagès G. Regulation of the mRNA half-life in breast cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (3). P. 323–334. doi: 10.5306/wjco.v5.i3.323. Review.
11. Grzeźrzolka J., Kurnol K., Piotrow P., Pula B., Kobierzycki C., Piotrowska A., Jablonska K., Wojnar A., Rys J., Dziegiel P., Podhorska-Okolow M. Hsp27 expression in invasive ductal breast carcinoma // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2012. Vol. 50 (4). P. 527–533. doi: 10.5603/16717.
12. Hanna W.M., Rüschoff J., Bilous M., Coudry R.A., Dowsett M., Osamura R.Y., Penault-Llorca F., van de Vijver M., Viale G. HER2 in situ hybridization in breast cancer: clinical implications of polysomy 17 and genetic heterogeneity // *Mod. Pathol.* 2014. Vol. 27 (1). P. 4–18. doi: 10.1038/modpathol.2013.103.
13. Katsogiannou M., Andrieu C., Baylot V., Baudot A., Dusetti N.J., Gayet O., Finetti P., Garrido C., Birnbaum D., Bertucci F., Brun C., Rocchi P. The functional landscape of Hsp27 reveals new cellular processes such as DNA repair and alternative splicing and proposes novel anticancer targets // *Mol. Cell Proteom.* 2014. Vol. 13 (12). P. 3585–3601. doi: 10.1074/mcp.M114.041228.
14. Kim M.K., Kim S.C., Kim W.K., Kim K., Kim K-H., Yoo B.C. HSP27 phosphorylation inhibitor regulates Her2 expression in human breast cancer cell line SK-BR-3 with induced Herceptin resistance // *EPMA J.* 2014. Vol. 5 (1). P. 47.
15. Knapinska A.M., Gratacós F.M., Krause C.D., Hernandez K., Jensen A.G., Bradley J.J., Wu X., Pestka S., Brewer G. Chaperone Hsp27 modulates AUF1 proteolysis and AU-rich element-mediated mRNA degradation // *Mol. Cell Biol.* 2011. Vol. 31 (7). P. 1419–1431. doi: 10.1128/MCB.00907-10.
16. Kostenko S., Moens U. Hsp27 phosphorylation patterns and cellular consequences // *Springer Science Business Media Dordrecht*, 2012. P. 43–74.
17. Liu Y., Ma L., Liu D., Yang Z., Yang C., Hu Z., Chen W., Yang Z., Chen S., Zhang Z. Impact of polysomy 17 on HER2 testing of invasive breast cancer patients // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013. Vol. 7 (1). P. 163–173.
18. Marin-Vinader L., Shin C., Onnekink C., Manley J.L., Lubsen N.H. Hsp27 Enhances Recovery of Splicing as well as Rephosphorylation of SRp38 after Heat Shock // *Mol. Biol. Cell.* 2006. Vol. 17. P. 886–894.
19. Oskay Halacli S., Halacli B., Altundag K. The significance of heat shock proteins in breast cancer therapy // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30 (2). P. 575. doi: 10.1007/s12032-013-0575-y.
20. Parcellier A., Schmitt E., Gurbuxani S., Seigneurin-Berny D., Pance A., Chantôme A., Plenchette S., Khochbin S., Solary E., Garrido C. HSP27 is a ubiquitin-binding protein involved in I-kappaB alpha proteasomal degradation // *Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 23. P. 5790–5802.
21. Simioni M.B., Thonel A.D., Hammann A., Joly A.L., Bossis G., Fourmaux E., Bouchot A., Landry J., Piechaczyk M., Garrido C. Heat shock protein 27 is involved in SUMO-2/3 modification of heat shock factor 1 and thereby modulates the transcription factor activity // *Oncogene.* 2009. Vol. 28. P. 3332–3344. doi: 10.1038/onc.2009.188.
22. Sun X., Zhou Z., Fink D.J., Mata M. HspB1 silences translation of PDZ-RhoGEF by enhancing miR-20a and miR-128 expression to promote neurite extension // *Molecular and Cellular Neuroscience.* 2013. Vol. 57. P. 111–119. doi: 10.1016/j.mcn.2013.10.006.

## ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА ЛИМФОЦИТОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ С ВКЛЮЧЕНИЕМ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Е.В. Абакушина, Ю.В. Маризина, Г.С. Неприна, Д.В. Кудрявцев,  
И.А. Пасова, Н.В. Селиванова

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск  
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: abakushina@mail.ru*

В практической иммунологии клеточный иммунитет принято оценивать по дифференцировочным антигенам или CD-маркерам. Обычно для оценки состава клеточного звена иммунитета используется панель маркеров из 6–8 показателей. В данном исследовании оценивали не только субпопуляционный состав Т-, В-, NK-, NKT-лимфоцитов, но и маркеры активации (HLA-DR, CD25, CD38, CD69, CD314) методом проточной цитофлуориметрии. Показано, что для 20 пациентов с диссеминированным раком толстой кишки характерно повышение относительного и абсолютного содержания Трег-лимфоцитов и NK-клеток, а также альфа-цепи рецептора IL-2 (CD25) на лимфоцитах. У 30 больных метастатической меланомой кожи также выявлено повышенное содержание CD25<sup>+</sup> клеток и Трег-лимфоцитов. При сравнительном анализе экспрессии маркеров активации на лимфоцитах было отмечено, что у больных раком толстой кишки повышено содержание активированных CD314<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>NK-клеток, а у пациентов с меланомой наблюдалось увеличение количества активированных CD95<sup>+</sup> и CD38<sup>+</sup>T-лимфоцитов. Данную панель маркеров можно использовать для мониторинга иммунного статуса онкологических больных на этапах лечения.

**Ключевые слова:** фенотип лимфоцитов, маркеры активации, меланома, рак прямой кишки, проточная цитофлуориметрия.

### CHARACTERISTICS OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATION COMPOSITION IN CANCER PATIENTS UNDERGOING COMBINED MODALITY TREATMENT INCLUDING ADAPTIVE IMMUNOTHERAPY

E.V. Abakushina, Yu.V. Marizina, G.S. Neprina, D.V. Kudryavtsev, I.A. Pasova, N.V. Selivanova

*Medical Radiological Research Center, Obninsk*

*4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia, e-mail: abakushina@mail.ru*

Currently, cellular immunity can be estimated using the cluster of differentiation antigens or CD-markers. The panel of CD-markers including 6-8 parameters is usually used for assessment of cellular immunity. In our study we assessed not only subpopulations of T-, B-, NK-, NKT-lymphocytes, but also expression of activation markers (HLA-DR, CD25, CD38, CD69, CD314) using flow cytometry. The increase in the relative and absolute numbers of Treg-lymphocytes and NK-cells as well as the alpha chain of the IL-2 receptor on CD25 lymphocytes was observed in 20 patients with disseminated gastric and colorectal cancer. The percentage of CD25<sup>+</sup>-cells and Treg-lymphocytes was also increased in 30 patients with skin melanoma. By comparing the expression of lymphocyte activation markers in the two groups of patients, it was shown that patients with gastric and colorectal cancer had the increased percentage of activated CD314<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup> NK-cells and patients with skin melanoma had the elevated level of activated CD95<sup>+</sup> and CD38<sup>+</sup>T-lymphocytes. This panel of markers can be used for monitoring immune response to immunotherapy for cancer.

**Key words:** phenotype of lymphocytes, activation markers, skin melanoma, gastric and colorectal cancer, flow cytometry.

В настоящее время злокачественные новообразования толстой кишки и меланома вышли на лидирующие позиции по заболеваемости во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [7]. Достоверно показано, что иммунная система способна распознавать злокачественные клетки и реагировать на такое распознавание активацией и последующими каскадами иммунных реакций [1]. Одним из последствий активации сигнальных каскадов в лимфоцитах является выработка цитокинов и проявление цитотоксических свойств, направленных на элиминацию трансформирован-

ных клеток [5]. Особое внимание стоит уделить NK-клеткам (natural killer cells), которые обладают противоопухолевой цитотоксической активностью и способны без предварительной иммунизации лизировать чужеродные и собственные измененные клетки [2, 15]. При различных онкологических заболеваниях сниженное количество и активность NK-клеток могут служить прогностическим критерием метастазирования, плохого ответа на лечение и уменьшения показателей общей выживаемости [13]. Резкое увеличение количества NK-клеток и повышение их функциональной активности обычно

связывают с лимфопролиферативным синдромом или вирусными гепатитами [2]. Также к цитолизу злокачественных клеток способны цитотоксические Т-лимфоциты (CTL) и НКТ-клетки (natural killer T-cells). Однако негативное воздействие на противоопухолевый иммунный ответ могут оказывать регуляторные Т-клетки (Treg) с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>, которые подавляют его, тем самым способствуя опухолевой прогрессии [6]. В практике лабораторий, осуществляющих фенотипирование лимфоцитов, наиболее широко проводится оценка субпопуляций CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>Т-клеток, иногда определяют экспрессию молекул HLA-DR на Т-клетках [10, 11]. Очевидно, что этих показателей недостаточно для комплексной оценки противоопухолевого звена клеточного иммунитета.

При определении функциональной активности лимфоцитов, особенно при воздействии иммунотропных лекарственных средств (химиотерапия, иммунотерапия), целесообразно оценивать экспрессию поверхностных маркеров активации как на всех лимфоцитах, так и на отдельных субпопуляциях. Для этой цели можно изучать маркеры ранней (CD38, CD69) и более поздней (CD25, HLA-DR) активации лимфоцитов [8]. Молекула CD38 – мембранный гликопротеин, экспрессируется на активированных Т-, В-, НК-клетках, модулирует межклеточные взаимодействия и является переносчиком трансмембранных сигналов. Клетки с высоким уровнем экспрессии CD38 проявляют низкую пролиферативную активность, но обладают высоким потенциалом в отношении продукции интерлейкина-2 (IL-2) и интерферона-гамма (IFN- $\gamma$ ) [16]. Молекула CD38 представлена также на поверхности клеток в период их пролиферации и дифференцировки. Рецептор CD69 не экспрессируется на покоящихся лимфоцитах периферической крови, но появляется после активации лимфоцитов в течение 1–2 часов после антигенной стимуляции, имеет прямое отношение к активации генов, ответственных за синтез IL-2. Выявлено, что Т-клетки с высокой экспрессией молекулы CD69 способствуют опухолевой прогрессии [8]. Сигналы, поступающие с рецептора активированных CD69<sup>+</sup>лимфоцитов, вызывают увеличение продукции IL-2 и экспрессию рецепторов к нему на иммунокомпетентных CD25<sup>+</sup>клетках [12]. Молекула CD25 представляет собой  $\alpha$ -цепь рецептора IL-2, которая появляется только при активации клетки. CD25 экспрессируют

различные типы клеток периферической крови: CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, НК-, НКТ-, В-клетки и моноциты. CD25<sup>+</sup>лимфоциты в норме могут составлять до 18 % от общей популяции лимфоцитов [10, 11]. Повышение экспрессии молекул HLA-DR на клеточной мембране является одним из маркеров поздней и длительной активации клеток [8]. Это происходит в ответ на выработку цитокинов активированными иммунокомпетентными клетками [14]. Одним из поверхностных маркеров активированных НК-клеток является трансмембранный гликопротеин или естественный рецептор цитотоксичности NKG2D (CD314), который принадлежит к лектиноподобным рецепторам и необходим для проведения сигнала внутрь клетки, а также повышения функциональной активности киллеров [2]. Помимо НК-клеток, рецептор NKG2D определяется на некоторых  $\gamma\delta$ Т-лимфоцитах и является костимулирующей молекулой для CD8-позитивных Т-лимфоцитов. Однако на сегодняшний день неизвестны точные механизмы активации и супрессии противоопухолевого иммунного ответа. Поэтому изучение закономерностей функционирования субпопуляций лимфоцитов, механизмов их активации и фенотипических маркеров позволит дополнить наше представление о роли иммунной системы в канцерогенезе. Таким образом, для наиболее полной характеристики клеточного звена противоопухолевого иммунитета необходимо определять не только субпопуляции эффекторных и супрессорных лимфоцитов, но также оценивать их активационную способность по поверхностной экспрессии соответствующих CD-маркеров.

**Целью исследования** явилось изучение реакции иммунной системы больных раком толстой кишки и меланомой на комбинированное лечение.

### Материал и методы

В исследование включены 82 пациента с гистологически подтвержденным диагнозом, подписавшие информированное согласие. Всем больным проводилось хирургическое лечение с лучевой и/или химиотерапией на базе МРНЦ им. А.Ф. Цыба. В первую группу были включены 47 пациентов с диссеминированным раком толстой кишки (РТК) T<sub>2-3</sub>N<sub>1-2</sub>M<sub>0-1</sub> стадии, в возрасте 40–57 лет. Во вторую группу вошли 35 больных метастатической меланомой кожи IIIС(N<sub>3</sub>) – IV стадии, в возрасте – 31–85 лет. В качестве группы сравнения исполь-

зовали результаты фенотипирования лимфоцитов практически здоровых людей [10].

На этапах лечения перед проведением курса химиотерапии производили забор крови из локтевой вены. Периферические мононуклеары выделяли по стандартной методике на градиенте плотности и культивировали в концентрации  $1-2 \times 10^6$  кл/мл на протяжении 7–8 дней в полной питательной среде X-Vivo20 (Lonza, США) с 250 ед/мл IL-2 (ронколейкин, Биотех, Россия) и 50 нг/мл IL-15 (ImmunoTools, Германия) в  $\text{CO}_2$ -инкубаторе при 37°C. На 3, 5 и 7-й день культивирования собирали необходимое количество клеток для иммунотерапии. На фоне химиотерапии проводили адоптивную иммунотерапию активированными лимфоцитами 12 больным РТК и 28 пациентам с меланомой. Субпопуляционный состав лимфоцитов и маркеры активации оценивали у всех больных до лечения и через 1 мес после адоптивной иммунотерапии в сочетании с химиотерапией. Анализ иммунологических показателей проводили в сравнении с клинической оценкой эффективности лечения (стабилизация, прогрессирование, регрессия) у 28 больных меланомой.

Для фенотипирования лимфоцитов использовали гепаринизированную периферическую кровь больных данных групп и флуоресцентно меченные антитела к CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, HLA-DR, CD38, CD56, CD69, CD95 (Beckman Coulter, Франция) и CD314 (eBioScience, США). В работе оценивали фенотип В-, Т-, НКТ-, НК-лимфоцитов периферической крови и маркеры активации (HLA-DR, CD38, CD69, CD314, CD25). Для выделения области лимфоцитов использовали антитела к CD45. Иммунофлуоресцентное окрашивание проводили в фосфатном буферном солевом растворе с pH 7,2 (PBS), содержащем 1 % эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС) и 0,02 %  $\text{NaN}_3$ , в течение 30 мин при 4°C, с последующей двукратной отмывкой PBS путем центрифугирования. Цитометрические измерения проводили на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Анализировали не менее 10 000 событий в секторе живых клеток в экспериментах по анализу экспрессии поверхностных маркеров. Обработку полученных результатов проводили с помощью программы CellQuest.

Статистический анализ данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2003 и Statsoft

Statistica 6.0. Данные представляли как среднее по группе. Для сравнения показателей фенотипа лимфоцитов двух групп пациентов использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Субпопуляционный состав лимфоцитов и экспрессия маркеров активации были оценены до начала и через 1 мес после комбинированного лечения у 47 пациентов с диссеминированным раком толстой кишки и у 35 больных с метастатической меланомой кожи. У больных меланомой отмечено повышение абсолютного содержания Treg-клеток ( $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{bright}}$ ) в 50 % случаев, всех активированных HLA-DR<sup>+</sup>лимфоцитов – в 33 % и экспрессии  $\alpha$ -цепи рецептора IL-2 (CD25) – в 42 % наблюдений, что подтверждает данные, ранее полученные нами на меньшем количестве больных [3, 4, 9]. Относительное содержание основных субпопуляций В-, Т- и НК-лимфоцитов находилось в пределах референсных значений. Однако отмечалось некоторое снижение абсолютного уровня В-лимфоцитов. У больных меланомой экспрессия активирующего рецептора NKG2D (CD314) на всех лимфоцитах составила 42,3 %, а на НК-клетках – 12,64 % (таблица). Таким образом, в среднем 82 % НК-клеток несут на поверхности рецептор NKG2D, 37 % – антиген CD69. Экспрессия специализированного рецептора CD95, запускающего апоптоз, выявлена на 43,65 % Т-лимфоцитов у больных меланомой и на 36,2 % Т-лимфоцитов у больных РТК, что свидетельствует об активации большинства лимфоцитов и возможном окончании процесса их дифференцировки, а также о повышенной чувствительности данных лимфоцитов к FasL-индуцированному апоптозу [8]. На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что для большей части больных с метастатической меланомой характерно повышенное содержание Treg,  $\text{CD25}^+$ лимфоцитов и HLA-DR<sup>+</sup>Т-лимфоцитов.

В периферической крови больных РТК до иммунотерапии отмечалось снижение относительного числа В-лимфоцитов в 31 % случаев. У 56 % больных наблюдалось повышение абсолютного и у 81 % – относительного содержания Treg-клеток ( $\text{CD4}^+\text{CD25}^{\text{bright}}$ ). Возможно, что эти изменения связаны с увеличением иммуносупрессивного воздействия Treg-клеток у больных с диссеми-

Таблица

**Фенотипическая картина лимфоцитов и маркеров активации в сравниваемых группах больных**

Фенотип лимфоцитов	Группа больных с диссеминированным раком толстой кишки (n=20)		Группа больных с диссеминированной меланомой (n=30)	
	%	×10 <sup>9</sup> кл/л	%	×10 <sup>9</sup> кл/л
Лимфоциты	28,48 ± 10,5	1,97 ± 0,82	29,82 ± 13,96	1,88 ± 1,02
В-лимфоциты (CD20)	6,97 ± 3,99	0,14 ± 0,10	7,29 ± 2,76	0,14 ± 0,10
Т-лимфоциты (CD3)	68,35 ± 10,65	1,35 ± 0,59	75,23 ± 9,04*	1,43 ± 0,86
Т хелперы (CD4 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> )	41,58 ± 9,01	0,81 ± 0,38	43,97 ± 12,26	0,84 ± 0,60
Treg (CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>bright</sup> )	<b>6,62 ± 3,84</b>	0,12 ± 0,07	<b>6,89 ± 4,29</b>	0,12 ± 0,08
CTL (CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> )	27,31 ± 8,62	0,54 ± 0,28	31,42 ± 11,23	0,59 ± 0,36
NKT-клетки (CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD3 <sup>+</sup> )	2,54 ± 2,41	0,05 ± 0,05	3,07 ± 2,44	0,06 ± 0,05
NK-клетки (CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD3 <sup>-</sup> )	<b>20,65 ± 10,08</b>	0,41 ± 0,26	14,15 ± 7,71*	0,26 ± 0,17*
Активированные Т-лимфоциты (CD3 <sup>+</sup> HLA-DR <sup>+</sup> )	10,28 ± 5,54	0,20 ± 0,15	11,48 ± 7,23	0,20 ± 0,13
Активированные лимфоциты (HLA-DR)	19,8 ± 7,29	0,38 ± 0,23	19,26 ± 8,14	0,33 ± 0,18
Альфа-цепь рецептора IL-2 (CD25)	8,58 ± 5,03	<b>0,16 ± 0,10</b>	<b>9,04 ± 5,5</b>	<b>0,16 ± 0,11</b>
CD314 (NKG2D)	49,16 ± 11,74	0,97 ± 0,49	42,47 ± 11,75*	0,81 ± 0,41
CD314 <sup>+</sup> NK-клетки	18,58 ± 9,93	0,36 ± 0,24	11,6 ± 7,47*	0,22 ± 0,16*
CD38 <sup>+</sup> T-клетки	10,31 ± 6,62	0,23 ± 0,25	19,07 ± 14,49*	0,38 ± 0,38
CD38	32,45 ± 11,83	0,66 ± 0,50	35,06 ± 16,17	0,68 ± 0,48
CD69	21,13 ± 10,87	0,36 ± 0,22	14,18 ± 10,91*	0,26 ± 0,24
CD69 <sup>+</sup> NK-клетки	8,94 ± 5,04	0,16 ± 0,16	5,21 ± 4,11*	0,10 ± 0,09
CD95 (Fas/APO-1)	46,0 ± 16,35	0,80 ± 0,59	53,21 ± 21,86	0,77 ± 0,42
CD95 <sup>+</sup> T-клетки	36,2 ± 11,07	0,62 ± 0,41	43,67 ± 17,61	0,64 ± 0,34

Примечания: \* – различия между группами статистически значимы (p<0,05); жирным шрифтом выделены показатели, превышающие референсные значения; NKT-клетки – естественные киллерные Т-клетки (natural killer T-cells); Treg – регуляторные Т-клетки; Тх – клетки Т-хелперы; PBS – фосфатный буферный солевой раствор с рН7,2.

нированными формами рака. С другой стороны, более чем у 62 % пациентов было увеличено содержание NK-клеток. Доля всех активированных HLA-DR<sup>+</sup>лимфоцитов была повышена в половине случаев. Среднее количество CD25<sup>+</sup>лимфоцитов превышало референсные значения у 90 % пациентов. Наблюдалось повышение экспрессии CD69<sup>+</sup> на всех лимфоцитах и на NK-клетках (p<0,05). Экспрессия активирующего рецептора NKG2D (CD314) была выявлена на 90 % NK-клеток, а рецептора CD69 – на 43 % NK-клеток (таблица). Полученные данные свидетельствуют о повышении экспрессии маркеров активации на NK-клетках. Однако, учитывая распространенность опухоле-

вого процесса у обследованных больных, можно предположить недостаточную эффективность данного пути противоопухолевой защиты.

Сопоставление результатов фенотипирования показало, что у больных раком толстой кишки отмечается не только увеличение содержания NK-клеток, но и активированных CD314<sup>+</sup>NK-клеток и CD69<sup>+</sup>NK-клеток (p<0,05). Экспрессию CD69 на NK-клетках в большей степени связывают с их цитотоксической функцией, тогда как пролиферативный потенциал этих клеток определяется высокой плотностью мембранных рецепторов к IL-2 (CD25) [12]. В свою очередь, группе больных меланомой более свойственно повышение количества лимфо-

цитов с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup> (таблица). На всех лимфоцитах за счет субпопуляции Т-клеток повышено содержание раннего активационного маркера CD38, который обеспечивает проводимость сигнала активации в Т-клетки, а также служит маркером зрелых клеток и как маркер апоптоза Fas (CD95) отражает степень зрелости и активности клеточного звена иммунитета [8]. Экспрессия CD95 на всех клетках и на Т-лимфоцитах у больных с меланомой также несколько выше аналогичных показателей у пациентов с РТК.

Следует отметить, что для большинства пациентов в обеих группах характерно повышение относительного и абсолютного содержания Трег-лимфоцитов и альфа-цепи рецептора IL-2 (CD25). Вероятно, данные изменения связаны с усилением пролиферативного ответа NK- и Т-лимфоцитов, возможно, через CD25 в ответ на выработку эндогенного IL-2 у больных [8]. Это обстоятельство в большей степени характеризует активацию Т-клеток у больных меланомой и NK-лимфоцитов у больных раком толстой кишки. Однако высокий уровень лимфоцитов-супрессоров и наличие злокачественного процесса свидетельствуют о неэффективности противоопухолевого иммунного ответа у данных больных и преобладания механизмов, позволяющих опухолевым клеткам ускользать из-под иммунного надзора.

Для мониторинга изменений иммунологических показателей была проведена оценка фенотипа лимфоцитов и маркеров активации через 1 мес после адоптивной иммунотерапии активированными лимфоцитами на фоне химиотерапии. У всех больных РТК сохранился исходно низкий уровень В-лимфоцитов и не изменилось содержание Трег-лимфоцитов. По сравнению с исходным уровнем экспрессии маркеров активации было выявлено увеличение CD25<sup>+</sup>, CD314<sup>+</sup>, CD38<sup>+</sup>, HLA-DR<sup>+</sup> на всех лимфоцитах и CD38<sup>+</sup> на Т-лимфоцитах. Отмечено значимое снижение в кровяном русле уровня Т-хелперов и активированных NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD314<sup>+</sup>), снижение соотношения CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> [3, 4]. Возможно, это происходит за счет миграции NK-клеток из кровяного русла в органы мишени. С этим можно связать уменьшение относительного количества активированных NK-клеток (CD314<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>) ( $p=0,05$ ), CD69<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> и юных форм лимфоцитов (CD45<sup>+</sup>RA<sup>+</sup>) через 4 нед после иммунотерапии.

У больных меланомой сопроводительная иммунотерапия на фоне химиотерапии привела к снижению абсолютного содержания лимфоцитов крови, В- и Т-лимфоцитов, Т-хелперов, NKТ-клеток, CD314<sup>+</sup>-лимфоцитов, а также CD38<sup>+</sup>-лимфоцитов и незрелых Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>) ( $p<0,05$ ) [9]. Однако наблюдались положительная динамика в увеличении относительного содержания NK-клеток, в среднем – до 32 %, CD69<sup>+</sup>-NK-клеток – до 21 % и значимое увеличение экспрессии HLA-DR на всех лимфоцитах ( $p<0,05$ ).

Оценка эффективности комбинированного лечения у 28 больных метастатической меланомой проводилась через 6–12 мес. У 13 (46 %) пациентов достигнута ремиссия, у 6 (21,4 %) – наблюдалось прогрессирование основного заболевания, у 9 (32 %) больных зафиксирован летальный исход. У большинства пациентов с негативным исходом заболевания в исходной иммунограмме отмечалось увеличение Трег лимфоцитов и снижение маркера поздней активации HLA-DR на всех лимфоцитах и/или Т-клетках. Возможно, эти изменения, связаны с длительным иммуносупрессивным воздействием опухоли на организм пациентов. В результате лечения количество Трег у части больных нормализовалось, увеличилась экспрессия HLA-DR и процент NK-клеток. Однако данные изменения не были достаточными для стабилизации онкологического процесса. У части пациентов с ремиссией основного заболевания исходно наблюдался нормальный уровень Трег, повышенное содержание HLA-DR<sup>+</sup> лимфоцитов и NK-клеток в периферической крови. Это может быть связано с некоторой хронической стимуляцией клеточного звена иммунитета у пациентов данной группы и меньшим супрессивным влиянием опухолевых клеток на иммунитет в целом.

### Заключение

Несмотря на активное исследование особенностей клеточного иммунитета при онкологических заболеваниях, многие детали пока остаются недостаточно изученными, что диктует необходимость дальнейшего решения этой проблемы. Полученные результаты могут служить обоснованием для расширения общепринятой панели маркеров при фенотипировании лимфоцитов и оценки субпопуляционного состава лимфоцитов крови у онкологических больных до лечения и на этапах терапии. Предложен вариант расширенной панели антител с учетом добавления

активированных субпопуляций Т- и НК-клеток и иммуносупрессивных Трег-лимфоцитов. Обнаружение субпопуляций лимфоцитов-супрессоров с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup> у онкологических больных может улучшить понимание механизма ускользания различных опухолей из-под иммунного надзора. Динамика изменения количественного состава субпопуляций лимфоцитов, а также поверхностной экспрессии маркеров активации при онкологических заболеваниях может представлять ценность для мониторинга иммунотерапевтических воздействий и дополнить клиническую оценку течения основного заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г. Стресс-индуцированные молекулы MICA/B и их роль в развитии онкологических заболеваний // Молекулярная медицина. 2012. № 2. С. 16–20.
2. Абакушина Е.В., Кузьмина Е.Г., Коваленко Е.И. Основные свойства и функции НК-клеток человека // Иммунология. 2012. Т. 33, № 4. С. 220–224.
3. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Пасова И.А., Бердов Б.А. Изучение фенотипа лимфоцитов после иммунотерапии больных раком желудка и толстого кишечника // Российский биотерапевтический журнал. 2014. Т. 13, № 1. С. 57–144.
4. Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Козлов А.М., Ларин С.С. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 669–683.
5. Жулал Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-клетки и канцерогенез // Иммунология. 2013. № 1. С. 61–64.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
7. Литвинова Л.С., Гуцол А.А., Сохоневич Н.А., Кофанова К.А., Хазиахматова О.Г., Шуплецова В.В., Кайгородова Е.В., Гончаров А.Г. Основные поверхностные маркеры функциональной активности Т-лимфоцитов // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 1. С. 7–26.
8. Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудрявцев Д.В., Селиванова Н.В., Абакушина Е.В. Фенотип лимфоцитов у больных меланомой после иммунотерапии // Российский биотерапевтический журнал. 2014. Т. 13, № 1. С. 57–144.
9. Хайдуков С.В., Зурочка А.В., Тоголян А.А., Черешнев В.А. Основные и малые популяции лимфоцитов периферической крови человека и их нормативные значения (методом многоцветного цитометрического анализа) // Медицинская иммунология. 2009. Т. 11, № 2–3. С. 227–238.
10. Череев А.Н., Горлина Н.К., Козлов И.Г. CD-маркеры в практике клинико-диагностических лабораторий // Клиническая лабораторная диагностика. 1999. № 6. С. 25–31.
11. Clausen J., Vergeiner B., Enk M., Petzer A.L., Gastl G., Günsilius E. Functional significance of the activation-associated receptor CD25 and CD69 on human NK-cells and NK-like T-cells // Immunobiology. 2003. Vol. 207 (2). P. 85–93.
12. Lin R.Y., Astiz M.E., Saxon J.C., Rackow E.C. Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14, and IL-2R expression // Chest. 1993. Vol. 104 (3). P. 847–853.
13. Sabry M., Lowdell M.W. Tumor-primed NK cells: waiting for the green light // Front Immunol. 2013. Vol. 4 (408). P. 1–7. doi: 10.3389/fimmu.2013.00408.
14. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T-cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines // Leukocyte Biol. 2005. Vol. 77. P. 513–521.
15. Shinoda K., Tokoyoda K., Hanazawa A., Hayashizaki K., Zehentmeier S., Hosokawa H., Iwamura C., Koseki H., Tumes D.J., Radbruch A., Nakayama T. Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T-helper memory // Proc. Natl. Acad. Sci. 2012. Vol. 109 (19). P. 7409–7414. doi: 10.1073/pnas.
16. Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. The Immune System in Health and Science // Immuno-Biology 6<sup>th</sup> ed., Garland Science Publishing. 2005. 27 p.

Поступила 25.11.14

## REFERENCES

1. Abakushina E.V., Kuz'mina E.G. Stress-induced molecules MICA/B and their role in the development of oncological diseases // Molekulyarnaya meditsina. 2012. № 2. P. 16–20. [in Russian]
2. Abakushina E.V., Kuz'mina E.G., Kovalenko E.I. The main characteristics of human natural killer cells // Immunologiya. 2012. Vol. 33 (4). P. 220–224. [in Russian]
3. Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S., Pasova I.A., Berdov B.A. The study of phenotype lymphocytes after immunotherapy of patients with gastric and colorectal cancer // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2014. Vol. 13 (1). P. 57. [in Russian]
4. Berezhnoy A.E., Gnuchev N.V., Georgiev G.P., Kozlov A.M., Larin S.S. Molecular mechanisms of interaction between the tumor and the immune system // Voprosy onkologii. 2008. Vol. 54 (6). P. 669–683. [in Russian]
5. Zhulay G.A., Oleynik E.K. Regulatory T-cells carcinogenesis // Immunologiya. 2013. № 1. P. 61–64. [in Russian]
6. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality). M., 2014. 250 p. [in Russian]
7. Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhonevich N.A., Kofanova K.A., Khaziakhmatova O.G., Shupletsova V.V., Kaygorodova E.V., Goncharov A.G. Basic surface markers of functional activity T-lymphocytes // Meditsinskaya immunologiya. 2014. Vol. 16 (1). P. 7–26. [in Russian]
8. Marizina Yu.V., Neprina G.S., Kudryavtsev D.V., Selivanova N.V., Abakushina E.V. Phenotype of lymphocytes in patients with melanoma after immunotherapy // Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal. 2014. T. 13 (1). P. 109. [in Russian]
9. Khaydukov S.V., Zurochka A.V., Totolyan A.A., Chereshev V.A. Major and lymphocyte populations of human peripheral blood lymphocytes and their reference values, as assayed by multi-colour cytometry // Meditsinskaya Immunologiya. 2009. T. 11 (2–3). P. 227–238. [in Russian]
10. Cheredeev A.N., Gorlina N.K., Kozlov I.G. CD-markers in the practice of clinical diagnostic laboratories // Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 1999. № 6. P. 25–31. [in Russian]
11. Clausen J., Vergeiner B., Enk M., Petzer A.L., Gastl G., Günsilius E. Functional significance of the activation-associated receptor CD25 and CD69 on human NK-cells and NK-like T-cells // Immunobiology. 2003. Vol. 207 (2). P. 85–93.
12. Lin R.Y., Astiz M.E., Saxon J.C., Rackow E.C. Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14, and IL-2R expression // Chest. 1993. Vol. 104 (3). P. 847–853.
13. Sabry M., Lowdell M.W. Tumor-primed NK cells: waiting for the green light // Front Immunol. 2013. Vol. 4 (408). P. 1–7. doi: 10.3389/fimmu.2013.00408.
14. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T-cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines // Leukocyte Biol. 2005. Vol. 77. P. 513–521.
15. Shinoda K., Tokoyoda K., Hanazawa A., Hayashizaki K., Zehentmeier S., Hosokawa H., Iwamura C., Koseki H., Tumes D.J., Radbruch A., Nakayama T. Type II membrane protein CD69 regulates the formation of resting T-helper memory // Proc. Natl. Acad. Sci. 2012. Vol. 109 (19). P. 7409–7414. doi: 10.1073/pnas.
16. Travers P., Walport M., Shlomchik M.J. The Immune System in Health and Science // Immuno-Biology 6<sup>th</sup> ed., Garland Science Publishing. 2005. 27 p.

# СВЯЗЬ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ С МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕТЕРОГЕННОСТЬЮ, ДИФФЕРЕНЦИРОВКОЙ ОПУХОЛИ И ЛИМФОГЕННЫМ МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ КАРЦИНОМЫ ГОРТАНИ

О.В. Савенкова<sup>1</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2,3</sup>, В.А. Бычков<sup>1</sup>, Е.Л. Чойнзонов<sup>1,2</sup>,  
В.М. Перельмутер<sup>1,2</sup>

*Томский НИИ онкологии<sup>1</sup>*

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>*

*Томский государственный университет<sup>3</sup>*

*634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: pvm@ngs.ru<sup>1</sup>*

В исследование были включены 58 больных плоскоклеточным раком гортани T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub> стадии в возрасте от 31 до 77 лет, которым до операции не проводилась противоопухолевая терапия. Иммуногистохимическим методом отдельно в опухолях, расположенных преимущественно в области голосовых связок или надскладочной области, определялись наличие и выраженность экспрессии металлопротеиназ (ММП-1, -2, -9), их ингибиторов (ТИМП-1, -2) и индуктора экспрессии металлопротеиназ (CD147) в опухолевых клетках разных структур плоскоклеточной карциномы. Результаты сопоставлялись с наличием лимфогенных метастазов. **Результаты.** В плоскоклеточных карциномах предложено изучать 5 морфологических структур: с ороговением (1-й тип), с клетками базалоидного и шиповатого типа без ороговения (2-й тип), с клетками базалоидного типа (3-й тип), с выраженным клеточным полиморфизмом (4-й тип) и одиночные опухолевые клетки (5-й тип). В зависимости от сочетания этих структур опухоли разделены на высоко-, низкодифференцированные и смешанного типа. В опухолях без лимфогенных метастазов повышенная экспрессия ММП-1, ММП-2 и ММП-9 обнаружена только в дискретных опухолевых клетках. При наличии лимфогенных метастазов отмечено усиление экспрессии ММП-9 в более дифференцированных структурах 1, 2 и 3-го типов. Менее частое лимфогенное метастазирование карцином голосовых складок связано только с опухолями смешанного строения, в которых снижена экспрессия ТИМП-1. **Заключение.** При оценке степени дифференцировки плоскоклеточных карцином гортани следует учитывать вариант сочетания высоко- и низкодифференцированных структур опухоли. Экспрессию металлопротеиназ нужно изучать только с учетом морфологической гетерогенности плоскоклеточных карцином. Вероятность лимфогенного метастазирования плоскоклеточных карцином голосовых связок, образованных только высоко- или низкодифференцированными структурами, не отличается от подобных показателей опухолей надскладочной области. При смешанном строении опухолей голосовых связок частота лимфогенного метастазирования значительно ниже, чем при подобных опухолях надскладочной области.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак гортани, гетерогенность морфологического строения, экспрессия металлопротеиназ, лимфогенное метастазирование.

RELATIONSHIP BETWEEN EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND MORPHOLOGICAL HETEROGENEITY, TUMOR DIFFERENTIATION AND LYMPHOGENOUS METASTASIS OF SQUAMOUS CELL LARYNGEAL CARCINOMA

O.V. Savenkova<sup>1</sup>, M.V. Zavyalova<sup>1,2,3</sup>, V.A. Bychkov<sup>1</sup>, E.L. Choinzonov<sup>1,2</sup>, V.M. Perelmutter<sup>1,2</sup>

*Tomsk Cancer Research Institute<sup>1</sup>,*

*Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>,*

*Tomsk State University<sup>3</sup>*

*5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: pvm@ngs.ru<sup>1</sup>*

The study included 58 patients with stage T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub> squamous cell laryngeal carcinoma. The age range was from 31 to 77 years. Patients received no cancer treatment before surgery. The expression of metalloproteinases (MMP-1, -2, -9), their inhibitors (TIMP-1, -2) and inducer of metalloproteinase expression (CD147) were determined in tumor cells of different structures of squamous cell carcinoma using immunohistochemical method. Results were compared with the presence of lymphogenous metastases. **Results.** Five morphological structures of squamous cell carcinomas were studied: with keratinization (type 1), with cells of basaloid and acanthocyte types without keratinization (type 2), with cells of basaloid type (type 3), with pronounced cellular polymorphism (type 4) and single tumor cells (type 5). With regard to combination of these structures, tumors were divided into high-grade, low-grade and mixed tumor structures. In tumors without lymphogenous metastases, the increased expression of MMP-1, -2, and -9 was only revealed in discrete cells. In tumors with lymphogenous metastases, the increased MMP-9 expression was observed in more differentiated structures of 1, 2 and 3 types. Less frequent lymphogenous metastasis of vocal cord carcinomas was associated only with tumors of mixed structure, in which the expression of TIMP1 was reduced.

**Conclusion.** To assess the histological differentiation of squamous cell carcinoma of the larynx, it should be considered a combination of high- and low-grade tumor structures. The expression of metalloproteinases should be studied considering morphological heterogeneity of squamous cell carcinomas. The frequency of lymphogenous metastasis of high-or low-grade squamous cell carcinoma of the vocal cords did not differ from that of squamous cell carcinoma of the supra-glottal area. The frequency of lymphogenous metastasis was significantly lower in mixed squamous cell carcinomas of the vocal cords than in similar carcinomas of the supra-glottal area.

**Key words:** laryngeal squamous cell carcinoma, heterogeneity of morphological structure, metalloproteinase expression, lymphogenous metastasis.

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство кальцийзависимых цинксодержащих эндопротеаз. Субстратами для металлопротеиназ являются коллагены разных типов, эластины, желатин, гликопротеины межклеточного матрикса и протеогликаны [1, 11]. Матриксные металлопротеиназы играют ключевую роль в протеолитической деградации внеклеточного матрикса, в межклеточном и клеточно-стромальном взаимодействии. Эти функции определяют значение ММП в инвазивном росте и метастазировании злокачественных опухолей [5].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ (2005) плоскоклеточный рак гортани делят на высоко-, умеренно- и низкодифференцированные опухоли. Высокодифференцированный рак цитологически напоминает нормальный эпителий. Опухоли с умеренной дифференцировкой отличаются отчетливым ядерным полиморфизмом и менее выраженной кератинизацией. При низкой степени дифференцировки преобладают незрелые атипичные клетки, много нормальных и атипических митозов. Считается, что степень кератинизации, как и уровень дифференцировки опухоли, не имеет существенного прогностического значения. В противоположность этому полагают, что большее значение для прогноза имеет оценка инвазивного фронта опухоли [3]. Поскольку инвазивность плоскоклеточной карциномы связана с уровнем дифференцировки опухоли, степенью ее гетерогенности и активностью металлопротеиназ, секретируемых опухолевыми элементами, представляет интерес изучение характера взаимосвязи этих параметров и их значения в лимфогенной диссеминации плоскоклеточных карцином.

#### Материал и методы

В исследование были включены 58 больных (57 мужчин и 1 женщина) с раком гортани стадии T<sub>1-3</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0-1</sub>, в возрасте от 31 до 77 лет, которым до операции не проводилась дополнительная противоопухолевая терапия. Во всех случаях осуществ-

лялась ларингэктомия с фасциально-фулярным иссечением клетчатки шеи. В послеоперационном периоде больным назначалась лучевая терапия на гамма-аппарате «Рокус» в стандартном режиме (5 раз в нед, разовая очаговая доза 2,0 Гр) до СОД 40,0 Гр.

Материалом для морфологического исследования послужили образцы опухолевой ткани. Все опухоли имели гистологическое строение плоскоклеточного рака разной степени дифференцировки. Иммуногистохимическое исследование экспрессии ММП-1, -2, -9, ТИМП-1, -2 и ЕММРIN было проведено с использованием антител фирмы «Новокастра» ММП-2 (NCL-MMP2-507, для парафиновых блоков, высокотемпературная демаскировка антигена в 1 мМ ЭДТА pH=8,0, рабочее разведение 1:40 – 1:80); ММП-9 (NCL-MMP9, для парафиновых блоков, рабочее разведение 1:40); ТИМП-1 (NCL-TIMP1-485, для замороженной ткани и парафиновых блоков, рабочее разведение 1:200); ТИМП-2 (NCL-TIMP2-487, для парафиновых блоков, высокотемпературная демаскировка антигена в 1 мМ ЭДТА, pH=8,0, рабочее разведение 1:20); ЕММРIN (CD 147) (NCL-CD147, для парафиновых блоков, высокотемпературная демаскировка антигена в 0,01 М цитратном буфере pH=6,0, рабочее разведение 1:20 – 1:40). Инкубацию с первыми антителами проводили 60 мин, при температуре 25 °С. Использовали полимерную систему визуализации фирмы «BioGenex», в качестве хромогена – диаминобензидин, препараты докрашивали гематоксилином. Экспрессия маркеров определялась полуколичественным способом, оценивалась как слабая, средняя (умеренная) и выраженная и представлена в баллах. Статистическая обработка проводилась с помощью пакета программ Statistica 6.0. Использовали дисперсионный анализ и критерий  $\chi^2$ .

#### Результаты

Для оценки гетерогенности в плоскоклеточных карциномах гортани в зависимости от морфоло-

Таблица 1

### Степень дифференцировки опухолевых структур в зависимости от локализации опухоли у больных с плоскоклеточным раком гортани

Локализация опухоли		Степень дифференцировки опухолевых структур		
		Высокая	Низкая	Высокая и низкая
Надскладочное пространство	1	5/32 (15 %)	10/32 (32 %) $p_2=0,068$	17/32 (53 %) $p_2=0,14$
Голосовые складки	2	4/22 (18 %)	3/22 (14 %)	15/22 (68 %)

гического строения учитывалось наличие разных структур: структуры с ороговением (1-й тип); с клетками базалоидного и шиповатого типа без ороговения (2-й тип); с клетками базалоидного типа (3-й тип); структуры с выраженным клеточным полиморфизмом (4-й тип) и одиночные опухолевые клетки (5-й тип). Структуры 1-го и 2-го типа являлись высокодифференцированными, в то время как структуры 3, 4 и 5-го типов рассматривались как низкодифференцированные. Причем уменьшение степени дифференцировки нарастало от 3-й к 5-й структуре. В каждой опухоли возможно сочетание структур разной степени дифференцировки. В зависимости от сочетающихся структур плоскоклеточные карциномы гортани разделены нами на три типа. Опухоли со структурами 1-го и/или 2-го

типов являлись высокодифференцированными, с сочетанием структур 3-го и/или 4-го, и/или 5-го типов – низкодифференцированными, с 1, и/или 2, и 3 и/или, 4 и/или 5-м – высоко- и низкодифференцированными смешанного типа дифференцировки. Изучаемые параметры оценивались отдельно в опухолях, локализовавшихся в надскладочной области и на голосовых складках. Независимо от локализации опухоли чаще встречались случаи с сочетанием структур низкой и высокой дифференцировки. На уровне тенденций в надскладочном пространстве чаще, чем в области голосовых связок, обнаруживались опухоли с низкой степенью дифференцировки и несколько реже – случаи с наличием высоко- и низкодифференцированных структур (табл. 1).

Таблица 2

### Особенности экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в разных структурах опухоли при раке гортани

Тип структуры		ММП-1	ТИМП-1	ММП-2	ТИМП-2	ММП-9	CD 147
Поверхностный эпителий	1	1,6 ± 0,5 (n=10)	2,4 ± 1,1 (n=11)	1,0 ± 0,0 (n=9)	1,1 ± 0,3 (n=11)	1,3 ± 0,4 (n=11)	1,7 ± 0,7 (n=9)
1-й тип	2	1,4 ± 0,5 (n=42)	2,5 ± 0,9 (n=41)	1,2 ± 0,3 (n=42)	1,0 ± 0,1 (n=42)	1,3 ± 0,6 (n=42)	1,9 ± 0,8 (n=42)
2-й тип	3	1,4 ± 0,5 (n=43)	2,3 ± 0,8 (n=43)	1,1 ± 0,2 (n=45)	1,0 ± 0,1 (n=44)	1,2 ± 0,5 (n=44)	1,7 ± 0,8 (n=43)
3-й тип	4	1,5 ± 0,6 (n=37)	1,6 ± 0,7 (n=37)	1,4 ± 0,7 (n=38)	1,0 ± 0,2 (n=37)	1,3 ± 0,6 (n=38)	1,9 ± 0,8 (n=38)
4-й тип	5	1,6 ± 0,9 (n=17)	2,5 ± 1,1 (n=17)	1,3 ± 0,5 (n=17)	1,1 ± 0,3 (n=17)	1,6 ± 1,0 (n=17) $p_{5,3}=0,02$	2,0 ± 0,9 (n=14)
5-й тип	6	2,2 ± 0,9 (n=9) $p_{6,1}=0,04$ $p_{6,2}=0,0003$ $p_{6,3}=0,0002$ $p_{6,4}=0,003$ $p_{6,5}=0,05$	1,9 ± 1,1 (n=8) $p_{6,2}=0,05$	2,1 ± 1,3 (n=8) $p_{6,1}=0,03$ $p_{6,2}=0,0001$ $p_{6,3}=0,0000$ $p_{6,4}=0,017$ $p_{6,5}=0,017$	1,4 ± 0,7 (n=8) $p_{6,2}=0,0003$ $p_{6,3}=0,0002$ $p_{6,4}=0,002$	1,9 ± 0,9 (n=9) $p_{6,1}=0,03$ $p_{6,2}=0,008$ $p_{6,3}=0,0009$ $p_{6,4}=0,009$	1,7 ± 0,7 (n=8)

Примечание: p – показатель значимости различий между группами.

Таблица 3

**Выраженность экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в разных структурах новообразования с учетом сочетания структур степени дифференцировки опухоли при раке гортани**

Дифференцировка опухоли	Тип структуры	ММП-1	ТИМП-1	ММП-2	ТИМП-2	ММП-9	CD 147 в цитоплазме
Высокая	1-й тип (n=8)	1,6 ± 0,5	3,3 ± 0,8	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,0	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,9
	2-й тип (n=8)	1,4 ± 0,5	3,0 ± 0,7	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,4	2,1 ± 1,1
Низкая	3-й тип (n=3)	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,7 ± 0,5	1,0 ± 0,0	1,7 ± 0,5	2,3 ± 1,1
	4-й тип (n=12)	1,6 ± 0,9	2,6 ± 1,2	1,2 ± 0,6	1,1 ± 0,2	1,7 ± 1,1	2,0 ± 1,0
	5-й тип (n=2)	1,5 ± 0,7	3,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	2,0 ± 0,0	2,5 ± 0,7	2,0 ± 1,4
Высокая и низкая	1-й тип (n=31)	1,4 ± 0,6	2,3 ± 0,8	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,1	1,3 ± 0,7	1,8 ± 0,8
	2-й тип (n=33)	1,4 ± 0,6	2,1 ± 0,7	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,2	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,7
	3-й тип (n=33)	1,6 ± 0,7	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,6	1,8 ± 0,8
	4-й тип (n=2)	2,0 ± 1,4	1,5 ± 0,7	2,0 ± 0,0	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	2,0 ± 1,4
	5-й тип (n=6)	2,5 ± 1,0	1,7 ± 1,2	1,8 ± 1,3	1,0 ± 0,0	1,5 ± 0,8	1,6 ± 0,5

Нами обнаружено, что выраженность экспрессии ММП и их ингибиторов зависит от степени дифференцировки структур. Она минимальна и неотличима существенно от нормального эпителия в структурах 1–4-го типов. Максимальная экспрессия металлопротеиназ ММП-1, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 выявлена в наименее дифференцированных структурах 5-го типа (табл. 2).

Представляло интерес выяснить, зависит ли экспрессия металлопротеиназ и их ингибиторов от варианта сочетания в опухоли структур разной степени дифференцировки. Анализ результатов показал, что уровень экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в большей степени зависит от того, какие гистологические структуры образуют клетки плоскоклеточной карциномы, и практически не зависит от того, в каком варианте опухоли по сочетанию высоко- и низкодифференцированных структур они находятся (табл. 3).

Частота развития лимфогенных метастазов почти в 5 раз выше в опухолях надскладочного

пространства по сравнению с раком гортани в области голосовых складок (табл. 4).

В первичных опухолях с регионарными лимфогенными метастазами обнаружена более выраженная экспрессия ММП9 в опухолевых структурах с ороговением (1-го типа), построенных клетками типа шиповатых (2-го типа) и образованных базалоидными клетками (3-го типа). Индуктор синтеза металлопротеиназ CD147 экспрессировался более интенсивно только в опухолевых структурах 1-го типа. В структурах менее дифференцированных (4-го и 5-го типов) подобных различий не обнаружено. Более того, экспрессия ММП1 в них была даже ниже, чем в группе без лимфогенных метастазов. Не обнаружено различий экспрессии ММП-2, ТИМП-1 и ТИМП-2 в опухолях с наличием и отсутствием лимфогенных метастазов (табл. 5).

В случаях локализации плоскоклеточных карцином в надскладочной области гортани лимфогенное метастазирование возникало при любой степени дифференцировки опухоли, однако чаще

Таблица 4

**Лимфогенное метастазирование в зависимости от локализации опухоли у больных раком гортани**

Локализация опухоли	Лимфогенные метастазы	
	Нет (N-)	Есть (N+)
Надскладочное пространство	9/36 (25 %)	27/36 (75 %) p <sub>5</sub> =0,0000
Голосовые складки	19/22 (86 %)	3/22 (14 %) χ <sup>2</sup> =20,3; p=0,00003

Таблица 5

**Выраженность экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в разных структурах новообразования при раке гортани в зависимости от наличия регионарных метастазов**

Тип структуры	Наличие регионарных метастазов	ММП-1	ТИМП-1	ММП-2	ТИМП-2	ММП-9	CD 147
1-й тип	N <sub>0</sub> (n=25)	1,4 ± 0,6	2,6 ± 0,8	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,3	1,6 ± 0,8
	N <sub>+</sub> (n=17)	1,5 ± 0,5 F=0,8; p=0,37	2,5 ± 1,2 F=0,03; p=0,85	1,1 ± 0,3 F=0,5; p=0,49	1,1 ± 0,2 F=1,5; p=0,23	1,6 ± 0,9 F=5,3; p=0,02	2,2 ± 0,8 F=3,5; p=0,06
2-й тип	N <sub>0</sub> (n=26)	1,4 ± 0,6	2,3 ± 0,7	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,1	1,6 ± 0,8
	N <sub>+</sub> (n=19)	1,5 ± 0,5 F=0,6; p=0,45	2,4 ± 0,9 F=0,3; p=0,58	1,0 ± 0,2 F=0,5; p=0,48	1,0 ± 0,2 F=1,5; p=0,23	1,5 ± 0,7 F=8,3; p=0,006	1,9 ± 0,9 F=1,3; p=0,26
3-й тип	N <sub>0</sub> (n=21)	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,5	1,5 ± 0,8	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,0	1,8 ± 0,8
	N <sub>+</sub> (n=16)	1,4 ± 0,5 F=0,3; p=0,57	1,6 ± 0,9 F=0,04; p=0,83	1,3 ± 0,4 F=0,6; p=0,44	1,1 ± 0,2 F=0,01; p=0,91	1,6 ± 0,8 F=9,7; p=0,003	2,0 ± 0,9 F=0,4; p=0,51
4-й тип	N <sub>0</sub> (n = 2)	2,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,7	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0
	N <sub>+</sub> (n = 15)	1,5 ± 0,9 F=2,3; p=0,15	2,6 ± 1,1 F=1,8; p=0,20	1,3 ± 0,5 F=0,3; p=0,61	1,1 ± 0,2 F=3,5; p=0,08	1,7 ± 1,0 F=0,8; p=0,39	2,2 ± 0,9 F=2,8; p=0,11
Комплексы опухолевых клеток	N <sub>0</sub> (n=5)	2,8 ± 0,8	2,0 ± 1,2	2,6 ± 1,5	1,4 ± 0,8	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,5
	N <sub>+</sub> (n=4)	1,5 ± 0,5 F=6,9; p=0,03	1,7 ± 1,1 F=0,1; p=0,72	1,3 ± 0,5 F=1,8; p=0,22	1,3 ± 0,5 F=0,01; p=0,91	2,2 ± 0,9 F=1,1; p=0,33	2,0 ± 1,0 F=0,5; p=0,48

Примечание: F – значения критерия Фишера; p – показатель значимости различий между группами с N<sub>0</sub> и N<sub>+</sub>.

оно регистрировалось, когда опухоль образована исключительно структурами низкой степени дифференцировки (90 %). Частота лимфогенного метастазирования опухолей, представленных сочетанием высоко- и низкодифференцированных структур, достаточно высока (70,5 %), однако значимо не отличается от частоты метастазирования высокодифференцированных опухолей (40 %).

Иная картина наблюдалась при локализации опухолей в области голосовых связок. Несмотря на то, что общая частота лимфогенного метастазирования при этой локализации ниже, чем при плоскоклеточных карциномах надскладочной области, не обнаружено каких-либо различий в случаях, когда опухоли построены высокодифференцированными или низкодифференцированными структурами. Различия в частоте развития лимфогенных метастазов опухолей с разной локализацией связаны исключительно с плоскоклеточными карциномами голосовых связок, в которых есть высоко- и низкодифференцированные структуры.

Если сравнить частоту лимфогенных метастазов, развивающихся при плоскоклеточном раке голосовых связок в зависимости от строения опухолей, то, в отличие от рака надскладочной области гортани, нет различий между опухолями, построенными только высокодифференцированными или только низкодифференцированными структурами. В то же время частота метастазирования этих опухолей значимо выше, чем при карциномах, построенных высоко- и низкодифференцированными структурами (табл. 6).

В связи с существенными различиями в частоте лимфогенного метастазирования плоскоклеточного рака смешанного строения при локализации в надскладочной области и в области голосовых связок представляло интерес выяснить, обусловлено ли это особенностями экспрессии металлопротеиназ, их индуктора и ингибиторов. Исследуемые параметры сравнивались в подгруппах опухолей с локализацией в надскладочной области и в области голосовых связок в группах без лимфогенных ме-

Таблица 6

**Лимфогенное метастазирование в зависимости от локализации опухоли и степени дифференцировки опухолевых структур**

Локализация опухоли		Надскладочная область гортани		Область голосовых связок	
Метастазы в лимфоузлы		N-	N+	N-	N+
1		2	3	4	5
Высокая степень дифференцировки	a	3/5	2/5	3/4	1/4 $p_3=0,63$ $\chi^2=0,22$
	b	1/10	9/10 $p_{b-a}=0,04$ $\chi^2=4,26$	1/3	2/3 $p_3=0,33$ $\chi^2=0,97$ $p_b=0,27$ $\chi^2=1,97$
Низкая степень дифференцировки	c	5/17	12/17 $p_{c-a}=0,21$ $\chi^2=1,26$ $p_{c-b}=0,24$ $\chi^2=1,37$	15/15	0/15 $p_3=0,0000$ $\chi^2=16,94$ $p_{c-a}=0,046$ $\chi^2=3,96$ $p_{c-b}=0,0008$ $\chi^2=11,25$

Примечание: p – показатель значимости различий между группами.

тастазов. Экспрессия ММП, CD147 и ингибиторов металлопротеиназ в разных структурах плоскоклеточной карциномы значимо не отличалась от соответствующих параметров в карциномах надскладочной области без лимфогенных метастазов. Однако в опухолях голосовых связок отмечена тенденция к более выраженной экспрессии

ТИМП1 – ингибитора металлопротеиназ 1 и 9. Не исключено, что ингибция активности ММП9, которая в наших исследованиях сопряжена с лимфогенным метастазированием, является одним из существенных факторов, уменьшающих частоту лимфогенного метастазирования плоскоклеточных карцином голосовых связок (табл. 7).

Таблица 7

**Выраженность экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов в разных структурах новообразования с сочетанием структур высокой и низкой степени дифференцировки в опухолях разной локализации**

Локализация	Тип структур	ММП-1	ТИМП-1	ММП-2	ТИМП-2	ММП-9	CD 147
Надскладочная область	1-й тип	1,5 ± 1,0	2,0 ± 1,1	1,2 ± 0,5	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,5	2,0 ± 0,8
	2-й тип	1,6 ± 0,8	2,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,4
	3-й тип	1,8 ± 0,8	1,6 ± 0,5	1,8 ± 1,3	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,6 ± 0,5
	4-й тип	–	–	–	–	–	–
	5-й тип	–	–	–	–	–	–
Голосовые складки	1-й тип	1,3 ± 0,6	2,6 ± 0,6 $p_H=0,08$	1,2 ± 0,4	1,0 ± 0,0	1,1 ± 0,2	1,5 ± 0,6 $p_H=0,09$
	2-й тип	1,3 ± 0,6	2,1 ± 0,7	1,1 ± 0,3	1,0 ± 0,0	1,0 ± 0,0	1,5 ± 0,6
	3-й тип	1,6 ± 0,8	1,6 ± 0,6	1,4 ± 0,7	1,1 ± 0,2	1,0 ± 0,0	2,0 ± 0,8
	4-й тип	3,0	2,0	2,0	2,0	1,0	1,0
	5-й тип	3,0 ± 0,8	2,0 ± 1,4	2,2 ± 1,5	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,5	1,5 ± 0,5

Примечание:  $p_H$  – показатель значимости различий в сравнении со значениями параметров 1-го типа структур в опухолях надскладочной области.

### Обсуждение

Плоскоклеточная карцинома гортани гетерогенна по морфологическому строению. Целесообразно отдельно оценивать наличие в опухоли пяти типов структур, различающихся по степени дифференцировки клеток: структуры с ороговением (1-й тип); с клетками базалоидного и шиповатого типа без ороговения (2-й тип); с клетками базалоидного типа (3-й тип); структуры с выраженным клеточным полиморфизмом (4-й тип) и одиночные опухолевые клетки (5-й тип). Потенциальная способность опухолевых клеток к инвазивному росту, оцениваемая по экспрессии металлопротеиназ и их ингибиторов, оказалась, в соответствии с ожиданием, минимальной в дифференцированных структурах и максимально выраженной по экспрессии ММП-1, ММП-2 и ММП-9 в наименее дифференцированных – дискретных опухолевых клетках.

Однако такая закономерность распределения активности металлопротеиназ в структурах плоскоклеточного рака разной степени дифференцировки была характерна в большей степени для случаев без лимфогенных метастазов, но не для группы с лимфогенной диссеминацией карциномы. С лимфогенным метастазированием оказалась связанной только более выраженная в опухолевых клетках экспрессия ММП-9. Имеющиеся наблюдения о роли металлопротеиназ и их ингибиторов в лимфогенном метастазировании противоречивы. Многие авторы отмечают, что при наличии регионарных лимфогенных метастазов выявляется снижение уровня экспрессии ТИМП-2 в опухолевых клетках и ТИМП-1 в строме [2]. Существуют данные о связи экспрессии ММП-9 и ММП-2 с инвазией и лимфогенным метастазированием плоскоклеточного рака [6]. ММП-9 даже предлагают в качестве прогностического фактора лимфогенного метастазирования при плоскоклеточной карциноме головы и шеи [4, 10]. С другой стороны, существуют данные о том, что экспрессия ММП-9 не связана ни с размером опухоли, ни с клинической стадией, ни со степенью дифференцировки, ни с состоянием лимфатических узлов [7].

Особенностью наших наблюдений было усиление экспрессии ММП-9 у больных с лимфогенными метастазами только в более дифференцированных структурах плоскоклеточной карциномы (1, 2 и 3-го типа). Кроме этого, в наиболее дифференцированных структурах 1-го типа наблюдалось и

усиление экспрессии CD147 – индуктора синтеза металлопротеиназ. Повышение синтеза ММП в высокодифференцированных опухолевых структурах может свидетельствовать о том, что их способность к коллективному инвазивному росту усилена в опухолях, метастазирующих в лимфатические узлы. Это соответствует представлениям о том, что лимфогенное метастазирование может осуществляться кластерами опухолевых клеток. В основе способности кластера опухолевых клеток к инвазивному росту лежит эпителиально-мезенхимальный переход. Именно металлопротеиназы, увеличивая экспрессию фактора транскрипции Snail, индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход, в результате которого трансформированные клетки не только теряют адгезивные молекулы, но и приобретают способность быть подвижными [8, 9].

### Заключение

Предложенное нами разделение плоскоклеточных карцином на три типа в зависимости от сочетающихся структур показало, что опухоли смешанного строения (со структурами 1, и/или 2, и 3 и/или 4, и/или 5-го типов) не идентичны ни высокодифференцированным (со структурами 1 и/или 2 типов), ни низкодифференцированным (с сочетанием структур 3, и/или 4, и/или 5-го типов) карциномам. Лимфогенное метастазирование сопряжено с усилением экспрессии ММП-9 в структурах опухоли высокой степени дифференцировки. Меньшая частота метастазирования плоскоклеточных карцином голосовых связок, в сравнении с опухолями надскладочной области, наблюдается только в группах с сочетанием высоко- и низкодифференцированных структур опухоли. По-видимому, это в определенной степени связано с несколько более высокой экспрессией в опухолях голосовых связок ТИМП-1 – ингибитора ММП-1 и ММП-9. Представляет интерес изучить вклад в инвазивный рост и лимфогенное метастазирование синтеза металлопротеиназ клетками воспалительного инфильтрата стромы плоскоклеточного рака гортани.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А. Прогностическая значимость определения металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 1. С. 20–25.
2. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В., Чижевская С.Ю. Роль матриксных металлопротеиназ в развитии и прогнозе плоскоклеточных карцином головы и

шен // Сибирский онкологический журнал. онкологический журнал. 2009. № 6. С. 48–53.

3. Barnes L., Tse L.L.Y., Hunt J.L., Brandwein-Gensler M., Urken M., Slootweg P., Gale N., Cardesa A., Zidar N., Boffetta P. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: Introduction // Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours / Eds. L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARCPress, 2005. P. 111–112.

4. Dunne A.A., Grobe A., Sesterhenn A.M., Barth P., Dalchow C., Werner J.A. Influence of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) on the Metastatic Behavior of Oropharyngeal Cancer // Anticancer Res. 2005. Vol. 25 (6B). P. 4129–4134.

5. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting // FEBS J. 2011. Vol. 278 (1). P. 16–27. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x.

6. Patel B.P., Shah S.V., Shukla S.N., Shah P.M., Patel P.S. Clinical significance of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral cancer // Head Neck. 2007. Vol. 29 (6). P. 564–572.

7. Peschos D., Damala C., Stefanou D., Tsanou E., Assimakopoulos D., Vougiouklakis T., Charalabopoulos K., Agnantis N.J. Expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in benign, premalignant and malignant laryngeal lesions // Histol. Histopathol. 2006. Vol. 21 (6). P. 603–608.

8. Przybylo J.A., Radisky D.C. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition: tumor progression at Snail's pace // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2007. Vol. 39 (6). P. 1082–1088.

9. Radisky E.S., Radisky D.C. Matrix Metalloproteinase-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2010. Vol. 15 (2). P. 201–212. doi: 10.1007/s10911-010-9177-x.

10. Ruokolainen H., Paakko P., Turpeenniemi-Hujanen T. Expression of matrix metalloproteinase-9 in head and neck squamous cell carcinoma: a potential marker for prognosis // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (9). P. 3110–3116.

11. Verma R.P., Hansch C. Review Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q)SARs // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15 (6). P. 2223–2268.

Поступила 10.12.14

#### REFERENCES

1. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Yu., Shishkin D.A. Prognostic significance of determination

of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors of patients with head and neck squamous cell carcinoma // Onkologicheskij zhurnal. 2011. Vol. 3 (1). P. 20–25. [in Russian]

2. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Yu. Role of MMP-2 and MMP-9 in the development and prognosis of squamous cell head and neck carcinoma // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 6. P. 48–53. [in Russian]

3. Barnes L., Tse L.L.Y., Hunt J.L., Brandwein-Gensler M., Urken M., Slootweg P., Gale N., Cardesa A., Zidar N., Boffetta P. Tumours of the hypopharynx, larynx and trachea: Introduction // Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours / Eds. L. Barnes, J.W. Eveson, P. Reichart, D. Sidransky. Lyon: IARCPress, 2005. P. 111–112.

4. Dunne A.A., Grobe A., Sesterhenn A.M., Barth P., Dalchow C., Werner J.A. Influence of Matrix Metalloproteinase 9 (MMP-9) on the Metastatic Behavior of Oropharyngeal Cancer // Anticancer Res. 2005. Vol. 25 (6B). P. 4129–4134.

5. Gialeli C., Theocharis A.D., Karamanos N.K. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting // FEBS J. 2011. Vol. 278 (1). P. 16–27. doi: 10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x.

6. Patel B.P., Shah S.V., Shukla S.N., Shah P.M., Patel P.S. Clinical significance of MMP-2 and MMP-9 in patients with oral cancer // Head Neck. 2007. Vol. 29 (6). P. 564–572.

7. Peschos D., Damala C., Stefanou D., Tsanou E., Assimakopoulos D., Vougiouklakis T., Charalabopoulos K., Agnantis N.J. Expression of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) in benign, premalignant and malignant laryngeal lesions // Histol. Histopathol. 2006. Vol. 21 (6). P. 603–608.

8. Przybylo J.A., Radisky D.C. Matrix metalloproteinase-induced epithelial-mesenchymal transition: tumor progression at Snail's pace // Int. J. Biochem. Cell. Biol. 2007. Vol. 39 (6). P. 1082–1088.

9. Radisky E.S., Radisky D.C. Matrix Metalloproteinase-Induced Epithelial-Mesenchymal Transition in Breast Cancer // J. Mammary Gland Biol. Neoplasia. 2010. Vol. 15 (2). P. 201–212. doi: 10.1007/s10911-010-9177-x.

10. Ruokolainen H., Paakko P., Turpeenniemi-Hujanen T. Expression of matrix metalloproteinase-9 in head and neck squamous cell carcinoma: a potential marker for prognosis // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (9). P. 3110–3116.

11. Verma R.P., Hansch C. Review Matrix metalloproteinases (MMPs): Chemical-biological functions and (Q)SARs // Bioorg. Med. Chem. 2007. Vol. 15 (6). P. 2223–2268.

# ДОКЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ $\alpha(1,2)$ -L-РАМНО- $\alpha(1,4)$ -D-ГАЛАКТОПИРАНОЗИЛУРОНАНА ИЗ КОРНЕВИЩ АИРА БОЛОТНОГО *ACORUS CALAMUS L.* В ОНКОЛОГИЧЕСКОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

К.А. Лопатина<sup>1,3</sup>, Т.Г. Разина<sup>1</sup>, Е.П. Зуева<sup>1,3</sup>, С.Г. Крылова<sup>1</sup>, А.М. Гурьев<sup>2</sup>,  
Е.Н. Амосова<sup>1</sup>, О.Ю. Рыбалкина<sup>1,3</sup>, Е.А. Сафонова<sup>1</sup>, Л.А. Ефимова<sup>1</sup>,  
М.В. Белоусов<sup>2</sup>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени  
Е.Д. Гольдберга», Томск<sup>1</sup>

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Томск<sup>2</sup>

ФГБОУ ВПО «Национальный исследовательский Томский государственный университет»<sup>3</sup>  
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, e-mail: registryme@mail.ru<sup>1</sup>

Показано, что разработанная для инъекционного применения лекарственная форма  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана из корневищ аира болотного (*Acorus calamus L.*) при внутривенном введении повышает противоопухолевую и антиметастатическую эффективность циклофосфана у мышей с карциномой легких Льюис, раком легкого-67 и меланомой B-16.

**Ключевые слова:** полисахариды, опухоль, циклофосфан, *Acorus calamus L.*

PRECLINICAL STUDIES OF  $\alpha(1,2)$ -L-RAMNO- $\alpha(1,4)$ -D-GALACTOPIRANOZILURONAN FROM RHIZOMES  
*ACORUS CALAMUS L.* IN CANCER EXPERIMENT

K.A. Lopatina<sup>1,3</sup>, T.G. Razina<sup>1</sup>, E.P. Zueva<sup>1,3</sup>, S.G. Krylova<sup>1</sup>, A.M. Guryev<sup>2</sup>, E.N. Amosova<sup>1</sup>, O.Y. Rybalkina<sup>1,3</sup>, E.A. Safonova<sup>1</sup>, L.A. Efimova<sup>1</sup>, M.V. Belousov<sup>2</sup>

Federal State Budgetary Scientific Institution «Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after  
E.D. Goldberg», Tomsk<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>

National Research Tomsk State University, Tomsk<sup>3</sup>

3, Lenina Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: registryme@mail.ru<sup>1</sup>

$\alpha(1,2)$ -L-ramno- $\alpha(1,4)$ -D-galaktopiranoziluronan from rhizomes *Acorus calamus L.* administered intravenously enhances the antitumor and antimetastatic efficacy of cyclophosphamide in mice with Lewis lung carcinoma, lung cancer – 67 and melanoma B-16.

**Key words:** polysaccharides, tumor, cyclophosphamide, *Acorus calamus L.*

Несмотря на выраженный противоопухолевый эффект химиотерапии, осложнения цитостатического лечения часто становятся показаниями для его прекращения. Для повышения цитотоксического эффекта и снижения повреждающего действия химиопрепаратов на нормальные органы и ткани предпринимаются попытки использования биологически активных соединений растительного происхождения [1]. К числу наиболее распространенных в природе биополимеров относятся полисахариды, отличающиеся разнообразием структурного строения и физико-химических свойств, широким спектром фармакологических эффектов [2].

Ранее в экспериментах нами была показана возможность повышения эффективности химиотерапии полисахаридами аира болотного (*Acorus calamus L.*) при внутрижелудочном и внутрибрюшинном введении [2], показана возможность коррекции гематологической токсичности, гепатотоксичности, защита слизистой желудочно-кишечного тракта при их включении в схемы цитостатической терапии перевиваемых опухолей животных [5–8]. Установлено, что наиболее выраженный терапевтический эффект полисахаридов наблюдается при внутрибрюшинном способе введения, в отличие от внутрижелудочного, при котором наступление фармакологического эффекта

лимитируется физиологическими особенностями живого организма, кроме того, он снижается за счет биотрансформации действующего вещества пищеварительными ферментами.

Исследование механизмов противоопухолевой активности  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus L.* показало, что специфической мишенью для его воздействия являются антиген-презентирующие клетки (макрофаги, дендритные клетки), которыми богата внутрибрюшинная жидкость, и противоопухолевый эффект реализуется посредством изменения их поляризационного профиля и активацией Th1-типа иммунного ответа [9]. Известно, что концентрация некоторых препаратов в кровеносном русле при внутрибрюшинном способе доставки не многим, но уступает внутривенному пути введения медикаментов, при котором развитие эффекта ввиду поступления лекарства в кровь происходит мгновенно. К тому же внутрибрюшинный путь введения в клинической практике – явление не популярное, используется для профилактики спаечной болезни, изредка – для введения цитостатиков и антибиотиков.

**Целью настоящего исследования** явилось сравнение эффективности применения  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus L.* при внутрибрюшинном и внутривенном пути введения в сочетании с циклофосфаном у мышей с карциномой легкого Льюис (LLC), раком легкого – 67 (PL-67) и меланомой B-16 (B-16).

### Материал и методы

Экспериментальная партия лекарственной формы  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана из корневищ аира болотного (*Acorus calamus L.*) (1 % стерильный изотонический раствор для инъекций – далее по тексту «препарат») изготовлена в Центре внедрения технологий ГБОУ ВПО «Сибирского государственного медицинского университета» Минздрава (серия 011212 для доклинических исследований). Выделение и стандартизация  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана из корневищ аира болотного проводились с использованием методов динамической экстракции, спиртового осаждения, ионообменной хроматографии, фильтрации через полупроницаемую мембрану, лиофильной сушки, хромато-масс-спектрометрии и ЯМР-спектроскопии [9].

Эксперименты выполнены на половозрелых мышках-самках линии C57Bl/6 (массой 19–26 г, 2–3 мес), конвенциональных, 1-й категории, разводки отдела экспериментального биомоделирования ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга» (сертификат здоровья лабораторных животных Научного центра биомедицинских технологий № 24–03). Содержание мышей осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986). Дизайн исследования одобрен Этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга».

Трансплантацию LLC, B-16 и PL-67 проводили гомогенатом опухолевой ткани в стерильном физиологическом растворе внутримышечно по  $5 \times 10^6$  опухолевых клеток в объеме 0,1 мл. Во всех экспериментах внутривенные и внутрибрюшинные введения препарата по 20 мг/кг начинали с 7-х сут развития опухоли и производили ежедневно в течение 10 сут. На 10-е сут развития опухоли однократно вводили циклофосфан (ЦФ) (ОАО «Биохимик», Россия, г. Саранск) в дозе 125 мг/кг, внутрибрюшинно; эксперимент заканчивали на 21-е сут развития опухоли. Контрольные группы получали физиологический раствор в эквивалентном объеме ежедневно, при этом путь введения чередовали.

По окончании экспериментов мышей умерщвляли, соблюдая «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденные Министерством здравоохранения РФ. Определяли массу первичной опухоли, подсчитывали количество и площадь метастазов в легких, вычисляли процент торможения роста опухоли, частоту метастазирования и индекс ингибирования метастазирования [4].

Обработку полученных результатов проводили с использованием непараметрических критериев Вилкоксона – Манна – Уитни и углового преобразования Фишера. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$  [3].

### Результаты и обсуждение

На модели карциномы легких Льюис показано, что препарат повышает противоопухолевый

Таблица

**Влияние  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана *Acorus calamus L.* (препарата) на развитие карциномы легкого Льюис, меланомы В-16, рака легкого-67 у мышей линии С57В1/6 и эффективность терапии циклофосфаном**

Показатели развития опухоли	Опухолевый штамм	Контроль	ЦФ	ЦФ + препарат (внутрибрюшинно)	ЦФ + препарат (внутривенно)
Масса опухоли, г	LLC	4,24 ± 0,20 n=12	3,19 ± 0,34*	3,24 ± 0,19 n=13	2,14 ± 0,18**
	В-16	4,47 ± 0,18 n=16	3,35 ± 0,12*	3,57 ± 0,16 n=11	3,20 ± 0,10 n=17
	РЛ-67	8,66 ± 0,25 n=9	6,44 ± 0,29 n=22	6,40 ± 0,31 n=14	6,50 ± 0,19 n=17
Торможение роста опухоли, %	LLC	-	25 %	24 %	50 %
	В-16	-	25 %	20 %	28 %
	РЛ-67	-	26 %	25 %	26 %
Частота метастазирования	LLC	100	62*	15**	17**
	В-16	63	50	46	29*
	РЛ-67	100	90	50**	25**
Количество метастазов на 1 животное	LLC	8,75 ± 1,39	1,15 ± 0,39*	0,23 ± 0,17	0,39 ± 0,24
	В-16	2,06 ± 0,60	1,44 ± 0,54*	1,09 ± 0,49	0,94 ± 0,42
	РЛ-67	12,33 ± 1,05	3,43 ± 0,62*	0,75 ± 0,45**	0,93 ± 0,29**
Площадь метастазов на 1 животное, мм <sup>2</sup>	LLC	5,66 ± 1,64	0,11 ± 0,04*	0,07 ± 0,07	0,03 ± 0,02
	В-16	0,17 ± 0,06	0,11 ± 0,04*	0,17 ± 0,06	0,07 ± 0,03
	РЛ-67	10,24 ± 1,24	1,08 ± 0,44*	0,05 ± 0,03**	0,28 ± 0,17**
Индекс ингибирования метастазирования	LLC	-	92	99	99
	В-16	-	45	61	79
	РЛ-67	-	75	97	98

Примечание: \* – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ) разница с контролем; \*\* – различия статистически значимы по сравнению с группой ЦФ ( $p < 0,05$ ).

и антиметастатический эффект ЦФ. Так, масса опухоли в группе мышей, которым вводили ЦФ и исследуемый препарат внутривенно, снижалась в 1,5 раза относительно таковой у получавших только ЦФ (таблица). Препарат, используемый совместно с циклофосфаном, вызывал снижение частоты метастазирования у подопытных животных. Так, если при изолированном введении цитостатика этот показатель достигал 62 %, то добавление в схему лечения препарата вызывало его снижение до 15 и 17 % при внутрибрюшинном и внутривенном введении соответственно. Следует отметить тенденцию к снижению среднего количества метастазов и их площади в группах комбинированной терапии.

У мышей с меланомой В-16 препарат, вводимый внутривенно совместно с циклофосфаном, вызывал достоверное снижение частоты метастазирования опухоли. Если цитостатик назначали изолированно, этот показатель составлял 50 %, при этом различие

с контрольной группой не было достоверным. В то же время в группе «ЦФ + препарат внутривенно» обнаружено снижение частоты метастазирования до 29 %, при этом разница с группой, леченной только цитостатиком, была статистически значимой.

Наиболее выраженное повышение антиметастатического эффекта при включении в схему химиотерапии препарата удалось обнаружить на модели РЛ-67. Внутрибрюшинное введение препарата приводило к снижению частоты метастазирования до 50 % против 90 % в группе изолированной химиотерапии. Лишь у 25 % животных отмечалось метастатическое поражение легочной ткани, если на фоне ЦФ препарат вводили внутривенно. Количество метастазов у мышей с РЛ-67, получавших совместно с ЦФ препарат внутрибрюшинно или внутривенно, достоверно снижалось в 4,6 и 3,7 раза соответственно относительно этого показателя

у животных, леченных только ЦФ. Препарат при его внутривенном и внутривенном введении способствовал не только угнетению процесса диссеминации опухоли, но и тормозил рост уже образовавшихся метастазов, о чем свидетельствует достоверное снижение площади метастатического поражения относительно группы животных, получавших ЦФ.

Таким образом, результаты экспериментов показали, что внутривенное введение препарата по эффективности не уступает внутривенному, а в некоторых случаях, как, например, в эксперименте на животных с карциномой легких Льюис, даже превосходит. Внутривенное назначение препарата не повлияло на рост основного опухолевого узла, в то время как внутривенно используемый препарат вызывал достоверное торможение роста опухоли. Внутривенный способ имеет неоспоримые преимущества перед другими способами в связи с быстрым наступлением эффекта, а также обеспечивает максимальную биодоступность препаратов.

Механизм действия препаратов полисахаридной природы реализуется опосредованно, через клетки иммунной системы. При внутривенном введении лекарственные препараты быстро адсорбируются клетками брюшной полости, в частности макрофагами, которые в кратчайшие сроки запускают цепь специфического противоопухолевого ответа, проникая через стенки брюшины, густо пронизанные кровеносными сосудами. Как известно, биодоступность препаратов при внутривенном введении достигает 100 %. Непосредственное попадание препарата в кровеносное русло также вызывает цепь иммунных реакций, приводящую к реализации терапевтического эффекта препарата [9]. Кроме опосредованных через иммунокомпетентные клетки эффектов, полисахариды способны оказывать прямое влияние на рецепторный аппарат, на поверхностные мембранные структуры клеток, в том числе и опухолевые, что, несомненно, делает внутривенный путь доставки препаратов полисахаридной природы предпочтительным. Так, антиметастатический и противоопухолевый эффект полисахаридов, вероятно, может быть связан с угнетением процесса неоангиогенеза через сигнальные белки VEGF-1 и матричные металлопротеиназы [10, 11]. Проведенное исследование доказывает, что биологическая активность препарата при

внутривенном способе доставки не снижается относительно внутривенного, а также позволяет экстраполировать полученные результаты на ситуацию в клинике и рекомендовать внутривенный путь  $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана из корневищ айра болотного (*Acorus calamus L.*) для клинических исследований в качестве основного метода введения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Е.Д., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Гольдберг В.Е. Растения в комплексной терапии опухолей. М., 2008. 232 с.
2. Зуева Е.П., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Гурьев А.М. Полисахариды в онкологии. Томск: Печатная мануфактура. 2010., 108 с.
3. Лакин Г.Ф. Биометрия. М., 1990. 352 с.
4. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под редакцией Р.У. Хабриева. М., 2005. 832 с.
5. Сафонова Е.А., Гурьев А.М., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Ефимова Л.А., Лопатина К.А. Повышение эффективности химиотерапии с помощью фармакологически активных фракций, выделенных из полисахаридного комплекса айра болотного (*Acorus calamus L.*) // Российский биотерапевтический журнал. 2012. Т. 11, № 4. С. 55–58.
6. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Ветошкина Т.В., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Гурьев А.М. Коррекция гепатотоксичности циклофосфана водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и айра болотного // Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 1. С. 70–75.
7. Сафонова Е.А., Лопатина К.А., Разина Т.Г., Федорова Е.П., Пахомова А.В., Вычужанина А.В., Зуева Е.П., Ефимова Л.А. Коррекция токсического эффекта паклитаксела на систему крови и эпителий тонкой кишки водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной, айра болотного и эхинацеи пурпурной // Российский биотерапевтический журнал. 2010. Т. 2, № 9. С. 19–23.
8. Сафонова Е.А., Разина Т.Г., Лопатина К.А., Федорова Е.П., Зуева Е.П., Гурьев А.М. Снижение токсического эффекта паклитаксела на систему крови водорастворимыми полисахаридами мать-и-мачехи обыкновенной и айра болотного // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 2. С. 42–46.
9. Belska N.V., Guriev A.M., Danilets M.G., Trophimova E.S., Uchassova E.G., Ligatcheva A.A., Belousov M.V., Agaphonov V.I., Golovchenko V.G., Yusubov M.S., Belsky Y.P. Water-soluble polysaccharide obtained from *Acorus calamus L.* classically activates macrophages and stimulates Th1 response // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol. 10 (8). P. 933–942. doi: 10.1016/j.intimp.2010.05.005.
10. Chetty C., Chetty C., Lakka S.S., Bhoopathi P., Rao J.S. MMP-2 alters VEGF expression via  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin-mediated PI3K/AKT signaling in A549 lung cancer cells // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127 (5). P. 1081–1095. doi: 10.1002/ijc.25134.
11. Lee H., Lee H., Kim J.S., Kim E. Fuciodan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits migration and invasion of human Lung Cancer cell via PI3K-AKT-mTOR pathways // PLOS One. 2012. Vol. 7. P. 506–524. doi: 10.1371/journal.pone.0050624.

Поступила 17.11.14

## REFERENCES

1. Gol'dberg E.D., Razina T.G., Zueva E.P., Amosova E.N., Krylova S.G., Gol'dberg V.E. Plants in complex oncotherapy. M., 2008. 232 p. [in Russian]
2. Zueva E.P., Lopatina K.A., Razina T.G., Gur'ev A.M. Polysaccharides in oncology. Tomsk: Pechatnaja manufaktura, 2010. 108 p. [in Russian]
3. Lakin G.F. Biometric. M., 1990. 352 p. [in Russian]
4. Guide to experimental (preclinical) study of new pharmacological substances / Ed. by R.U. Habriev. M., 2005. 832 p. [in Russian]

5. Safonova E.A., Gur'ev A.M., Razina T.G., Zueva E.P., Efimova L.A., Lopatina K.A. Increase the effectiveness of chemotherapy using pharmacologically active fractions isolated from the polysaccharide complex calamus (*Acorus calamus* L.) // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2012. Vol. 11 (4). P. 55–58. [in Russian]
6. Safonova E.A., Lopatina K.A., Vetoshkina T.V., Razina T.G., Zueva E.P., Gur'ev A.M. Correction hepatotoxicity cyclophosphamide water-soluble polysaccharides *Tussilago farfara* ordinary and *Acorus Calamus* // Bjulleten' sibirskoj mediciny. 2011. № 1. P. 70–75. [in Russian]
7. Safonova E.A., Lopatina K.A., Razina T.G., Fedorova E.P., Pahomova A.V., Vychuzhanina A.V., Zueva E.P., Efimova L.A. Correction of the toxic effect of paclitaxel on the blood system and the epithelium of the small intestine with water-soluble polysaccharides *Tussilago farfara*, *Acorus Calamus* and *Echinacea purpurea* // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2010. Vol. 2 (9). P. 19–23. [in Russian]
8. Safonova E.A., Razina T.G., Lopatina K.A., Fedorova E.P., Zueva E.P., Gur'ev A.M. Reducing the toxicity of paclitaxel on the blood system water-soluble polysaccharides *Tussilago farfara* and *Acorus Calamus* // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 2. P. 42–46. [in Russian]
9. Belska N.V., Guriev A.M., Danilets M.G., Trofimova E.S., Uchasova E.G., Ligatcheva A.A., Belousov M.V., Agaphonov V.I., Golovchenko V.G., Yusubov M.S., Belsky Y.P. Water-soluble polysaccharide obtained from *Acorus calamus* L. classically activates macrophages and stimulates Th1 response // Int. Immunopharmacol. 2010. Vol. 10 (8). P. 933–942. doi: 10.1016/j.intimp.2010.05.005.
10. Chetty C., Chetty C., Lakka S.S., Bhoopathi P., Rao J.S. MMP-2 alters VEGF expression via  $\alpha$ v $\beta$ 3 integrin-mediated PI3K/AKT signaling in A549 lung cancer cells // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 127 (5). P. 1081–1095. doi: 10.1002/ijc.25134.
11. Lee H., Lee H., Kim J.S., Kim E. Fuciodan from seaweed *Fucus vesiculosus* inhibits migration and invasion of human Lung Cancer cell via PI3K-AKT-mTOR pathways // PLOS One. 2012. Vol. 7. P. 506–524. doi: 10.1371/journal.pone.0050624.

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ В ЛИМФЕ ГОРМОНОВ, ВОВЛЕЧЕННЫХ В ПАТОГЕНЕЗ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ЛИНИИ WISTAR

А.П. Лыков<sup>1</sup>, Н.А. Бондаренко<sup>1</sup>, О.В. Повещенко<sup>1</sup>, А.В. Кабаков<sup>1</sup>,  
Т.В. Райтер<sup>1</sup>, О.В. Казаков<sup>1</sup>, Д.Н. Стрункин<sup>2</sup>, А.Ф. Повещенко<sup>1</sup>, В.И. Коненков<sup>1</sup>

*ФГБУ «НИИ КЭЛ» СО РАМН, г. Новосибирск<sup>1</sup>,  
ФГБУ «НИИКИ» СО РАМН, г. Новосибирск<sup>2</sup>  
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: aplykov2@mail.ru<sup>1</sup>*

**Целью исследования** явилась оценка уровней гормонов, вовлеченных в патогенез рака молочной железы в лимфе грудного протока. **Методы.** РМЖ индуцировали введением N-метил-N-нитрозомочевины у крыс линии Wistar. Часть животных подвергалась только оперативному вмешательству или же только полихимиотерапии (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). У части животных сочетали оперативное вмешательство с последующим курсом ПХТ, а также у части животных дополнительно проводили терапию фрагментированной ДНК. В лимфе исследовали содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола (E<sub>2</sub>) и тироглобулина (ТГ). **Результаты.** Показано, что оперативное удаление опухоли молочной железы приводит к снижению уровней ЛГ и E<sub>2</sub> в лимфе. Сочетание операции с курсом ПХТ приводит к снижению уровней ФСГ в лимфе. ПХТ без оперативного удаления опухоли молочной железы приводит к уменьшению концентрации E<sub>2</sub> в лимфе. **Заключение.** Концентрация половых гормонов и тироглобулина в лимфе грудного протока при РМЖ у крыс зависит от вида проводимого лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, неoadъювантная полихимиотерапия, половые гормоны, тироглобулин, лимфа.

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE CONTENT IN LYMPH OF HORMONES DRAWING  
IN PATHOGENESIS OF BREAST CANCER IN RATS WISTAR  
A.P. Lykov<sup>1</sup>, N.A. Bondarenko<sup>1</sup>, O.V. Poveshchenko<sup>1</sup>, A.V. Kabakov<sup>1</sup>, T.V. Rayter<sup>1</sup>, O.V. Kazakov<sup>1</sup>,  
D.N. Strunkin<sup>2</sup>, A.F. Poveshchenko<sup>1</sup>, V.I. Konenkov<sup>1</sup>  
*FSBI «Scientific institution of clinical and experimental lymphology» SB RAMS, Novosibirsk<sup>1</sup>,  
FSBI «Scientific institution of clinical immunology» SB RAMS Novosibirsk<sup>2</sup>  
2, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia, e-mail: aplykov2@mail.ru<sup>1</sup>*

**The aim of the research** was to study the levels of hormones involved in the pathogenesis of BC in the lymph of the thoracic duct. **Methods.** BC induced by the introduction of n-methyl-N-nitrosourea rats of Wistar breed. The animals underwent only surgery chemotherapy (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil). In some animals combined surgery followed by a course of chemotherapy, and in some animals advanced therapy fragmented DNA. In the lymph examined the contents of the follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin, luteinizing hormone (LH), estradiol (E<sub>2</sub>) and thyroglobulin (TG). **Results.** It is shown that surgical removal of tumors in the mammary gland leads to lower levels in the lymph LH and E<sub>2</sub>. The combination of surgery with a course of chemotherapy leads to lower levels in the lymph FSH. Chemotherapy without surgical removal of tumors in the mammary gland leads to a decrease in the concentration of E<sub>2</sub> in the lymph. **Conclusion.** The concentration of sex hormones and thyroglobulin in the lymph of the thoracic duct in breast cancer in rats depends on the type of treatment.

**Key words:** breast cancer, neoadjuvant polychemotherapy, sex hormones, thyroglobulin, lymph.

РМЖ – наиболее распространенная онкологическая патология у женщин во всем мире [2]. Известно, что уровень половых гормонов ассоциируется с риском развития РМЖ [3–5, 7, 9, 11]. Риск развития РМЖ высок и при заболеваниях щитовидной железы [10]. Более того, уровни гормонов служат прогностическим критерием резистентности к проводимой терапии и риска метастазирования РМЖ. Половые гормоны и гормоны щитовидной железы, помимо влияния

на органы и ткани репродуктивной системы, оказывают влияние на пролиферацию и дифференцировку эпителия молочных желез, а также на клетки иммунной системы, обеспечивающие противоопухолевый иммунитет. Известно, что эпителий молочных желез продуцирует и секретирует гормоны, которые по принципу аутокринного действия оказывают влияние на процессы пролиферации и дифференцировки тканей молочной железы [3, 7, 9, 11].

**Целью исследования** явилась оценка уровней гормонов, вовлеченных в патогенез РМЖ, в лимфе грудного протока при экспериментальной модели РМЖ у крыс линии Wistar и их взаимосвязи с видом проводимого лечения.

### Материал и методы

Эксперименты на лабораторных животных проведены в соответствии с соблюдением принципов Хельсинкской декларации ВМА (2000). Эксперименты выполнены на 25 неполовозрелых крысах-самках линии Wistar. Животные содержались на стандартной лабораторной диете и имели свободный доступ к воде. У 21 крысы РМЖ индуцировали N-метил-N-нитрозомочевинной (30 мг/кг, Sigma-Aldrich, США). Через 6 мес у 13 крыс оперативно удалили опухоль молочной железы, и далее 5 особей получили полихимиотерапию (ПХТ), а еще 5 животным дополнительно к ПХТ подключили лечение фрагментированной ДНК, 3 особи не получали адьювантной химиотерапии, они составили группу контроля оперативного способа лечения РМЖ. Также были группа животных, получавших только ПХТ (n=4), и группа животных, в которой не проводилось никакого лечения (n=4). Курс ПХТ включал: 5-фторурацил (Ebewe, Австрия, в дозе 15 мг/кг внутривенно, в 1-й и 8-й день), метотрексат (Ebewe, Австрия, в дозе 2,5 мг/кг внутривенно, в 1-й и 8-й день) и циклофосфан (ОАО «Биохимия», Саранск, в дозе 3 мг/кг внутривенно, ежедневно в течение 14 дней). Курс терапии фрагментированной ДНК (5 мг/кг) проводили путем внутривенного введения, в течение 14 дней, препарат вводился через 3 ч после инъекции циклофосфана. В экспериментах использовали субстанцию препарата Панаген с содержанием фрагментированной ДНК 1,7 мг/мл. Курс терапии экзогенной ДНК назначался для устранения побочных эффектов цитостатических препаратов. Кроме этого, ранее было показано противоопухолевое действие экзогенной ДНК [1].

Животных из эксперимента выводили через 6,5 мес под наркозом (40 мг/кг нембутана внутривенно; Sigma-Aldrich, США), что обуславливалось необходимостью прижизненного сбора лимфы из грудного лимфатического протока. Уровни гормонов в лимфе определяли иммуноферментным анализом с использованием коммерческих наборов: «ГонадотропинИФА-ЛГ»,

«ГонадотропинИФА-ФСГ», «ИФА-Пролактин-01», «ТириодИФА-ТГ» (ООО «Компания Алкор Био», СПб., Россия) и Estradiol ELISA (DRG Diagnostics, Германия), согласно инструкции.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой (Me), нижним (Lq) и верхним (Hq) квартилями. Значимость различий рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни и принималась при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

В лимфе грудного протока крыс породы Wistar выявлены различные уровни гормонов (таблица). Необходимо отметить, что нами не выявлено статистически значимых различий по уровням содержания в лимфе грудного протока животных пролактина. Однако было отмечено статистически значимое снижение уровней ФСГ в лимфе животных, подвергшихся оперативному вмешательству с последующей ПХТ, по сравнению с аналогичными показателями у интактных животных, в контрольной группе (РМЖ без лечения), у прооперированных животных и в группе животных, которым, помимо операции и ПХТ, дополнительно вводилась фрагментированная ДНК ( $p < 0,05$ ). Также выявлено статистически значимое снижение уровней ЛГ в лимфе животных, подвергшихся только оперативному вмешательству, по сравнению с интактными животными, с группой прооперированных животных с последующей ПХТ, животными, получавшими только ПХТ, и контрольной группой животных без лечения РМЖ ( $p < 0,05$ ). Установлено статистически значимое снижение уровней  $E_2$  в лимфе животных с РМЖ, подвергшихся либо оперативному вмешательству, либо ПХТ, по сравнению с интактной группой животных ( $p < 0,05$ ). При оценке уровня ТГ в лимфе животных статистически значимых различий между группами не выявлено.

### Обсуждение

Известно, что пролактин синтезируется не только в гипофизе, но и другими типами тканей организма [3, 7], что может объяснить отсутствие различий в уровнях содержания его в лимфе экспериментальных животных по сравнению с интактными животными, а также в группах с учетом типа проведенного лечения. Показано, что ФСГ и

**Уровни содержания гормонов в лимфе грудного протока у крыс Wistar  
в норме и при раке молочной железы (Me; Lq-Hq)**

Группы животных	Пролактин	ФСГ	ЛГ	E <sub>2</sub>	ТГ
1. Контрольная	544,1 (510,2–578,0)	19,6 (17,8–21,4) p <sub>1-4</sub> =0,021	5,7 (4,6–6,8) p <sub>1-2</sub> =0,021	526,8 (518,4–535,2) p <sub>1-2</sub> =0,021 p <sub>1-4</sub> =0,021	6,3 (6,2–6,8)
2. Операция	549,5 (530,8–549,5)	17,8 (17,5–17,8) p <sub>2-4</sub> =0,021	4,0 (3,2–4,0) p <sub>2-4</sub> =0,021 p <sub>2-5</sub> =0,021 p <sub>2-6</sub> =0,014	478,0 (478,0–487,2)	6,3 (6,1–6,3)
3. Операция + ПХТ+ фрДНК	539,7 (479,7–558,4)	18,6 (17,8–19,0) p <sub>3-4</sub> =0,014	6,4 (2,3–6,6)	490,0 (469,5–524,4)	7,7 (6,6–8,2)
4. Операция + ПХТ	492,3 (492,3–542,4)	16,3 (15,4–16,3) p <sub>4-6</sub> =0,014	5,7 (5,7–6,5)	444,6 (444,6–572,2)	7,0 (6,2–7,0)
5. ПХТ	514,7 (510,2–578,0)	13,9 (10,0–19,3)	5,7 (5,3–6,5)	490,6 (481,5–504,0)	6,1 (5,5–6,7)
6. РМЖ без лечения	545,9 (541,5–600,2)	20,2 (18,7–35,6)	4,7 (4,6–6,1)	501,6 (492,1–517,0)	6,5 (6,4–7,8)

Примечание: E<sub>2</sub> – эстрадиол, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон; ЛГ – лютеинизирующий гормон; ТГ – тироглобулин; фрДНК – фрагментированная ДНК из плаценты человека; p – значимость различий.

рецепторы к нему вовлечены в развитие рака половых органов, инициацию пролиферации, дифференцировки и метастазирование через активацию аденилатциклазы. А высокие уровни ФСГ являются диагностическим признаком плохого прогноза при РМЖ [11]. Выявленное увеличение уровней в лимфе ФСГ на фоне терапии экзогенной ДНК, скорее всего, является результатом влияния ДНК, выделенной из тканей плаценты, способных активировать продукцию ряда биологически активных веществ, в том числе и гормонов. Известно, что ЛГ выявляется в клетках РМЖ и участвует в прогрессировании опухолевого очага через взаимодействие с рецептором к нему [11]. Установлено, что высокие уровни E<sub>2</sub> ассоциированы с риском развития РМЖ [5, 11], в то же время высокие уровни E<sub>2</sub> при ожирении у женщин в постменопаузе, наоборот, снижают риск развития РМЖ [9]. В работе D.P. Rose et al. [8] было показано, что проводимая химиотерапия у женщин с РМЖ приводила к статистически значимому снижению в плазме уровней E<sub>1</sub> + E<sub>2</sub> и увеличению уровней ЛГ и ФСГ спустя 6 и 10 мес после завершения лечения. Стресс, в том числе и хирургической этиологии, приводит к изменению

в тканях и биологических средах уровней различных биологически активных веществ, включая половые гормоны и гормоны щитовидной железы [6]. Показано, что при патологии щитовидной железы увеличивается риск развития РМЖ. Более того, через взаимодействие тиреоидных гормонов с рецепторами к ним осуществляется дифференцировка клеток молочной железы в норме и активация пролиферации клеток при РМЖ [10].

#### Заключение

Уровни половых гормонов и гормонов щитовидной железы выявляются в лимфе грудного протока крыс линии Wistar как в норме, так и при раке молочной железы. Уровни некоторых половых гормонов при РМЖ зависели от типа проводимой терапии экспериментального рака молочной железы, индуцированного введением нитрозомочевины.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Беседнова Н.Н., Федянина Л.Н. Противоопухолевое действие экзогенной дезоксирибонуклеиновой кислоты // Тихоокеанский медицинский журнал. 2009. № 3. С. 12–18.
2. Стенина М.Б., Фролова М.А. Рак молочной железы: наиболее важные научные события и выводы последних лет // Практическая онкология. 2011. № 1. С. 6–11.
3. Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin

biology // J. Endocrinology. 2010. Vol. 206 (1). P. 1–11. doi: 10.1677/JOE-10-0069.

4. Clemons M., Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344 (4). P. 276–285.

5. Farhat G.N., Cummings S.R., Chlebowski R.T., Parimi N., Cauley J.A., Rohan T.E., Huang A.J., Vitolins M., Hubbell F.A., Manson J.E., Cochrane B.B., Lane D.S., Lee J.S. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor–negative and estrogen receptor–positive breast cancers // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103 (7). P. 562–570. doi: 10.1093/jnci/djr031.

6. Figueiredo H.F., Ulrich-Lai Y.M., Choi D.C., Herman J.P. Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292 (4). P. 1173–1182.

7. Nitze L.M., Galsgaard E.D., Din N., Lund V.L., Rasmussen B.B., Berchtold M.W., Christensen L., Panina S. Reevaluation of the proposed autocrine proliferative function of prolactin in breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2013. Vol. 142 (1). P. 31–44. doi: 10.1007/s10549-013-2731-7.

8. Rose D.P., Davis T.E. Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients // Cancer Res. 1980. Vol. 40 (11). P. 4043–4047.

9. Suba Z. Circulatory estrogen level protects against breast cancer in obese women // Recent. Pat. AntiCancer Drug Discov. 2013. Vol. 8 (2). P. 154–167.

10. Szycha P., Szycha W., Gesing A., Lewiński A., Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis // Thyroid Research. 2013. Vol. 6 (1). P. 8–15. doi: 10.1186/1756-6614-6-8.

11. Zhou J., Chen Y., Huang Y., Long J., Wan F., Zhang S. Serum follicle-stimulating hormone level is associated with human epidermal growth factor receptor type 2 and Ki67 expression in post-menopausal females with breast cancer // Oncology letters. 2013. Vol. 6 (4). P. 1128–1132.

Поступила 24.11.14

#### REFERENCES

1. Besednova N.N., Fedyanina L.N. Anticancer effect of exogenous deoxyribonucleic acid // Tihookeanskij medicinskij zhurnal. 2009. № 3. P. 12–18. [in Russian]

2. Stenina M.B., Frolova M.A. Breast cancer: the most important scientific events and the conclusions of the last years // Prakticheskaja onkologija. 2011. № 1. P. 6–11. [in Russian]

3. Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology // J. Endocrinology. 2010. Vol. 206 (1). P. 1–11. doi: 10.1677/JOE-10-0069.

4. Clemons M., Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344 (4). P. 276–285.

5. Farhat G.N., Cummings S.R., Chlebowski R.T., Parimi N., Cauley J.A., Rohan T.E., Huang A.J., Vitolins M., Hubbell F.A., Manson J.E., Cochrane B.B., Lane D.S., Lee J.S. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor–negative and estrogen receptor–positive breast cancers // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103 (7). P. 562–570. doi: 10.1093/jnci/djr031.

6. Figueiredo H.F., Ulrich-Lai Y.M., Choi D.C., Herman J.P. Estrogen potentiates adrenocortical responses to stress in female rats // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 292 (4). P. 1173–1182.

7. Nitze L.M., Galsgaard E.D., Din N., Lund V.L., Rasmussen B.B., Berchtold M.W., Christensen L., Panina S. Reevaluation of the proposed autocrine proliferative function of prolactin in breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2013. Vol. 142 (1). P. 31–44. doi: 10.1007/s10549-013-2731-7.

8. Rose D.P., Davis T.E. Effects of adjuvant chemohormonal therapy on the ovarian and adrenal function of breast cancer patients // Cancer Res. 1980. Vol. 40 (11). P. 4043–4047.

9. Suba Z. Circulatory estrogen level protects against breast cancer in obese women // Recent. Pat. AntiCancer Drug Discov. 2013. Vol. 8 (2). P. 154–167.

10. Szycha P., Szycha W., Gesing A., Lewiński A., Karbownik-Lewińska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis // Thyroid Research. 2013. Vol. 6 (1). P. 8–15. doi: 10.1186/1756-6614-6-8.

11. Zhou J., Chen Y., Huang Y., Long J., Wan F., Zhang S. Serum follicle-stimulating hormone level is associated with human epidermal growth factor receptor type 2 and Ki67 expression in post-menopausal females with breast cancer // Oncology letters. 2013. Vol. 6 (4). P. 1128–1132.

---

---

# ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

---

---

УДК: 616-006.04(571.1/.5+571.6)

## ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ НОВООБРАЗОВАНИЯ У НАСЕЛЕНИЯ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА

Л.Ф. Писарева, И.Н. Одинцова, О.А. Ананина, А.П. Бояркина

*Томский НИИ онкологии  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru*

Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями на определенной территории является одной из важнейших составляющих противораковой борьбы. С 1993 по 2012 г. число ежегодно выявляемых случаев злокачественных новообразований у населения Сибири и Дальнего Востока выросло в 1,4 раза. Рост повозрастных и стандартизованных показателей заболеваемости свидетельствует о том, что увеличение заболеваемости раком обусловлено не только старением населения региона. При всех основных локализациях заболеваемость у мужчин выше, чем у женщин, за исключением опухолей щитовидной железы и меланомы кожи. Динамика изменений показателей заболеваемости основными локализациями рака имеет свои характерные особенности. Выделено 6 типов динамических кривых показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями: 1) снижение; 2) высокий рост; 3) рост относительно равномерен; 4) снижение, затем стабилизация; 5) рост, затем в разные периоды времени стабилизация; 6) относительно равномерное увеличение, затем значительный рост.

**Ключевые слова:** злокачественные новообразования, заболеваемость, Сибирь и Дальний Восток.

### CANCER INCIDENCE AMONG POPULATION OF SIBERIA AND RUSSIAN FAR EAST

L.F. Pisareva, I.N. Odintsova, O.A. Ananina, A.P. Boyarkina

*Tomsk Cancer Research Institute  
5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru*

Evaluation of cancer incidence in a certain area is one of the most important components of cancer control. From 1993 to 2012, a 1.4-fold increase in the annual number of new cancer cases among the population of Siberia and the Far East was registered. The age-standardized incidence rates are increasing with aging of the population. For all cancers, cancer incidence is higher in men than in women with the exception of thyroid and skin melanoma cancer incidence. Six types of cancer incidence curves have been identified: 1) reduction; 2) high growth; 3) relatively uniform growth; 4) reduction followed by stabilization; 5) growth followed by stabilization; 6) relatively uniform increase, then a significant increase.

**Key words:** cancer incidence, Siberia and Russian Far East.

По оценкам Международного агентства по изучению рака, в 2012 г. число зарегистрированных новых случаев рака в мире возросло до 14 млн. Согласно прогнозам, в течение ближайших двух десятилетий этот показатель вырастет до 22 млн в год, а число ежегодных случаев смерти от злокачественных новообразований увеличится с 8,2 до 13 млн [9]. Несмотря на достижения клинической онкологии, решить проблему рака только с помощью лечения нельзя. Приоритетное внимание должно уделяться вопросам профилактики и раннего выявления, поскольку «...в большинстве случаев возникновение рака можно предотвратить, а раннее выявление злокачественного роста улучшает отдаленные результаты своевременного проведенного лечения» [1].

Одной из важных составляющих противораковой борьбы является анализ заболеваемости злокачественными новообразованиями. Данные о территориально-временных особенностях распространения рака необходимы для проведения исследований в области аналитической эпидемиологии, основная цель которых – изучение роли различных факторов риска (демографических, социальных, природных, антропогенных) в развитии заболевания и разработке мероприятий по его профилактике. Знание особенностей временной динамики заболеваемости раком отдельных локализаций среди основных групп населения позволяет давать краткосрочный и долгосрочный прогноз числа новых случаев злокачественных новообразова-

ний. «Ввиду нереальности попыток изменить в обозримом будущем развитие демографического перехода и постарения населения, необходимо своевременно учитывать их последствия и постараться заранее адаптировать возможности системы здравоохранения и социальной поддержки, а также общественное сознание к тому, что в ближайшие годы потребность в оказании онкологической помощи населению и облегчении участи заболевших раком будет неуклонно возрастать» [1].

Ранее проведенные исследования позволяют утверждать, что проблема злокачественных новообразований актуальна как для региона Сибири, так и для Дальнего Востока [3–6, 8], на территории которого проживает около 25,5 млн человек (17,7 % от РФ).

**Цель исследования** – анализ структуры и временных особенностей распространения злокачественных новообразований основных локализаций среди населения Сибири и Дальнего Востока.

### Материал и методы

В исследование вошли 20 административных субъектов региона (без Чукотского АО). Информационной основой послужили данные официальной учетно-отчетной медицинской документации – форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» территориальных специализированных учреждений региона за 1993–2012 гг. Использованы данные Федеральной службы государственной статистики РФ о численности

и половозрастном составе населения [7]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым (мировой стандарт) методом, определялся темп прироста за период с 1993 по 2012 г. [2]. Динамика показателей оценивалась с помощью регрессионного анализа. Статистическая обработка материала проводилась с применением прикладных компьютерных программ.

### Результаты и обсуждение

За исследуемый период в регионе зарегистрировано 1 614 475 случаев заболевания злокачественными новообразованиями, из них 786 942 – у мужчин (48,7 % от общего числа) и 827 533 (51,3 %) – у женщин, число случаев заболевания среди женского и мужского населения различалось на 5,2 %. Если в 1993 г. диагноз злокачественного новообразования был установлен в 69 506 случаях, то в 2012 г. – уже в 94 758. То есть за 20 лет число ежегодно выявляемых заболеваний выросло в 1,4 раза: у мужчин – в 1,2 раза, у женщин – в 1,5 раза (рис. 1).

В 1993 г. в структуре онкологической заболеваемости у мужчин преобладали рак трахеи, бронхов, лёгкого (29,8 %), желудка (15,3 %), кожи (6,3 %). Меньший удельный вес имели гемобластозы (4,6 %), опухоли гортани (3,9 %), ободочной кишки (3,7 %), прямой кишки (3,4 %), пищевода (3,4 %), поджелудочной (3,2 %) и предстательной

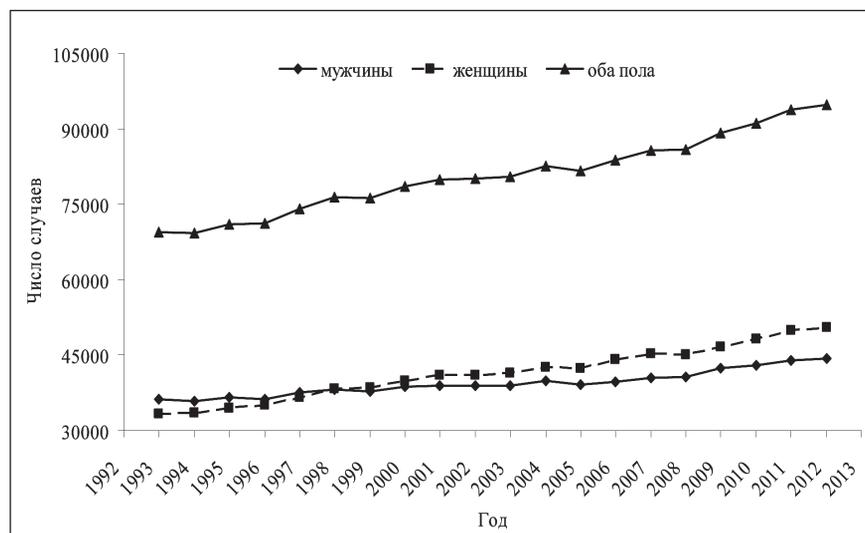


Рис. 1. Динамика числа вновь выявленных случаев злокачественных новообразований всех локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке

**Структура онкологической заболеваемости злокачественными новообразованиями  
основных локализаций, %**

Локализация	Мужчины			Женщины		
	1993 г.	2003 г.	2012 г.	1993 г.	2003 г.	2012 г.
Губа (C00)	2,7	1,8	1,0	0,7	0,5	0,3
Полость рта и глотки (C01-C13, C46.2)	2,9	3,4	3,4	1,1	0,8	1,2
Пищевод (C15)	3,4	2,7	2,4	1,4	0,7	0,6
Желудок (C16)	15,3	11,9	8,8	11,0	7,8	7,7
Ободочная кишка (C18)	3,7	4,6	5,1	5,5	6,3	6,1
Прямая кишка (C19-21)	3,4	4,4	4,8	4,0	4,5	4,5
Печень и внутривенные желчные протоки (C22)	3,0	2,1	2,0	2,5	1,7	1,3
Поджелудочная железа (C25)	3,2	3,4	3,3	2,7	2,7	2,8
Гортань (C32)	3,9	3,3	2,8	0,5	0,2	0,2
Трахея, бронхи, легкое (C33, 34)	29,8	25,1	21,0	7,4	5,0	4,7
Меланома кожи (C43)	0,8	1,0	1,2	1,4	1,5	1,7
Другие новообразования кожи (C44, 46.0)	6,3	8,2	9,0	9,7	12,0	14,0
Молочная железа (C50)	–	–	–	17,7	19,0	20,0
Шейка матки (C53)	–	–	–	7,6	6,5	6,2
Тело матки (C54)	–	–	–	4,9	5,8	6,5
Яичник (C56)	–	–	–	5,0	4,8	4,4
Предстательная железа (C61)	3,2	5,5	11,3	–	–	–
Почка (C64)	2,8	4,1	4,7	2,2	3,0	3,5
Мочевой пузырь (C67)	3,3	3,3	4,5	0,9	1,1	1,1
Головной мозг и др.отделы ЦНС (C70-72)	1,1	1,5	1,6	1,0	1,2	1,4
Щитовидная железа (C73)	0,4	0,5	0,7	2,1	3,6	3,6
Лимфатическая и кроветворная ткань (C81-96)	4,6	5,1	4,9	4,5	4,6	4,3
Прочие	6,2	8,1	7,5	6,2	6,7	3,9

(3,2 %) желез. У женщин первые места занимали рак молочной железы (17,7 %), желудка (11,0 %), кожи (9,7 %), шейки матки (7,6 %) и трахеи, бронхов, легкого (7,2 %).

Различия в динамике частоты злокачественных новообразований отдельных локализаций (в направленности и темпах изменений) на протяжении последующих лет обусловили современную онкологическую ситуацию в регионе. В 2012 г. в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями среди мужчин преобладали опухоли трахеи, бронхов, лёгкого (21,0 %), затем следовали новообразования предстательной железы (11,5 %), кожи (9,0 %), желудка (8,8 %), ободочной кишки (5,1 %), лимфатической и кроветворной ткани (4,9 %), прямой кишки (4,8 %), почки (4,7 %) и мочевого пузыря (4,5 %). К числу наиболее часто

регистрируемых опухолей у женщин относятся злокачественные новообразования молочной железы (20,0 %), кожи (14,0 %), желудка (7,7 %), тела (6,5 %) и шейки (6,2 %) матки, ободочной кишки (6,1 %), трахеи, бронхов, легкого (4,7 %), прямой кишки (4,5 %) (табл. 1).

Повозрастные показатели общей онкологической заболеваемости мужского и женского населения региона за 20 лет (табл. 2) свидетельствуют о росте заболеваемости с возрастом, динамическом (с течением времени) увеличении показателей у мужчин с 45–49 лет, у женщин – с 20–24 лет, более высокой заболеваемости в возрасте 15–45 лет у женщин по сравнению с мужчинами, а в возрастных группах старше 50 лет – у мужчин по сравнению с женщинами.

Частота злокачественных новообразований (стандартизованные показатели заболеваемости,

Таблица 2

**Повозрастные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями всех локализаций (интенсивные показатели на 100 тыс. населения) и соотношение заболеваемости мужчин и женщин**

Возраст, лет	1993 г.			2003 г.			2012 г.		
	Муж.	Жен.	Муж./Жен.	Муж.	Жен.	Муж./Жен.	Муж.	Жен.	Муж./Жен.
0–14	10,25	9,5	1,1	12,3	10,6	1,2	13,7	12,9	1,1
15–19	10,6	13,8	0,8	16,8	14,6	1,1	17,8*	15,6	1,1
20–24	15,4	19,2	0,8	18,3	23,7	0,8	16,9	28,6*	0,6
25–29	25,1	40,8	0,6	22,8	46,8	0,5	26,9	52,9*	0,5
30–34	39,6	62,5	0,6	39,1	75,1	0,5	41,1	98,4*	0,4
35–39	67,0	107,8	0,6	62,3	126,9	0,5	68,6	151,5*	0,5
40–44	136,8	179,5	0,8	129,7	212,2	0,6	121,6	232,7*	0,5
45–49	290,5	300,0	1,0	253,8	322,1	0,8	257,7*	348,1*	0,7
50–54	589,6	407,9	1,4	510,3	451,1	1,1	485,5*	498,5*	1,0
55–59	762,4	458,2	1,7	814,9	560,9	1,5	823,1*	647,3*	1,3
60–64	1265,2	657,5	1,9	1338,7	760,5	1,8	1334,6*	839,7*	1,6
65–69	1600,8	765,0	2,1	1638,8	859,3	1,9	1726,5*	989,5*	1,7
70–74	2117,6	937,5	2,3	2106,7	1041,4	2,0	2502,6*	1273,0*	2,0
75 и старше	2076,9	802,8	2,6	2228,2	1059,0	2,1	2405,4*	1188,6*	2,0

Примечание: \* – различия между показателями 2012 г. и 1993 г. статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями населения региона (на 100 тыс. соответствующего населения, мировой стандарт)**

Год	Оба пола	Мужчины	Женщины
1993	209,1 (207,5–210,6)	282,1 (279,1–285,1)	171,0 (169,1–172,9)
1994	207,4 (205,8–209,0)	277,0 (274,1–281,0)	170,2 (168,3–172,1)
1995	212,8 (211,2–214,5)	284,0 (281,0–287,0)	174,8 (172,8–176,7)
1996	211,9 (210,3–213,5)	272,7 (269,8–275,7)	180,5 (178,5–182,5)
1997	217,3 (215,7–218,9)	276,9 (274,0–279,8)	185,6 (183,6–187,6)
1998	219,9 (218,6–221,5)	283,5 (280,6–286,4)	187,2 (185,3–189,2)
1999	218,8 (217,2–220,4)	279,4 (276,5–282,3)	187,8 (185,8–189,7)
2000	224,2 (222,6–225,8)	285,2 (282,3–288,1)	192,9 (190,9–194,9)
2001	226,6 (224,9–228,2)	285,1 (282,2–288,0)	197,2 (195,2–199,2)
2002	225,5 (223,9–227,1)	284,5 (281,6–287,4)	195,2 (193,2–197,1)
2003	227,3 (225,7–228,9)	285,2 (282,4–288,1)	197,8 (195,8–199,8)
2004	233,3 (231,7–235,0)	292,8 (289,9–295,8)	203,6 (201,5–205,6)
2005	230,9 (229,2–232,6)	288,3 (285,3–291,3)	202,2 (200,2–204,3)
2006	231,8 (230,1–233,4)	286,3 (283,3–289,2)	205,8 (203,7–207,9)
2007	235,4 (233,7–237,0)	289,4 (286,5–292,3)	209,4 (207,3–211,5)
2008	234,3 (232,6–235,9)	291,1 (288,2–294,0)	207,1 (205,1–209,1)
2009	241,5 (239,8–243,2)	301,4 (298,4–304,4)	213,4 (211,3–215,4)
2010	242,4 (240,7–244,0)	300,4 (297,4–303,4)	219,0 (217,0–221,1)
2011	248,4 (246,8–250,1)	301,4 (298,4–304,4)	224,1 (221,9–226,2)
2012	248,0 (246,4–249,7)	299,2 (296,4–302,1)	225,1 (223,0–227,2)
Коэффициент корреляции	0,99; $p=0,000$	0,88; $p=0,000$	0,99; $p=0,000$
Прогноз в 2020 г.	261,8 (260,1–263,5)	304,9 (302,1–307,8)	245,0 (242,8–247,2)

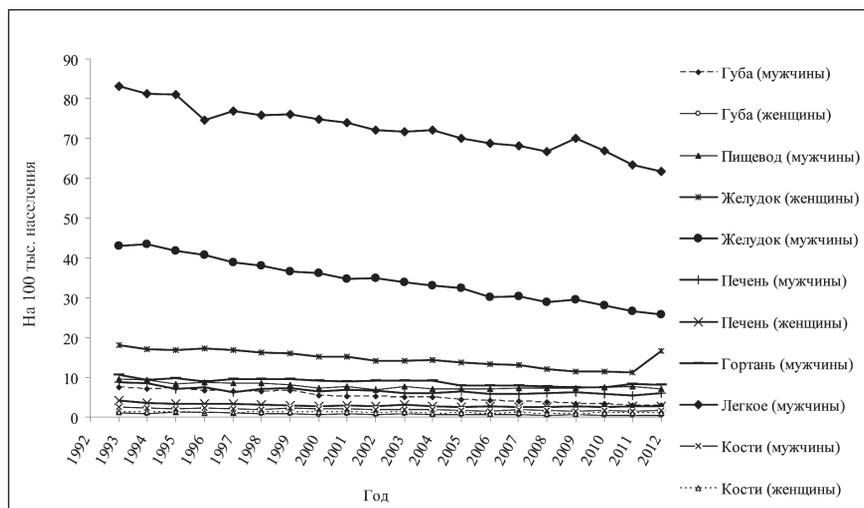


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями с отрицательной динамикой

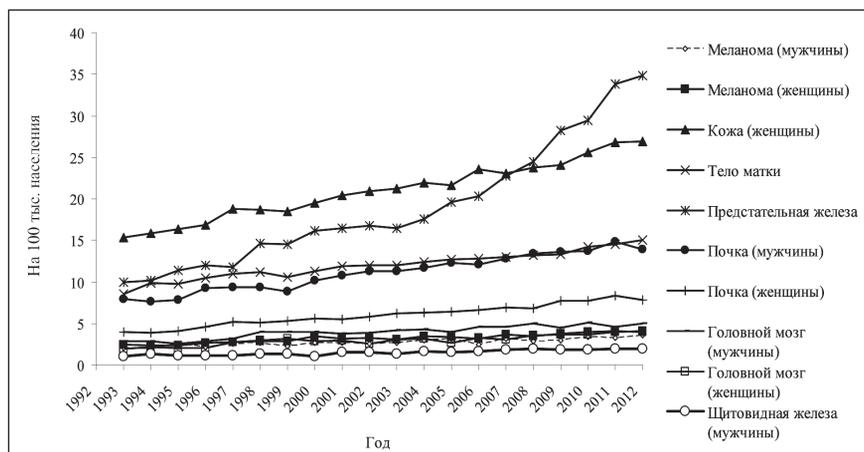


Рис. 3. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями со значительными изменениями величины показателя

мировой стандарт) у мужчин на протяжении всего 20-летнего периода была выше, чем у женщин, в 1,3–1,7 раза. С течением времени показатели заболеваемости росли и у мужчин, и у женщин. Проведенный регрессионный анализ показал, что при условии сохранения этого процесса показатели в 2020 г. могут составить у мужчин 299,2, у женщин – 225,1 на 100 тыс. соответствующего населения (табл. 3). Таким образом, можно констатировать, что наблюдается постоянное и истинное (связанное не только с постарением населения) возрастание частоты общей онкологической патологии среди населения региона Сибири и Дальнего Востока.

Согласно анализу можно выделить 6 типов динамических рядов, характеризующих закономерности изменения показателей заболеваемости опухолями отдельных локализаций.

1. Злокачественные новообразования, частота которых снижалась. К ним относятся опухоли губы (у мужчин – с 7,6 в 1993 г. до 2,9<sup>0/0000</sup> в 2012 г.,  $p=0,0000$ ; у женщин – с 1,0 до 0,4<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ), желудка (у мужчин – с 43,0 до 25,8<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ; у женщин – с 18,1 до 16,6<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ), печени (у мужчин – с 8,7 до 6,0<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ; у женщин – с 4,1 до 2,6<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ), костей (у мужчин – с 2,4 до 1,6<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ; у женщин – с 1,2 до 1,0<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0001$ ); гортани (с 10,7 до 8,2<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ) и легкого (с 83,2 до 61,8<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ) у мужчин, пищевода (с 2,2 до 1,1<sup>0/0000</sup>,  $p=0,0000$ ) у женщин (рис. 2). Максимальный темп убыли показателя заболеваемости у мужчин и женщин отмечался при раке губы (61,5 и 58,3 % соответственно), значительно снизились показатели при опухолях желудка (на 40,0 %) у мужчин и пищевода (48,3 %) у женщин.

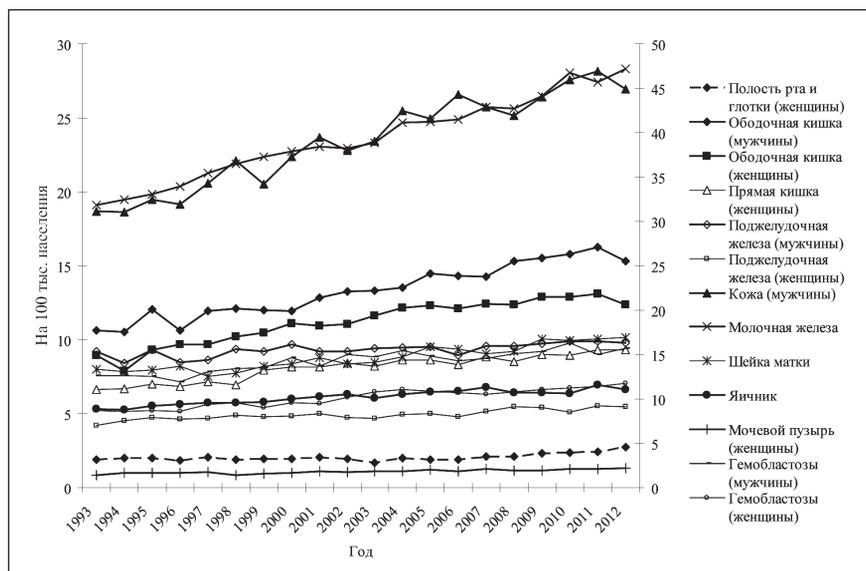


Рис. 4. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, динамика которых возрастала относительно равномерно

2. Злокачественные новообразования, темп прироста показателей заболеваемости которых был значительным. Этот тип динамики был характерен для лиц обоего пола при меланоме (у мужчин – с 2,0 до 3,5  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ , у женщин – с 2,4 до 4,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), опухолях почки (у мужчин – с 8,0 до 13,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ , у женщин – с 3,9 до 7,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), головного мозга (у мужчин – с 2,9 до 5,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ , у женщин – с 1,9 до 4,1  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), а также при новообразованиях кожи (с 15,4 до 26,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), тела матки (с 8,6 до 15,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ) и щитовидной железы (с 3,8 до 9,4  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ) у женщин (рис. 3). Достаточно высокий прирост показателей отмечался у женщин при новообразованиях головного мозга (темп прироста – 111,4 %) и почки (100,2 %), у мужчин – при опухолях щитовидной железы (87,8 %) и почки (75,2 %).

3. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости которых возрастали относительно равномерно (таких локализаций было большинство). У лиц обоего пола это: опухоли ободочной кишки (мужчины – с 10,6 до 15,3  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0001$ ; женщины – с 8,9 до 12,4  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), кожи (мужчины – с 18,7 до 26,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ; женщины – с 15,4 до 26,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), почки (мужчины – с 7,9 до 13,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ; женщины – с 3,9 до 7,9  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), головного мозга (мужчины – с 2,9 до 5,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ; женщины – с 1,9 до 4,1  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), лимфатической и кровяной ткани

(мужчины – с 12,6 до 15,7  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ; женщины – с 8,6 до 11,7  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ). Кроме того, к этой группе в мужской популяции можно отнести рак щитовидной железы (с 1,0 до 2,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), в женской – новообразования репродуктивной системы: рак молочной железы (с 31,8 до 47,2  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), тела (с 8,6 до 15,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ) и шейки матки (с 13,3 до 17,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), яичника (с 8,8 до 11,0  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ), прямой кишки (с 6,7 до 9,3  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ) и поджелудочной железы (с 4,2 до 5,5  $\frac{0}{0000}$ ,  $p=0,0000$ ) (рис. 4).

Высокий прирост показателей в этой группе наблюдался при новообразованиях молочной железы (48,3 %) у женщин, рака почки (75,2 % – у мужчин, 100,2 % – у женщин), головного мозга (72,9 и 111,4 % соответственно), кожи (44,2 и 74,9 %) и ободочной кишки (43,7 и 38,0 % соответственно) у лиц обоего пола.

4. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости которых вначале снижались, а затем стабилизировались. Эта тенденция отмечалась при раке легкого у женщин (снижение заболеваемости с 12,2 в 1993 г. до 8,3  $\frac{0}{0000}$  в 2005 г. ( $p=0,0000$ ) с последующей стабилизацией и с тенденцией роста до 9,5  $\frac{0}{0000}$  в 2012 г.) и пищевода у мужчин (снижение заболеваемости с 9,6 в 1993 г. до 7,7  $\frac{0}{0000}$  в 2001 г. ( $p=0,0009$ ), и в 2012 г. показатель составил 7,1  $\frac{0}{0000}$ ) (рис. 5).

5. Злокачественные новообразования, показатели заболеваемости которых вначале возрастали, а

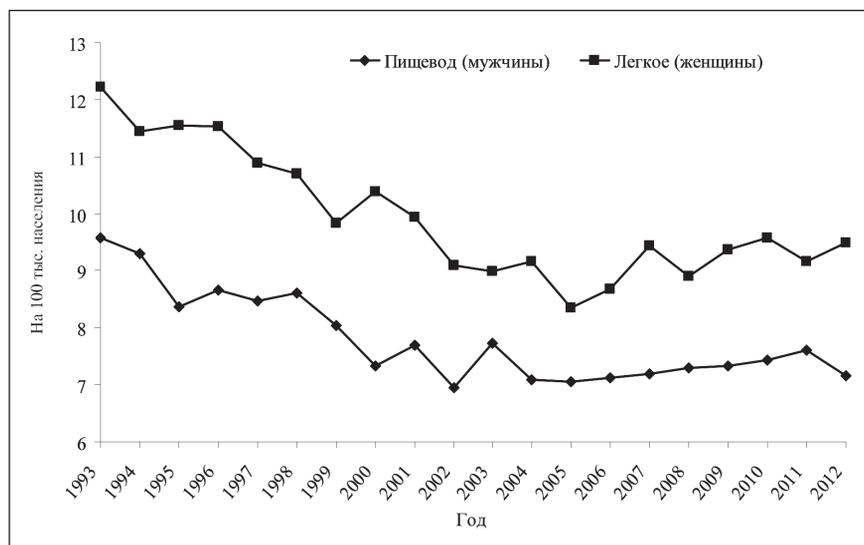


Рис. 5. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, отрицательная динамика которых сменилась стабилизацией

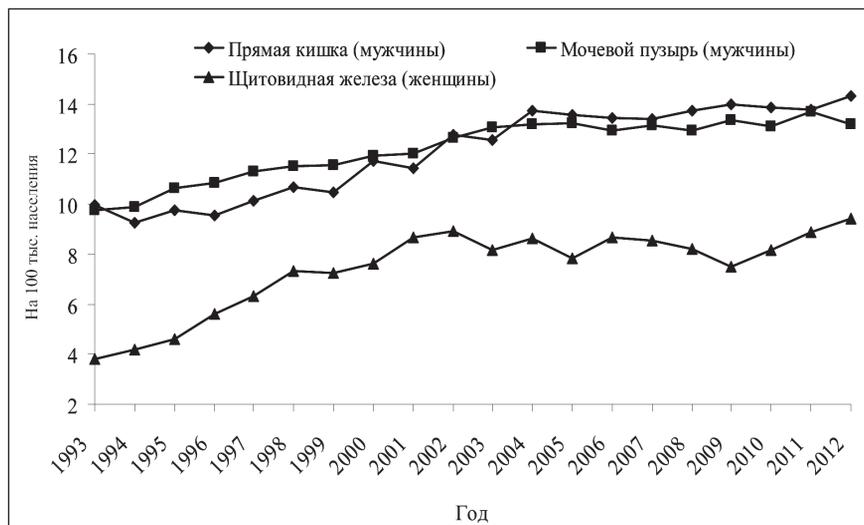


Рис. 6. Стандартизованные показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями, положительная динамика которых сменилась стабилизацией

затем в разные периоды времени стабилизировались. К ним относятся: у мужчин – опухоли прямой кишки (рост заболеваемости с 10,0 в 1993 г. до 13,7<sup>0/0000</sup> в 2004 г. ( $p=0,0000$ ), в 2011 г. – 13,8<sup>0/0000</sup>, в 2012 г. – 14,3<sup>0/0000</sup>) и мочевого пузыря (рост заболеваемости с 9,8 в 1993 г. до 13,2<sup>0/0000</sup> в 2005 г. ( $p=0,0000$ ), в 2012 г. – также 13,2<sup>0/0000</sup>), у женщин – щитовидной железы (рост заболеваемости с 3,8 в 1993 г. до 8,9<sup>0/0000</sup> в 2002 г. ( $p=0,0000$ ), в 2011 г. – 8,9<sup>0/0000</sup>, в 2012 г. – 9,4<sup>0/0000</sup>) (рис. 6).

6. Злокачественные новообразования, относительно равномерное увеличение показателей заболеваемости которых сменилось ростом. В эту

группу входит рак предстательной железы (рис. 7). С 1993 по 2003 г. темп прироста заболеваемости составил 65,0 %, с 2003 по 2014 г. – 112,1 %, а в целом за период с 1993 по 2012 г. показатели заболеваемости раком предстательной железы увеличились в 2,5 раза (темп прироста – 250 %).

Таким образом, рост повозрастных и стандартизованных показателей заболеваемости свидетельствует об увеличении заболеваемости злокачественными новообразованиями, связанном не только с постарением населения Сибири и Дальнего Востока. При всех основных локализациях частота рака у мужчин превышает аналогичный

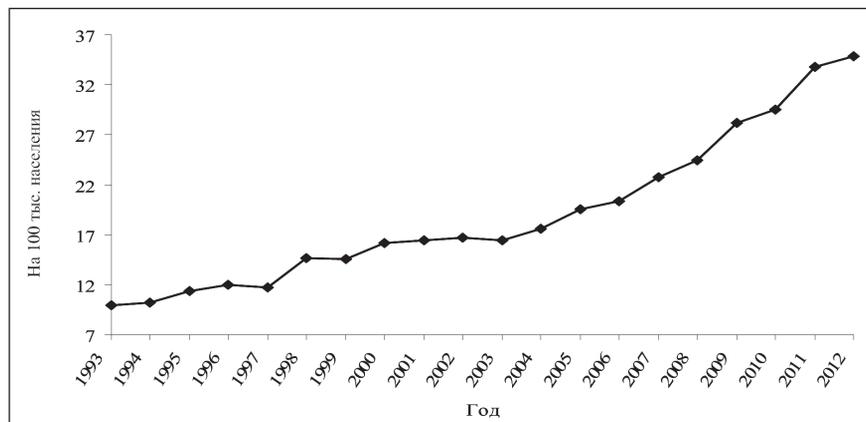


Рис. 7. Стандартизованные показатели заболеваемости раком предстательной железы с выраженной положительной динамикой

показатель у женщин, за исключением опухолей щитовидной железы и меланомы кожи. Динамика изменений показателей при различных локализациях имеет свои характерные особенности, при этом можно выделить 6 типов динамических кривых. Схожесть динамических кривых свидетельствует о возможном влиянии одних и тех же факторов на развитие злокачественных опухолей определенных локализаций, что необходимо учитывать при организации противораковых мероприятий.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Напалков Н.П. Рак и демографический переход // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 2. С. 127–144.
2. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В., Харченко Н.В., Мерабшвили В.М. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии: Практическое пособие. М., 2005.
3. Писарева Л.Ф., Чойнзонов Е.Л., Жуйкова Л.Д., Одинцова И.Н., Пикалова Л.В., Смирнова И.Ю. Злокачественные новообразования детского населения в Томской области // Вопросы современной педиатрии. 2013. Т. 12, №6. С. 108–112.
4. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Волков М.В., Гурина Л.И., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого в регионе Сибири и Дальнего Востока // Пульмонология. 2013. № 5. С. 5–8.
5. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 40–43.
6. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П., Макарова Н.Н., Чимитдоржиева Т.Н. Эпидемиологические аспекты рака шейки матки в регионе Сибири и Дальнего Востока // Профилактическая медицина. 2014. № 2. С. 69–72.

7. Федеральная служба государственной статистики РФ. Источник: <http://www.fedstat.ru/indicator/data>.

8. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Состояние онкологической службы в Сибири и на Дальнем Востоке // Здоровоохранение РФ. 2014. № 3. С. 10–14.

9. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). Источник: <http://globocan.iarc.fr/>

Поступила 28.10.14

#### REFERENCES

1. Napalkov N.P. Cancer and the demographic transition // *Voprosy onkologii*. 2004. Vol. 50 (2). P. 127–144. [in Russian]
2. Petrova G.V., Greцова O.P., Starinskij V.V., Harchenko N.V., Mera-bishvili V.M. Characteristics and methods of calculation of incidence rates used in oncology. Practical Guideline. M., 2005. [in Russian]
3. Pisareva L.F., Choinzonov E.L., Zhuikova L.D., Odintsova I.N., Pikalova L.V., Smirnova I.Yu. Malignant neoplasms in children population of Tomsk region // *Voprosy sovremennoj pediatrii*. 2013. Vol. 12 (6). P. 108–112. [in Russian]
4. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Volkov M.V., Gurina L.I., Boyarkina A.P. Cancer of the trachea, bronchus and lung in Siberia and Russian Far East // *Pul'monologija*. 2013. № 5. P. 5–8. [in Russian]
5. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasiev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2013. № 6. P. 40–43. [in Russian]
6. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boiarkina A.P., Makarova N.N., Chimitdorzhieva T.N. Cancer of the cervix uteri in the regions of Siberia and the Far East: Epidemiological aspects // *Profilakticheskaja medicina*. 2014. № 2. P. 69–72. [in Russian]
7. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. [in Russian]
8. Choinzonov E.L., Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Boyarkina A.P. The state of oncological service in Siberia and Far East // *Zdravooohranenie RF*. 2014. № 3. P. 10–14. [in Russian]
9. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer (IARC). <http://globocan.iarc.fr>

---

---

# ОБЗОРЫ

---

---

УДК: 618.19-006.6-08:615.849.1

## ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С УЧЕТОМ ФАКТОРОВ ПРОГНОЗА

**К.А. Симонов<sup>1,2</sup>, Ж.А. Старцева<sup>1,2</sup>, Е.М. Слонимская<sup>1,3</sup>**

*Томский НИИ онкологии<sup>1</sup>*

*Национальный исследовательский Томский политехнический университет<sup>2</sup>  
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск<sup>3</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: simonov\_ka@bk.ru<sup>1</sup>*

Обзор посвящен применению послеоперационной лучевой терапии у больных раком молочной железы после выполнения радикальной мастэктомии. Подчеркивается необходимость дифференцированного подхода к лучевой терапии, который должен базироваться на оценке клинико-морфологических факторов, определяющих риск развития локо-регионарного рецидива РМЖ.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, радикальная мастэктомия, рецидив, адъювантная лучевая терапия, факторы прогноза.

RADIATION THERAPY OF BREAST CANCER WITH ACCOUNT PROGNOSTIC FACTORS

K.A. Simonov<sup>1,2</sup>, Zh.A. Startseva<sup>1,2</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1,3</sup>

*Tomsk Cancer Research Institute<sup>1</sup>,*

*National Research Tomsk Polytechnic University<sup>2</sup>,*

*Siberian State Medical University, Tomsk<sup>3</sup>*

*5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: simonov\_ka@bk.ru<sup>1</sup>*

This review about the application of radiotherapy in breast cancer patients after radical mastectomy. Emphasizes the need for a differentiated approach to radiation therapy, which should be based on the definition of clinical- morphological factors that determine the risk of loco-regional recurrence of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, radical mastectomy, locoregional recurrence, adjuvant radiation therapy, prognostic factors.

В лечении больных раком молочной железы (РМЖ) применяется комплексный подход, неотъемлемым компонентом которого является лучевая терапия. Эффективность адъювантной лучевой терапии (АЛТ) после радикальной мастэктомии подтверждена результатами многих исследований [4, 29, 37, 41]. Представлены данные, свидетельствующие о том, что максимальный локальный контроль имеет большое значение в достижении высоких показателей не только безрецидивной, но и общей выживаемости [5, 14]. В настоящее время среди радиационных онкологов существует единая точка зрения, согласно которой адъювантную лучевую терапию следует проводить больным РМЖ с исходно большими размерами первичной опухоли ( $T_{3-4}$ ) вне зависимости от поражения лимфоузлов, а также с наличием 4 и более метастатических аксиллярных лимфатических узлов [15, 41, 43, 48]. Спорным остается вопрос, касающийся целесо-

образности назначения АЛТ больным при опухолях меньшего размера и наличии 1–3 пораженных лимфоузлов ( $N_1$ ) [18, 25, 34]. Опрос, проведенный среди европейских онкологов, показал значительное расхождение взглядов. Так, за проведение облучения у этого контингента пациенток в Италии высказалось 19 %, в Испании и Португалии – до 74 % исследователей [12].

Очевидно, что стандартный подход к лучевой терапии, основанный только на учете распространенности первичной опухоли, является не всегда оправданным, нередко это приводит к избыточной лучевой нагрузке на организм больной, появлению местных острых лучевых реакций кожи, а в отдельных случаях – к развитию осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно при левосторонних локализациях РМЖ. В этой связи вопрос о дифференцированном назначении лучевой терапии приобретает особое значение, в

первую очередь у больных с небольшой первичной распространенностью процесса ( $T_{1-2}N_1$ ) [6].

Для подтверждения целесообразности такого подхода в крупных радиологических центрах США и Европы проводится исследование SUPREMO (Selective Use of Post-Operative Radiotherapy After Mastectomy), которое направлено на изучение эффективности облучения области передней грудной стенки у больных РМЖ при наличии первичного опухолевого очага размерами менее 5 см в сочетании с 1–3 метастатическими аксиллярными лимфоузлами ( $N_1$ ), а также у пациенток без поражения лимфоузлов ( $N_0$ ), но с такими неблагоприятными факторами прогноза, как сосудистая инвазия или III степень злокачественности [26].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что клинические и морфологические факторы риска местного рецидива оказывают влияние на течение и прогноз опухолевого процесса и, следовательно, требуют учета при планировании лечения больных раком молочной железы [3, 33, 34, 40]. Единой точки зрения в оценке значимости данных параметров до настоящего времени нет. Так, в качестве одного из важных прогностических критериев рассматривается возраст пациенток. В работах ряда авторов отмечено, что молодой возраст связан со значительно более высоким риском развития местного рецидива [2, 30]. В соответствии с данными, представленными экспертами Санкт-Галлена (2009), возраст менее 35 лет является независимым фактором риска в отношении развития местного рецидива опухоли и отдаленного метастазирования безотносительно к другим признакам [21]. Согласно исследованию P. Anderson et al., у больных моложе 35 лет, имеющих от одного до трех метастатических лимфоузлов, риск местного рецидива на 20 % выше, чем у пациенток старшего возраста [9].

Особого интереса заслуживают данные, представленные A. Nixon et al., которые, проанализировав результаты лечения 1398 больных РМЖ  $T_{1-2}$ , показали, что у женщин моложе 35 лет опухоль часто ассоциируется с такими неблагоприятными факторами прогноза, как III степень злокачественности, инвазия сосудов, отрицательный рецепторный статус опухоли [36]. В работе R. Miles et al. выявлено, что возраст менее 40 лет наряду с наличием таких факторов прогноза, как метастатическое поражение лимфоузлов и отрицательный

статус рецепторов эстрогена (ER-), являлся значимым фактором риска развития местного рецидива [32]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что в большей степени именно морфологические характеристики опухоли, а не возраст как таковой определяют прогноз заболевания.

Считается, что возникновение рецидивов РМЖ сопряжено также и с состоянием менструально-овариальной функции. В исследовании Ю.В. Ефимкиной и др. [1] выявлено, что в группе пациенток с сохраненной менструальной функцией прогрессирование заболевания возникало достоверно чаще (в 15,3 % случаев), чем в группе больных, находившихся в постменопаузальном периоде – в 6,1 %. Аналогичные данные представлены в работе И.Б. Щепотина и др. [7].

Среди факторов, характеризующих биологические особенности опухоли, одним из наиболее значимых параметров, связанных с риском развития рецидива РМЖ, является размер первичного узла. Диаметр новообразования более 2 см ассоциируется с увеличением частоты местных рецидивов до 11 % за 10-летний период наблюдения, в то время как при опухолевом очаге меньших размеров этот показатель составляет всего 3,1 % за аналогичный отрезок времени [24]. Вместе с тем в литературе есть мнение, что наиболее существенное значение в отношении увеличения риска развития местного рецидива опухоли имеет не столько наличие какого-либо одного прогностически неблагоприятного фактора, сколько сочетание нескольких параметров [17, 22, 35]. Так, в исследовании A. Wallgren et al. показано, что размер опухоли более 2 см в диаметре является прогностически значимым параметром для больных с сохраненной менструальной функцией, в отличие от пациенток, находящихся в менопаузе [53]. J.C. Lee et al. [28] указывают, что размеры новообразования более 5 см в диаметре часто ассоциированы с наличием клеток опухоли по краю кожных лоскутов, что значительно увеличивает риск локо-регионарных рецидивов.

При прогнозировании риска развития локо-регионарных рецидивов и определении дальнейшей тактики лечения значимая роль отводится такому фактору, как количество пораженных лимфатических узлов. Известно, что риск появления рецидива возрастает с числом лимфоузлов, вовлеченных в опухолевый процесс. В работе A. Recht et al. было

показано, что у больных РМЖ при наличии 1–3 метастатических лимфоузлов риск регионарного рецидива составил 8 %, при наличии 4–7 метастатических лимфоузлов аналогичный показатель достигал 15 %, при метастазах в 8 и более лимфоузлов – 20 %. Согласно исследованию этих же авторов, у больных РМЖ с метастатическим поражением 1–3 лимфоузлов частота локо-регионарных рецидивов за 10 лет наблюдения составила 12,9 % и более чем в 2 раза (28,7 %) возросла при наличии 4 и более метастатических лимфоузлов [43].

При отсутствии метастазов в лимфоузлах ( $N_0$ ) значительную роль играют другие параметры. Так, специалистами из Массачусетса был проведен ретроспективный анализ 877 больных РМЖ  $T_{1-2}N_0$ . Авторы определили ряд факторов, ассоциированных с повышенным риском локо-регионарного рецидива: сохраненная менструальная функция, лимфоваскулярная инвазия, размер опухоли более 2 см в диаметре и наличие атипичных клеток по краю кожных лоскутов [24]. При этом частота местных рецидивов при наличии одного из перечисленных параметров составила 10 %, при двух – 18 % и 41 % – при трех неблагоприятных факторах прогноза. Интересно отметить, что в последнем случае частота развития местного рецидива аналогична той, которая наблюдается при наличии метастатически пораженных лимфоузлов. В ряде работ показано, что у пациенток с РМЖ даже при отсутствии метастазов в лимфатических узлах ( $N_0$ ) имеется высокий риск местного рецидива [3, 9, 17]. Факторами повышенного риска локо-регионарного рецидива у больных РМЖ  $T_{1-2}N_0$  являются лимфоваскулярная инвазия, размер опухолевого очага от 2 см и более, наличие атипичных клеток по краю кожного лоскута, возраст менее 50 лет и отсутствие системной терапии [8]. Авторы заключили, что при наличии данных факторов проведение АЛТ является оправданным. В другом исследовании выявлено, что III степень злокачественности и наличие опухолевых клеток по краю кожных лоскутов являются факторами, сопряженными с высоким риском развития локо-регионарного рецидива. Частота местных рецидивов при отсутствии или наличии лишь одного из указанных факторов составила 2,7 %, при наличии обоих – 25 %. В этом случае, по мнению авторов, следует рекомендовать проведение курса лучевой терапии у больных РМЖ  $T_{1-2}N_0$  [23].

Немаловажное значение имеет и соотношение числа пораженных метастазами лимфатических узлов с общим количеством исследованных лимфоузлов (nodal ration). Данный параметр может быть более точным предсказательным фактором для развития рецидивов в надключичной области, особенно у пациенток с поражением 3 аксиллярных лимфоузлов. Кроме того, по мере его увеличения возрастает и частота локо-регионарных рецидивов [35, 44]. А. Fortin et al. [19] показали, что при данном соотношении менее 40 % частота регионарных рецидивов в аксиллярной зоне составляет 7 %, при nodal ration более 40 % – 12 %. В исследовании, проведенном Р. Truong [51], было показано, что частота локо-регионарного рецидива за 10-летний период наблюдения у больных РМЖ с nodal ration менее 20 % составила 17,7 %, у пациенток же с данным параметром, превышающим 20 %, рецидивы возникли в 28,7 %. Схожие данные получены в исследовании, выполненном в M.D. Anderson Cancer Center (США). Показано, что проведение АЛТ значительно снижает риск возникновения местного рецидива у больных РМЖ  $T_1N_1$  с соотношением метастатических лимфоузлов к удаленным более 25 %, а также у больных со стадией  $T_2N_1$ , но при соотношении nodal ration более 8 % [16].

В качестве прогностически значимых критериев рассматриваются такие морфологические параметры, как лимфоваскулярная инвазия, включение в опухолевый процесс капсулы лимфоузла [10, 31, 47, 50]. Существуют данные о значительном увеличении частоты местного рецидива у больных с положительным краем резекции [13, 45]. В работе R. Jagsi et al. продемонстрировано, что частота местных рецидивов за 10-летний период наблюдения у больных с наличием атипичных клеток по краю кожного лоскута была в 4 раза выше, чем у пациенток с отрицательным краем резекции [24]. Наличие даже одного такого признака, как выход опухолевой ткани за пределы капсулы лимфоузла, ассоциируется с трехкратным повышением частоты локо-регионарного рецидива [20].

В отношении степени злокачественности опухоли было отмечено, что при I степени рецидивы практически отсутствуют, тогда как при II и III степени злокачественности они выявляются в 5,3 и 10 % случаев соответственно [24]. При низкой степени дифференцировки опухоли (III) частота местных рецидивов составляет 12,1 %, а в сочетании III

степени злокачественности с наличием лимфоваскулярной инвазии частота рецидивов возрастает до 21,2 %. При этом наличие лимфососудистой инвазии в опухолевой ткани в сочетании с III степенью злокачественности сопряжено со значительным повышением частоты рецидивов [50].

Традиционно считалось, что мультицентричный рост опухоли значительно влияет на частоту возникновения местных рецидивов. Наличие множественных фокусов опухоли в ткани молочной железы повышает частоту развития рецидивов. Однако в литературе встречаются результаты исследований, в которых продемонстрировано, что мультицентрический/мультифокусный рост не имеет самостоятельного прогностического влияния на частоту возникновения локальных рецидивов, большее значение в возникновении рецидивов отводится состоянию регионарных лимфатических узлов, рецепторному статусу опухоли и экспрессии онкобелка Her2/neu [11, 39, 46, 52].

В последнее время активно изучается роль рецепторного статуса в развитии местных рецидивов у больных, получавших не только системную терапию, но и АЛТ после радикальной мастэктомии. Несомненно, что отрицательный рецепторный статус первичной опухоли (отсутствие рецепторов к эстрогену и прогестерону) сопряжен со значительно большей частотой не только регионарных метастазов, но и локальных рецидивов. Частота местных рецидивов была в 2 раза больше у больных с отрицательным рецепторным статусом [38]. Частота рецидивов у больных с отсутствием рецепторов к прогестерону составила 8,5 %, в то время как у пациенток с позитивным статусом – 3,4 %. При этом наихудшие результаты были отмечены у больных с трипл-негативным РМЖ, у которых местные рецидивы определялись в 3 раза чаще. В ряде работ показано увеличение частоты местного прогрессирования РМЖ у больных с отрицательным рецепторным статусом в сочетании с другими неблагоприятными факторами прогноза [27, 42, 54]. Продемонстрировано, что статистически значимыми параметрами, сопряженными с риском развития локо-регионарного рецидива, помимо отрицательного статуса рецепторов эстрогена, явились состояние сохраненной менструальной функции ( $p=0,004$ ), III степень злокачественности опухоли ( $p=0,02$ ), а также лимфоваскулярная инвазия ( $p=0,001$ ). Частота появления локо-регионарных

рецидивов за 5 лет наблюдения при отсутствии вышеприведенных параметров составила не более 1 %, при наличии двух параметров частота местного прогрессирования достигала 10,3 %, при трех-четырех – 75 % [49].

Таким образом, приведенные литературные данные свидетельствуют о том, что планирование адъювантной лучевой терапии для больных РМЖ, равно как и проведение системных методов лечения, необходимо осуществлять с учетом клинко-морфологических факторов, сопряженных с прогнозом заболевания. Выполнение данного условия может способствовать как увеличению продолжительности безрецидивного периода, повышению выживаемости, так и снижению избыточной нагрузки терапевтического излучения. Вместе с тем в силу различного технического оснащения и существующих методик облучения как в России, так и за рубежом единого и общепринятого стандарта в подходах к проведению лучевой терапии до настоящего времени не выработано.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ефимкина Ю.В., Гладиллина И.А., Шабанов М.А. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения больных раком молочной железы I–IIА стадий в зависимости от основных прогностических факторов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 6–9.
2. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М. Показания к выбору объема адъювантной лучевой терапии при радикальной мастэктомии у больных раком молочной // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 3–10.
3. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 30–35.
4. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Роль адъювантной лучевой терапии в комплексном лечении больных раком молочной железы // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 32, № 6. С. 34–40.
5. Старцева Ж.А., Великая В.В., Симонов К.А., Мусабаева Л.И. Послеоперационная лучевая терапия как метод профилактики местных рецидивов рака молочной железы // Радиация и риск. 2013. Т. 22, № 3. С. 72–79.
6. Старцева Ж.А., Симонов К.А., Слонимская Е.М. Дифференцированный подход к назначению адъювантной лучевой терапии у больных операбельным раком молочной железы // Радиация и риск. 2014. Т. 23, № 2. С. 102–111.
7. Щенотин И.Б., Зотов А.С., Зайчук В.В. Факторы риска развития местных рецидивов инвазивного рака молочной железы // Онкология. 2010. Т. 4, № 12. С. 347–350.
8. Abi-Raad R., Boutrus R., Wang R., Niemierko A., Macdonald S., Smith B., Taghian A.G. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1–T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 81 (3). P. 151–157. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.015.
9. Altinyollar H., Berberoplulu U., Irkin F. The correlation of extranodal invasion with other prognostic parameters in lymph node positive breast cancer // J. Surg. Oncol. 2007. Vol. 95 (7). P. 567–571.

10. Anderson P., Freedman G., Nicolaou N., Sharma N., Li T., Topham N., Morrow M. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant—is there a difference in complication rates? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74 (1). P. 81–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1940.
11. Bauman L., Barth R.J., Rosenkranz K.M. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Suppl. 3. P. 325–329. doi: 10.1245/s10434-010-1247-1.
12. Ceilley E., Jagsi R., Goldberg S., Grignon L., Kachnic L., Powell S., Taghian A. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61. (2). P. 365–367.
13. Childs S.K., Chen Y.H., Duggan M.M., Golshan M., Pochebit S., Wong J.S., Bellon J.R. Surgical margins and the risk of local-regional recurrence after mastectomy without radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 84 (5). P. 1133–1138. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.048.
14. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // *Lancet.* 2005. Vol. 366 (9503). P. 2087–2106.
15. Dragun A.E., Huang B., Gupta S., Crew J.B., Tucker T.C. One Decade Later: Trends and Disparities in the Application of Post-Mastectomy Radiotherapy Since the Release of the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (5). P. 591–596. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.002.
16. Duraker N., Demi D., Bati B., Yilmaz B.D., Bati Y., Çaynak Z.C., Sobutay E. Survival Benefit of Post-mastectomy Radiotherapy in Breast Carcinoma Patients with T1-2 Tumor and 1–3 Axillary Lymph Node(s) Metastasis // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 42 (7). P. 601–608. doi: 10.1093/jjco/hys052.
17. Floyd S.R., Taghian A.G. Post-mastectomy radiation in large nodenegative breast tumors: does size really matter? // *Radiother Oncol.* 2009. Vol. 91 (1). P. 33–37. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.015.
18. Fodor J., Polgar C., Major T., Németh G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size // *Strahlenther Onkol.* 2003. Vol. 179 (3). P. 197–202.
19. Fortin A., Dagnault A., Blondeau L., Vu T.T., Larochelle M. The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65 (1). P. 33–39.
20. Garg A.K., Strom E.A., McNeese M.D., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Kuerer H.M., Perkins G.H., Singletary S.E., Hunt K.K., Sahin A., Schechter N., Valero V., Tucker S.L., Buchholz T.A. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 59 (1). P. 138–145.
21. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1319–1329. doi: 10.1093/annonc/mdp322.
22. Hamamoto Y., Ohsumi Sh., Aogi K., Shinohara S., Nakajima N., Kataoka M., Takashima S. Impact of aggregate of risk factors for isolated locoregional failure in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy // *Breast Cancer.* 2013. Vol. 20 (3). P. 247–253. doi: 10.1007/s12282-012-0335-4.
23. Hastings J., Iganey S., Huang C., Huang R., Slezak J. Risk Factors for Locoregional Recurrence After Mastectomy in Stage T1N0 Breast Cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 37 (5). P. 486–491. doi: 10.1097/COC.0b013e31827e54c2.
24. Jagsi R., Raad R.A., Goldberg S., Sullivan T., Michaelson J., Powell S.N., Taghian A.G. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62 (4). P. 1035–1039.
25. Kubicky C., Mongoue-Tchokote S. Prognostic Significance of the Number of Positive Lymph Nodes in Women With T1-2N1 Breast Cancer Treated With Mastectomy: Should Patients With 1, 2, and 3 Positive Lymph Nodes Be Grouped Together? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85 (5). P. 1200–1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.005.
26. Kunkler I.H., Canney P., van Tienhoven G., Russell N.S. Elucidating the role of chest wall irradiation in ‘intermediate-risk’ breast cancer: The MRC/EORTC SUPREMO trial // *Clin. Oncol. (R Coll Radiol).* 2008. Vol. 20 (1). P. 31–34.
27. Kyndi M., Srensen F.B., Knudsen H., Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (9). P. 1419–1426. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5565.
28. Lee J.C., Truong P.T., Kader H.A., Speers C.H., Olivetto I.A. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 17. (8). P. 623–629.
29. Livi L., Meattini I., Di Cataldo Y., Cardillo Cde L., Scotti V., Sanchez L., Nori J., Agresti B., Iermano C., Pasquetti E.M., Bianchi S., Cataliotti L., Biti G. Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment // *Minerva Chir.* 2010. Vol. 65 (5). P. 527–536.
30. Martinez-Ramos D., Escrig J., Torrella A., Hoashi J.S., Alcalde M., Salvador J.L. Risk of recurrence of non-metastatic breast cancer in women under 40 years: a population registry cancer study in a European country // *Breast J.* 2012. Vol. 18. (2). P. 118–123. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01208.x.
31. Matsumura R., Oguchi M., Fujikane T., Matsuura M., Sakai T., Kimura K., Morizono H., Iijima K., Izumori A., Miyagi Y., Nishimura S., Makita M., Gomi N., Horii R., Akiyama F., Iwase T. Influence of lymphatic invasion on locoregional recurrence following mastectomy: indication for postmastectomy radiotherapy for breast cancer patients with one to three positive nodes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (3). P. 845–852. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.029.
32. Miles R.C., Gullerud R.E., Lohse C.M., Jakob J.W., Degnim A.C., Boughey J.C. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (4). P. 1153–1159. doi: 10.1245/s10434-011-2084-6.
33. Moo T. A., McMillan R., Lee M., Stempel M., Patil S., Ho A., El-Tamer M. Selection Criteria for Postmastectomy Radiotherapy in T1–T2 Tumors with 1 to 3 Positive Lymph Nodes // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20 (10). P. 3169–3174. doi: 10.1245/s10434-013-3117-0.
34. Munshi A., Prabhu A., Kunkler I. Post mastectomy radiotherapy in one to three lymph node positive breast cancer // *Acta Oncol.* 2012. Vol. 51 (4). P. 547–550. doi: 10.3109/0284186X.2011.633929.
35. Nagao T., Kinoshita T., Tamura N., Hojo T., Morota M., Kagami Y. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy // *Int. J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 18 (1). P. 54–61. doi: 10.1007/s10147-011-0343-y.
36. Nixon A., Neuberg D., Hayes D., Gelman R., Connolly J.L., Schnitt S., Abner A., Recht A., Vicini F., Harris J.R. Relationship of patients age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage 1 or 11 breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 12. P. 888–894.
37. Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J. Is the benefit of post-mastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 82 (3). P. 247–253.
38. Panoff J.E., Hurley J., Takita C., Reis I.M., Zhao W., Sujoy V., Gomez C.R., Jorda M., Koniaris L., Wright J.L. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 128 (3). P. 899–906. doi: 10.1007/s10549-011-1495-1.

39. Patani N., Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer // *Breast J.* 2010. Vol. 16 (3). P. 222–232. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00917.x.
40. Paul S., Srivastava K., Chaudhuri T., Rathor S. Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer: To radiate or not to radiate? // *Clin. Cancer Investig J.* 2013. Vol. 2. P. 14–19.
41. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: Breast cancer // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 84 (1). P. 84–101.
42. Raghav K.P., Hernandez-Aya L.F., Lei X., Chavez-Macgregor M., Meric-Bernstam F., Buchholz T.A., Sahin A., Do K.A., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M. Impact of Low Estrogen/Progesterone Receptor Expression on Survival Outcomes in Breast Cancers Previously Classified as Triple Negative Breast Cancers // *Cancer.* 2012. Vol. 118 (6). P. 1498–1506. doi: 10.1002/cncr.26431.
43. Recht A., Edge S., Solin L., Robinson D.S., Estabrook A., Fine R.E., Fleming G.F., Formenti S., Hudis C., Kirshner J.J., Krause D.A., Kuske R.R., Langer A.S., Sledge G.W. Jr., Whelan T.J., Pfister D.G. Postmastectomy radiotherapy guidelines of the American Society of Clinical Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19 (5). P. 1539–1569.
44. Schiffman S.C., McMasters K.M., Scoggins C.R., Martin R.C., Chaggar A.B. Lymph node ratio: a proposed refinement of current axillary staging in breast cancer patients // *J. Am. Coll. Surg.* 2011. Vol. 213 (1). P. 45–52. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.024.
45. Sheikh F., Rebecca A., Pockaj B., Wasif N., McCullough A.E., Casey W., Kreymerman P., Gray R.J. Inadequate Margins of Excision When Undergoing Mastectomy for Breast Cancer: Which Patients are at Risk? // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (4). P. 952–956. doi: 10.1245/s10434-010-1406-4.
46. Sobin L.H., Greene F.L. Multifocal/multicentric breast carcinoma // *Cancer.* 2004. Vol. 100 (11). P. 2488–2489.
47. Stranzl H., Ofner P., Peintinger F. Postoperative irradiation in breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes. Is there an impact of axillary extranodal tumor extension on locoregional and distant control? // *Strahlenther. Onkol.* 2006. Vol. 182. P. 583–588.
48. Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R., Arthur D.W., Halberg F.E., Strom E.A., White J.R., Cobleigh M.A., Edge S.B. ACN appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73 (4). P. 997–1002. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.080.
49. Trovo M., Durofil E., Polesel J., Roncadin M., Perin T., Mileto M., Piccoli E., Quiadamo D., Massarut S., Carbone A., Trovo M.G. Locoregional Failure in Early-Stage Breast Cancer Patients Treated With Radical Mastectomy and Adjuvant Systemic Therapy: Which Patients Benefit From Postmastectomy Irradiation? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (2). P. 153–157. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.050.
50. Truong P.T., Olivetto I.A., Kader H.A., Panades M., Speers C.H., Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1–T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61 (5). P. 1337–1347.
51. Truong P.T., Woodward W.A., Thames H.D., Ragaz J., Olivetto I.A., Buchholz T.A. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1–3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (1). P. 59–65.
52. Ustaalioglu B.O., Bilici A., Kefeli U., Şeker M., Oncel M., Gezen C., Gumus M., Demirelli F. The importance of multifocal/multicentric tumor on the disease-free survival of breast cancer patients: single center experience // *Am. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 35 (6). P. 580–586. doi: 10.1097/COC.0b013e31822d9cd6.
53. Wallgren A., Bonetti M., Gelber R., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S.B., Lindtner J., Thürlimann B., Fey M., Werner I.D., Forbes J.F., Price K., Coates A.S., Collins J. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (7). P. 1205–1213.
54. Yang P.S., Chen C.M., Liu M.C., Jian J.M., Horng C.F., Liu M.J., Yu B.L., Lee M.Y., Chi C.W. Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77 (2). P. 516–522. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.016.

Поступила 14.11.14

## REFERENCES

1. Efimkina Yu.V., Gladilina I.A., Shabanov M.A. Comparative analysis of the long-term results of treatment of patients with breast cancer stages I–IIA according to the main prognostic factors // *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy.* 2010. № 4. P. 6–9. [in Russian]
2. Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaya E.M. Indications for the choice of adjuvant radiotherapy extent for patients breast cancer after radical mastectomy // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2005. № 3. P. 3–10. [in Russian]
3. Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M. Long-term outcomes in breast cancer patients after complex treatment with adjuvant radiation therapy // *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2013. Vol. 56 (2). P. 30–35. [in Russian]
4. Simonov K.A., Startseva Zh.A., Slonimskaya E.M. Role of postoperative radiotherapy in the treatment of breast cancer patients // *Bjulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2012. Vol. 32 (6). P. 34–40. [in Russian]
5. Startseva Zh.A., Velikaya V.V., Simonov K.A., Musabaeva L.I. Postoperative radiation therapy as a method of prevention of local recurrence of breast cancer // *Radiatsiya i risk.* 2013. T. 22. № 3. P. 72–79. [in Russian]
6. Startseva Zh.A., Simonov K.A., Slonimskaya E.M. Differentiated approach to adjuvant radiotherapy in patients with operable breast cancer // *Radiatsiya i risk.* 2014. T. 23. № 2. P. 102–111. [in Russian]
7. Shchepotin I.B., Zotov A.S., Zaychuk V.V. Risk factors for local recurrence of invasive breast cancer // *Onkologiya.* 2010. T. 4. № 12. P. 347–350. [in Russian]
8. Abi-Raad R., Boutrus R., Wang R., Niemierko A., Macdonald S., Smith B., Taghian A.G. Patterns and risk factors of locoregional recurrence in T1–T2 node negative breast cancer patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 81 (3). P. 151–157. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.015.
9. Altinyollar H., Berberoplu U., Irkin F. The correlation of extranodal invasion with other prognostic parameters in lymph node positive breast cancer // *J. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 95 (7). P. 567–571.
10. Anderson P., Freedman G., Nicolaou N., Sharma N., Li T., Topham N., Morrow M. Postmastectomy chest wall radiation to a temporary tissue expander or permanent breast implant—is there a difference in complication rates? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74 (1). P. 81–85. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.06.1940.
11. Bauman L., Barth R.J., Rosenkranz K.M. Breast conservation in women with multifocal-multicentric breast cancer: is it feasible? // *Ann. Surg. Oncol.* 2010. Suppl. 3. P. 325–329. doi: 10.1245/s10434-010-1247-1.
12. Ceilley E., Jagsi R., Goldberg S., Grignon L., Kachnic L., Powell S., Taghian A. Radiotherapy for invasive breast cancer in North America and Europe: results of a survey // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61. (2). P. 365–367.
13. Childs S.K., Chen Y.H., Duggan M.M., Golshan M., Pochebit S., Wong J.S., Bellon J.R. Surgical margins and the risk of local-regional recurrence after mastectomy without radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 84 (5). P. 1133–1138. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.048.
14. Clarke M., Collins R., Darby S., Davies C., Elphinstone P., Evans E., Godwin J., Gray R., Hicks C., James S., MacKinnon E., McGale P., McHugh T., Peto R., Taylor C., Wang Y. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials // *Lancet.* 2005. Vol. 366 (9503). P. 2087–2106.

15. Dragun A.E., Huang B., Gupta S., Crew J.B., Tucker T.C. One Decade Later: Trends and Disparities in the Application of Post-Mastectomy Radiotherapy Since the Release of the American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (5). e. 591–596. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.02.002.
16. Duraker N., Demi D., Bati B., Yilmaz B.D., Bati Y., Çaynak Z.C., Sobutay E. Survival Benefit of Post-mastectomy Radiotherapy in Breast Carcinoma Patients with T1-2 Tumor and 1–3 Axillary Lymph Node(s) Metastasis // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 42 (7). P. 601–608. doi: 10.1093/jcco/hys052.
17. Floyd S.R., Taghian A.G. Post-mastectomy radiation in large nodenegative breast tumors: does size really matter? // *Radiother Oncol.* 2009. Vol. 91 (1). P. 33–37. doi: 10.1016/j.radonc.2008.09.015.
18. Fodor J., Polgar C., Major T., Németh G. Locoregional failure 15 years after mastectomy in women with one to three positive axillary nodes with or without irradiation the significance of tumor size // *Strahlenther Onkol.* 2003. Vol. 179 (3). P. 197–202.
19. Fortin A., Dagnault A., Blondeau L., Vu T.T., Larochelle M. The impact of the number of excised axillary nodes and of the percentage of involved nodes on regional nodal failure in patients treated by breast-conserving surgery with or without regional irradiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 65 (1). P. 33–39.
20. Garg A.K., Strom E.A., McNeese M.D., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N., Kuerer H.M., Perkins G.H., Singletary S.E., Hunt K.K., Sahin A., Schechter N., Valero V., Tucker S.L., Buchholz T.A. T3 disease at presentation or pathologic involvement of four or more lymph nodes predict for locoregional recurrence in stage II breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy without radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004. 59 (1). P. 138–145.
21. Goldhirsch A., Ingle J.N., Gelber R.D., Coates A.S., Thürlimann B., Senn H.J. Thresholds for therapies: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 1319–1329. doi: 10.1093/annonc/mdp322.
22. Hamamoto Y., Ohsumi Sh., Aogi K., Shinohara S., Nakajima N., Kataoka M., Takashima S. Impact of aggregate of risk factors for isolated locoregional failure in breast cancer patients treated with mastectomy without radiotherapy // *Breast Cancer.* 2013. Vol. 20 (3). P. 247–253. doi: 10.1007/s12282-012-0335-4.
23. Hastings J., Iganaj S., Huang C., Huang R., Slezak J. Risk Factors for Locoregional Recurrence After Mastectomy in Stage T1N0 Breast Cancer // *Am. J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 37 (5). P. 486–491. doi: 10.1097/COC.0b013e31827e54c2.
24. Jagsi R., Raad R.A., Goldberg S., Sullivan T., Michaelson J., Powell S.N., Taghian A.G. Locoregional recurrence rates and prognostic factors for failure in node-negative patients treated with mastectomy: implications for postmastectomy radiation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 62 (4). P. 1035–1039.
25. Kubicky C., Mongoue-Tchokote S. Prognostic Significance of the Number of Positive Lymph Nodes in Women With T1-2N1 Breast Cancer Treated With Mastectomy: Should Patients With 1, 2, and 3 Positive Lymph Nodes Be Grouped Together? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2013. Vol. 85 (5). P. 1200–1205. doi: 10.1016/j.ijrobp.2012.11.005.
26. Kunkler I.H., Canney P., van Tienhoven G., Russell N.S. Elucidating the role of chest wall irradiation in 'intermediate-risk' breast cancer: The MRC/EORTC SUPREMO trial // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 2008. Vol. 20 (1). P. 31–34.
27. Kyndi M., Srensen F.B., Knudsen H., Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J. Estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: The Danish Breast Cancer Cooperative Group // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (9). P. 1419–1426. doi: 10.1200/JCO.2007.14.5565.
28. Lee J.C., Truong P.T., Kader H.A., Speers C.H., Olivetto I.A. Postmastectomy radiotherapy reduces locoregional recurrence in elderly women with high-risk breast cancer // *Clin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (8). P. 623–629.
29. Livi L., Meattini I., Di Cataldo V., Cardillo Cde L., Scotti V., Sanchez L., Nori J., Agresti B., Iermano C., Pasquetti E.M., Bianchi S., Cataliotti L., Biti G. Postmastectomy radiotherapy in breast cancer adjuvant treatment // *Minerva Chir.* 2010. Vol. 65 (5). P. 527–536.
30. Martinez-Ramos D., Escrig J., Torrella A., Hoashi J.S., Alcalde M., Salvador J.L. Risk of recurrence of non-metastatic breast cancer in women under 40 years: a population registry cancer study in a European country // *Breast J.* 2012. Vol. 18 (2). P. 118–123. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01208.x.
31. Matsunuma R., Oguchi M., Fujikane T., Matsuura M., Sakai T., Kimura K., Morizono H., Iijima K., Izumori A., Miyagi Y., Nishimura S., Makita M., Gomi N., Horii R., Akiyama F., Iwase T. Influence of lymphatic invasion on locoregional recurrence following mastectomy: indication for postmastectomy radiotherapy for breast cancer patients with one to three positive nodes // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (3). P. 845–852. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.08.029.
32. Miles R.C., Gullerud R.E., Lohse C.M., Jakob J.W., Degnim A.C., Boughey J.C. Local recurrence after breast-conserving surgery: multivariable analysis of risk factors and the impact of young age // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (4). P. 1153–1159. doi: 10.1245/s10434-011-2084-6.
33. Moo T.A., McMillan R., Lee M., Stempel M., Patil S., Ho A., El-Tamer M. Selection Criteria for Postmastectomy Radiotherapy in T1–T2 Tumors with 1 to 3 Positive Lymph Nodes // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20 (10). P. 3169–3174. doi: 10.1245/s10434-013-3117-0.
34. Munshi A., Prabhu A., Kunkler I. Post mastectomy radiotherapy in one to three lymph node positive breast cancer // *Acta Oncol.* 2012. Vol. 51 (4). P. 547–550. doi: 10.3109/0284186X.2011.633929.
35. Nagao T., Kinoshita T., Tamura N., Hojo T., Morota M., Kagami Y. Locoregional recurrence risk factors in breast cancer patients with positive axillary lymph nodes and the impact of postmastectomy radiotherapy // *Int. J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 18 (1). P. 54–61. doi: 10.1007/s10147-011-0343-y.
36. Nixon A., Neuberg D., Hayes D., Gelman R., Connolly J.L., Schnitt S., Abner A., Recht A., Vicini F., Harris J.R. Relationship of patients age to pathologic features of the tumor and prognosis for patients with stage I or II breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1994. Vol. 12. P. 888–894.
37. Overgaard M., Nielsen H.M., Overgaard J. Is the benefit of post-mastectomy irradiation limited to patients with four or more positive nodes, as recommended in international consensus reports? A subgroup analysis of the DBCG 82 b&c randomized trials // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 82 (3). P. 247–253.
38. Panoff J.E., Hurley J., Takita C., Reis I.M., Zhao W., Sujoy V., Gomez C.R., Jorda M., Koniaris L., Wright J.L. Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation // *Breast Cancer Res. Treat.* 2011. Vol. 128 (3). P. 899–906. doi: 10.1007/s10549-011-1495-1.
39. Patani N., Carpenter R. Oncological and aesthetic considerations of conservational surgery for multifocal/multicentric breast cancer // *Breast J.* 2010. Vol. 16 (3). P. 222–232. doi: 10.1111/j.1524-4741.2010.00917.x.
40. Paul S., Srivastava K., Chaudhuri T., Rathor S. Post-mastectomy radiotherapy for one to three axillary node positive early breast cancer: To radiate or not to radiate? // *Clin. Cancer Investig J.* 2013. Vol. 2. P. 14–19.
41. Poortmans P. Evidence based radiation oncology: Breast cancer // *Radiother. Oncol.* 2007. Vol. 84 (1). P. 84–101.
42. Raghav K.P., Hernandez-Aya L.F., Lei X., Chavez-Macgregor M., Meric-Bernstam F., Buchholz T.A., Sahin A., Do K.A., Hortobagyi G.N., Gonzalez-Angulo A.M. Impact of Low Estrogen/Progesterone Receptor Expression on Survival Outcomes in Breast Cancers Previously Classified as Triple Negative Breast Cancers // *Cancer.* 2012. Vol. 118 (6). P. 1498–1506. doi: 10.1002/cncr.26431.
43. Recht A., Edge S., Solin L., Robinson D.S., Estabrook A., Fine R.E., Fleming G.F., Formenti S., Hudis C., Kirshner J.J., Krause D.A., Kuske R.R., Langer A.S., Sledge G.W. Jr., Whelan T.J., Pfister D.G. Postmastectomy radiotherapy guidelines of the American Society of Clinical Oncology // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19 (5). P. 1539–1569.
44. Schiffman S.C., McMasters K.M., Scoggins C.R., Martin R.C., Chagpar A.B. Lymph node ratio: a proposed refinement of current axillary staging in breast cancer patients // *J. Am. Coll. Surg.* 2011. Vol. 213 (1). P. 45–52. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.04.024.

45. Sheikh F., Rebecca A., Pockaj B., Wasif N., McCullough A.E., Casey W., Kreymerman P., Gray R.J. Inadequate Margins of Excision When Undergoing Mastectomy for Breast Cancer: Which Patients are at Risk? // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (4). P. 952–956. doi: 10.1245/s10434-010-1406-4.
46. Sobin L.H., Greene F.L. Multifocal/multicentric breast carcinoma // *Cancer.* 2004. Vol. 100 (11). P. 2488–2489.
47. Stranzl H., Ofner P., Peintinger F. Postoperative irradiation in breast cancer patients with one to three positive axillary lymph nodes. Is there an impact of axillary extranodal tumor extension on locoregional and distant control? // *Strahlenther. Onkol.* 2006. Vol. 182. P. 583–588.
48. Taylor M.E., Haffty B.G., Rabinovitch R., Arthur D.W., Halberg F.E., Strom E.A., White J.R., Cobleigh M.A., Edge S.B. ACR appropriateness criteria on postmastectomy radiotherapy expert panel on radiation oncology-breast // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 73 (4). P. 997–1002. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.10.080.
49. Trovo M., Durofil E., Polesel J., Roncadin M., Perin T., Mileto M., Piccoli E., Quitadamo D., Massarut S., Carbone A., Trovo M.G. Locoregional Failure in Early-Stage Breast Cancer Patients Treated With Radical Mastectomy and Adjuvant Systemic Therapy: Which Patients Benefit From Postmastectomy Irradiation? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (2). P. 153–157. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.12.050.
50. Truong P.T., Olivotto I.A., Kader H.A., Panades M., Speers C.H., Berthelet E. Selecting breast cancer patients with T1–T2 tumors and one to three positive axillary nodes at high postmastectomy locoregional recurrence risk for adjuvant radiotherapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 61 (5). P. 1337–1347.
51. Truong P.T., Woodward W.A., Thames H.D., Ragaz J., Olivotto I.A., Buchholz T.A. The ratio of positive to excised nodes identifies high-risk subsets and reduces inter-institutional differences in locoregional recurrence risk estimates in breast cancer patients with 1–3 positive nodes: an analysis of prospective data from British Columbia and the M. D. Anderson Cancer Center // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007. Vol. 68 (1). P. 59–65.
52. Ustaalioglu B.O., Bilici A., Kefeli U., Şeker M., Oncel M., Gezen C., Gumus M., Demirelli F. The importance of multifocal/multicentric tumor on the disease-free survival of breast cancer patients: single center experience // *Am. J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 35 (6). P. 580–586. doi: 10.1097/COC.0b013e31822d9cd6.
53. Wallgren A., Bonetti M., Gelber R., Goldhirsch A., Castiglione-Gertsch M., Holmberg S.B., Lindtner J., Thürlimann B., Fey M., Werner I.D., Forbes J.F., Price K., Coates A.S., Collins J. Risk factors for locoregional recurrence among breast cancer patients: results from International Breast Cancer Study Group Trials I through VII // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (7). P. 1205–1213.
54. Yang P.S., Chen C.M., Liu M.C., Jian J.M., Horng C.F., Liu M.J., Yu B.L., Lee M.Y., Chi C.W. Radiotherapy can decrease locoregional recurrence and increase survival in mastectomy patients with T1 to T2 breast cancer and one to three positive nodes with negative estrogen receptor and positive lymphovascular invasion status // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010. Vol. 77 (2). P. 516–522. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.05.016.

# ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ РЕЧЕВЫХ НАРУШЕНИЙ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ПРИОБРЕТЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

И.С. Коржов

*ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет  
им. А.И. Евдокимова»*

*127473, г. Москва, ул. Десятская, 20, стр. 1, e-mail: dr.korzhov@gmail.com*

В обзоре кратко описываются механизмы речеобразования, причины и характер нарушения речи у пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти, а также обосновывается применение диагностических звуков, специфичных при приобретенных дефектах верхней челюсти в целях контроля качества восстановленной речи. Тембр, акустические характеристики гласных, а также экспертная оценка объективных параметров речи не могут выступать в качестве основополагающих данных о качестве восстановленной речи. Напротив, критериями формальной оценки качества речи являются изменения частотного диапазона характерных звуков, возникновение или выпадение определенных формант, изменение времени общего звучания звуков и фонем. Подобные изменения легко фиксируются такими инструментальными средствами, как спектральный анализ и анализ амплитудограммы. Для объективности исследования необходимо использовать двухбуквенные звуки, состоящие из гласного и согласного. Это позволяет изучать диагностические звуки в контексте, однако эффекты коартикуляции и просодии сводятся к минимуму. Использование формальных признаков характерных звуков позволяет минимизировать субъективную оценку качества речи.

**Ключевые слова:** приобретенный дефект верхней челюсти, акустика речи, критерии качества речи, квантовая теория, тембр.

## DIAGNOSTIC FEATURES OF SPEECH DISORDERS IN CANCER PATIENTS WITH ACQUIRED MAXILLARY DEFECTS

I.S. Korzhov

*A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University  
20, Delegatskaya Str., Building 1, Moscow-127473, Russia,  
e-mail: dr.korzhov@gmail.com*

The review describes the mechanisms of speech production, the causes and characteristics associated with impaired speech in patients with acquired maxillary defects. The use of diagnostic sounds specific for patients with acquired maxillary defects is justified in order to control the quality of the reconstructed speech. Timbre, acoustic characteristics of vowels, as well as expert evaluation of objective parameters of speech can not serve as the basic factors of the quality of the reconstructed speech. In contrast, the criteria for formal evaluation of speech quality are the changes in the frequency range of sounds, occurrence or loss of certain formants and the change in time of the overall tone sounds and phonemes. Подобные изменения легко фиксируются такими инструментальными средствами, как спектральный анализ и анализ амплитудограммы. For objective research it is necessary to use two letter sounds composed of vowels and consonants, allowing diagnostic sounds in the context to be studied, however, the effects of coarticulation and prosody are minimized. The use of formal features of specific sounds allows the subjective assessment of speech quality to be minimized.

**Key words:** acquired maxillary defect, speech acoustics, speech quality criteria, quantum theory, timbre.

Значение речи невозможно переоценить. Наличие голосового аппарата и умение им пользоваться позволяют нам быть полноценными участниками общения с другими людьми. Каждый, наряду с семантическими особенностями речи, является носителем уникального по своим характеристикам голоса. Отсутствие возможности общаться приводит к серьезным психологическим трудностям, поэтому люди, лишившиеся полноценного общения, попадают в сложное положение [17–19,

27]. В настоящее время основными причинами, приводящими к потере способности говорить, являются хирургические вмешательства по поводу онкологических заболеваний, травмы или врожденные дефекты челюстно-лицевой области. Современная медицина находится на таком уровне, когда вынужденное хирургическое вмешательство позволяет сохранить способность говорить. При этом если в области разборчивости речи специалисты достигли определенных успехов, то на пути

возвращения человеку речи, близкой по вокальным характеристикам исходной, дооперационной, стоит преодолеть немало сложностей. Для изучения акустической составляющей речи необходимы объективные данные, которые можно зафиксировать инструментально и проанализировать. Наиболее информативным для экспертного определения данной составляющей является тембр голоса. Существует множество определений тембра, из которых выделить всеобъемлющее объяснение, лишенное субъективных характеристик, – сложная задача [1]. Одно из наиболее часто встречающихся определений тембра приведено в ANSI 1960 [21]. Тембр – атрибут слухового восприятия, который позволяет слушателю судить, что два звука, имеющие одинаковую высоту и громкость, различаются друг от друга. Ввиду неоднородности и многогранности этого параметра [24], зависимости его от восприятия слушателя нецелесообразно использовать его в качестве инструментального критерия оценки степени восстановления речи.

Звук голоса содержит формантные частоты основного тона и дополнительные частоты шумовой компоненты. Дополнительные формантные частоты (тембральную окраску) голос приобретает в результате взаимодействия с резонансными полостями лицевого и мозгового отделов черепа. Шумовые компоненты голоса формируются при обтекании воздухом пассивных и активных органов речеобразования. Дефекты артикуляционного аппарата обедняют и изменяют частотный диапазон голоса, поэтому при повреждении придаточных пазух носа изменения голоса наиболее заметны. В настоящий момент изучение нарушений речевой функции у онкологических больных с приобретенными дефектами верхней челюсти особенно актуально, так как, по данным литературы, отмечается увеличение количества пациентов с указанной локализацией [3, 5, 11, 16]. Все эти пациенты нуждаются в комплексной реабилитации [12].

Все больше внимания уделяется проблеме восстановления речи пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти [9]. Причем если раньше этот критерий имел значение только при лечении дикторов, актеров, учителей, то на сегодняшний день считать реабилитацию полноценной без учета восстановления функции речи нельзя. Последнее компенсируется изготовлением адекватного протеза на ортопедическом этапе. Влияние протеза на качество речи исследуется на

современном техническом уровне, что позволяет фиксировать незначительные изменения в акустических характеристиках звуков. Это обеспечивает возможность разработки методики протезирования, позволяющей пациентам после прохождения реабилитационного периода не только возвращать голос, но и сохранять его акустическую уникальность. Однако в литературе встречаются единичные работы, где одно из центральных мест занимает проблема восстановления речи пациентов после протезирования [2, 14, 22].

Образование речи базируется на трех основных процессах: инициации, фонации и артикуляции [4, 6]. За каждый из перечисленных процессов отвечают определенные анатомические структуры. Так, иницирует воздушную струю легочный аппарат, который выполняет роль своеобразных мехов с нагнетательной функцией. Далее воздух проходит через гортань, где располагаются голосовые складки, приобретая основную частоту, которая задается колебаниями этих анатомических структур. Следует отметить, что изменения звука в гортани происходят не только в зависимости от размера, формы просвета гортани, степени напряженности голосовых складок, но и от скорости прохождения через них воздушной струи и её давления на складки. Голос есть последовательная совокупность импульсов воздушного давления, которая возникает в результате периодического смыкания голосовых складок [25]. Этот процесс называется фонацией. В это время голос приобретает свою основную частоту, свой основной тон. Далее поток воздуха из голосового тракта попадает в ротовую полость, где за счет активных органов речеобразования происходит его модуляция. Речь – это поток воздуха, несущий звуковые колебания. Акустические волны, слышимые в виде звуков, образованы колебанием давления в полости рта. Некоторые звуки сопряжены с повышением давления во рту. При сохранении целостности анатомических структур данное явление остается незаметным для человека, и речеобразование происходит само собой без контроля органов со стороны сознания. Такова упрощенная схема механизма звукообразования. Однако наряду с физическими процессами идут нейрофизиологические этапы появления речи. Согласно теории П.К. Анохина [13, 20], после формирования программы действия в ЦНС происходит её реализация органами активного и пассивного речеобразования. Именно акустический сигнал несет смысловую

нагрузку для окружающих и для самого говорящего, и он является одним из критериев контроля качества речи. Так, слухоречевой контроль определяет соответствие речевого сигнала акустическому эталону, сформированному в процессе обучения, а проприоцептивный – обеспечивает сравнение двигательного эталона, хранящегося в памяти, с реальным исполнением [10]. Данное явление можно наблюдать на примере выраженной диастемы. Люди с таким дефектом имеют отчетливую дикцию. В то же время приобретенная диастема проявляется в нарушении звукопроизнесения, которая постепенно компенсируется. Несмотря на способность скорректировать стереотипные движения активных органов речеобразования, сложившиеся на протяжении всей жизни пациента, подстраиваясь под новые условия, полноценно восстановить речь в соответствии с акустическим эталоном не всегда возможно, хотя окружающие (слушатели) порой и не замечают отличий. Согласно квантовой теории К. Стивенса [26], незначительные изменения в акустической составляющей речи не замечаются слушателями, но отчетливо чувствуются говорящим. Это означает, что исследования качества восстановленной речи, проводимые с помощью экспертной оценки на слух, являются низкоквалифицированными и не могут дать оценку произошедшим речевым изменениям [23]. Экспертный метод при соблюдении определенных условий допустим только для оценки разборчивости речи, но никак не для анализа ее акустических характеристик.

Для понимания вопросов восстановления речи необходимо проанализировать механизмы речеобразования и произнесения отдельных звуков, а также работу органов, принимающих участие в произнесении звуков и формант. Классификация звуков русского языка основана на фонетических правилах анализа речи [15]. Систематика содержит гласные, согласные звуки. Согласные звуки разделяются по способу артикуляции или по соотношению шума и голоса. Кроме того, согласные могут быть твердыми и мягкими. При инструментальном исследовании качества речи необходимо учитывать влияние протезирования на артикуляционный механизм. Таким образом, можно выделить группы звуков, которые позволяют идентифицировать качество восстановления речи у различных категорий пациентов.

При произнесении гласных ([а]; [о]; [и]; [э]; [у]; [ы]) выдыхаемый воздух устремляется в полость

рта. Колебания струи воздуха обусловлены колебаниями голосовых складок. При инструментальном исследовании акустики речи неизменность звучания гласных указывает на сохранность органов речи (легкие, гортань, мягкое небо). Акустические характеристики гласных формируют базисные позиции для анализа длительности, громкости, тональности речи. При прохождении через полость рта воздушная струя взаимодействует с активными и пассивными органами речеобразования. Звук приобретает шумовую компоненту, характерную для согласных звуков. Различают активные (гортань, глотка, мягкое небо, язык и губы) и пассивные (альвеолярные отростки челюстей, зубы, твердое небо, полость носа и придаточные пазухи) органы речеобразования.

В результате приобретенного дефекта челюстно-лицевой области нарушается функционирование артикуляторов. Локализация дефекта обуславливает те или иные речевые отклонения:

- передний отдел верхней челюсти (зубы, альвеолярный отросток) участвует в формировании звуков [в]; [з]; [ж]; [ф]; [с]; [ш]; [щ]; [м]; [б]; [п]; [д]; [т]; [ц];

- нарушение иннервации или наличие дефекта кончика языка проявляется в дефекте произношения вибранта [р];

- нарушение функционирования мягкого неба привносит в акустику речи назальные частоты (назализация);

- дефект твердого неба, открывающий доступ воздуха из полости рта в полость носа, проявляется при произнесении смычных звуков ([б]; [п]);

- произнесение латеральных согласных ([л]) нарушается при патологии боковых отделов языка.

Для идентификации зоны поражения при помощи звуков речи, специфичных для конкретной группы пациентов, целесообразно использовать классификацию В.Ю. Курляндского [7], так как дефекты верхней челюсти распределяются в зависимости от наличия зубов на здоровой стороне, локализации дефекта, а также от вовлеченности в процесс активных артикуляторов полости рта (мягкого неба). Восстановление утраченных структур при помощи протеза-обтуратора без дополнительных элементов ретенции у пациентов 3–4-й групп сопряжено с рядом трудностей, а у пациентов первой группы благодаря наличию благоприятных клинических условий для про-

тезирования происходит практически полное восстановление утраченных структур и функций при помощи протеза-обтуратора. Для оценки влияния приобретенного дефекта на качество речи необходимо проводить обследование пациентов, относящихся ко второй группе классификации В.Ю. Курляндского, так как именно эта группа имеет дефект пассивных органов речеобразования при сохраненных активных органах [8].

Перечисленные речевые нарушения идентифицируются инструментальными измерениями акустики речи. Предложенный список звуков позволяет выявить локализацию патологии челюстно-лицевой области инструментальными методами. Напротив, качество лечения можно контролировать восстановлением объективных параметров характерных звуков. Критериями формальной оценки качества речи являются изменения частотного диапазона характерных звуков, возникновение или пропадание определенных формант, изменение времени смычки и общего звучания звуков и фонем. Подобные изменения легко фиксируются такими инструментальными средствами, как спектральный анализ и анализ амплитудограммы. Вместе с тем измерение длительности звучания звуков и их амплитуды проводится в абсолютных и относительных величинах. При определении пригодности аудиозаписей для сравнения необходимо использовать объективные параметры гласных. Именно гласные в двухбуквенных звуках являются контрольным элементом, позволяющим судить о воспроизводимости результатов исследования.

### Обсуждение

На акустическую характеристику гласных влияют голосовые связки. Напротив, все согласные имеют несколько звуковых источников, поэтому нарушение целостности лицевого отдела черепа оказывает значительное влияние на их акустическую картину. Следовательно, основным объектом изучения должны быть согласные звуки, необходимо анализировать их артикуляционные и акустические характеристики в условиях приобретенных дефектов верхней челюсти с нарушением целостности придаточных пазух.

Все чаще при исследовании качества речи анализируют акустическую составляющую, однако делают это поверхностно и учитывают лишь формантный рисунок голоса, что оценивает харак-

теристики голоса односторонне. По этой причине авторы не получают статистически достоверных результатов своих исследований. Важно проводить анализ качества речи по характерным звукам с учетом артикуляционной схемы каждого звука в отдельности и в слитной речи.

### Заключение

Использование формальных признаков характерных звуков позволяет минимизировать субъективную оценку качества речи. Дальнейшая разработка механизмов инструментальной диагностики речевых нарушений, позволяющих автоматизированно выдавать заключение о качестве восстановленной речи и рекомендации по ее улучшению, существенно повысит уровень реабилитации пациентов и качество их жизни.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Алдошина И.А. Основы психоакустики, часть 14. Тембр, часть 1 // Звукорежиссер. 2001. № 2.
2. Бизяев А.А., Коннов В.В., Лепилин А.В., Масленников Д.Н., Бизяева Н.Д. Современные методы контроля фонетической адаптации пациентов к ортопедическим конструкциям зубных протезов // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 2. С. 474–477.
3. Галонский В.Г., Радкевич А.А., Казанцева Т.В. Непосредственные ортопедические мероприятия после верхнечелюстной резекции // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. № 4. С. 59–62.
4. Горячева Ю.В., Князев С.В., Пожарицкая С.К. Соотношение инициации, фонации и артикуляции как элемент речевой базы диалекта (на материале говора д. Деулино) / Фонетика и нефонетика. К 70-летию Сандро В. Кодзасова / Под ред. А.В. Архипова, О.В. Федоровой. М.: Языки славянских культур, 2008. С. 352–368.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 289 с.
6. Кодзасов С.В., Кривнова О.Ф. Общая фонетика. М., 2001. 592 с.
7. Курляндский В.Ю. Ортопедическая стоматология // Ортодонтия, травматология, челюстное и лицевое протезирование. Атлас. М., 1970. Т. 2. 403 с.
8. Мальгинов Н.Н., Решетов И.В., Зубков А.Ф., Коржов И.С. Диагностика речевых нарушений и пути их устранения у пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти // Российский стоматологический журнал. 2014. Т. 18, № 6. С. 45–50.
9. Матякин Е.Г., Чучков В.М., Ахундов А.А., Азизян Р.И., Романов И.С. Восстановление функции речи у онкологических больных с дефектами верхней челюсти // Вестник оториноларингологии. 2009. № 5. С. 43–46.
10. Нормальная физиология: Учебные модули для самостоятельной работы студентов / Под ред. В.Н. Яковлева. Воронеж, 2005. 528 с.
11. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одицова И.Н., Перинов Д.А., Хряпченков А.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока (1998–2012 гг.) // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 4. С. 5–10.
12. Решетов И.В., Мальгинов Н.Н., Старинский В.В., Коржов И.С., Поляков А.П., Севрюков Ф.Е. Проблемы диагностики опухолей полости рта и междисциплинарной маршрутизации пациентов // Голова и шея. 2014. № 4. С. 13–16.
13. Судаков К.В. Системные механизмы психической деятельности // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. № 2. С. 4–14.

14. Фирсова И.В., Михальченко Д.В., Михальченко А.В., Порошин А.В. Методика оптимизации фонетической адаптации у пациентов после стоматологического лечения как способ повышения качества медицинской помощи // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012 Т. 8, № 1. С. 114–116.
15. Фомичева М.Ф., Волосовец Т.В., Кутепова Е.Н. Основы логопедии с практикумом по звукопроизношению / Под ред. Т.В. Волосовец. М., 2002. 200 с.
16. Юсунова З.Х. Комплексная реабилитация больных с послеоперационными дефектами верхней челюсти опухолевого и другого происхождения: Дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2005. 147 с.
17. Baylor C., Burns M., Eadie T., Britton D., Yorkston K. A qualitative study of interference with communicative participation across communication disorders in adults // *Am. J. Speech. Lang. Pathol.* 2011. Vol. 20 (4). P. 269–287. doi: 10.1044/1058-0360(2011/10-0084).
18. Cnossen I.C., de Bree R., Rinkel R.N., Eerenstein S.E., Rietveld D.H., Doornaert P., Buter J., Langendijk J.A., Leemans C.R., Verdonck-de Leeuw I.M. Computerized monitoring of patient-reported speech and swallowing problems in head and neck cancer patients in clinical practice // *Support Care Cancer.* 2012. Vol. 20 (11). P. 2925–2931. doi: 10.1007/s00520-012-1422-y.
19. Dwivedi R.C., Kazi R.A., Agrawal N., Nutting C.M., Clarke P.M., Kerawala C.J., Rhys-Evans P.H., Harrington K.J. Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers // *Cancer Treat. Rev.* 2009. Vol. 35 (5). P. 417–424. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.04.013.
20. Egiazaryan G.G., Sudakov K.V. Theory of functional systems in the scientific school of P.K. Anokhin // *J. Hist. Neurosci.* 2007. Vol. 16 (1–2). P. 194–205.
21. Frank T. ANSI update: maximum permissible ambient noise levels for audiometric test rooms // *Am. J. Audiol.* 2000. Vol. 9 (1). P. 3–8.
22. Kokubyo Gakkai Zasshi. Speech Outcomes in Patients Rehabilitated with Maxillary Obturator Prostheses After Maxillectomy: A Prospective Study // Measurement of Voice Onset Time in Maxillectomy Patients. 2013. Vol. 80 (2). P. 49–53.
23. Kumar P., Jain V., Thakar A. Speech Rehabilitation of Maxillectomy Patients with Hollow Bulb Obturator // *Indian J. Palliat. Care* 2012. Vol. 18 (3). P. 207–212. doi: 10.4103/0973-1075.105692.
24. Loureiro A.M., Hugo B. de Paula, Yehia H.C. Timbre classification of a single musical instrument. CEFALA: Brazil, 2004. 4 p.
25. Riede T., Zuberbühler K. Pulse register phonation in Diana monkey alarm calls // *J. Acoust. Soc. Am.* 2003. Vol. 113 (5). P. 2919–2926.
26. Williams C.E., Stevens K.N. Emotions and speech: some acoustical correlates // *J. Acoust. Soc. Am.* 1972. Vol. 52 (4). P. 1238–1250.
27. Zerbeto A.B., Chun R.Y. Quality of life of caregivers of children and adolescents with speech and language disorders // *Codas.* 2013. Vol. 25 (2). P. 128–134.
- prosthetics. Atlas.M., 1970. Vol. 2. 403 p.
8. Malginov N.N., Reshetov I.V., Zubkov A.F., Korzhov I.S. Diagnosis of speech disorders and ways of their elimination in patients with acquired defects of the upper jaw // *Rossiiskij stomatologicheskij zhurnal.* 2014. Vol. 18 (6). P. 45–50.
9. Matiakin E.G., Chuchkov V.M., Akhundov A.A., Azizian R.I., Romanov I.S., Chuchkov M.V., Agapov V.V. Restoration of speech function in oncological patients with maxillary defects // *Vestnik otorinolaringologii.* 2009. № 5. P. 43–46.
10. *Normal physiology: Training modules for students' independent work* / Ed. by V.N. Jakovlev. Voronezh, 2005. 528 p.
11. Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Perinov D.A., Khryapenkov A.V. Cancer incidence in administrative centers of Siberia and the Russian Far East (1998–2012) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2014. № 4. P. 5–10.
12. Reshetov I.V., Malginov N.N., Starinskii V.V., Korzhov I.S., Polyakov A.P., Sevryukov F.E. Problems of oral cavity tumors diagnostics and interdisciplinary patients routing // *Golova i sheja.* 2014. № 4. P. 13–16.
13. Sudakov K.V. Systemic mechanisms of mental activity // *Zhurnal neurologii i psikiatrii.* 2010. № 2. P. 4–14.
14. Firsova I.V., Mihal'chenko D.V., Mihal'chenko A.V., Poroshin A.V. The technique of phonetic adaptation optimization in patients after dental treatment as a way of improving quality of medical care // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2012 Vol. 8 (1). P. 114–116.
15. Fomicheva M.F., Volosovec T.V., Kutepova E.N. Fundamentals of speech therapy with practicum on sound pronunciation / Ed. by T.V. Volosovec. M., 2002. 200 p.
16. Jusupova Z.H. Integrated rehabilitation for patients with postoperative maxillary defects: MD, PhD thesis. Dushanbe, 2005. 147 p. 147 p.
17. Baylor C., Burns M., Eadie T., Britton D., Yorkston K. A qualitative study of interference with communicative participation across communication disorders in adults // *Am. J. Speech. Lang. Pathol.* 2011. Vol. 20 (4). P. 269–287. doi: 10.1044/1058-0360(2011/10-0084).
18. Cnossen I.C., de Bree R., Rinkel R.N., Eerenstein S.E., Rietveld D.H., Doornaert P., Buter J., Langendijk J.A., Leemans C.R., Verdonck-de Leeuw I.M. Computerized monitoring of patient-reported speech and swallowing problems in head and neck cancer patients in clinical practice // *Support Care Cancer.* 2012. Vol. 20 (11). P. 2925–2931. doi: 10.1007/s00520-012-1422-y.
19. Dwivedi R.C., Kazi R.A., Agrawal N., Nutting C.M., Clarke P.M., Kerawala C.J., Rhys-Evans P.H., Harrington K.J. Evaluation of speech outcomes following treatment of oral and oropharyngeal cancers // *Cancer Treat. Rev.* 2009. Vol. 35 (5). P. 417–424. doi: 10.1016/j.ctrv.2009.04.013.
20. Egiazaryan G.G., Sudakov K.V. Theory of functional systems in the scientific school of P.K. Anokhin // *J. Hist. Neurosci.* 2007. Vol. 16 (1–2). P. 194–205.
21. Frank T. ANSI update: maximum permissible ambient noise levels for audiometric test rooms // *Am. J. Audiol.* 2000. Vol. 9 (1). P. 3–8.
22. Kokubyo Gakkai Zasshi. Speech Outcomes in Patients Rehabilitated with Maxillary Obturator Prostheses After Maxillectomy: A Prospective Study // Measurement of Voice Onset Time in Maxillectomy Patients. 2013. Vol. 80 (2). P. 49–53.
23. Kumar P., Jain V., Thakar A. Speech Rehabilitation of Maxillectomy Patients with Hollow Bulb Obturator // *Indian J. Palliat. Care* 2012. Vol. 18 (3). P. 207–212. doi: 10.4103/0973-1075.105692.
24. Loureiro A.M., Hugo B. de Paula, Yehia H.C. Timbre classification of a single musical instrument. CEFALA: Brazil, 2004. 4 p.
25. Riede T., Zuberbühler K. Pulse register phonation in Diana monkey alarm calls // *J. Acoust. Soc. Am.* 2003. Vol. 113 (5). P. 2919–2926.
26. Williams C.E., Stevens K.N. Emotions and speech: some acoustical correlates // *J. Acoust. Soc. Am.* 1972. Vol. 52 (4). P. 1238–1250.
27. Zerbeto A.B., Chun R.Y. Quality of life of caregivers of children and adolescents with speech and language disorders // *Codas.* 2013. Vol. 25 (2). P. 128–134.

Поступила 16.01.15

#### REFERENCES

- Aldoshina I.A. Basics of psychoacoustics, part 14. Timbre, part 1 // *Zvukorezhisser.* 2001. № 2.
- Bizjaev A.A., Konnov V.V., Lepilin A.V., Maslennikov D.N., Bizjaeva N.D. Modern methods of monitoring of phonetic adaptation of patients to orthopedic constructions of dentures // *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2011. Vol. 7 (2). P. 474–477.
- Galonsky V.G., Radkevich A.A., Kazantseva T.V. Immediate orthopedic actions after maxillary resection // *Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk).* 2009. № 4. P. 59–62.
- Gorjacheva Ju.V., Knjazev S.V., Pozharickaja S.K. The ratio of initiation, phonation and articulation as an element of dialect speech database (based on the dialect of Deulino village) // *Fonetika i nefonetika.* K 70-letiju Sandro V. Kodzasova / Eds. A.V. Arhipov, O.V. Fedorova. Jazyki slavjanskij kul'tur. M., 2008. P. 352–368.
- Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2011 / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. 289 p. [in Russian]
- Kodzasov S.V., Krivnova O.F. General Phonetics. M., 2001. 592 p.
- Kurljandskij V.Ju. Prosthodontics, traumatology, maxillofacial

---

---

# ЮБИЛЕИ

---

---

## **ПРОФЕССОР ЛЮДМИЛА ИВАНОВНА МУСАБАЕВА (к 75-летию со дня рождения)**



15 февраля 2015 г. свой юбилей отметила видный ученый, один из ведущих радиологов нашей страны, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения радиологии Томского НИИ онкологии РАМН Людмила Ивановна Мусабаева.

Л.И. Мусабаева в 1963 г. окончила Алма-Атинский медицинский институт. После окончания вуза Людмила Ивановна была принята на должность стажера-исследователя в Казахский НИИ онкологии и радиологии. Через два года она поступила в аспирантуру по клинической радиологии, в 1970 г. защитила кандидатскую диссертацию на тему «Дистанционная гамма-терапия нижней трети пищевода». После защиты диссертации работала вначале младшим научным сотрудником в отделе ускорителей, затем старшим научным сотрудником Казахского НИИ онкологии и радиологии.

С марта 1980 г. свой трудовой путь Людмила Ивановна Мусабаева продолжила в стенах НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск), где возглавила отделение радиологии. Начиная с 80-х гг. Л.И. Мусабаева принимала самое активное участие в организации первого в регионе Сибири и Дальнего Востока медико-биологического комплекса на базе циклотронной лаборатории НИИ ядерной фи-

зики при Томском политехническом университете и разработке нового для России метода лечения онкологических больных – нейтронной и нейтронно-фотонной терапии. В 1991 г. защитила докторскую диссертацию на тему «Лучевая терапия быстрыми нейтронами средней энергией 6,3 МэВ радиорезистентных злокачественных новообразований». В 1999 г. Л.И. Мусабаевой присвоено ученое звание профессора по специальности 14.00.19 – лучевая диагностика и лучевая терапия.

Под руководством профессора Л.И. Мусабаевой сформировано приоритетное научное направление – «Применение нейтронного и смешанного нейтронно-фотонного излучения для преодоления радиорезистентности злокачественных новообразований». В отделении радиологии Томского НИИ онкологии накоплен один из самых больших в мире опыт по клиническому использованию терапии быстрыми нейтронами.

Профессор Л.И. Мусабаева является автором и соавтором более 450 работ, в том числе 10 монографий, среди них первые в России монографии по указанным темам: «Дистанционная нейтронная терапия» (1991), «Интраоперационная лучевая терапия» (1999), «Быстрые нейтроны в онкологии» (2000), «Интраоперационная электронная и

дистанционная гамма-терапия злокачественных новообразований» (2006), «Нейтронная терапия злокачественных новообразований» (2008). Л.И. Мусабаевой на разработанные способы лечения получено более 40 патентов РФ и авторских свидетельств на изобретения. Ею разработаны и внедрены в клиническую практику 3 методические рекомендации, 2 пособия для врачей. В 2007 г. она была награждена медалью Американского биологического института и избрана «Женщиной года» среди профессоров научно-исследовательских институтов.

Л.И. Мусабаева принимает активное участие в работе российских и международных конференций, симпозиумов, имеющих общепризнанный авторитет в онкологии и радиологии. Высокий творческий потенциал и эрудиция в сочетании с доброжелательностью и отзывчивостью привлекают к работе с профессором Л.И. Мусабаевой многочисленных учеников. Под её руководством защищены 2 докторские диссертации и 20 кандидатских диссертаций.

Профессор Л.И. Мусабаева пользуется заслуженным авторитетом среди коллег, признанием медицинской и научной общественности, имеет

множество благодарностей и наград. За большой вклад в развитие медицинской науки и охрану здоровья населения Сибири, Дальнего Востока и Крайнего Севера Людмила Ивановна Мусабаева дважды награждена почетной грамотой Российской академии медицинских наук (2000, 2009) и почетной грамотой Администрации Томской области (2004), а также дипломами и золотой медалью «Европейское качество». Л.И. Мусабаева является лауреатом премии Томской области в сфере образования и науки (2007), награждена медалью «За достижения в науке» (2015).

Однако главной и лучшей наградой за самоотверженный труд врача и ученого являются признательность и любовь к Людмиле Ивановне излеченных больных, а также глубокое уважение и душевная теплота учеников.

*Редакция «Сибирского онкологического журнала» и коллеги от всей души поздравляют Людмилу Ивановну Мусабаеву, целеустремленного человека, заслуженного ученого, с юбилеем, желают ей крепкого здоровья, благополучия, неисчерпаемой энергии на долгие годы и дальнейших творческих успехов.*

---

---

# ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

---

---

## ИНФОРМАЦИЯ О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.032.01 ПРИ Томском НИИ онкологии в 2014 ГОДУ

Диссертационный совет Д 001.032.01 создан при Томском научно-исследовательском институте онкологии (утвержден приказом ВАК Минобрнауки России от 09.02.01 № 448-в), полномочия которого были продлены на период действия новой Номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки № 59 от 25.02.09 (приказ № 2059–2004 от 05.10.09) и приказом № 105н/к от 11.04.12. Диссертационному совету разрешено принимать к защите диссертации по специальности 14.01.12 – онкология по медицинским наукам.

В 2014 г. было проведено 24 заседания диссертационного совета, из них 9 с защитой диссертаций (1 докторская диссертация и 8 кандидатских диссертаций), в том числе из г. Томска – 8, из г. Красноярска – 1. В диссертациях были рассмотрены следующие научные направления:

- вопросы комбинированного лечения и реабилитации онкологических больных – 8,
- вопросы клиничко-морфологической характеристики первичной опухоли с оценкой их сопряженности с особенностями лимфогенного и гематогенного метастазирования при различных молекулярно-генетических типах рака молочной железы – 1.

Докторская диссертация Р.А. Зукова (ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России) посвящена совершенствованию организационных форм ранней диагностики и лечебной тактики у больных почечно-клеточным раком, а также идентификации иммунологических и молекулярных факторов прогноза исхода заболевания.

Кандидатская диссертация Г.С. Жамгаряна (Томский НИИ онкологии) посвящена разработке и изучению эффективности комбинированного лечения сарком мягких тканей с применением методики смешанной лучевой терапии – предоперационной дистанционной гамма-терапии и интраоперационной лучевой терапии с оценкой терапевтического патоморфоза опухоли.

Кандидатская диссертация К.А. Симонова (Томский НИИ онкологии) посвящена разработке оптимизированного подхода к назначению адъювантной лучевой терапии у больных раком молочной железы после выполнения радикальной мастэктомии с учетом значимых

параметров, определяющих риск развития рецидива заболевания.

Кандидатская диссертация Н.С. Телегиной (ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск) посвящена разработке индивидуализированного подхода к прогнозированию течения заболевания при различных молекулярно-генетических типах рака молочной железы.

Кандидатская диссертация М.Ю. Волкова (Томский НИИ онкологии) посвящена изучению непосредственных и отдаленных результатов лечения, оценки качества жизни на этапах динамического наблюдения у больных кардиоэзофагеальным раком в зависимости от вариантов хирургического вмешательства, а также объема перигастральной и медиастинальной лимфодиссекции.

Кандидатская диссертация Н.А. Тарабановской (Томский НИИ онкологии) посвящена изучению эффективности комплексного лечения больных операбельным раком молочной железы при применении неoadъювантной химиотерапии с включением капецитабинсодержащих режимов.

Кандидатская диссертация С.В. Паталяка (Томский НИИ онкологии) посвящена изучению эффективности комбинированного лечения с использованием адъювантной гормонотерапии тамоксифеном у больных люминальным раком молочной железы в зависимости от клиничко-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухолевого процесса.

Кандидатская диссертация О.В. Брагиной (Томский НИИ онкологии) посвящена изучению взаимосвязи клиничко-морфологических и молекулярных параметров опухоли с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных операбельным трижды негативным раком молочной железы и определению их предсказательной и прогностической значимости.

Результаты диссертационных исследований внедрены в практику Томского областного онкологического диспансера, Красноярского краевого онкологического диспансера, Томского НИИ онкологии, а также включены в учебный курс лекций и практических занятий для студентов кафедр онкологии и лучевой диагностики медицинских вузов.

*Ученый секретарь диссертационного совета,  
проф. И.Г. Фролова*



# Белые Ночи

## Петербургский онкологический форум

8–10 июня, 2015  
Санкт-Петербург,

отель «Холидей инн Московские ворота»  
(Московский проспект, 97а)



### ОРГАНИЗАТОРЫ:



- ОСОО «Ассоциация онкологов России»
- ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
- ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
- ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России
- Томский НИИ онкологии
- ФГБУ «РНИОИ» Минздрава» России
- Северо-западное отделение РАМН
- Ассоциация колопроктологов России
- Ассоциация онкологов Северо-Западного федерального округа
- Европейская школа онкологии (ESO)
- Евразийская федерация онкологии (EAFO)
- Евразийское общество специалистов по опухолям головы и шеи (EASHNO)
- Европейское общество онкологов-гинекологов (ESGO)
- Российское общество онкологов-гинекологов (RSGO)
- Фонд профилактики рака
- СПб научно-практическое общество анестезиологов-реаниматологов (СПБНПОАР)
- СПб ГБУЗ «Городской клинической онкологический диспансер»
- ГБУЗ «СПб КНпЦСВМП(о)»
- Ленинградский Областной Онкологический Диспансер
- ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России
- ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
- АННМО «Вопросы онкологии»
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

 **МЕДИ Экспо**



Тел.: +7 (495) 721-88-66 e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)  
[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru), [www.niioncologii.ru](http://www.niioncologii.ru), [www.forum-onco.ru](http://www.forum-onco.ru)