

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/

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

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

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



Подписано в печать 17.10.2014 г.
Формат 84x108¹/16.

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

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 5

2014

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. Чойнзонов, *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. Фрейдin (*Великобритания*)

Т.-Х. Чунг (*Гонконг, Китай*)

Дж. Шах (*США*)

И.Б. Щепотин (*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. Choyazonov, *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. Perelmutter, *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

Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки -----	5
Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Взаимосвязь маркеров апоптоза (p53, BCL-2, BAX) с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого -----	10
Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Клинико-экономический анализ применения противоопухолевого лекарственного препарата эрибулин (Халавен®) для лечения больных с метастатическим раком молочной железы -----	17

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С. Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома -----	24
Манских В.Н., Ганчарова О.С. Опыт диагностики редких опухолей системы крови у лабораторных мышей -----	29
Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Климов И.А., Кутенков О.П., Мельников А.А., Большаков М.А., Ростов В.В., Чердынцева Н.В. Влияние импульсно-периодического рентгеновского излучения на клетки опухоли и костного мозга мышей -----	34

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Чекалкин Т.Л. Формирование запирающего аппарата нижнего сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии -----	39
--	----

ОБЗОРЫ

Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз -----	45
Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Диссеминированный рак яичников: Возможности хирургического лечения (обзор литературы) -----	54
Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В. Раневые инфекции у онкоурологических больных -----	60
Иванова Э.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г. Роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка -----	64

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Каприн А.Д., Зикияходжаев А.Д., Тыщенко Е.В., Сухотько А.С. Индуцированный рак молочной железы у мужчины с первично-множественными злокачественными новообразованиями (клинический пример) -----	72
Кох Л.И. Хориокарцинома (случай из практики) -----	77
Добродеев А.Ю., Тузиков С.А., Завьялов А.А., Миллер С.В., Костромицкий Д.Н., Васильев Н.В., Жеравин А.А., Фролова И.Г., Усова А.В. Клинический случай метастаза рака легкого в кожу -----	81
Беслеков У.С., Хутиев Ц.С., Хутиев С.Ц., Засеева М.Т. Гигантская MALT-лимфома с болезнью Менетрие, осложненная стенозом и непроходимостью желудка -----	85

ЮБИЛЕИ

К юбилею академика Ю.С. Сидоренко -----	89
---	----

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора Л.Н. Уразовой -----	91
---------------------------------------	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Choynzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kulbakin D.E., Surkova P.V.</i> Local hyperthermia in combined modality treatment of laryngeal and laryngopharyngeal cancer -----	5
<i>Kobyakov D.S., Lazarev A.F., Lushnikova E.L., Nepomnyashchikh L.M.</i> Relationship between apoptosis markers(p53, bcl-2, bax) and clinical-morphological parameters and survival in non-small cell lung cancer ----	10
<i>Plavinsky S.L., Shabalkin P.I.</i> Clinical economic analysis of using eribulin (Halaven®) for treatment of patients with metastatic breast cancer -----	17

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Yunusova N.V., Kondakova I.V., Afanasyev S.G., Shatokhina O.V., Kovalyeva N.P., Frolova A.E., Kolegova E.S.</i> Serum adipokines and adipokine receptors in colon cancer patients with metaboloc syndrom -----	24
<i>Manskikh V.N., Gancharova O.S.</i> Experience in diagnosing rare blood system tumors in laboratory mice -----	29
<i>Buldakov M.A., Litvyakov N.V., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Melnikov A.A., Bolshakov M.A., Rostov V.V., Cherdyntseva N.V.</i> Effect of pulse periodic x-rays on tumor and bone marrow cells of mice -----	34

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Gyunter V.E., Chekalkin T.L.</i> Formation of obturator apparatus in lower uterine segment in patients with invasive cervical cancer after radical transabdominal trachelectomy -----	39
--	----

REVIEWS

<i>Stepanov I.V., Paderov Yu.M., Afanasyev S.G.</i> Peritoneal carcinomatosis -----	45
<i>Molchanov S.V., Kolomiets L.A.</i> Disseminated ovarian cancer: surgical treatment (literature review) -----	54
<i>Petukhova I.N., Grigoryevskaya Z.V., Dmitrieva N.V.</i> Wound infections in patients with urological cancer -----	60
<i>Ivanova E.V., Kondakova I.V., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G.</i> Role of ubiquitin proteasome system in gastric cancer pathogenesis -----	64

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Kaprin A.D., Zikiryakhodzhaev A.D., Tyshchenko E.V., Sukhotko A.S.</i> Induced breast cancer in a man with multiple primary cancer (a case report) -----	72
<i>Kokh L.I.</i> Choriocarcinoma (case report) -----	77
<i>Dobrodeev A.Yu., Tuzikov S.A., Zavyalov A.A., Miller S.V., Kostromitsky D.N., Vasilyev N.V., Zheravin A.A., Frolova I.G., Usova A.V.</i> A clinical case of skin metastases from lung cancer -----	81
<i>Beslekoiev U.S., Khutiev Ts.S., Khutiev S.Ts., Zaseeva M.T.</i> Giant malt-lymphoma with menetrier's disease complicated by stenosis and obstruction of the stomach -----	85

JUBILEES

<i>Yu.S. Sidorenko</i> , Academician of RAS, Professor (to the 70-th birthday) -----	89
--	----

NECROLOGES

<i>Memory of Professor L.N. Urazova</i> -----	91
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.22+616.321]-006.6-059+612.591

ЛОКАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, М.Р. Мухамедов^{1,2}, И.О. Спивакова¹,
О.В. Черемисина¹, О.В. Грибова¹, Д.Е. Кульбакин¹, П.В. Суркова¹

*Томский НИИ онкологии¹
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: irensp2005@mail.ru*

Представлены предварительные результаты комбинированного лечения 35 больных раком гортани и гортаноглотки T₁₋₃N₀₋₂M₀, из них у 30 пациентов диагностирован рак гортани, у 5 – рак гортаноглотки. Комбинированное лечение с предоперационным курсом лучевой терапии получили 16, ДЛТ по радикальной программе – 19 больных. Оценка эффекта облучения проводилась на СОД 40 и 60 Гр. При проведении локальной гипертермии не возникало выраженных общих и локальных реакций, изменивших сроки лечения. Больным раком гортани и гортаноглотки с регрессией менее 50 % или стабилизацией опухоли выполнено оперативное лечение, во всех случаях при гистологическом исследовании операционного материала выявлен лечебный патоморфоз III–IV степени. Больным раком гортани и гортаноглотки с регрессией более 50 % проведена лучевая терапия по радикальной программе в сочетании с локальной гипертермией. Анализ результатов лечения свидетельствует о том, что локальная гипертермия позволяет повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, локальная гипертермия, лучевая терапия, комбинированное лечение.

LOCAL HYPERTHERMIA IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCER

E.L. Choynzonov^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, M.R. Mukhamedov^{1,2}, I.O. Spivakova¹, O.V. Cheremisina¹, O.V. Gribova¹,
D.E. Kulbakin¹, P.V. Surkova¹

*Tomsk Cancer Research Institute¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: irensp2005@mail.ru*

Preliminary treatment outcomes for 35 patients with stage T₁₋₃N₀₋₂M₀ laryngeal and laryngopharyngeal cancer have been presented. Out of 35 patients, there were 30 with laryngeal cancer and 5 with laryngopharyngeal cancer. Combined modality treatment including preoperative radiation therapy was administered to 16 patients and radical radiotherapy (without surgery) was given to 19 patients. Radiotherapy response was assessed in patients treated with total doses of 40 Gy and 60 Gy. Local hyperthermia resulted no in expressed general and local reactions. Patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer and tumor regression of less than 50 % or stable disease underwent surgery. Histological examination revealed complete response in all cases. Patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer and tumor regression of more than 50 % received radical radiation therapy in combination with local hyperthermia. The analysis of treatment outcomes indicates that local hyperthermia allows the rate of complete response to be increased.

Key words: laryngeal and laryngopharyngeal cancer, local hyperthermia, radiation therapy, combined modality treatment.

Лечение больных раком гортани и гортаноглотки (РГГ) остается наиболее актуальной проблемой в современной онкологии. Заболеваемость указанными локализациями в России за последние 10 лет характеризуется приростом от 4,5 до 9,67 %

[5]. Удельный вес больных раком гортани (РГ) I–II стадий от числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом в 2012 г. составил 34,2 %, РГ III–IV стадий – 63,8 %. Аналогичная динамика наблюдается и при раке гортаноглотки: I–II стадии –

29,2 %, III–IV стадии – 69,0 % [6]. Летальность больных раком гортани в 2012 г. составила 8,6 %, раком гортаноглотки – 17,6 % [6].

Необходимо заметить, что существующие методы лечения имеют низкую эффективность, а расширенные операции зачастую носят калечащий характер [3, 8, 25]. Это определяет актуальность исследований по поиску новых методов лечения данного заболевания с учетом современных онкологических принципов органосохранения и функционально-щадящего лечения [2, 9, 13, 18, 19, 29, 31].

В настоящее время при комбинированном лечении широко используются различные схемы нестандартного фракционирования лучевой терапии, а также цитостатики и другие радиомодифицирующие агенты [11, 12, 16, 24, 25, 29]. Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в сочетании с гипертермией, результаты которых свидетельствуют об увеличении радиационного ответа и выраженной регрессии опухоли, а также длительном безрецидивном периоде. Эти результаты наблюдаются при использовании различных схем локальной гипертермии, режимов дистанционной лучевой терапии, уровней температуры, кратности и продолжительности нагревания. В условиях гипертермии, по данным различных авторов, противоопухолевая эффективность ионизирующего излучения усиливается от 1,5–2 до 10–15 раз [4, 7, 21, 26]. Данное обстоятельство может способствовать снижению дозы облучения в случаях, когда пациент уже получал радикальный курс лучевой терапии, в связи с чем локальную гипертермию нужно рассматривать как один из способов преодоления радиорезистентности опухоли [14, 26, 27, 29].

Основные цели локальной гипертермии в сочетании с дистанционной лучевой терапией при раке гортани и гортаноглотки – это оптимизация комбинированного или самостоятельного лечения; достижение в предоперационном периоде глубоких морфологических изменений непосредственно в опухоли для повышения абластичности хирургического этапа лечения; перевод больных в операбельное состояние по первичному очагу [4, 7, 9, 15, 20, 22, 30].

Комбинированный метод лечения местнораспространенного рака гортаноглотки $T_{3-4}N_xM_0$ с предоперационной дистанционной лучевой тера-

пией на фоне локальной гипертермии, по сравнению с контрольной группой без гипертермии, увеличивает продолжительность жизни больных на 18,5 % [10]. Итоги III группы рандомизированного исследования по оценке эффективности ДЛТ с локальной гипертермией у 141 больного раком гортани и гортаноглотки III–IV стадий демонстрируют эффективность методики. Показано, что сочетание лучевой терапии с локальной гипертермией позволило повысить уровень полных регрессий с 41 до 83 %, локальный 5-летний контроль – с 24 до 68 %, общую 5-летнюю выживаемость – до 53 %, по сравнению с самостоятельной лучевой терапией.

С появлением новых гипертермических аппаратов изменилась и методика проведения локальной и общей гипертермии. Одним из таких устройств является гипертермическая система Celsius TCS для глубокой гипертермии, глубина воздействия которой составляет 19 см. При этом наблюдается равномерное прогревание новообразований с минимальным тепловым повреждением окружающих тканей [26].

Целью исследования явился анализ результатов комбинированного и лучевого лечения в сочетании с локальной гипертермией у больных раком гортани и гортаноглотки.

Материал и методы

В отделении опухолей головы и шеи НИИ онкологии СО РАМН с 2013 г. начато исследование по использованию локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией у больных РГГ $T_{1-3}N_{0-2}M_0$. У 5 больных верифицирован рак гортаноглотки, у 30 – рак гортани. Распределение по полу: 32 (91,4 %) мужчины и 3 (8,6 %) женщины, средний возраст составил $57 \pm 8,4$ года. Плоскоклеточный рак низкой степени дифференцировки выявлен у 9 (25,7 %), умеренной степени – у 21 (60 %), высокой степени – у 5 (14,3 %) больных. До начала лечения, на дозе 40 Гр и после радикального курса лечения всем пациентам выполнялось эндоскопическое исследование гортани с записью видеозаписями фирмы Olympus с возможностью функции узкого спектра BF-Q180 и аутофлуоресценции BF-F260. Дополнительные функции позволяли точно визуализировать границы злокачественной опухоли, сосудистый рисунок и дополнительные скрытые участки злокачественной трансформации. Оценивались площадь, объем экзофита, тип роста опухоли, распространенность опухоли на

структуры гортани и сопутствующие хронические изменения слизистых оболочек. Распространенность опухолевого процесса определялась согласно международной классификации по системе TNM (6-е издание, 2002). В 18 случаях процесс имел экзофитную форму роста, в 9 – смешанную и в 3 – инфильтративную форму. При опухолях гортаноглотки в 3 случаях выявлена экзофитная форма, в 2 – инфильтративная.

Пациенты получали курс ДЛТ, СОД 40 Гр в сочетании с локальной гипертермией, в количестве 8 сеансов. Сеансы локальной гипертермии проводились на аппарате Celsius TCS (производства Германии), 2 раза в нед. Лучевая терапия проводилась непосредственно после локальной гипертермии на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ, линейном ускорителе 6 МэВ в стандартном режиме фракционирования дозы (РОД – 2,0 Гр, 5 раз в нед). Эффект от лечения лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией оценивался согласно критериям RECIST. При стабилизации или регрессии опухолевого процесса менее 50 % пациентам проводился второй этап комбинированного лечения – хирургический. При регрессии опухолевого процесса более 50 % лучевая терапия продолжалась по радикальной программе в сочетании с локальной гипертермией.

Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью пакета программ STATISTICA 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ результатов сочетанного с гипертермией лучевого лечения продемонстрировал отсутствие негативных реакций у пациентов по сравнению с реакцией на традиционную лучевую терапию. Ни в одном случае не было отмечено непереносимости или дискомфорта при проведении локальной гипертермии.

Первое контрольное обследование осуществлялось по получении больным СОД 40 Гр и 8 сеансов локальной гипертермии. При оценке эффекта во время выполнения видеозендоскопического исследования учитывались динамика размера экзофитного компонента, площадь распространения опухоли, границы инфильтрации, количество вовлеченных в процесс структур гортани и гортаноглотки, а также постлучевые реакции. При опухолях гортаноглотки выявлены следующие результаты. При экзофитной форме опухоли у 3 пациентов наблюдался эффект

более 50 %, в 1 случае – стабилизация, в 1 случае, у пациента с инфильтративным вариантом новообразования, эффект составил менее 30 %. При опухолях гортани у 16 пациентов достигнута регрессия опухоли более 50 %, из них у 6 наблюдался полный лизис опухоли, у 4 – стабилизация и у 10 – менее 30 %.

Больным РГТ с эффектом менее 30 % или стабилизацией опухолевого процесса выполнен хирургический этап лечения в следующем объеме: фронтолатеральные резекции гортани – 6, комбинированные ларингэктомии с лимфодиссекцией – 3, ларингэктомии – 6 пациентов; 1 больной раком гортаноглотки $T_2N_1M_0$ выполнено органосохраняющее вмешательство в объеме лимфодиссекции, резекции глотки с пластикой дефекта лучевым лоскутом. По результатам гистологического исследования операционного материала у 10 больных отмечался лечебный патоморфоз IV степени, у 4 – III степени.

Больным раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_0M_0$ с регрессией опухоли более 50 % проведена лучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией по радикальной программе. Дискомфорта или увеличения продолжительности лечения у них не наблюдалось. При возникновении лучевого эпителиита назначалась терапия, направленная на купирование и ослабление субъективных симптомов, уменьшение воспаления, репарацию повреждений, профилактику инфекционных осложнений. Наличие превентивной трахеостомы у 2 больных раком гортани $T_3N_{0-1}M_0$ не препятствовало проведению сеансов локальной гипертермии.

После проведенного лечения все больные живы и находятся под динамическим наблюдением от 1 до 18 мес.

Больным, которым проводился радикальный курс лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией, второй контрольной точкой по оценке динамики опухоли являлся 1 мес после завершения лечения. У 17 из 19 больных зафиксирована полная морфологически верифицированная регрессия. У 2 больных РГ $T_2N_0M_0$ с инфильтративной формой роста наблюдался продолженный рост, что потребовало хирургического лечения. При этом в одном случае была выполнена ларингэктомия с установкой голосового протеза Provox, во втором – резекция гортани.

Следующее контрольное обследование в данной группе больных проводилось через 3 мес после завершения лечения. По результатам обследования данных за рецидив или региональное метастазирование не получено. Через 6 мес после лечения у одного больного раком гортани $T_3N_0M_0$, получившего предоперационный курс ДЛТ в сочетании с локальной гипертермией и хирургическое лечение в объеме ларингэктомии, выявлены региональные метастазы. Ему была выполнена лимфодиссекция шеи.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует не только об удовлетворительной переносимости данной методики, но и об удовлетворительных онкологических результатах. Клинические исследования по использованию локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией в лечении больных раком гортани и гортаноглотки продолжаются.

Заключение

Анализ использования локальной гипертермии демонстрирует удовлетворительные результаты и позволяет говорить о перспективности данного метода лечения. Возможности современных гипертермических установок, способных глубоко прогревать локальные участки ткани, дают основания утверждать, что локальная гипертермия позволит повысить чувствительность злокачественных новообразований к лучевой терапии и тем самым снизить количество рецидивов, а также улучшить онкологические и социальные результаты лечения данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Любаев В.Л., Матякин Е.Г. Оценка отдаленных результатов химиолучевого, комбинированного и лучевого методов лечения местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи III–IV стадий заболевания // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 10.
2. Алферов В.С. Органосохраняющее лечение рака гортани // Материалы конгрессов и конференций: IV Российская онкологическая конференция. М., 2009. С. 80–81.
3. Довгаль А.Ю., Стрижкова Л.А., Артеменков С.М., Лобов В.В. Лучевое лечение рака гортани и меры профилактики лучевых реакций // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 41–42.
4. Канаев С.В. Лучевая терапия злокачественных опухолей головы и шеи // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 1. С. 15–24.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. С. 231.
7. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 3–11.
8. Кулешова Д.В., Лощенов В.Б., Шевчик С.А., Барун В.В., Иванов А.П. Экспериментальное и теоретическое исследование лазерной гипертермии биологической ткани // Альманах клинической медицины. 2006. № 12. С. 25.
9. Курпешев О.К., Зубарев А.Л. Результаты химио- и термолучевой терапии больных с саркомой мягких тканей, подвергшихся и не подвергшихся оперативному вмешательству // Онкология. 2006. Т. 8, № 3. С. 255–259.
10. Маджитов М.Г. Современные подходы к комбинированному и комплексному лечению местнораспространенного рака гортаноглотки // Российская оториноларингология. 2004. № 1 (8). С. 76–77.
11. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Консервативное лечение прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Сибирский онкологический журнал. 2006. Прил. № 1. С. 67.
12. Масленникова А.В., Ильин Н.В., Терентьев И.Г. Химиолучевая и термолучевая терапия прогностически неблагоприятного рака глотки и гортани // Российский онкологический журнал. 2006. № 6. С. 28–31.
13. Мардынский Ю.С., Курпешев О.К., Ткачев С.И. Гипертермия как универсальный радиосенсибилизатор // Материалы V Российской онкологической конференции. М., 2001. С. 123–125.
14. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани // Российская оториноларингология. 2012. № 3. С. 78–84.
15. Панкратов В.А., Андреев В.Г. Локальная гипертермия при самостоятельном и предоперационном химиолучевом лечении местнораспространенного рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2006. Прил. № 1. С. 77.
16. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Рожнов В.А., Гулидов И.А., Барышев В.В., Буякова М.Е., Вдовина С.Н., Курпешев О.К., Подлесных Н.И. Одновременное применение химио- и лучевой терапии при самостоятельном консервативном и комбинированном лечении больных местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 18–22.
17. Раджапова М.У., Андреев В.Г., Гулидов И.А., Панкратов В.А. Нетрадиционное фракционирование дозы предоперационного облучения с локальной магнитотерапией при комбинированном лечении рака гортани // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 4. С. 23–26.
18. Решетов И.В., Чиссов В.И., Трофимов Е.И. Рак гортаноглотки. М., 2005. 300 с.
19. Суворовцев И.Ю., Королев В.Н., Кулаев К.И., Зуиков К.С., Аладин А.С. Мониторинг рака гортани в процессе специального лечения // Опухоли головы и шеи. 2012. № 1. С. 42–46.
20. Тамразов Р.И., Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Николаев А.В., Гордеев С.С. Возможности и перспективы локальной гипертермии в лечении больных раком прямой кишки // Онкологическая колопроктология. 2011. № 3. С. 12–21.
21. Ткачев С.И., Трофимова О.П., Иванов В.М. Локальная гипертермия как сенсибилизатор лучевой и химиотерапии в комплексном лечении больных местнораспространенным раком молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2006. № 3. С. 44–46.
22. Трофимов Е.И., Виноградов В.В., Марченко М.Г. Особенности заживления ран при хирургическом лечении больных раком гортани и гортаноглотки // Онкохирургия. 2011. Т. 3, № 4. С. 13–16.
23. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 127–132.
24. Чойнзонов Е.Л., Чижевская С.Ю., Мусабаева Л.И., Фролова И.Г., Авдеев С.В., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Суркова П.В., Кушнер А.В. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 5–9.
25. Шевченко Л.Н. Лучевая терапия местнораспространенного рака шейки матки в условиях локальной лазериндуцированной

гипертермии. Литературный обзор // Вестник Российского научного центра рентгенологии Минздрава России. 2010. Т. 1, № 10. С. 14.

26. Draper T., Draper D., Gutkind S., Molinolo A., Wikenheiser-Brokamp K., Wells S.I. Future Directions and Treatment Strategies for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas // Transl. Res. 2012. 160 (3). P. 167–177. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.002.

27. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., Sanders L.L., Dewhurst M.W. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (13). P. 3079–3085.

28. Kaur P., Hurwitz M., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers (Basel). 2011. Vol. 3 (4). P. 3799–3823. doi: 10.3390/cancers3043799.

29. Triantopoulou S., Uzunoglou N., Efsthathopoulos E., Kelekis N., Platoni K., Kouloulas V. Radiotherapy in conjunction with superficial and intracavitary hyperthermia for the treatment of solid tumors: survival and thermal parameters // Clin. and Transl. Oncol. 2013. Vol. 15 (2). P. 95–105. doi: 10.1007/s12094-012-0947-3.

30. Zee J. Heating the patient: a promising approach? // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13 (8). P. 1173–1184.

31. Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus // Int J Hyperthermia. 2008. Vol. 24 (2). P. 111–122. doi: 10.1080/02656730801895058.

Поступила 1.06.14

REFERENCES

1. Alieva S.B., Tkachev S.I., Lyubaev V.L., Matyakin E.G. Assessment of the remote results chemoradiation, radiation and combined treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck stage III–IV disease // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № 1. P. 10. [in Russian]

2. Alferov V.S. Conserving therapy of laryngeal cancer // Materials congresses and conferences: IV Russian Oncology Conference. M., 2009. P. 80–81. [in Russian]

3. Dovgal' A. Yu., Strizhkova L.A., Artemenkov S.M., Lobov V.V. Radiation therapy of laryngeal cancer and prevention of radiation reactions // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 2. P. 41–42. [in Russian]

4. Kanaev S.V. Radiation therapy of malignant tumors of the head and neck // Prakticheskaya onkologiya. 2003. Vol. 4. № 1. P. 15–24. [in Russian]

5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2012 (morbidity and mortality). M., 2014. P. 250. [in Russian]

6. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Condition of the oncological help to the population of Russia in 2012. M., 2013. P. 231. [in Russian]

7. Kitsmanyuk Z.D., Choinzonov E.L., Musabaeva L.I., Novikov V.A. Tactics of treatment of laryngeal cancer at the present stage // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2003. № 2. P. 3–11. [in Russian]

8. Kuleshova D.V., Loshchenov V.B., Shevchik S.A., Barun V.V., Ivanov A.P. Experimental and theoretical investigation of biological tissue laser hyperthermia // Al'manakh klinicheskoy meditsiny. 2006. № 12. P. 25. [in Russian]

9. Kurpeshev O.K., Zubarev A.L. Results of chemo- and thermoradiation therapy of patients with soft tissue sarcoma who have been exposed and not surgery // Onkologiya. 2006. Vol. 8, № 3. P. 255–259. [in Russian]

10. Madzhitov M.G. Modern approaches to the combined and complex treatment of locally advanced cancer of hypopharynx // Rossiyskaya otorinolaringologiya. 2004. № 1 (8). P. 76–77. [in Russian]

11. Maslennikova A.V., Il'in N.V., Terent'ev I.G. Conservative treatment predictively adverse cancer of the pharynx and larynx // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № S1. P. 67. [in Russian]

12. Maslennikova A.V., Il'in N.V., Terent'ev I.G. Chemoradiation therapy and thermoradiation therapy predictively adverse cancer of the pharynx and larynx // Rossiyskiy onkologicheskij zhurnal. № 6. 2006. P. 28–31. [in Russian]

13. Mardynskiy Yu.S., Kurpeshev O.K., Tkachev S.I. Hyperthermia as universal radiosensitizer // Materials congresses and conferences: V Russian Cancer Conference. M., 2001. P. 123–125. [in Russian]

14. Mukhamedov M.R., Cheremisina O.V., Choinzonov E.L. Modern view of an integrated approach to diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer // Rossiyskaya otorinolaringologiya. № 3. 2012. P. 78–84. [in Russian]

15. Pankratov V.A., Andreev V.G. Local hyperthermia at independent and preoperative chemoradiation therapy for locally advanced laryngeal cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № S1. P. 77. [in Russian]

16. Pankratov V.A., Andreev V.G., Rozhnov V.A., Gulidov I.A., Baryshev V.V., Buyakova M.E., Vdovina S.N., Kurpeshev O.K., Podlesnykh N.I. Concurrent chemo- and radiation therapy in conservative alone and combined treatment of patients with locally advanced laryngeal and laryngopharyngeal cancers // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 1. P. 18–22. [in Russian]

17. Radzhapova M.U., Andreev V.G., Gulidov I.A., Pankratov V.A. Unconventional dose fractionation of preoperative radiation therapy with local magnetotherapy in combined modality treatment for laryngeal cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 4. P. 23–36. [in Russian]

18. Reshetov I.V., Chissov V.I., Trofimov E.I. Cancer of hypopharynx. M., 2005. 300 p. [in Russian]

19. Suvorovtsev I. Yu., Korolev V.N., Kulaev K.I., Zuykov K.S., Aladin A.S. Monitoring of cancer of the larynx in the special treatment // Opuholi golovy i shei. 2012. № 1. P. 42–46. [in Russian]

20. Tamrazov R.I., Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Nikolayev A.V., Gordeyev S.S. Opportunities and prospects of local hyperthermia in the treatment of patients with rectal cancer // Onkologicheskaya koloproktologiya. 2011. № 3. P. 12–21. [in Russian]

21. Tkachev S.I., Trofimova O.P., Ivanov V.M. Local hyperthermia as a sensitizer of radiation and chemotherapy in the treatment of patients with locally advanced breast cancer // Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2006. № 3. P. 44–46. [in Russian]

22. Trofimov E.I., Vinogradov V.V., Marchenko M.G. Features of wound healing in surgical treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx // Onkokhirurgiya. 2011. Vol. 3, № 4. P. 13–16. [in Russian]

23. Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L. Modern opportunities and prospects of the combined cancer therapy of a larynx and hypopharynx // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 4. P. 127–132. [in Russian]

24. Choinzonov E.L., Chizhevskaya S.Yu., Musabaeva L.I., Frolova I.G., Avdeev S.V., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Surkova P.V., Kushner A.V. Results of the combined treatment of patients with cancer of a larynx and hypopharynx // Sibirskij onkologicheskij zhurnal, 2010, №1. P. 5–9. [in Russian]

25. Shevchenko L.N. Radiation therapy for the locally advanced cervical carcinoma in the condition of the local laser-induced hyperthermia. Literature review // Vestnik Rossiyskogo nauchnogo tsentra rentgenologii Minzdrava Rossii. 2010. Vol. 1 (10). P. 14. [in Russian]

26. Draper T., Draper D., Gutkind S., Molinolo A., Wikenheiser-Brokamp K., Wells S.I. Future Directions and Treatment Strategies for Head and Neck Squamous Cell Carcinomas // Transl. Res. 2012. 160 (3). P. 167–177. doi: 10.1016/j.trsl.2012.02.002.

27. Jones E.L., Oleson J.R., Prosnitz L.R., Samulski T.V., Vujaskovic Z., Yu D., Sanders L.L., Dewhurst M.W. Randomized trial of hyperthermia and radiation for superficial tumors // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (13). P. 3079–3085.

28. Kaur P., Hurwitz M., Krishnan S., Asea A. Combined Hyperthermia and Radiotherapy for the Treatment of Cancer // Cancers (Basel). 2011. Vol. 3 (4). P. 3799–3823. doi: 10.3390/cancers3043799.

29. Triantopoulou S., Uzunoglou N., Efsthathopoulos E., Kelekis N., Platoni K., Kouloulas V. Radiotherapy in conjunction with superficial and intracavitary hyperthermia for the treatment of solid tumors: survival and thermal parameters // Clin. and Transl. Oncol. 2013. Vol. 15 (2). P. 95–105. doi: 10.1007/s12094-012-0947-3.

30. Zee J. Heating the patient: a promising approach? // Ann. Oncol. 2002. Vol. 13 (8). P. 1173–1184.

31. Zee J., Vujaskovic Z., Kondo M., Sugahara T. The Kadota Fund International Forum 2004-Clinical group consensus // Int J Hyperthermia. 2008. Vol. 24 (2). P. 111–122. doi: 10.1080/02656730801895058.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МАРКЕРОВ АПОПТОЗА (P53, BCL-2, BAX) С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Д.С. Кобяков¹, А.Ф. Лазарев², Е.Л. Лушникова³, Л.М. Непомнящих³

*Бюджетное учреждение «Когалымская городская больница», г. Когалым¹
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул²
ФГБУ «НИИ региональной патологии и патоморфологии» СО РАМН, г. Новосибирск³
628480, Тюменская область, г. Когалым, ул. Молодежная, 19,
e-mail: dskob@yandex.ru¹*

Исследована экспрессия p53, bcl-2 и bax во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого (НМКРЛ). Отмечается взаимосвязь экспрессии p53, bcl-2 и bax с клинико-морфологическими параметрами НМКРЛ: экспрессия bcl-2 и p53 выше при плоскоклеточном раке, экспрессия bax выше при аденокарциноме, экспрессия bcl-2 выше при отсутствии лимфогенных метастазов и при НМКРЛ I стадии. Показатели выживаемости больных НМКРЛ зависят от экспрессии p53, bcl-2 и не зависят от экспрессии bax, показатели выживаемости повышаются при экспрессии bcl-2 и снижаются при экспрессии p53. Уровень выживаемости больных НМКРЛ взаимосвязан с взаимным содержанием bcl-2, p53 и bax, он выше при иммунофенотипах –p53/+bcl-2 и –p53/+bcl-2/–bax и ниже при иммунофенотипах +p53/+bax и +p53/–bcl-2/+bax. При однофакторном регрессионном анализе bcl-2 и p53 являлись факторами прогноза. Многофакторный регрессионный анализ не выявил взаимосвязи bcl-2, p53 и bax с прогнозом НМКРЛ.

Ключевые слова: p53, bcl-2, bax, немелкоклеточный рак легкого, отдаленная выживаемость.

RELATIONSHIP BETWEEN APOPTOSIS MARKERS(P53, BCL-2, BAX) AND CLINICAL-MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND SURVIVAL IN NON-SMALL CELL LUNG CANCER

D.S. Kobayakov¹, A.F. Lazarev², E.L. Lushnikova³, L.M. Nepomnyashchikh³
*Kogalym Municipal Hospital, Kogalym¹
Altai branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS, Barnaul²
Research Institute of Regional Pathology and Pathomorphology of Siberian Division of the Russian Academy
of Medical Sciences, Novosibirsk³
19, Molodezhnaya Street, 628480-Kogalym, Tyumen region, Russia,
e-mail: dskob@yandex.ru¹*

The purpose of the study was to analyze the relationship between expression of the p53, bcl-2 and bax genes and clinical-morphological parameters and survival in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Expression of bcl-2 and p53 was found to be higher in patients with squamous cell carcinoma, bax expression was higher in patients with adenocarcinoma and bcl-2 level was higher in patients with stage I NSCLC and in patients having no lymph node metastases. Survival of patients with NSCLC depended on the expression of p53, bcl-2 and depended no on the bax expression. Survival rates were increased in bcl-2 expression and decreased in p53 expression. Survival rate of patients with NSCLC was higher in –p53/+bcl-2 and –p53/+bcl-2/–bax immune phenotypes and lower in +p53/+bax and +p53/–bcl-2/+bax immune phenotypes. The unifactor regression analysis showed that bcl-2 and p53 were prognostic factors. The multifactor regression analysis revealed no relationship between bcl-2, p53, bax and prognosis of NSCLC.

Key words: p53, bcl-2, bax, non-small cell lung cancer, long-term survival.

Рак легкого (РЛ) занимает ведущее место в заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. Не менее 80 % случаев РЛ приходится на немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), отдаленные результаты лечения которого

остаются неудовлетворительными. В связи с этим ведется поиск предиктивных и прогностических морфологических параметров НМКРЛ.

Развитие апоптоза происходит в результате последовательной активации каспаз (сериновых

протеаз). Апоптоз запускается двумя путями: рецепторным (через активацию каспаз 8 и 10) и митохондриальным путем (через активацию каспазы 9). Оба пути на конечном этапе активируют эффекторные каспазы 3, 6 и 7. Bcl-2 является антиапоптотическим белком, а bax – проапоптотическим белком митохондриального пути активации апоптоза, которая происходит через белок p53, а инактивация – через димеризацию с белком bcl-2. Белок p53 является транскрипционным фактором, регулирующим функцию большинства генов, выполняя супрессорную функцию (остановка клеточного цикла, репарация ДНК и апоптоз). Белки семейства bcl-2 (около 20 белков) расположены на наружной митохондриальной мембране, способны к димеризации – от вида димеризации (анти- и проапоптотических белков) и их баланса зависят проницаемость митохондриальной мембраны и вступление клетки в апоптоз. Анализ существующей литературы показал противоречивый характер связи маркеров апоптоза (p53, bax и bcl-2) с клинико-морфологическими параметрами, выживаемостью больных и прогнозом НМКРЛ [12, 17, 21]. Кроме того, взаимосвязи коэкспрессии p53,

bax и bcl-2 с выживаемостью больных при НМКРЛ посвящены единичные исследования.

Целью работы явилось исследование экспрессии p53, bcl-2 и bax во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и показателями 5-летней выживаемости при НМКРЛ.

Материал и методы

Исследованы 237 образцов операционного материала НМКРЛ, полученных за период с 2007 по 2009 г. в Алтайском краевом онкологическом диспансере, случаи РЛ с отдаленными метастазами и множественными опухолями исключены из исследования. Средний возраст пациентов составил 59 лет (35–75 лет), мужчин было 203 (86 %), женщин – 34 (14 %). Лобэктомия выполнена 166 (70 %), пневмонэктомия – 71 (30 %) пациенту. Все больные получали хирургическое лечение без дополнительной химиотерапии. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7-го пересмотра [18] (табл. 1).

Фрагменты опухолевой ткани фиксировали 18–24 ч в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного

Таблица 1

Экспрессия p53, bcl-2 и bax при НМКРЛ

Характеристика	Кол-во случаев	+p53	+bcl-2	+bax
Первичная опухоль				
T ₁	63 (27 %)	25 (40 %)	14 (22 %)	32 (51 %)
T ₂₋₃	174 (73 %)	79 (45 %)	29 (17 %)	98 (56 %)
Наибольший размер				
<3 см	98 (41 %)	36 (37 %)	21 (21 %)	50 (51 %)
≥3 см	139 (59 %)	68 (49 %)	22 (16 %)	80 (56 %)
Лимфатические узлы				
N ₀	150 (63 %)	62 (41 %)	34 (23 %)	85 (57 %)
N ₁₋₃	87 (37 %)	42 (48 %)	9 (10 %)	45 (52 %)
Стадия				
I	120 (51 %)	51 (43 %)	30 (25 %)	68 (57 %)
II–III	117 (49 %)	53 (45 %)	13 (11 %)	62 (53 %)
Гистогенез				
Аденокарцинома	109 (46 %)	39 (36 %)	13 (12 %)	69 (63 %)
Плоскоклеточный рак	128 (54 %)	65 (51 %)	30 (23 %)	61 (48 %)
Дифференцировка				
Высокая	58 (25 %)	23 (40 %)	15 (26 %)	33 (57 %)
Умеренная/низкая	179 (75 %)	81 (45 %)	28 (16 %)	97 (54 %)

материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Для уточнения гистогенеза опухоли, а также с дифференциально-диагностической целью иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 (клон SP52), 20 (клон SP33), High Molecular Weight (клон 34 β E12), цитокератины 5/6 (клон D5 16B4) в автоматическом стейнере Ventana XT (контроль окрашивания – эпидермис кожи и слизистая оболочка желудка). Для карцином железистого генеза характерным было положительное окрашивание на цитокератины 7/20 и отрицательное на цитокератины High Molecular Weight и 5/6, наоборот, для плоскоклеточного рака – положительное окрашивание на цитокератины High Molecular Weight, 5/6 и отрицательное на цитокератины 7/20.

Иммуногистохимическим методом определяли p53 (клон DO-7, Dako), bcl-2 (клон 124, Dako) и bax (клон SP47, SpringBio) в автоматическом стейнере Ventana XT, система визуализации ultraView. В каждом случае исследовали 1000 клеток в 5–7 полях зрения, при увеличении $\times 400$. Определяли индекс метки – количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток в процентах (для p53 ядерное окрашивание, для bcl2 и bax – цитоплазматическое). Индекс метки p53, bcl2, bax более 10 % считался положительной экспрессией (+) антигена в опухоли, менее 10 % – отрицательной экспрессией (–) [4, 8, 10, 16]. Результат иммуногистохимической окраски определялся в виде окрашивания (от светло- до темно-коричневого оттенка) ядер (для p53) или цитоплазмы (для bcl-2 и bax) клеток.

Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. При проверке статистических гипотез применяли двусторонний точный критерий Фишера для таблиц 2 $\times$ 2, коэффициент корреляции рангов Спирмена. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана–Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При анализе уровня экспрессии p53, bcl-2 и bax в эпителиальных клетках НМКРЛ в зависимости от

морфологических параметров опухоли корреляции между этими показателями не обнаружено ($p < 0,3$) (см. табл. 1). Выявлено статистически значимое увеличение количества случаев с +p53 при плоскоклеточном раке по сравнению с аденокарциномой ($p < 0,05$). Отмечается значимое увеличение +bcl-2 в группе опухолей без поражения лимфатических узлов по сравнению с опухолями с наличием лимфогенных метастазов ($p < 0,05$), при НМКРЛ I стадии по сравнению с НМКРЛ II–III стадий ($p < 0,01$), а также при плоскоклеточном раке по сравнению с аденокарциномой ($p < 0,05$). Количество случаев с +bax значимо выше при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком ($p < 0,05$). При НМКРЛ гистогенез имел слабую корреляцию с p53 ($r = 0,15$, $p < 0,05$), bcl-2 ($r = 0,15$, $p < 0,05$) и bax ($r = 0,16$, $p < 0,01$), показатель N и стадия процесса – с bcl-2 ($r = 0,15$, $p < 0,05$ и $r = 0,18$, $p < 0,01$). Таким образом, гистогенез НМКРЛ взаимосвязан с экспрессией p53, bcl-2 (выше в плоскоклеточном раке) и bax (выше в аденокарциноме), что, вероятно, отражает взаимосвязь особенностей генетических нарушений и гистогенеза опухоли. При появлении лимфогенных метастазов и при более поздних стадиях заболевания экспрессия белка bcl-2 снижается, что указывает и на снижение антиапоптотического влияния этого белка.

Общая 5-летняя скорректированная выживаемость больных НМКРЛ, получивших оперативное лечение, составила $40,4 \pm 3,5$ %. Показатели выживаемости больных НМКРЛ имели статистически значимые отличия в зависимости от экспрессии p53 ($p = 0,03$) и bcl-2 ($p = 0,004$) (табл. 2). Отдаленная выживаемость при +bax имела тенденцию к снижению, однако отличия не значимы. При анализе взаимосвязи уровня отдаленных результатов лечения больных НМКРЛ и коэкспрессии антигенов выявлено, что показатели 5-летней выживаемости уменьшались в ряду иммунофенотипов опухоли: 1) –p53/+bcl-2, –p53/–bcl-2, +p53/+bcl-2 и +p53/–bcl-2; 2) –p53/–bax, –p53/+bax, +p53/–bax и +p53/+bax; 3) +bcl-2/–bax, +bcl-2/+bax, –bcl-2/–bax и –bcl-2/+bax (рис. 1). При анализе парной коэкспрессии p53 и bcl-2 статистически значимые отличия показателей выживаемости больных получены только для иммунофенотипа –p53/+bcl-2 ($p < 0,001$). При анализе парной коэкспрессии p53 и bax больные с иммунофенотипом +p53/+bax имели наихудшие 5-летние показатели,

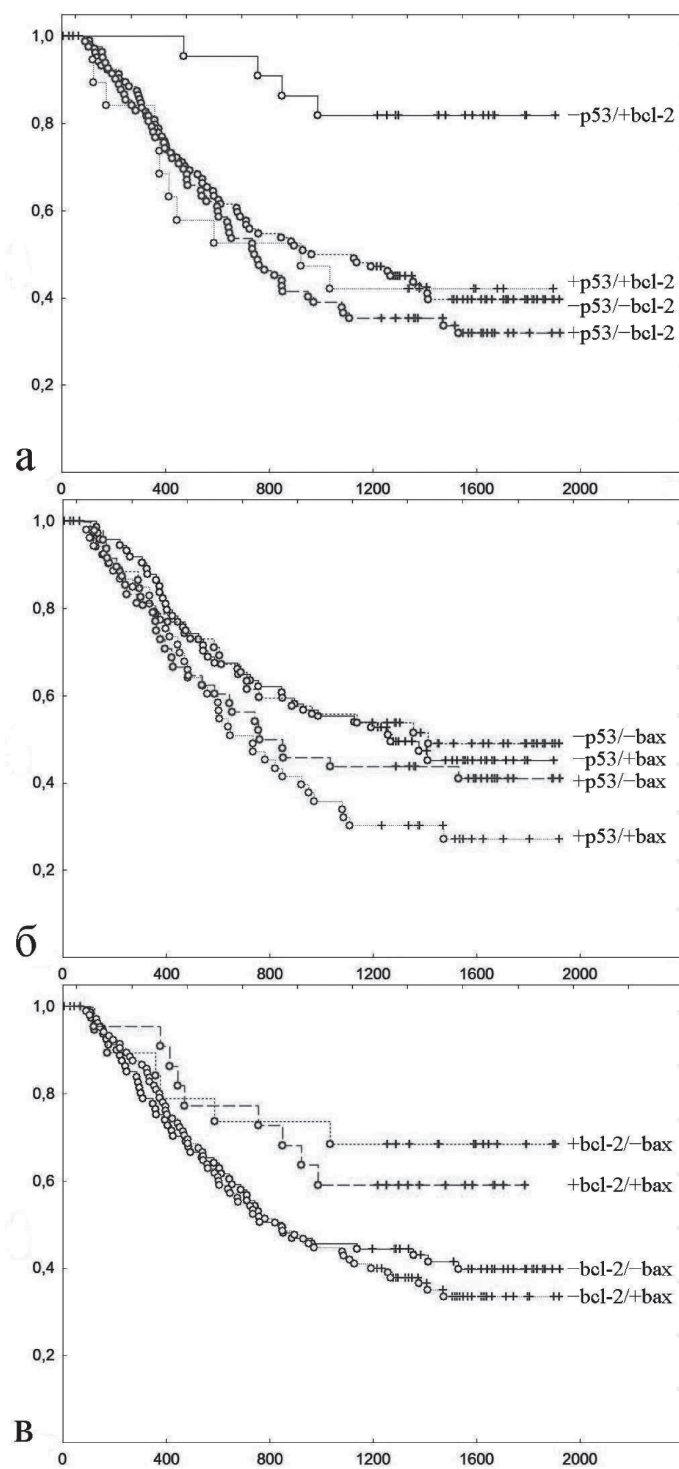


Рис. 1. Графики выживаемости больных НМКРЛ по Каплану–Мейеру: а – при иммунофенотипе p53/bcl-2; б – при иммунофенотипе p53/bax; в – при иммунофенотипе bcl-2/bax. По оси абсцисс – время жизни (в днях), по оси ординат – доля выживших больных

отличия значимы, по сравнению с иммунофенотипами $-p53/-bax$ и $-p53/+bax$ ($p<0,05$). При анализе парной коэкспрессии $bcl-2$ и bax отмечается тенденция к снижению выживаемости при $+bax$ в опухолях с $+bcl-2$ или $-bcl-2$ иммунофенотипом. Таким образом, показатели выживаемости больных НМКРЛ выше при $+bcl-2$ опухолях, хуже – при $+p53$ опухолях и имеют тенденцию к снижению при $+bax$ опухолях. В связи с этим были проанализированы отдаленные результаты лечения больных НМКРЛ при тройной экспрессии антигенов. Наилучший показатель выживаемости ($60,4 \pm 22,6$ %) наблюдался при иммунофенотипе $p53/+bcl-2/-bax$, который был выявлен у 8 (3 %) больных НМКРЛ. Наихудший показатель выживаемости ($23,9 \pm 7,1$ %) отмечен

при иммунофенотипе $+p53/-bcl-2/+bax$, который диагностирован у 45 (19 %) больных НМКРЛ. Однако при сравнении уровня выживаемости с тройной экспрессией антигенов $p53$, $bcl-2$ и bax статистически значимые отличия не получены. Таким образом, показатели выживаемости больных НМКРЛ взаимосвязаны как с экспрессией отдельных антигенов $p53$, $bcl-2$ и bax , так и с их коэкспрессией.

При проведении однофакторного регрессионного анализа с выживаемостью больных НМКРЛ были связаны экспрессия $p53$ ($\chi^2=4,6$, $\beta=0,38$, стандартная ошибка – 0,18, $p=0,03$) и экспрессия $bcl-2$ ($\chi^2=8,5$, $\beta=0,75$, стандартная ошибка – 0,28, $p=0,008$). Показатель N (отсутствие или наличие

Таблица 2

Показатели 5-летней общей скорректированной выживаемости у больных НМКРЛ в зависимости от экспрессии $p53$, $bcl-2$, bax

Характеристика	Кол-во случаев	Показатели 5-летней выживаемости
p53		
$-p53$	133 (56 %)	$46,2 \pm 4,7$ %
$+p53$	104 (44 %)	$32,4 \pm 5,1$ %
bcl-2		
$-bcl-2$	194 (82 %)	$35,6 \pm 3,8$ %
$+bcl-2$	43 (18 %)	$58,4 \pm 8,8$ %
bax		
$-bax$	107 (45 %)	$44,8 \pm 5,2$ %
$+bax$	130 (55 %)	$36,8 \pm 4,7$ %
p53 и bcl-2		
$-p53/+bcl-2$	23 (10 %)	$70,1 \pm 12,5$ %
$-p53/-bcl-2$	110 (46 %)	$38,9 \pm 5,1$ %
$+p53/+bcl-2$	20 (8 %)	$32,6 \pm 12,7$ %
$+p53/-bcl-2$	84 (36 %)	$30,3 \pm 5,6$ %
p53 и bax		
$-p53/-bax$	56 (24 %)	$47,4 \pm 7,3$ %
$-p53/+bax$	77 (32 %)	$43,5 \pm 6,4$ %
$+p53/-bax$	51 (22 %)	$38,8 \pm 7,5$ %
$+p53/+bax$	53 (22 %)	$25,3 \pm 6,8$ %
bcl-2 и bax		
$+bcl-2/-bax$	20 (8 %)	$58,9 \pm 13,3$ %
$+bcl-2/+bax$	23 (10 %)	$56,2 \pm 10,8$ %
$-bcl-2/-bax$	87 (37 %)	$39,5 \pm 5,7$ %
$-bcl-2/+bax$	107 (45 %)	$32,4 \pm 5,1$ %

метастазов в лимфатические узлы), размер опухоли (до 3 см или более), дифференцировка (высокая или умеренная/низкая) имели независимую взаимосвязь с выживаемостью больных НМКРЛ при многофакторном регрессионном анализе ($\chi^2=95,5$, $p<0,001$). Таким образом, однофакторный анализ показал, что p53 и bcl-2 являются значимыми прогностическими факторами, однако в совокупности с клинико-морфологическими данными по системе TNM маркеры апоптоза не взаимосвязаны с прогнозом НМКРЛ.

Обсуждение

По нашим данным не найдена корреляция между маркерами апоптоза p53, bcl-2 и bax, что согласуется с результатами других исследований [1, 6, 8, 16] и указывает на их независимую экспрессию в НМКРЛ. Однако в некоторых исследованиях показана обратная корреляция между p53 и bcl-2 при НМКРЛ [3, 10]. В клеточных структурах НМКРЛ содержание p53, bcl-2 и bax взаимосвязано с гистогенетическим происхождением опухоли: экспрессия p53 и bcl-2 выше при плоскоклеточном раке по сравнению с аденокарциномой, экспрессия bax выше при аденокарциноме по сравнению с плоскоклеточным раком. Полученные результаты подтверждаются данными мировой литературы [1, 9, 10, 14, 15]. В нашем исследовании выявлена высокая экспрессия белка bcl-2 в опухолях без лимфогенных метастазов и при НМКРЛ I стадии. Аналогичные результаты получены рядом зарубежных исследователей [3, 6], однако в сообщении Y. Shibata et al. представлены противоположные данные [16].

Выживаемость больных НМКРЛ с +p53 достоверно ниже по сравнению с -p53. Наши результаты совпадают с литературными данными [2, 7, 8, 13, 17, 21]. Однако в других исследованиях не установлена взаимосвязь экспрессии p53 с выживаемостью больных НМКРЛ [3, 5, 10, 14, 16, 19] или получены противоположные результаты [11]. Снижение выживаемости больных НМКРЛ при +p53 объясняется высокой корреляцией (более 70 %) иммуногистохимически выявляемого мутантного белка p53 и наличием точечных мутаций в гене p53 [19]. При возникновении мутаций в гене p53 изменяется не только функция белка p53 в отношении апоптоза, но и удлиняется время распада белка p53, в результате чего становится возможным его определение методом иммуногистохимии.

В проведенном исследовании выявлено, что показатели выживаемости больных НМКРЛ с +bcl-2 достоверно выше по сравнению с -bcl-2, что совпадает с данными мировой литературы [1–3, 8, 12–14]. Тем не менее в некоторых публикациях не показано взаимосвязи экспрессии bcl-2 с уровнем выживаемости больных НМКРЛ [5, 7, 10, 16, 20] или представлены противоположные результаты [6, 15]. Данный факт труднообъясним, поскольку bcl-2 – это антиапоптотический белок, однако инициация митохондриального апоптоза зависит не только от экспрессии bcl-2, но и от совокупного влияния всех белков семейства bcl-2. Кроме того, при +bcl-2 отмечаются снижение пролиферативной активности [8] и увеличение площади некрозов в опухоли [2].

Выживаемость больных НМКРЛ не связана с экспрессией bax, что совпадает с большинством литературных данных [1, 2, 6, 20]. Взаимосвязь увеличения выживаемости больных с высокой экспрессией bax выявлена в единичных исследованиях – при распространенном НМКРЛ [4] и при аденокарциноме легкого [9]. Вероятно, влияние на выживаемость экспрессии bax взаимосвязано с суммарным влиянием других белков семейства bcl-2.

Нами установлено, что на выживаемость больных НМКРЛ влияет также коэкспрессия p53, bcl-2 и bax. В частности, при иммунофенотипе -p53/+bcl-2 выживаемость НМКРЛ наилучшая. Аналогичные результаты получены Y. Ohsaki et al. [14], H. Ishida et al. [8] и R.M. Apolinario et al. [1], которые показали, что при иммунофенотипе +p53/-bcl-2 показатели выживаемости при НМКРЛ наихудшие, однако в нашем исследовании не получено значимых отличий. Кроме того, R.M. Apolinario et al. [1] сообщают, что при иммунофенотипе +bax/-bcl2 выживаемость наихудшая, что также согласуется с нашими данными (в нашем исследовании отличия не значимы). Противоположные данные опубликованы R.S. Lai et al. [10], которые не выявили различий в выживаемости больных НМКРЛ во взаимосвязи с коэкспрессией p53, bcl-2 и bax. Таким образом, для получения более точных актуаральных кривых выживания больных НМКРЛ необходимо учитывать взаимную коэкспрессию маркеров апоптоза p53, bcl-2 и bax.

При однофакторном регрессионном анализе выявлено, что p53 и bcl-2 являются

прогностическими факторами при НМКРЛ. Однако при многофакторном регрессионном анализе молекулярно-биологические данные об экспрессии маркеров апоптоза p53, bcl-2 и bax не были взаимосвязаны с прогнозом НМКРЛ в совокупности с клинико-морфологическими данными по системе TNM. Данные метаанализов также подтверждают ограниченную прогностическую значимость экспрессии p53 и bcl-2 [12, 17, 21].

Заключение

В проведенном исследовании установлено, что маркеры апоптоза p53, bcl-2 и bax взаимосвязаны с клинико-морфологическими параметрами и уровнем выживаемости больных при немелкоклеточном раке легкого. Экспрессия bcl-2 и p53 выше при плоскоклеточном раке, экспрессия bax выше при аденокарциноме, экспрессия bcl-2 выше при отсутствии лимфогенных метастазов и при раке легкого I стадии. Показатели выживаемости больных НМКРЛ взаимосвязаны с экспрессией p53, bcl-2 и не зависят от экспрессии bax, они выше при экспрессии bcl-2 и ниже при экспрессии p53. Уровень выживаемости больных НМКРЛ связан с взаимным содержанием bcl-2, p53 и bax. Он возрастает при иммунофенотипах -p53/+bcl-2 и -p53/+bcl-2/-bax и снижается при иммунофенотипах +p53/+bax и +p53/-bcl-2/+bax. При однофакторном регрессионном анализе bcl-2 и p53 являлись факторами прогноза. Многофакторный регрессионный анализ не выявил взаимосвязи bcl-2, p53 и bax с прогнозом НМКРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Apolinario R.M., van der Valk P., de Jong J.S., Deville W., van Ark-Otte J., Dingemans A.M., van Mourik J.C., Postmus P.E., Pinedo H.M., Giaccone G. Prognostic value of the expression of p53, bcl-2, and bax oncoproteins, and neovascularization in patients with radically resected non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15 (6). P. 2456–2466.
2. Borner M.M., Brousset P., Pfanner-Meyer B., Bacchi M., Vonlanthen S., Hotz M.A., Altermatt H.J., Schlaifer D., Reed J.C., Betticher D.C. Expression of apoptosis regulatory proteins of the Bcl-2 family and p53 in primary resected non-small-cell lung cancer // *Br. J. Cancer.* 1999. Vol. 79 (5–6). P. 952–958.
3. Fontanini G., Vignati S., Bigini D., Mussi A., Lucchi M., Angeletti C.A., Basolo F., Bevilacqua G. Bcl-2 protein: a prognostic factor inversely correlated to p53 in non-small-cell lung cancer // *Br. J. Cancer.* 1995. Vol. 71 (5). P. 1003–1007.
4. Gessner C., Liebers U., Kuhn H., Stiehl P., Witt C., Schauer J., Wolff G. BAX and p16INK4A are independent positive prognostic markers for advanced tumour stage of non-small cell lung cancer // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19 (1). P. 134–140.
5. Gregorc V., Darwish S., Ludovini V., Pistola L., De Angelis V., Mihaylova Z., Bellezza G., Sidoni A., Cavaliere A., Bucciarelli E., Massaro G., Tonato M. The clinical relevance of Bcl-2, Rb and p53 expression in advanced non-small cell lung cancer // *Lung cancer.* 2003. Vol. 42 (3). P. 275–281.
6. Groeger A.M., Esposito V., De Luca A., Cassandro R., Tonini G., Ambrogio V., Baldi F., Goldfarb R., Mineo T.C., Baldi A., Wolner E. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, bax, Bcl-2 and Bcl-xL in resected non-small-cell lung cancers // *Histopathology.* 2004. Vol. 44 (1). P. 54–63.
7. Han H., Landreneau R.J., Santucci T.S., Tung M.Y., Macherey R.S., Shackney S.E., Sturgis C.D., Raab S.S., Silverman J.F. Prognostic value of immunohistochemical expressions of p53, HER-2/neu, and bcl-2 in stage I non-small-cell lung cancer // *Hum. pathol.* 2002. Vol. 33 (1). P. 105–110.
8. Ishida H., Irie K., Itoh T., Furukawa T., Tokunaga O. The prognostic significance of p53 and bcl-2 expression in lung adenocarcinoma and its correlation with Ki-67 growth fraction // *Cancer.* 1997. Vol. 15 (6). P. 1034–1045.
9. Jeong S.H., Lee H.W., Han J.H., Kang S.Y., Choi J.H., Jung Y.M., Choi H., Oh Y.T., Park K.J., Hwang S.C., Sheen S.S., Oh Y.J., Kim J.H., Lim H.Y. Low expression of Bax predicts poor prognosis in resected non-small cell lung cancer patients with non-squamous histology // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 38 (10). P. 661–669. doi: 10.1093/jjco/hyn089.
10. Lai R.S., Wang J.S., Hsu H.K., Chang H.C., Lin C.H., Lin M.H. Prognostic evaluation of the expression of p53 and bcl-2 oncoproteins in patients with surgically resected non-small cell lung cancer // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 32 (10). P. 393–397.
11. Lee J.S., Yoon A., Kalapurakal S.K., Ro J.Y., Lee J.J., Tu N., Hittelman W.N., Hong W.K. Expression of p53 oncoprotein in non-small-cell lung cancer: a favorable prognostic factor // *J. Clin. Oncol.* 1995. Vol. 13 (8). P. 1893–1903.
12. Martin B., Paesmans M., Berghmans T., Branle F., Ghisdal L., Mascaux C., Meert A.P., Steels E., Vallot F., Verdebout J.M., Lafitte J.J., Sculier J.P. Role of Bcl-2 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 89 (1). P. 55–64.
13. Moldvay J., Scheid P., Wild P., Nabil K., Siat J., Borrelly J., Marie B., Farre G., Labib T., Pottier G., Sesboue R., Bronner C., Vignaud J.M., Martinet Y., Martinet N. Predictive survival markers in patients with surgically resected non-small cell lung carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2000. Vol. 6 (3). P. 1125–1134.
14. Ohsaki Y., Toyoshima E., Fujiuchi S., Matsui H., Hirata S., Miyokawa N., Kubo Y., Kikuchi K. bcl-2 and p53 protein expression in non-small cell lung cancers: correlation with survival time // *Clin. Cancer Res.* 1996. Vol. 2 (5). P. 915–920.
15. Poleri C., Morero J.L., Nieva B., Vazquez M.F., Rodriguez C., de Tito E., Rosenberg M. Risk of recurrence in patients with surgically resected stage I non-small cell lung carcinoma: histopathologic and immunohistochemical analysis // *Chest.* 2003. Vol. 123 (6). P. 1858–1867.
16. Shibata Y., Hidaka S., Tagawa Y., Nagayasu T. Bcl-2 protein expression correlates with better prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer // *Anticancer res.* 2004. Vol. 24 (3b). P. 1925–1928.
17. Steels E., Paesmans M., Berghmans T., Branle F., Lemaitre F., Mascaux C., Meert A.P., Vallot F., Lafitte J.J., Sculier J.P. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 18 (4). P. 705–719.
18. TNM classification of malignant tumours / Eds. L. Sobin, M. Gospodarowicz, C. Wittekind. 7th edition. Oxford: Wiley-Blackwell, 2009. P. 138–146.
19. Tomizawa Y., Kohno T., Fujita T., Kiyama M., Saito R., Noguchi M., Matsuno Y., Hirohashi S., Yamaguchi N., Nakajima T., Yokota J. Correlation between the status of the p53 gene and survival in patients with stage I non-small cell lung carcinoma // *Oncogene.* 1999. Vol. 18 (4). P. 1007–1014.
20. Yaren A., Oztup I., Kargi A., Ulukus C., Onen A., Sanli A., Binicier O., Yilmaz U., Alakavuklar M. Bax, bcl-2 and c-kit expression in non-small-cell lung cancer and their effects on prognosis // *Int. J. Clin. Pract.* 2006. Vol. 60 (6). P. 675–682.
21. Zhu C.Q., Shih W., Ling C.H., Tsao M.S. Immunohistochemical markers of prognosis in non-small cell lung cancer: a review and proposal for a multiphase approach to marker evaluation // *J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 59 (8). P. 790–800.

Поступила 8.04.14

КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ЭРИБУЛИН (ХАЛАВЕН®) ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Л. Плавинский¹, П.И. Шабалкин²

ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург¹

ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва²

117997, г. Москва, ул. Саморы Машела, 1, e-mail: p.shabalkin@gmail.com²

Рак молочной железы лидирует в структуре онкологической смертности женского населения России. Более половины пациенток имеют метастазы на момент установки диагноза. Химиотерапия является важным компонентом комплексного или комбинированного лечения рака молочной железы. Проведенный анализ влияния на бюджет затрат на использование эрибулина продемонстрировал, что его включение в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» существенно расширит возможности лечения метастатического рака молочной железы, не приводя к значимой дополнительной нагрузке на бюджет здравоохранения Российской Федерации.

Ключевые слова: рак молочной железы, эрибулин, анализ влияния на бюджет.

CLINICAL ECONOMIC ANALYSIS OF USING ERIBULIN (HALAVEN®) FOR TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

S.L. Plavinsky¹, P.I. Shabalkin²

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St-Petersburg¹

Federal Scientific Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow²

1, Samora Mashel Street, 117997-Moscow, Russia

e-mail: p.shabalkin@gmail.com²

Breast cancer is the most common cause of death from cancer among women in Russia. More than half of patients have metastases at diagnosis. Chemotherapy is an important component of combined modality treatment for breast cancer. The budget impact analysis of expenses for the use of eribulina demonstrated that its inclusion in the «List of Essential Drugs» greatly expand the possibilities of treatment for metastatic breast cancer without causing significant additional burden on the health budget of the Russian Federation.

Key words: breast cancer, eribulin, budget impact analysis.

Рак молочной железы (РМЖ) – самая частая злокачественная опухоль у женщин в России, стандартизованный показатель заболеваемости в 2012 г. составил 43 на 100 000 населения [1]. В России так же, как и в других странах, заболеваемость РМЖ неуклонно растет на протяжении последних десятилетий. Ежегодно регистрируется более 57 000 новых случаев этого заболевания, более трети впервые выявленных пациенток имеют метастатический процесс, летальность на первом году с момента постановки диагноза составляет более 8 %. В РФ рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической смертности среди женского населения, несмотря на то, что за последние годы удалось существенно улуч-

шить показатели отдаленной выживаемости при относительно стабильном уровне заболеваемости, в России 5-летняя выживаемость при РМЖ составляет 58 %. При этом более чем у 70 % пациенток развивается рецидив заболевания [1]. Причина РМЖ до конца не ясна, риск его развития во многом зависит от длительности детородного периода, особенно той его части, которая предшествует первым родам. Именно этот фактор на 70–80 % определяет различия в заболеваемости раком молочной железы в разных странах мира. В особую группу следует выделить наследственные онкосиндромы, такие как синдром семейного рака молочной железы.

Послеоперационная химиотерапия является обязательной в лечении поздних стадий РМЖ, однако

стандарты подходов в выборе схемы химиотерапии рака отсутствуют. В настоящее время в качестве терапии 1-й линии используются следующие схемы: CMF (Циклофосфан, Метотрексат, Фторурацил), FAC (Фторурацил, Адриабластин, Циклофосфан), CAF (Циклофосфан, Адриабластин, Фторурацил), а также комбинации с таксанами (Доцетаксел, Паклитаксел). При наличии гормон-позитивного РМЖ назначается гормональная терапия. Для пациенток, имеющих HER2 позитивный рак, показана таргетная терапия.

Прогноз при раке молочной железы зависит от целого ряда факторов, к наиболее неблагоприятным прогностическим факторам относят недифференцированный и HER2 позитивный рак молочной железы. Особого внимания заслуживает метастатический или рецидивирующий РМЖ. До недавнего времени пациентки, у которых наблюдалось прогрессирование на фоне нескольких линий химиотерапии, имели неблагоприятный прогноз. За последнее десятилетие изменились подходы в лечении РМЖ: если раньше это заболевание рассматривалось как фатально прогрессирующее, то с расширением количества терапевтических опций удалось существенно увеличить продолжительность жизни у данной категории пациенток. В настоящее время рак молочной железы рассматривается как хроническое рецидивирующее заболевание, требующее пожизненной терапии.

В июле 2012 г. в России был зарегистрирован новый лекарственный препарат для терапии рака молочной железы – эрибулин, способный селективно связываться с тубулином и вызывать его секвестрацию с образованием функционально неактивных комплексов, что приводит к нарушению клеточного цикла и необратимой блокаде митоза, обеспечивая подавление роста опухолевых клеток [8]. Основанием для регистрации эрибулина стало крупное рандомизированное исследование III фазы [4], которое включало 762 больных распространенным РМЖ, часть из которых получала эрибулин, другие – лечение по выбору врача (любой вид стандартной химиотерапии, гормональной или биологической терапии, показанный при РМЖ). Критерием включения в исследование было получение двух или более схем химиотерапии по поводу распространенного РМЖ, однако реальное число схем, полученных пациентками до исследования, было значительно больше (медиана – 4 схемы). По

сравнению с лечением по выбору врача эрибулин повышал медиану выживаемости с 10,6 до 13,1 мес. Выживаемость без прогрессирования в группе больных, получавших эрибулин, также была выше, но различие с контрольной группой было меньше, чем для общей выживаемости. Частота объективного ответа при лечении эрибулином была умеренной – 12 %, но выше, чем в контрольной группе, – 5 % [4]. Таким образом, назначение эрибулина данной группе пациенток является обоснованным с позиций доказательной медицины. Однако в силу высокой стоимости терапии необходимо проведение клинико-экономического анализа эффективности эрибулина в лечении рака молочной железы. Для анализа влияния на бюджет включения препарата в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов» (ЖНВЛП) необходимо знать количество лиц, которым данная терапия будет показана, и стоимость терапии в настоящий момент и после начала использования эрибулина.

Материал и методы

Поскольку препарат эрибулин применяется в случае, если после неуспеха первые две линии терапии не дают эффекта при метастатическом РМЖ, оценка влияния на бюджет должна начинаться с определения числа лиц, которым такая терапия может быть назначена. Для этого был использован следующий подход [7]: собраны данные по заболеваемости раком молочной железы в Российской Федерации, затем предположено, что из числа новых случаев метастатический рак будет встречаться в 5 % случаев, а еще у 35 % пациенток он разовьется со временем. Из числа больных, имеющих метастатический РМЖ, 61,8 % будут получать терапию цитостатиками, а препараты 3-й линии необходимо будет назначать 16,8 % из числа тех, кто получит химиотерапию [7]. Кроме того, для оценки ряда показателей необходимо определить количество пациентов с метастатическим раком, которым потребуется назначение препаратов 4-й и последующих линий. Оценка этих значений была сделана на основе данных работы [5], в которой было показано, что из числа пациентов, которым назначены препараты третьей линии, 60,8 % не потребуется назначение препаратов четвертой и пятой линий, тогда как 39,1 % получают препараты более высоких линий. Далее необходимо было определить стоимость лечения в условиях доступности и недоступности эрибулина. Поскольку лечение рас-

пространенного РМЖ не является стандартизированным, было использовано несколько подходов.

1. Определена стоимость схем лечения третьей – четвертой линий, предусмотренных Приказом Департамента здравоохранения г. Москвы от 14.03.2012 № 188 «Об утверждении алгоритмов (стандартных схем) противоопухолевой лекарственной терапии при злокачественных новообразованиях в амбулаторных условиях», и предположено, что в основном будут назначаться схемы, включающие капецитабин, винорелбин и гемцитабин (как это делается в странах Западной Европы, где примерно половина пациентов получают эти препараты в качестве терапии на третьей и последующих линиях). Расчет относительных пропорций проводился на основе рангов схем¹.

2. Была определена стоимость лечения рядом препаратов в виде монотерапии (ссылки на схемы и дозировки см. Приложение), а затем полученные данные соотнесены с результатами мониторинга долей рынка различных химиопрепаратов в Европе по линиям (данные предоставлены компанией Eisai). Данные были за третий квартал 2012 г. по пяти странам: Германии, Великобритании, Испании, Италии и Франции. Было использовано два набора данных: в одном рыночные доли были разделены в зависимости от наличия у пациентов гена HER2 (HER2+ и HER2–) популяции, а в

другом – в зависимости от того, была ли терапия предложена как третья линия или как четвертая, пятая и последующие.

В обоих случаях было предположено, что после появления на рынке эрибулин займет относительно небольшую нишу в терапии метастатического рака молочной железы, соответствуя данным, которые имеются в настоящий момент в Европе. Иными словами, он будет использоваться при терапии 4,2 % пациенток третьей и последующих линий в случае HER2+ рака и 6,2 % в случае HER2– рака, или в среднем у 5,6 % пациенток (предполагается, что HER2-положительный метастатический рак будет наблюдаться у 29,1 % пациенток (расчет по европейской популяции), что совпадает с опубликованными данными на сайте <http://www.consilium-medicum.com/article/22035>).

Для оценки влияния на бюджет затрат на эрибулин было использовано несколько сценариев.

Сценарий 1. Распределение терапии соответствует таковой в Западной Европе, данные делятся на HER2+ и HER2– группы, происходит частичная, пропорциональная замена применяющихся схем химиотерапии на схемы с использованием эрибулина (табл. 1).

Сценарий 2. Распределение терапии соответствует таковой в Западной Европе, происходит частичная, пропорциональная замена применяю-

Таблица 1

Частота назначения химиопрепаратов третьей линии у женщин с метастатическим раком молочной железы, III квартал 2012 г., по HER статусу

Препараты	HER2+	HER2–
Капецитабин	0,283	0,250
Винорелбин	0,192	0,195
Паклитаксел	0,063	0,120
Гемцитабин	0,058	0,082
Антрациклины	0,053	0,076
Эрибулин	0,042	0,062
Доцетаксел	0,030	0,055
Наб-паклитаксел	0,027	0,043

¹ Опираясь на данные из стран Западной Европы, было сделано предположение, что наиболее частой схемой будет монотерапия капецитабином, далее будет идти схема капецитабин + винорелбин, потом гемцитабин + винорелбин, далее комбинации гемцитабина и препаратов платины, а затем уже все другие схемы.

щихся схем химиотерапии на схемы с использованием эрибулина (табл. 2).

Сценарий 3. Терапия распределяется в соответствии с российскими рекомендациями, происходит пропорциональная замена схем терапии на схемы с использованием эрибулина.

Поскольку не все препараты, назначаемые при метастатическом раке молочной железы, были включены в табл. 1 и 2 и представлены в изученной базе данных, при анализе результаты были нормализованы таким образом, чтобы сумма частот равнялась единице.

В каждом сценарии были проанализированы четыре варианта:

1) стоимость эрибулина соответствует рекомендованной производителем, и используемая доза аналогична таковой в исследовании EMBRACE;

2) стоимость эрибулина соответствует минимальной цене в странах сравнения (Франция), и используемая доза аналогична таковой в исследовании EMBRACE;

3) стоимость эрибулина соответствует рекомендованной производителем, но используемая доза для уменьшения вероятности гематологических осложнений понижена до 1,1 мг/м²;

4) стоимость эрибулина соответствует минимальной цене в странах сравнения (Франция), но используемая доза для уменьшения вероятности гематологических осложнений понижена до 1,1 мг/м².

В каждом сценарии и каждом случае определялось изменение стоимости терапии в результате

использования эрибулина как в абсолютных значениях, так и в относительных. Расчеты выполнялись из предположения, что средней пациенткой является женщина ростом 163 см и массой тела 70 кг (данные соответствуют популяции пациенток EMBRACE) с площадью поверхности тела 1,78 м².

Для оценки стоимости химиотерапии были взяты данные о ценах, зарегистрированных в Государственном реестре цен ЖНВЛП, по состоянию на 13.05.2013. Все представленные в реестре цены были внесены в таблицу, и затем для каждого препарата была рассчитана стоимость за 1 мг. При расчете стоимости лечения были взяты медианные цены для каждого препарата. Стоимость лечения оценивали за год, исходя из продолжительности цикла химиотерапии, однако число курсов было ограничено 6 (медианное число в проводившихся исследованиях).

Предполагалось, что потребление других ресурсов здравоохранения, кроме лекарственных средств, в обеих группах одинаково. Для более четкого представления об общественной значимости изменений бюджета была проведена оценка выигрыша от назначения эрибулина, который приводит к увеличению продолжительности жизни, в денежных единицах. Для этого необходимо оценить стоимость одного года жизни, используя несколько подходов [6]:

1) стоимость годового лечения гемодиализом пациента с хронической почечной недостаточностью;

2) консенсус специалистов (примерно на 20 % дороже стоимости программного гемодиализа);

Таблица 2

Частота назначения химиопрепаратов у женщин с метастатическим раком молочной железы, III квартал 2012 г., по линиям

Препараты	Третья линия	Четвертая и последующие линии
Капецитабин	0,287	0,214
Винорелбин	0,209	0,153
Паклитаксел	0,093	0,121
Гемцитабин	0,080	0,059
Эпирубицин	0,066	0,073
Бевацизумаб	0,065	0,050
Доцетаксел	0,051	0,038
Карбоплатин	0,032	0,042
Циклофосфамид	0,025	0,049

3) утроенный ВВП на душу населения (так называемый стандарт ВОЗ);

4) «немедицинский» стандарт (стоимость статистической жизни, используемая в выплатах при несчастных случаях на производстве, строительных катастрофах и т. п.).

Для оценки стоимости гемодиализа были использованы данные Генерального тарифного соглашения по г. Санкт-Петербургу на 2012 г., расчеты делались из предположения 3 сеансов гемодиализа в неделю. Согласно полученным данным, стоимость года гемодиализа составляет 0,91 млн руб., соответственно, «консенсусное» значение составит 1,1 млн руб. В российской литературе чаще всего предлагается использовать критерий тройного ВВП на душу населения [2, 3]. В 2012 г. ВВП на душу населения в Российской Федерации составил 436 839 руб. Соответственно, утроенный ВВП на душу населения составляет 1,3 млн руб.

Результаты исследования

Данные по заболеваемости раком молочной железы были взяты из базы данных проекта ВОЗ и МАИР GLOBOCAN 2008 (<http://globocan.iarc.fr/>). Полученная величина – 52 469 случаев – немного ниже, чем в официальной статистике, – 57 591 [1], однако данные могут рассматриваться как усредненные. Согласно созданной модели, 2 623 случая РМЖ в год будут относиться к группе

метастатического рака, еще 17 446 случаев метастатического рака будут связаны с прогрессированием заболевания. Из общего числа в 20 069 женщин цитостатическая терапия будет показана 12 403 женщинам, а из них 2 084 будут относиться к группе, которой показаны препараты третьей и последующих линий. Из этих 2 084 женщин 1 268 будет требоваться назначение препаратов третьей линии и 816 – четвертой и последующих, 1 478 будут относиться к группе HER2– и 606 – к группе HER2+ рака молочной железы.

Если предположить, что, как и в Европе, эрибулин будет назначаться в среднем 5,6 % женщин, то это приведет к выигрышу 30 лет жизни среди тех, кто получит данную терапию (табл. 3). Соответственно, общественная польза от назначения эрибулина в этом случае составит от 27,3 до 39 млн руб.

Основными препаратами, которые использовались в первом и втором сценариях, были капецитабин и винорелбин, они были основными и в исследовании EMBRACE, продемонстрировавшем преимущества эрибулина над обычной схемой терапии. Необходимо обратить внимание на то, что во втором сценарии в числе используемых препаратов есть дорогостоящие и входящие в список препаратов ЖНВЛП, такие как бевацизумаб, что резко повышает оценки стоимости терапии при сохранении настоящей ситуации.

Таблица 3

Выигрыш лет жизни в результате назначения эрибулина и стоимость выигранных лет жизни (млн руб.)

Показатель	По стоимости гемодиализа	«Консенсусная» оценка	По тройному ВВП на душу населения
Стоимость	27,3	32,7	39,0
Выигрыш, лет/год	30,0	30,0	30,0

Таблица 4

Изменение расходов бюджета, млн руб. в год (% к расходам по модели)

	Вариант 1	Вариант 2	Вариант 3	Вариант 4
Сценарий 1	77 (28,8 %)	35 (13,1 %)	36 (13,5 %)	12 (4,5 %)
Сценарий 2	65 (17,5 %)	26 (7,0 %)	27 (7,3 %)	5 (1,4 %)
Сценарий 3	65 (29,3 %)	31 (14,0 %)	32 (14,5 %)	13 (5,7 %)
Разность расходов и выигранной стоимости жизни (критерий – утроенное ВВП)				
Сценарий 1	38	–4	–3	–27
Сценарий 2	26	–13	–12	–34
Сценарий 3	26	–8	–7	–26

Таблица 5

**Влияние уменьшения цены на эрибулин по сравнению с рекомендованной
на общественную выгоду**

Критерий	Гемодиализ	«Консенсус»	Тройной ВВП
Сценарий	Доля от рекомендованной цены		
1	0,479	0,532	0,600
2	0,571	0,632	0,705
3	0,511	0,583	0,665
Сценарий	Стоимость упаковки, руб.		
1	11017	12236	13800
2	13133	14536	16215
3	11753	13409	15295

Если цена эрибулина остается на уровне рекомендованной, то бюджет должен будет увеличить свои расходы на 20–30 %, и при этом общественная выгода от назначения препарата не будет превышать возросшие расходы бюджета (табл. 4). Суммарное увеличение бюджета составит 65–77 млн руб. в зависимости от сценария. В том случае, если регистрационная стоимость препарата будет ниже, совпадая с таковой во Франции, то дополнительные расходы бюджета уже будут оцениваться в 26–35 млн. руб., что оказывается ниже критерия общественной выгоды по показателю тройного ВВП на душу населения, а также по «консенсусной» оценке для второго и третьего сценариев. Самый низкий критерий – годовая стоимость гемодиализа – будет превзойден только во втором сценарии. Очень близкая картина наблюдается, если используется сниженная дозировка препарата, однако цена при регистрации не снижается. Если же используется сниженная дозировка и цена снижается до уровня Франции, то расходы бюджета увеличиваются всего лишь на 1,4–5,7 %, и если такая дозировка обеспечивает увеличение продолжительности жизни на уровне наблюдавшегося в исследовании EMBRACE, то расходы перекрываются общественной выгодой по всем исследованным критериям.

Для удобства анализа результатов исследования было проведено изучение вопроса о том, насколько должна уменьшиться цена по сравнению с рекомендованной (575 евро за упаковку) для того, чтобы общественная выгода от назначения эрибулина перевесила дополнительные расходы. В зависимости от выбранного сценария и критерия оценки стоимости года жизни, цена должна со-

ставить от 48 до 71 % от нынешнего уровня, или от 11 до 16 тыс. руб. (табл. 5).

Проведенный анализ убедительно показывает, что внесение препарата эрибулин в Перечень ЖНВЛП существенно расширит возможности для лечения метастатического рака молочной железы, не приводя к значимой дополнительной нагрузке на бюджет здравоохранения РФ.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Источники, использованные для определения дозировок химиопрепаратов для лечения метастатического рака молочной железы:

<http://medinfo.ru/article/12/118174/>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2643097/>

http://chemotherapy.ru/rak_molochnoy_jelezi/

<http://theoncologist.alphamedpress.org/content/11/4/325.full>

http://chemotherapy.ru/rak_molochnoy_jelezi/

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4052636>

<http://www.oncologypractice.com/oncologyreport/news/conference-news/asco-annual-meeting/single-article/platinum-mono-therapy-active-against-metastatic-triple-negative-breast-cancer/89cf2f16bfe6a68bccdbca8ed6e9d9aa.html>

http://theoncologist.alphamedpress.org/content/9/suppl_1/43.full

<http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/7/1430.full.pdf+html>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21915801>

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9124193>

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 232 с.

2. Рудакова А.В., Поддубная И.В., Зарицкий А.Ю., Стадник Е.А. Эффективность затрат на бендамустин в терапии индолентных неходжкинских лимфом // Современная онкология. 2011. Т. 13, № 2. С. 26–30.

3. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение «порога готовности платить» в России, в европейских странах и в странах СНГ // Фармакоэкономика. 2011. Т. 4, № 1. С. 7–12.

4. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bounoux P., Dutcus C.E., Seegobin S., Mir D., Meneses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

5. Dufresne A., Pivot X., Tournigand C., Facchini T., Altweegg T., Chaigneau L., De Gramont A. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107 (2). P. 275–279.

6. Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., Mavros P., Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? // Value Health. 2004. Vol. 7 (5). P. 518–528.

7. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. Liverpool. The University of Liverpool, 2011. 89 p.

8. Preston J.N., Trivedi M.V. Eribulin: a novel cytotoxic chemotherapy agent // Ann Pharmacother. 2012. Vol. 46, № 6. P. 802–811. doi: 10.1345/aph.1Q636.

Поступила 18.06.14

REFERENCES

1. *Oncological service for Russian population in 2012* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. P. 20–95. [in Russian]

2. Rudakova A.V., Poddubnaja I.V., Zarickij A.Ju., Stadnik E.A. Cost-effectiveness of bendamustine in the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma // Sovremennaja onkologija. 2011. Vol. 13 (2). P. 26–30. [in Russian]

3. Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Nguen T. Determination of the willingness-to pay-threshold in Russia, European countries and the CIS countries // Farmakojekonomika. 2011. Vol. 4 (1). P. 7–12. [in Russian]

4. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bounoux P., Dutcus C.E., Seegobin S., Mir D., Meneses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

5. Dufresne A., Pivot X., Tournigand C., Facchini T., Altweegg T., Chaigneau L., De Gramont A. Impact of chemotherapy beyond the first line in patients with metastatic breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 107 (2). P. 275–279.

6. Eichler H.G., Kong S.X., Gerth W.C., Mavros P., Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? // Value Health. 2004. Vol. 7 (5). P. 518–528.

7. Greenhalgh J., Bagust A., Boland A. et al. Eribulin for the treatment of advanced or metastatic breast cancer: A Single Technology Appraisal. Liverpool. The University of Liverpool, 2011. 89 p.

8. Preston J.N., Trivedi M.V. Eribulin: a novel cytotoxic chemotherapy agent // Ann Pharmacother. 2012. Vol. 46, № 6. P. 802–811. doi: 10.1345/aph.1Q636.

УДК: 616.348-006.6+616-056.52

АДИПОКИНЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ И РЕЦЕПТОРЫ АДИПОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОБОДОЧНОЙ КИШКИ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Н.В. Юнусова^{1,2}, И.В. Кондакова¹, С.Г. Афанасьев¹, О.В. Шатохина¹,
Н.П. Ковалева¹, А.Е. Фролова², Е.С. Колегова²

Томский НИИ онкологии¹

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²
634050, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

Цель. Изучение уровня адипокинов сыворотки крови, экспрессии AdipoR1, AdipoR2 и sOb-R у больных раком ободочной кишки в зависимости от клинико-морфологических параметров и наличия метаболического синдрома (МС).

Материал и методы. В исследование включен 31 больной раком ободочной кишки I–III стадий с МС и без метаболических нарушений. Сывороточный уровень лептина, адипонектина, AdipoR1, AdipoR2 и растворимой формы рецептора лептина оценивался с помощью ELISA.

Результаты и заключение. Частота МС у больных раком ободочной кишки составила 71 %. Выявлены взаимосвязи уровня лептина сыворотки крови с полом и стадией заболевания. Показана тенденция к повышению лептина у больных с МС. Уровень sOb-R был выше у больных без МС. Уровень AdipoR1 и AdipoR2 был значимо выше у больных раком ободочной кишки женского пола. Имелась тенденция к повышению рецепторов адипонектина у больных раком ободочной кишки с наличием МС.

Ключевые слова: адипокины сыворотки крови, рецепторы адипокинов, рак ободочной кишки, метаболический синдром.

SERUM ADIPOKINES AND ADIPOKINE RECEPTORS IN COLON CANCER PATIENTS WITH METABOLOC SYNDROM

N.V. Yunusova^{1,2}, I.V. Kondakova¹, S.G. Afanasyev¹, O.V. Shatokhina¹, N.P. Kovalyeva¹, A.E. Frolova², E.S. Kolegova²

Tomsk Cancer Research Institute¹

*Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

Purpose: to study serum adipokine levels and AdipoR1, AdipoR2 and sOb-R expressions with respect to clinical-morphological parameters and the evidence of metaboloc syndrome (MS) in patients with stage I–III colon cancer.

Materials and methods. The study included 31 colon cancer patients having metabolic syndrome and patients having no metabolic syndrome. Serum levels of leptin, adiponectin, AdipoR1, AdipoR2 and soluble form of the leptin receptor was assessed by ELISA.

Results and conclusion. The incidence of MS in colon cancer patients was 71 %. The relationship between the serum leptin level and gender and disease stage was revealed. The tendency toward increase in the leptin level in patients with MS was shown. The Ob-R level was higher in patients having no MS. The levels of AdipoR1 and AdipoR2 were significantly higher in female colon cancer patients. Adiponectin receptors tended to increase in colon cancer patients with MS.

Key words: serum adipokines, adipokine receptors, colon cancer, metabolic syndrome.

Данные эпидемиологических, экспериментальных, а также небольшого числа трансляционных и клинических исследований поддерживают гипотезу о том, что метаболический синдром (МС) явля-

ется не только важным фактором риска развития некоторых типов рака, но и вовлечен в процессы прогрессирования опухоли [5, 6, 10]. Больные с МС в большей степени, чем в популяции в целом,

предрасположены к развитию ряда злокачественных новообразований. В этом аспекте наиболее часто упоминаются рак эндометрия, рак молочной железы в постменопаузе, рак ободочной кишки, последняя опухоль рассматривается во взаимосвязи с МС как для мужчин, так и для женщин [1, 3, 6].

Молекулярные механизмы вовлеченности МС в процессы канцерогенеза изучены недостаточно. На основании литературных данных можно предполагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется через активацию экспрессии ростовых и транскрипционных факторов, прежде всего инсулиноподобных факторов роста, что обуславливает активацию множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность и адгезию, формирование инвазивного потенциала и химиорезистентности [4, 11]. При МС формируется комплекс гормонально-метаболических нарушений, включающий гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемию, снижение уровня сывороточного адипонектина и др. [1, 2]. Для экспрессии ростовых факторов наиболее значимыми являются изменения сывороточного и тканевого уровней лептина и адипонектина, а также их рецепторов (AdipoR1, AdipoR2, растворимой формы рецептора лептина (sOb-R)). Рецептор лептина (Ob-R) относится к первому классу цитокиновых рецепторов. В результате альтернативного сплайсинга гена экспрессируются 6 изоформ рецептора. Длинная, полностью активная изоформа рецептора (Ob-Rb) главным образом экспрессируется в гипоталамусе и, как предполагают, регулирует энергетический гомеостаз, аппетит и т.д. Короткая форма рецептора (Ob-Ra) экспрессируется в различных тканях. Считается, что протеолиз преимущественно Ob-Rb приводит к появлению растворимой формы рецептора лептина (sOb-R), не содержащей трансмембранной части и состоящей исключительно из внеклеточного лиганд-связывающего домена рецептора. Данный вид рецептора выявлен в сыворотке крови, его уровень обратно пропорционален степени ожирения и уровню сывороточного лептина [7, 8].

Функциональным антагонистом лептина является адипонектин, эффекты которого посредуются через активацию 2 видов соответствующих рецепторов – AdipoR1 и AdipoR2. Содержание этих

рецепторов в опухолях достаточно вариабельно. В гормонозависимых опухолях, патогенез которых ассоциирован с метаболическим синдромом, рецепторы лептина и адипонектина рассматриваются как мишени для таргетной терапии и в качестве особых прогностических факторов у больных с метаболическими нарушениями [13–15].

Показано, что высокий сывороточный уровень лептина и низкий уровень адипонектина ассоциируется с риском развития колоректального рака (КРР), в том числе рака ободочной кишки. Как и для рака эндометрия, на клиническом материале у больных с КРР показано, что уровень лептина, а также его рецептора был выше в малигнизированной ткани по сравнению с неизменной тканью толстой кишки [8]. На клеточных линиях рака ободочной кишки также были получены сходные данные о лептин-индуцированной пролиферации, инвазии, избыточной клеточной подвижности с формированием ламелиподий и индуцировании апоптоза через множественные сигнальные пути, в том числе и через активацию PI3K/Akt/mTOR, важнейшего пути, активирующегося при связывании IGFs со своим рецептором [7, 9, 12]. Кроме того, экспрессия рецепторов лептина в карциномах кишки позитивно была связана с экспрессией транскрипционного фактора HIF-1α и фактора роста эндотелия сосудов [8]. Однако в отношении адипонектина и его рецепторов при колоректальном раке получены достаточно противоречивые данные о снижении сывороточного уровня адипонектина и повышении экспрессии как гена, так и самого протеина AdipoR1 в малигнизированной ткани по сравнению с неизменной тканью толстой кишки [13, 14].

Целью исследования явилось изучение уровня адипокинов сыворотки крови, экспрессии AdipoR1, AdipoR2 и sOb-R у больных раком ободочной кишки в зависимости от клинико-морфологических параметров и наличия метаболического синдрома.

Материал и методы

В исследование был включен 31 больной раком ободочной кишки, из них мужчин – 15 (48 %), женщин – 16 (52 %), средний возраст составил $59,9 \pm 1,89$ года. Распределение по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (BO3, 2009): $T_2N_0M_0$ – 9; $T_3N_0M_0$ – 4; $T_4aN_0M_0$ – 6; $T_2N_1M_0$ – 2; $T_3N_1M_0$ – 3; $T_4aN_1M_0$ – 3; $T_4N_2M_0$ – 3. Чаще всего наблюдалось пораже-

ние различных отделов ободочной кишки – в 20 (64,5 %) случаях, опухолевое поражение в области ректосигмоидного сегмента толстой кишки было выявлено у 11 (35,5%) пациентов. Во всех случаях имела морфологическая верификация – аденокарцинома различной степени дифференцировки (табл. 1). Все больные получали лечение в 2012–2014 гг. в торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии. На первом этапе выполнялась радикальная операция в объеме резекции соответствующего сегмента толстой кишки с периколарной лимфодиссекцией. После гистологического исследования операционного материала и заживления раны больным с метастатическим поражением регионарных лимфоузлов (N_{1-2}) назначалось 6 курсов адъювантной химиотерапии по схеме FOLFOX6. Исследование было одобрено этическим комитетом Томского научно-исследовательского института онкологии.

В зависимости от наличия МС больные разделены на две подгруппы: с МС и без МС (см. табл. 1). Критериями включения в группу с МС, согласно рекомендациям International Diabetes Federation (2005), являлись: наличие абдоминального типа ожирения (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы), в сочетании, как минимум, с двумя из 4 дополнительных критериев: повышение триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или проводимое ранее лечение дислипидемии; снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л для мужчин и 1,29 ммоль/л для женщин; повышение артериального давления (систолического более 130 мм рт. ст., или диастолического более 85 мм рт.ст.,

или проводимая терапия артериальной гипертензии); повышение глюкозы крови натощак более 5,6 ммоль/л, или нарушение толерантности к глюкозе, или выявленный сахарный диабет II типа.

Обследование больных проводилось по разработанной комплексной анкете, включающей клинические данные: жалобы, анамнез (в том числе акушерско-гинекологический), возраст, общесоматический статус, анализ сопутствующей патологии. Исследование антропометрических показателей включало: измерение роста, массы тела, окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ). Оценка степени ожирения проводилась на основании расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Абдоминальный тип распределения жировой ткани устанавливался на основании значения индекса $ОТ/ОБ > 0,85$.

Для проведения биохимических и гормональных исследований у женщин осуществлялся забор крови из локтевой вены в утренние часы после 12-часового голодания. Оценка состояния углеводного и липидного обмена включала исследование уровня глюкозы глюкозооксидазным методом на автоматическом анализаторе «Konelab-20», исследование уровня общего холестерина (ОХ), ЛПВП и ТГ проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Konelab-20» (Финляндия) с использованием реактивов фирмы Human (Германия) и ThermoScientific (Финляндия). Уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридевальда: $ЛПНП = ОХ - (ЛПВП + ТГ / 5)$.

Исследование уровня адипокинов сыворотки крови (лептина и адипонектина), а также раствори-

Таблица 1

Основные клинко-морфологические характеристики больных раком ободочной кишки

Параметр	Число больных
Локализация опухолевого процесса	
Ободочная кишка	20 (64 %)
Ректосигмоидный сегмент	11 (36 %)
Степень дифференцировки опухоли	
G1	4 (12,9 %)
G2	24 (77,4 %)
G3	3 (9,7 %)
Наличие МС	
Есть	22 (71 %)
Нет	9 (29 %)

мой формы рецептора лептина, AdipoR1 и AdipoR2 проводилось методом ELISA. Использовались следующие наборы: human total Adiponectin (R&D, США), Leptin ELISA (DBC, Канада), Human Leptin receptor ELISA (BioVendor, Чехия), Human AdipoR1 и AdipoR2 (USCNb, Китай). Определение уровня AdipoR1 и AdipoR2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей по ранее описанной методике [2]. Белок в гомогенатах определялся по Лоури.

Статистическая обработка выполнена при помощи пакета программ Statistica 8.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде Me (25–75 %), где Me – медиана выборки, (25–75 %) – квартили. Для проверки совпадения распределения исследуемых количественных показателей с нормальным в группах пользовались критерием Шапиро–Уилкса. Сравнительный анализ исследуемых показателей включал оценку межгрупповых (между группами с МС и без МС) различий исследуемых признаков. Достоверность различий проверяли при помощи U-критерия Уилкоксона–Манна–Уитни (в случае независимых совокупностей). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Анализ полученных результатов показал высокую частоту МС у больных раком ободочной кишки (71 %). Анализ уровня адипокинов сыворотки крови и рецепторов адипокинов показал, что уровень лептина в сыворотке крови у данной категории пациентов зависел от пола и стадии заболевания (табл. 2). Уровень лептина был выше у женщин, а также при I–II стадии заболевания. Он

был также несколько выше у больных с метаболическим синдромом, что согласуется с данными литературы [5, 15]. Возможно, что ранние стадии рака ободочной кишки ассоциированы с МС. Уровень адипонектина сыворотки крови статистически достоверно не различался у мужчин и у женщин, а также в зависимости от стадии заболевания и наличия МС. Уровень sOb-R был выше у больных без МС, что согласуется с данными литературы об обратной пропорциональной зависимости между уровнем рецептора в сыворотке крови и массой тела, а также наличием ожирения [7, 8]. Уровень AdipoR1 и AdipoR2 был статистически значимо выше у больных раком ободочной кишки женского пола по сравнению с пациентами-мужчинами. Имелась тенденция к повышению рецепторов адипонектина при наличии МС по сравнению с больными без метаболических нарушений. Однако, безусловно, необходимы дополнительные исследования для изучения вовлеченности адипокинов сыворотки крови и их рецепторов в патогенез рака ободочной кишки.

Заключение

При раке ободочной кишки выявлена зависимость уровня лептина сыворотки крови от пола больных и стадии заболевания. Наблюдается тенденция к повышению лептина при наличии метаболического синдрома. Уровень экспрессии sOb-R был выше у больных без МС, уровень AdipoR1 и AdipoR2 значимо выше у больных раком ободочной кишки женского пола по сравнению с пациентами мужского пола. Имелась тенденция к повышению рецепторов адипонектина при наличии

Таблица 2

Уровень адипокинов сыворотки и рецепторов адипокинов у больных раком ободочной кишки (Me (25–75 %))

Клинические характеристики	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл	sOb-R, нг/мл	AdipoR1, нг/мг белка	AdipoR2, нг/мг белка
Пол					
Мужчины	5,1 (2,6–6,3)	8,6 (3,0–11,3)	3,27 (1,89–7,1)	59 (40–66)	41 (33–52)
Женщины	17,0 (5,6–20,0)*	10,9 (9,1–12,0)	2,94 (2,1–3,66)	75 (57–99)*	61 (45–85)*
Стадия заболевания					
I–II	17,2 (6,9–22)	10,6 (5,5–12,2)	2,97 (2,24–3,33)	70 (44–83)	57 (36–72)
III	8,2 (3,4–10,4)*	9,1 (5,6–12,2)	3,27 (1,77–3,81)	62,2 (45–81)	51 (37–65)
Наличие МС					
Есть	11,4 (4,0–22,0)	9,1 (5,0–12,9)	2,88 (1,80–3,40)	70 (47–81)	57 (36–67)
Нет	8,2 (5,4–10,0)	11,9 (9,8–12,9)	3,66 (3,51–3,81)*	59 (42–62)	46 (34–52)

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

МС по сравнению с больными без метаболических нарушений. Вовлеченность адипокинов сыворотки крови и их рецепторов в патогенез рака ободочной кишки требует дополнительных исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 14-04-91150 ГФЕН_а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Мунтян А.Б., Стуканов С.Л., Фомина С.В. Прогностическая значимость определения половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53, № 3. С. 315–320.
2. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В., Стуканов С.Л., Старова А.Б., Агаркова Л.А. Ферменты метаболизма эстрогенов при раке эндометрия // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. Т. 141, № 2. С. 202–204.
3. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки: роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 4. С. 427–433.
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. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
6. Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 2402–2411. doi: 10.2337/dc12-0336.
7. Jaffe T., Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human cancer by activating multiple signal-transduction pathways // Int. J. Cancer. 2008. Vol. 123 (11). P. 2543–2556. doi: 10.1002/ijc.23821.
8. Liu H., Wan D., Pan Z., Cao L., Wu X., Lu Z., Kang T. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD 34 in colorectal carcinoma // Cell Biochem. Biophys. 2011. Vol. 60 (3). P. 241–244. doi: 10.1007/s12013-010-9145-5.
9. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. Vol. 22 (4). P. 401–409.
10. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Bosetti C., Dal Maso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi F., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (4). P. 884–889. doi: 10.1093/annonc/mdq464.
11. Samani A.A., Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // Endocr. Rev. 2007. Vol. 28 (1). P. 20–47.
12. Wang D., Chen J., Chen H., Duan Z., Xu Q., Wei M., Wang L., Zhong M. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinomas through PIK/Akt/mTOR signaling pathway // J. Biosci. 2012. Vol. 37 (1). P. 91–101.
13. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E., His A., Wolk A., Nifli A-P., Tseleni-Balafouta S., Mantzoros C.S. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2008. Vol. 15 (1). P. 289–299. doi: 10.1677/ERC-07-0197.
14. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H., Iida H., Sugiyama M., Takahashi H. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2,

in normal colon epithelium and colon cancer tissue // Oncol. Rep. 2008. Vol. 20 (3). P. 479–483.

15. Zhou J.-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 86 (3). S. 817–819.

Поступила 1.09.14

REFERENCES

1. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V., Muntjan A.B., Stukanov S.L., Fomina S.V. Prognostic significance of assay of sex hormones, their receptors and enzymes involved in estrogen synthesis and metabolism in endometrial carcinoma // Voprosy onkologii. 2007. Vol. 53 (3). P. 315–320. [in Russian]
2. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V., Stukanov S.L., Starova A.B., Agarkova L.A. Enzymes of estrogen metabolism in endometrial cancer // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2006. Vol. 141 (2). P. 202–204. [in Russian]
3. Bochkareva N.V., Kolomic L.A., Kondakova I.V. Coexistence of endometrial hyperplasia and cancer with uterine myoma: the role of sex hormones, their receptors and enzymes of estrogen metabolism // Voprosy onkologii. 2005. Vol. 51 (4). P. 427–433. [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 // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 86–93. [in Russian]
5. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, the relation with endometrial cancerogenesis // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
6. Esposito K., Chiodini P., Colao A., Lenzi A., Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer. A systematic review and meta-analysis // Diabetes Care. 2012. Vol. 35. P. 2402–2411. doi: 10.2337/dc12-0336.
7. Jaffe T., Schwartz B. Leptin promotes motility and invasiveness in human cancer by activating multiple signal-transduction pathways // Int. J. Cancer. 2008. Vol. 123 (11). P. 2543–2556. doi: 10.1002/ijc.23821.
8. Liu H., Wan D., Pan Z., Cao L., Wu X., Lu Z., Kang T. Expression and biological significance of leptin, leptin receptor, VEGF, and CD 34 in colorectal carcinoma // Cell Biochem. Biophys. 2011. Vol. 60 (3). P. 241–244. doi: 10.1007/s12013-010-9145-5.
9. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory actions of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase, JAK2 and PI3kinase/Akt // Int. J. Colorectal. Dis. 2007. Vol. 22 (4). P. 401–409.
10. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Bosetti C., Dal Maso L., Montella M., Pelucchi C., Negri E., Franceschi F., La Vecchia C. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (4). P. 884–889. doi: 10.1093/annonc/mdq464.
11. Samani A.A., Yakar S., Leroith D., Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // Endocr. Rev. 2007. Vol. 28 (1). P. 20–47.
12. Wang D., Chen J., Chen H., Duan Z., Xu Q., Wei M., Wang L., Zhong M. Leptin regulates proliferation and apoptosis of colorectal carcinomas through PIK/Akt/mTOR signaling pathway // J. Biosci. 2012. Vol. 37 (1). P. 91–101.
13. Williams C., Nicholas M., Sozopoulos E., His A., Wolk A., Nifli A-P., Tseleni-Balafouta S., Mantzoros C.S. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2008. Vol. 15 (1). P. 289–299. doi: 10.1677/ERC-07-0197.
14. Yoneda K., Tomimoto A., Endo H., Iida H., Sugiyama M., Takahashi H. Expression of adiponectin receptors, AdipoR1 and AdipoR2,

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ СИСТЕМЫ КРОВИ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

В.Н. Манских, О.С. Ганчарова

*ГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва
119992, г. Москва, Ленинские горы, стр. 73, e-mail: manskikh@mail.ru*

Представлены четыре случая редко встречающихся опухолей у лабораторных мышей: мастоцитомы нижнечелюстного лимфатического узла, мегакариоцитарного лейкоза, эритробластомы селезёнки (недиссеминированного эритролейкоза), лимфомы маргинальной зоны селезёнки, причём три последние неоплазмы были впервые диагностированы как спонтанные новообразования у животных без генетических модификаций. Особое внимание было обращено на диагностические признаки и особенности таких опухолей в сравнении со случаями, описанными в литературе.

Ключевые слова: опухоли у лабораторных мышей, мастоцитомы, лимфома маргинальной зоны селезёнки, эритробластома селезёнки, мегакариоцитарный лейкоз.

EXPERIENCE IN DIAGNOSING RARE BLOOD SYSTEM TUMORS IN LABORATORY MICE

V.N. Manskikh, O.S. Gancharova

*M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow
73, Leninskie Gory, 119992-Moscow, Russia, e-mail: manskikh@mail.ru*

The paper presents 4 cases of rare tumors in laboratory mice: mastocytoma of mandibular lymph node, megakaryocytic leukemia, splenic erythroblastoma (non-disseminated erythroleukemia) and splenic marginal zone lymphomas. The last 3 neoplasms were first diagnosed as spontaneous tumors in animals without genetic modification. Particular attention was drawn to the diagnostic features and characteristics of these tumors in comparison with the cases described in the literature.

Key words: tumors in laboratory mice, mastocytoma, splenic marginal zone lymphomas, splenic erythroblastoma, megakaryocytic leukemia.

Опухоли системы крови являются одними из самых часто встречающихся новообразований у лабораторных мышей. Однако помимо мажорных неоплазм, таких как фолликулярная, лимфобластная, диффузная крупноклеточная лимфомы и миелоидный лейкоз, встречаются и более редкие опухоли, которые недостаточно описаны в литературе, и их диагностика может представлять известные трудности. Настоящая статья посвящена описанию серии верифицированных авторами случаев редких спонтанных опухолей системы крови у лабораторных мышей с акцентированием внимания на их диагностических особенностях.

Материал и методы

Материалом для данной работы послужили сопроводительные документы к гистологическим образцам, протоколы вскрытий и гистологические препараты, хранящиеся в архиве гистопатологической лаборатории НИИ митотехнологии МГУ им. М.В. Ломоносова. Все исследования производились с соблюдением этических правил

Европейской директивы FELASA-2010. Гистологические образцы фиксировались 10 % формалином на фосфатном буфере (рН=7,4) и подвергались стандартной процедуре гистологической проводки (через изопропанол) для заливки в парафин. Срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилин-эозином и, в зависимости от задач, по Ван-Гизону, Массону, Браше, Перльсу, Лепене, толуидиновым синим, быстрым синим люксолом по Клюверу–Бареру, ШИК, азур-эозином по Гимза. Опухоли диагностировали, ориентируясь на критерии ВОЗ [4] и более поздние классификации Bethesda Group [7, 10].

Результаты и обсуждение

Мастоцитомы мандибулярного лимфатического узла. Мышь СВА, самец, возраст 816 дней, конвенциональный виварий Института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, спонтанная смерть.

Волосной покров на туловище возле правой передней конечности имеет проплешину, покрытую корочками. На некропии в районе поднижнече-

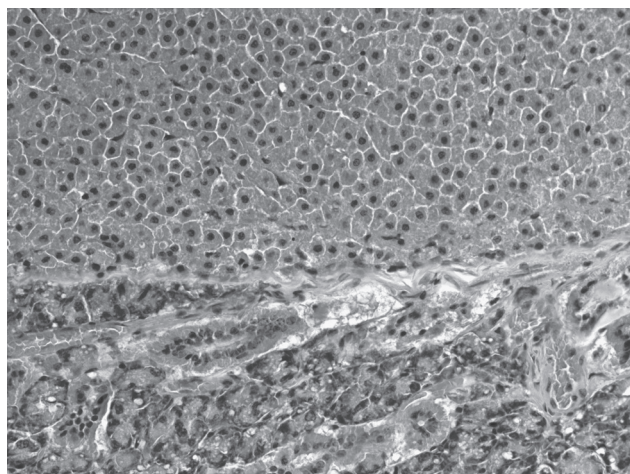


Рис. 1. Микрофото.

Мастоцитомы нижнечелюстного лимфатического узла, капсула отделяет опухолевую ткань (верхняя половина рисунка) от поднижнечелюстной слюнной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

люстной слюнной железы было обнаружено беловатое узловое образование $9 \times 5 \times 4$ мм (массой 234 мг), плотной консистенции, окружённое капсулой. Масса селезёнки (76 мг) была несколько больше по сравнению с обычной массой селезёнки у старых животных (30–60 мг). Кроме описанной опухоли, при некропсии и гистологическом исследовании у данной мыши были выявлены гепатоцеллюлярная карцинома и тотальная гнойная пневмония (основная причина смерти) с массивными плазмочитарными перибронхиальными инфильтратами, характерными для инфекции *Mycoplasma pulmonis*. Прочие органы изменений не имели.

Гистологическое исследование показало, что узел состоит из солидной ткани, образованной полигональными клетками с небольшими тёмными круглыми ядрами и широкой мелкозернистой эозинофильной цитоплазмой (рис. 1). Митозы среди клеток опухоли отсутствовали. Строма в опухоли была очень скудной, а от ткани слюнной железы её отделяла хорошо выраженная капсула. Инфильтрации лимфоцитами не отмечено, однако были обнаружены структуры, в которых легко узнать остатки мозговых тяжей лимфатического узла. При обработке толуидиновым синим зернистость в цитоплазме клеток опухоли демонстрировала яркое метахроматическое окрашивание, однако реакция с синим быстрым люксом была негативной. Окраска толуидиновым синим выявила

замещение красной пульпы селезёнки лаброцитами и отдельные тучные клетки в синусоидах печени, которые не обнаруживались на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином.

Мастоцитомы (мастоцитарная саркома) – исключительно редкая опухоль, встречающаяся с частотой порядка 1:5000 животных [8, 9]. Несмотря на очень специфическую морфологию лаброцитов, диагностика этой неоплазмы довольно сложна. Опухолевые тучные клетки сильно отличаются от своего нормального аналога и по общей морфологии (эпителиоидные, веретеновидные), и по характеру роста (трабекулярные и солидные структуры). Цитоплазма их может иметь любые тинкториальные свойства, до яркой эозинофильной окраски включительно [4, 7–9] (как было в нашем случае), поэтому необходимость применения метахроматических реакций для поиска признаков тучноклеточной дифференцировки может быть совсем неочевидной.

Ещё одним малоизвестным моментом служит то, что гранулы в эозинофильной цитоплазме клеток совсем другой опухоли – онкоцитомы – дают такое же метахроматическое окрашивание, как и тучные опухолевые элементы [11]. Однако гранулы в клетках онкоцитомы являются многочисленными митохондриями и дают позитивное окрашивание с синим быстрым люксом [11], тогда как в гранулах тучных клеток эта реакция отрицательна (что и наблюдалось в нашем случае). Инфильтрация тучными клетками печени и красной пульпы селезёнки тоже вполне подтверждает диагноз мастоцитомы, хотя в целом лейкокемия этих опухолей происходит крайне редко. Также рекомендуемой диагностической реакцией является определение высокой активности хлорацетатэстеразы [4, 7], которая, однако, является общим маркером всех миелоидных клеток и может быть утеряна при длительном хранении материала в формалине.

Эритроидный лейкоз (эритробластома селезёнки). Линия BALB/c, самец, возраст 763 дня, SPF-виварий Института биоорганической химии РАН им. Шемякина и Овчинникова (группа из 400 животных в возрасте от 12 до 30 мес). Спонтанная гибель.

Макроскопически определялись кахексия, умеренная спленомегалия (размеры: $19 \times 5 \times 3$ мм, масса 190 мг) с небольшим булавовидным утолщением селезёнки на каудальном конце. Цвет селезёнки

был темно-красный, без чёткого рисунка на разрезе. Печень была уменьшена в размере и массе (0,89 г), имела небольшие желтоватые нечёткие пятна на поверхности и заметные признаки аутолиза. В других органах изменений не выявлено.

Гистологическое исследование селезёнки показало полное замещение её красной и белой пульпы диффузной тканью, состоящей из эритроидных клеток разной степени зрелости (рис. 2, А). Среди них встречалось некоторое количество эритробластов и базофильных нормобластов, однако гораздо больше оказалось число полихроматофильных и оксифильных клеток (рис. 2, Б), что было особенно хорошо видно на препаратах, окрашенных по Гимза. Митозы встречались часто. Особо выделялся большой полиморфизм ядер эритроидных клеток – отмечены многочисленные бинуклеарные формы и ядра в форме трефа. При окраске по Браше большинство клеток не проявляло пиронинофилии, однако давало положительную реакцию Лепене на гемоглобин. В других органах изменений не выявлено. Костный мозг не был взят для исследования по техническим причинам.

Эритроидный лейкоз у мышей диагностируется по эритроидной морфологии опухолевых клеток, экспрессии ими CD71⁺ и Ly-76(Ter119)^{hi} или другим доступным маркерам эритроидного ростка [4, 7], в том числе и гемоглобину [2, 4]. В нашем случае указанные антитела против антигенов мыши были недоступны, поэтому таким маркером выступила окраска на гемоглобин по Лепене, которая дала положительный результат. Особенность случая состояла в изолированном опухолевом поражении селезёнки, которое может быть названо «эритробластомой». Такая форма эритроидной неоплазии в классификациях отсутствует, однако миелоидные саркомы у мышей описаны [7]. Всего в мировой литературе до настоящего времени описано 2 случая спонтанной эритроидной лейкемии у лабораторных мышей (все в виде диссеминированного лейкоза) [2], хотя этот тип неоплазм может быть индуцирован онкогенными вирусами Раушера, Грэффи и Фрейнда. Селезёнка считается первичным очагом эритролейкемии, откуда затем идёт её гематогенное распространение с преимущественным поражением печени, но без вовлечения лимфатических узлов [4].

Мегакариоцитарный лейкоз. Линия SJL, самка, возраст 12 мес, SPF-виварий Института биооргани-

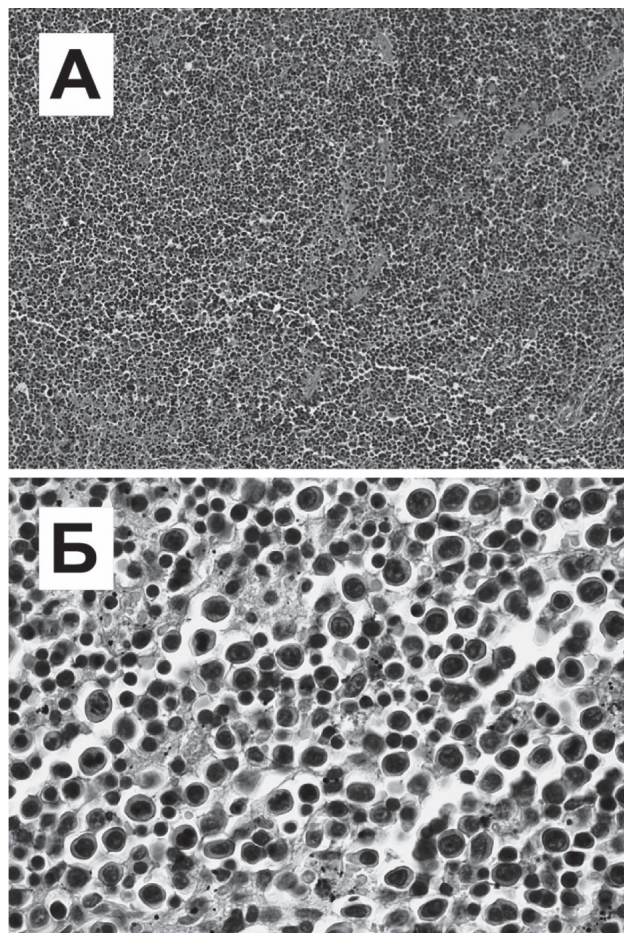


Рис. 2. Микрофото.
Эритроидный лейкоз (эритробластома) селезёнки:
А – замещение пульпы диффузной тканью. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; Б – морфология эритроидных опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$.

ческой химии РАН им. Шемякина и Овчинникова. Контрольное животное в эксперименте с индукцией хронического гломерулонефрита. Спонтанная гибель.

При некропсии были обнаружены увеличенная серовато-коричневая селезёнка (23×5×3 мм, масса 320 мг) и полнокровная красно-коричневая печень, тоже увеличенная (2 610 мг). Почки имели большую массу (правая – 0,34 мг, левая – 0,32 мг) и тёмно-коричневую поверхность с заметными желтоватыми пятнами. Лимфатические узлы разных групп: мандибулярные (правый и левый – 10×7×6 и 5×5×5 мм соответственно), медиастинальные (5×3×3 мм), левый паховый

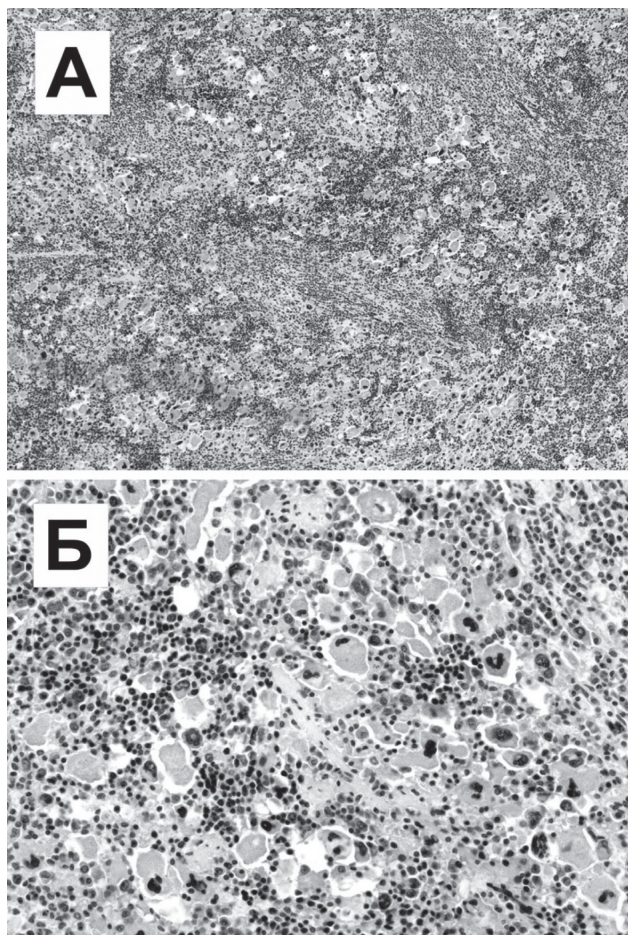


Рис. 3. Микрофото.

Мегакариоцитарный лейкоз: А – замещение структур селезёнки опухолевой тканью с большим числом мегакариоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$; Б – морфология опухолевых клеток. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 1000$

($3 \times 3 \times 1$ мм) и мезентериальный ($20 \times 5 \times 3$ мм) – резко увеличены, содержали участки кровоизлияний. Петли тощей кишки были спаяны между собой серозной тканью в неразделимый конгломерат, размером $20 \times 15 \times 15$ мм, причём части кишечника проксимальнее опухоли были резко расширены и переполнены застойным содержимым (кишечная непроходимость).

Микроскопическая картина поражений была достаточно выразительна. Вся красная и почти вся белая пульпа селезёнки замещена опухолевой тканью, состоящей из бластов и многочисленных мегакариоцитов разной степени зрелости (рис. 3). Митозы были нередки. Нормальные структуры в

увеличенных лимфатических узлах также были целиком замещены гомогенной тканью, состоящей из бластных клеток. Аналогичная картина имела в разрастаниях опухолевой ткани в брюшной полости с вовлечением петель кишечника. Инфильтраты из бластов обнаруживались в печени и в почках. В крови на срезах крупных сосудов отмечены отдельные бластные клетки, огромные скопления тромбоцитов и их агрегаты.

Мегакариоцитарный лейкоз у мышей – очень редкая форма неоплазм крови, возникающая при наличии в геноме ретровируса (MuLV) [4, 5]. Напротив, реактивная гиперплазия мегакариоцитарного ростка в красной пульпе селезёнки – довольно известная форма ответа на инфекцию, интоксикацию или опухоль [4]. В данном случае дифференциальный диагноз основывался на том, что системное поражение возникло как единственный случай у контрольного SPF-животного достаточно зрелого возраста, в котором обычно появляются опухоли у мышей, т.е. инфекции и интоксикации исключены.

Гистологически картина характеризовалась обилием не только мегакариоцитов на разных стадиях созревания, но и бластов с субтотальным замещением ими ткани селезёнки и лимфатических узлов. Реакция на ацетилхолинэстеразу и окрашивание антителами к тромбоцитарному гликопротеину Iib/IIa или CD41, рекомендуемые для подтверждения мегакариоцитарной природы лейкоза [4, 7], в данном случае не требовались, так как опухолевые клетки проявляли выраженную склонность к созреванию. Впрочем, эти окраски и не могли быть проведены, поскольку для них требуется свежий материал, который невозможно было сохранить до момента исследования. Важно отметить, что в нашем случае, как и в тех, которые описаны другими авторами, активная дифференцировка мегакариоцитов была видна только в селезёнке, а в других сайтах инфильтраты состояли почти исключительно из бластных клеток.

Лимфома маргинальной зоны селезёнки. Линия BALB/c, самка, возраст 25 мес, SPF-виварий Института биоорганической химии РАН им. Шемякина и Овчинникова (группа из 60 животных одного возраста). Эвтаназия.

Макроскопически были отмечены только спленомегалия (размеры селезёнки: $27 \times 5 \times 3$ мм) и небольшое увеличение фолликулов белой

пульпы. Гистологически (рис. 4) было выявлено резкое расширение светлой маргинальной зоны с тенденцией к слиянию фолликулов. Расширенная маргинальная зона состояла из клеток типа центробластов, centroцитов и моноцитоподобных элементов без выраженного полиморфизма и с редкими митозами. В центре фолликулов и в красной пульпе были отмечены скопления гемосидерофагов. В печени и лёгких имелись небольшие инфильтраты (перипортальные и перибронхиальные), состоящие в основном из малых лимфоцитов.

Диагноз в нашем случае особых трудностей не представлял ввиду очень характерной гистологической картины, полностью отвечающей диагностическим критериям лимфомы маргинальной зоны селезёнки низкого грейда (резкое увеличение маргинальной зоны фолликулов за счёт пролиферации бластных клеток, centroцитоподобные и моноцитоподобные клеточные элементы) [3, 6, 10]. Эту опухоль можно назвать условно-редкой неоплазмой мышей, поскольку она встречается, иногда в высоком проценте случаев, у ряда генетически модифицированных и довольно экзотических линий (нокаут по гену p53, носители вируса мышиной лейкемии NFS.V+, линии NZB, AKXD RI и некоторых других) [1, 3, 6]. Однако у животных из линий, наиболее часто используемых для тестирования канцерогенной активности (BALB/c, C57BL, DBA), случаи лимфомы маргинальной зоны селезёнки пока не описаны, что связано, по-видимому, как с низкой частотой встречаемости этой опухоли, так и с недостаточной осведомленностью исследователей о её диагностических критериях (это новообразование не упоминается в классификации ВОЗ [4], хотя имеется в классификации Bethesda Group [10]). Можно предположить, что такие случаи обычно оказывались в одной рубрике с наиболее похожими на них, но несравненно более частыми фолликулярными лимфомами, и что в дальнейшем сообщения об этих неоплазмах у мышей будут публиковаться чаще.

В заключение мы хотели бы высказать благодарность проф. В.М. Перельмутеру за важные замечания при обсуждении сложных и нетривиальных случаев дифференциальной диагностики опухолей у лабораторных животных.

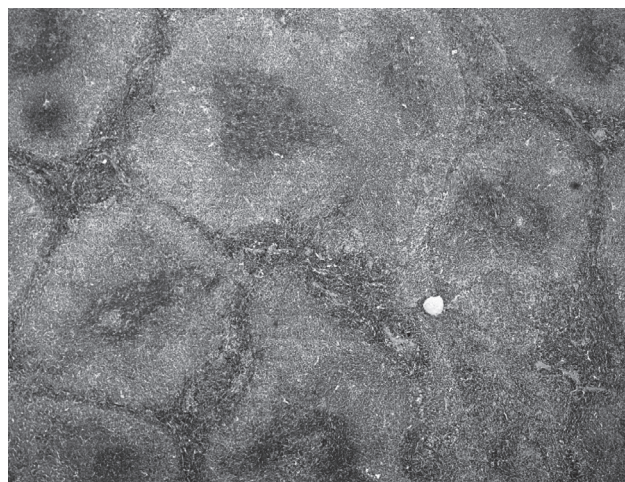


Рис. 4. Микрофото. Лимфома маргинальной зоны селезёнки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 50$

ЛИТЕРАТУРА

1. Chiang Y.J., Difilippantonio M.J., Tessarollo L., Morse H.C., Hodes R.J. Exon 1 disruption alters tissue-specific expression of mouse p53 and results in selective development of B cell lymphomas // PLoS One. 2012. Vol. 7 (11). e49305. doi: 10.1371/journal.pone.0049305.
2. Edamoto H., Suwa K., Tamura K. Spontaneous Erythroid Leukemia in a 6-Wk-Old Male Crlj:B6C3F1 Mouse // J. Toxicol. Pathol. 2007. Vol. 20. P. 101–104.
3. Fredrickson T.N., Lennert K., Chattopadhyay S.K., Morse H.C. 3rd, Hartley J.W. Splenic marginal zone lymphomas of mice // Am. J. Pathol. 1999. Vol. 154 (3). P. 805–812.
4. Frith C.H., Ward J.M., Harleman J.H. et al. Hematopoietic system // International classification of rodent tumors. The mouse. Berlin: Springer, 2001. P. 417–451.
5. Hao X., Shin M.S., Zhou J.X., Lee C.H., Qi C.F., Naghashfar Z., Hartley J.W., Fredrickson T.N., Ward J.M., Morse H.C. 3rd. Histologic and molecular characterizations of megakaryocytic leukemia in mice // Leuk. Res. 2006. Vol. 30 (4). P. 397–406.
6. Hori M., Xiang S., Qi C.F., Chattopadhyay S.K., Fredrickson T.N., Hartley J.W., Kovalchuk A.L., Bornkamm G.W., Janz S., Copeland N.G., Jenkins N.A., Ward J.M., Morse H.C. 3rd. Non-Hodgkin lymphomas of mice // Blood Cells Mol. Dis. 2001. Vol. 27 (1). P. 217–222.
7. Kogan S.C., Ward J.M., Anver M.R., Berman J.J., Brayton C., Cardiff R.D., Carter J.S., de Coronado S., Downing J.R., Fredrickson T.N., Haines D.C., Harris A.W., Harris N.L., Hiai H., Jaffe E.S., MacLennan I.C., Pandolfi P.P., Pattengale P.K., Perkins A.S., Simpson R.M., Tuttle M.S., Wong J.F., Morse H.C. 3rd. Bethesda proposals for classification of non-lymphoid hematopoietic neoplasms in mice // Blood. 2002. Vol. 100 (1). P. 238–245.
8. Lewis D.J., Offer J.M. Malignant mastocytoma in mice // J. Comp. Pathol. 1984. Vol. 94 (4). P. 615–620.
9. Majeed S.K. Mast cell tumours in CD-1 mice // Arzneimittelforschung. 1991. Vol. 41 (2). P. 175–178.
10. Morse H.C. 3rd, Anver M.R., Fredrickson T.N., Haines D.C., Harris A.W., Harris N.L., Jaffe E.S., Kogan S.C., MacLennan I.C., Pattengale P.K., Ward J.M. Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice // Blood. 2002. Vol. 100 (1). P. 246–258.
11. Pilch B.Z. Head and Neck Surgical Pathology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. 736 p.

Поступила 25.02.14

ВЛИЯНИЕ ИМПУЛЬСНО-ПЕРИОДИЧЕСКОГО РЕНТГЕНОВСКОГО ИЗЛУЧЕНИЯ НА КЛЕТКИ ОПУХОЛИ И КОСТНОГО МОЗГА МЫШЕЙ

М.А. Булдаков^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,3}, И.А. Климов¹, О.П. Кутенков,
А.А. Мельников¹, М.А. Большаков^{2,3}, В.В. Ростов^{2,3}, Н.В. Чердынцева^{1,3}

Томский НИИ онкологии¹
Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск²
Томский государственный университет³
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: buldakov@oncology.tomsk.ru¹

Представлены результаты изучения влияния импульсно-периодического рентгеновского излучения (ИПРИ), генерируемого уникальным источником «Синус-150» (Институт сильноточной электроники СО РАН, г. Томск), на опухолевые и нормальные клетки. Изучали хромосомные aberrации (метафазный анализ) клеток костного мозга мышей, облученных ИПРИ в режимах, обеспечивающих противоопухолевый эффект. На культурах клеток карциномы Льюис, облученных ИПРИ, оценивали уровень апоптоза клеток и клеток с высоким содержанием активных форм кислорода (АФК) методом проточной цитофлуориметрии (FACSCantoII, BD). При локальном облучении ИПРИ *in vivo* в режимах, вызывающих противоопухолевый эффект, наблюдается умеренное увеличение aberrаций в хромосомах клеток костного мозга мышей. ИПРИ индуцирует процесс апоптотической гибели в клетках карциномы легких Льюис *in vitro* за счет продукции АФК. При этом в диапазоне 0,2–1,0 Гр не отмечается зависимости эффекта от дозы облучения. Полученные данные свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований для обоснования использования ИПРИ в терапии опухолей.

Ключевые слова: импульсно-периодическое рентгеновское излучение, хромосомные aberrации, апоптоз, костный мозг, экспериментальные опухоли.

EFFECT OF PULSE PERIODIC X-RAYS ON TUMOR AND BONE MARROW CELLS OF MICE

M.A. Buldakov^{1,3}, N.V. Litvyakov^{1,3}, I.A. Klimov¹, O.P. Kutenkov,
A.A. Melnikov¹, M.A. Bolshakov^{2,3}, V.V. Rostov^{2,3}, N.V. Cherdynseva^{1,3}

Tomsk Cancer Research Institute¹,
Institute of High-Current Electronics, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, Tomsk²,
Tomsk State University, Tomsk³
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: buldakov@oncology.tomsk.ru¹

The results of the effect of pulse-periodic X-ray exposure (PPXE) generated by Sinus-150 accelerator on tumor and normal cells of mice have been presented. Chromosomal aberrations (metaphase analysis) of bone marrow cells were studied. Using the cultured Lewis lung carcinoma cell lines, the level of apoptotic cells and cells with high concentration of active oxygen forms (AOF) was assessed by the flow cytofluorometry analysis (FACSCantoII, BD). *In vivo* X-ray radiation in the pulse-periodic mode lead to the moderate increase in chromosomal aberrations of bone marrow cells of mice. PPXE induced apoptotic death in Lewis lung carcinoma cells *in vitro* due to AOF production. Dose-effect relation was not observed at the irradiation doses 0.2–1.0 Gy. The data obtained show that further studies are necessary to justify the use of PPXE in tumor therapy.

Key words: pulse-periodic X-ray exposure, chromosomal aberrations, apoptosis, bone marrow, experimental tumors.

В последние годы активно изучаются биологические эффекты низкодозового рентгеновского излучения, генерируемого в импульсно-периодическом режиме (ИПРИ). Оно активизирует клеточные реакции, которые не регистрируются при использова-

нии традиционных источников ионизирующего излучения в этом же диапазоне доз. В частности, было показано, что ИПРИ в зависимости от частоты повторения импульсов и мощности дозы индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК в опухолевых

клетках Т-лимфобластной лейкемии, оказывая при этом незначительное повреждающее действие на лимфоциты человека [2]. Также имеются различия в реакции изолированных гепатоцитов мышей на воздействие ИПРИ с различными комбинациями частотных и дозовых характеристик [4].

Нами ранее было показано, что наиболее выраженное подавление пролиферации опухолевых клеток *in vitro*, торможение роста солидной опухоли и процесса ее метастазирования у мышей наблюдаются при использовании поглощенных доз излучения от 0,1 до 0,7 Гр при различных режимах фракционирования дозы [6]. При этом открытым остается вопрос о механизмах гибели опухолевых клеток, а также о возможных побочных эффектах описанных режимов ИПРИ. Общеизвестными достоверными маркерами повреждающего (генотоксического) действия ионизирующих излучений являются хромосомные aberrации [11], формирующиеся вследствие адсорбции энергии внутри или вблизи молекулы ДНК [10] и накопления свободных радикалов [7].

Целью работы явилось исследование количества хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей, подвергнувшихся воздействию ИПРИ в различных режимах фракционирования дозы, а также выявление механизма гибели опухолевых клеток в культуре при указанном воздействии.

Материал и методы

Работа осуществлена с соблюдением этических принципов проведения медицинских исследований, изложенных в Хельсинкской декларации, получено разрешение локального этического комитета Томского НИИ онкологии. В качестве экспериментальной модели *in vivo* использовались здоровые мыши линии C57/BL₆ массой 18–20 г.

В эксперименте были созданы условия облучения животных, идентичные таковым в проведенных ранее исследованиях по оценке противоопухолевых эффектов ИПРИ *in vivo* (каждая группа животных состояла из 8 мышей) [1, 6]. Животные помещались в свинцовую камеру так, чтобы облучению подвергалась только задняя правая конечность, из которой в дальнейшем извлекали бедренную кость для получения клеток костного мозга. В качестве рентгеновского источника использовалась установка «Синус-150», разработанная в Институте сильноточной электроники СО РАН (г. Томск).

Длительность импульса составляла 4 нс, частота повторения импульсов – 10 мп/с, энергия электронов – 160 кэВ, ток пучка – 3,5 кА. Суммарные очаговые дозы составили 0,2; 0,5; 0,7; 1,0 Гр.

Для оценки хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей после облучения использовали общепринятый цитогенетический метод – метафазный анализ. Хромосомный анализ проводили через 5 сут после воздействия на зашифрованных препаратах с помощью микроскопа Axioskop 50 («Carl Zeiss», Германия). Учитывали все типы хромосомных aberrаций, распознаваемые на рутинно окрашенных препаратах: одиночные фрагменты, парные фрагменты, внутривитаминные и межхромосомные обменные aberrации, полиплоидизация. Пробелы и эндоредупликации в анализ не включали. Аберрантной считали клетку, имеющую одну и более хромосомных aberrаций. Проводили учет aberrаций хромосомного и хроматидного типов. Для изучения механизмов воздействия ИПРИ *in vitro* использовались опухолевые клетки карциномы легких Льюис, культивировавшиеся в среде RPMI-1640 с 10 % содержанием сыворотки. Оценивали количество апоптотических клеток и клеток с высоким содержанием активных форм кислорода (АФК) методом проточной цитофлуориметрии (FACSCantoII, BD, США).

Статистическую значимость различий между выборками оценивали при помощи критерия Манна–Уитни в программе Statistica 6.0.

Результаты исследования и обсуждение

На первом этапе была проведена оценка спонтанного мутирования хромосом в клетках костного мозга мышей. По данным анализа рутинно окрашенных метафаз уровень спонтанных мутаций хромосом составлял $0,41 \pm 0,98$ % (табл. 1, группа контроля), что согласуется с литературными данными, согласно которым частота аберрантных метафаз у интактных животных не превышает 2 % [3].

В ходе дальнейшего исследования был проведен анализ хромосомных aberrаций в клетках красного костного мозга мышей линии C57/BL₆ при локальном воздействии импульсно-периодического рентгеновского излучения в различных режимах фракционирования дозы. Использовали 3 режима фракционирования: однократное воздействие (0,7 Гр), двукратное облучение с перерывом в 4 дня (0,5 Гр) и четырехкратное облучение с перерывом



Рис. 1. Парный (ацентрический) фрагмент (указано стрелкой) хромосомы (А) и межхромосомный обмен по типу центрического слияния (Б) в клетках красного костного мозга мышей, подвергнутых воздействию импульсно-периодического рентгеновского излучения в режиме пятикратного фракционирования дозы (суммарная поглощенная доза 0,7 Гр)

в один день (0,7 Гр). Выбор указанных схем фракционирования основан на результатах, полученных нами ранее [6], и на данных литературы [8], согласно которым возможно разделение суммарной очаговой дозы на 2 или 4–5 фракций.

При оценке частоты и спектра хромосомных нарушений в клетках красного мозга мышей при воздействии ИПРИ показано, что преобладающими цитогенетическими аномалиями являются aberrации хромосомного типа (парные фрагменты, межхромосомные обмены). Наибольшая частота хромосомных мутаций наблюдается в группе с четырехкратным облучением до суммарной поглощенной дозы 0,7 Гр (см. табл. 1). Преобладающим типом хромосомных aberrаций являются парные фрагменты, которые формируются в результате концевых делеций и при образовании обменных перестроек хромосом (рис. 1, А). В группах жи-

вотных, подвергавшихся воздействию облучения при суммарной дозе 0,7 Гр, процент одиночных фрагментов и межхромосомных aberrаций статистически значимо выше, чем в группе контрольных животных, что свидетельствует о видимых транслокационных и инверсионных преобразованиях хромосомного материала (рис. 1, Б).

Изменение общего количества aberrантных метафаз во всех исследуемых группах животных составляет не более 5 % по сравнению с группой контроля. В отношении спектра радиационно-индуцированных мутаций можно отметить, что ИПРИ вызывает главным образом aberrации хромосомного типа.

Следует отметить, что до настоящего времени не проводилось исследований мутагенных эффектов, индуцируемых в здоровых клетках воздействием ИПРИ в режимах, обуславливающих высокое

Таблица 1

Частота и спектр цитогенетических нарушений в клетках красного костного мозга мышей линии C57/BL6 при облучении ИПРИ с наиболее выраженными повреждающими характеристиками

Режим воздействия	Спектр структурных и числовых нарушений хромосом					АМ
	SF	PF	ОА	IA	P	
Группа контроля	0,12 ± 0,06 %	0,07 ± 0,04 %	0,07 ± 0,04 %	0,04 ± 0,04 %	0,10 ± 0,05 %	0,41 ± 0,98 %
0,5 Гр, 2-кратно	0,83 ± 0,14 %	0,91 ± 0,09 %*	0,20 ± 0,07 %	0,31 ± 0,12 %*	0,39 ± 0,04 %*	2,58 ± 0,18 %*
0,7 Гр, однократно	1,21 ± 0,39 %*	0,44 ± 0,20 %*	0,31 ± 0,02 %*	0,11 ± 0,07 %	0,09 ± 0,06 %	2,09 ± 0,17 %*
0,7 Гр, 4-кратно	1,02 ± 0,17 %*	1,89 ± 0,38 %*	1,24 ± 0,05 %*	0,86 ± 0,10 %*	0,64 ± 0,20 %*	5,53 ± 0,47 %*

Примечание: SF – одиночные фрагменты; PF – парные фрагменты; ОА – межхромосомные обменные aberrации; IA – внутрихромосомные обменные aberrации; P – полиплоидия; АМ – aberrантные метафазы; количество исследованных метафазных пластинок составляет в среднем 2000 на каждую группу; * – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

противоопухолевое действие. Наиболее близкие к нашим результаты были получены с использованием импульсного протонного излучения в дозах 4 и 8 Гр [13]. Общее число дицентриков, центрических колец и ацентриков увеличивается по отношению к контрольной группе. Согласно другим данным, рентгеновское излучение в неимпульсном режиме приводит к формированию всех типов aberrаций хромосом у мышей при их тотальном облучении в дозах 0,1 и 1 Гр, в то время как при облучении животных в дозе 0,05 Гр этот эффект отсутствует [12].

Таким образом, использование режимов ИПРИ, позволяющих получить значительный противоопухолевый и антиметастатический эффект при локальном облучении животных *in vivo*, приводит к увеличению aberrаций в хромосомах клеток костного мозга здоровых мышей.

В исследованиях *in vitro* на культуре опухолевых клеток карциномы легких Льюис было показано, что ИПРИ приводит к гибели клеток за счет активации механизма апоптотической гибели. Так, через 24 ч после облучения доля клеток в состоянии апоптоза в среднем равнялась 35–40 %, тогда как в группе контроля этот показатель составлял 4 % (табл. 2). Зависимости апоптоз-индуцирующего действия ИПРИ от дозы не отмечено.

При исследовании уровня АФК в клетках карциномы легких Льюис через 2 ч после воздействия ИПРИ не отмечалось значимых изменений этого показателя по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Однако через 6 ч после облучения уровень АФК в среднем увеличился на 30 % во всех исследуемых группах. При этом зависимости полученного эффекта от дозы ИПРИ не наблюдалось (см. табл. 2).

Отсутствие дозовой зависимости (увеличение эффекта при увеличении дозы) биологических эффектов ИПРИ для клеток карциномы легких Льюис согласуется с полученными ранее данными об изменении пролиферативной активности некоторых культур опухолевых клеток [5]. Очевидно, что импульсный режим воздействия обуславливает высокую эффективность рентгеновского излучения в диапазоне доз менее 1 Гр, поскольку для индукции апоптотической гибели неимпульсным рентгеновским излучением должны использоваться дозы более 1 Гр [9].

Участие АФК в индукции апоптотической гибели, индуцируемой неимпульсным рентгеновским излучением, известно давно [14]. Очевидно, что и импульсное воздействие активирует те же сигнальные пути, так как через 6 ч после воздействия ИПРИ уровень АФК увеличивается во всех исследуемых группах. Существенным различием является только доза, необходимая для реализации повреждающего действия.

Таким образом, ИПРИ индуцирует процесс апоптотической гибели в клетках карциномы легких Льюис *in vitro* за счет продукции АФК. При этом в диапазоне доз 0,2–1 Гр не отмечается зависимости по типу «доза–эффект». Выявлено умеренное генотоксическое действие «противоопухолевых» режимов ИПРИ на клетки костного мозга.

Работа поддержана грантом РФФИ № 13-04-98115.

ЛИТЕРАТУРА

1. Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Климов И.А., Кутенков О.П., Большаков М.А., Ростов В.В., Чердынцева Н.В. Влияние низкодозового импульсно-периодического рентгеновского излучения на рост и метастазирование карциномы легких Льюис // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 47–51.

Таблица 2

Доля апоптотических клеток и уровень АФК в культуре клеток карциномы легких Льюис, однократно облученных ИПРИ

Группы животных	Доля апоптотических клеток	Уровень АФК через 2 ч	Уровень АФК через 6 ч
Контроль	4 ± 2,54 %	2,2 ± 0,56 %	1,9 ± 0,62 %
0,2 Гр	36 ± 5,28 %*	3,1 ± 0,98 %	30 ± 6,26 %*
0,5 Гр	42 ± 4,64 %*	2,4 ± 1,04 %	28 ± 5,14 %*
0,7 Гр	39 ± 3,92 %*	3,0 ± 0,98 %	33 ± 2,12 %*
1,0 Гр	34 ± 6,18 %*	2,3 ± 0,66 %	35 ± 3,53 %*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$).

2. Васильев С.А., Беленко А.А., Кутенков О.П., Большаков М.А., Лебедев И.Н., Ростов В.В. Различия эффектов импульсно-периодического рентгеновского излучения в опухолевых клетках линии MOLT-4 и лимфоцитах периферической крови человека // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 45–49.
3. Глазко Т.Т., Сафонова Н.А., Бунтова Е.Г., Глазко Г.В., Созинов А.А. Гетерогенность цитогенетической изменчивости в клетках костного мозга лабораторных и диких грызунов // Цитология и генетика. 1996. Т. 30, № 4. С. 25–34.
4. Жаркова Л.П., Князева И.Р., Иванов В.В., Большаков М.А., Кутенков О.П., Ростов В.В. Влияние импульсно-периодического рентгеновского и микроволнового излучений на уровень перекисей в изолированных гепатоцитах // Вестник Томского государственного университета. 2010. № 333. С. 161–163.
5. Литвяков Н.В., Ростов В.В., Булдаков М.А., Чердынцева Н.В., Большаков М.А., Афанасьев К.А., Коровин С.Д., Кутенков О.П., Семенов С.Ю. Ингибирование пролиферации опухолевых клеток импульсно-периодическим рентгеновским излучением // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 24–31.
6. Buldakov M.A., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Larkovich L.U., Litvyakov N.V., Bolshakov M.A., Cherdynseva N.V., Rostov V.V. Potential Application of Nanosecond Pulsed X-Ray in Medicine // *Rus. Phys. J.* 2012. Vol. 55 (10/3). P. 40–43.
7. DeFedericis H.C., Patrzyc H.B., Rajeci M.J., Budzinski E.E., Iijima H., Dawidzik J.B., Evans M.S., Greene K.F., Box H.C. Singlet oxygen-induced DNA damage // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 165 (4). P. 445–451.
8. Gorski D.H., Mauceri H.J., Salloum R.M., Halpern A., Seetharam S., Weichselbaum R.R. Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 308–311.
9. Lee K.B., Lee J.-S., Park J.-W., Huh T.-L., Lee Y.M. Low energy proton beam induces tumor cell apoptosis through reactive oxygen species and activation of caspases // *Exp. Mol. Med.* 2008. Vol. 40 (1). P. 118–129.
10. Noda A., Hirai Y., Hamasaki K., Nakamura N., Kodama Y. Unrepairable DNA double-strand breaks that are generated by ionizing radiation determine the fate of normal human cells // *J. Cell Sci.* 2012. Vol. 125. P. 5280–5287. doi: 10.1242/jcs.101006.
11. Pernot E., Hall J., Baatout S., Benotmane M.A., Blanchardon E., Bouffler S., El Saghire H., Gomolka M., Guertler A., Harms-Ringdahl M., Jeggo P., Kreuzer M., Laurier D., Lindholm C., Mkacher R., Quintens R., Rothkamm K., Sabatier L., Tapio S., de Vathaire F., Cardis E. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 751 (2). P. 258–286. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.
12. Rithidech K.N., Udomtanakunchai C., Honikel L.M., Whorton E.B. No Evidence for the in vivo induction of genomic instability by low doses of CS gamma rays in bone marrow cells of BALB/CJ and C57BL/6J Mice // *Dose Response.* 2012. Vol. 10 (1). P. 11–36. doi: 10.2203/dose-response.11-002.Rithidech.
13. Schmid T.E., Dollinger G., Hable V., Greubel C., Zlobinskaya O., Michalski D., Auer S., Friedl A.A., Schmid E., Molls M., Röper B. The effectiveness of 20 mev protons at nanosecond pulse lengths in producing chromosome aberrations in human-hamster hybrid cells // *Radiat. Res.* 2011. Vol. 175 (6). P. 719–727. doi: 10.1667/RR2465.1.
14. Valerie K., Yacoub A., Hagan M.P., Curiel D.T., Fisher P.B., Grant S., Dent P. Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in // *Mol. Cancer Ther.* 2007. Vol. 6 (3). P. 789–801.

Поступила 27.08.14

REFERENCES

1. Buldakov M.A., Litvyakov N.V., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Bol'shakov M.A., Rostov V.V., Cherdynseva N.V. Low-dose repetitively-pulsed X-ray influence on lewis lung carcinoma growth and metastasis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2011. № 6. P. 47–51. [in Russian]
2. Vasil'ev S.A., Belenko A.A., Kutenkov O.P., Bol'shakov M.A., Lebedev I.N., Rostov V.V. Different effects of pulsed X-rays in MOLT-4 cell line and human peripheral blood lymphocytes // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2013. № 2. P. 45–49. [in Russian]
3. Glazko T.T., Safonova H.A., Buntova E.G., Glazko G.V., Sozinov A.A. Heterogeneity of cytogenetic aberrations in bone marrow cells of laboratory and wild rodents // *Citologija i genetika.* 1996. Vol. 30 (4). P. 25–34. [in Russian]
4. Zharkova L.P., Knjazeva I.R., Ivanov V.V., Bol'shakov M.A., Kutenkov O.P., Rostov V.V. Repetitive pulsed x-ray and microwaves effect on peroxide level in isolated hepatocytes // *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta.* 2010. № 333. P. 161–163. [in Russian]
5. Litvyakov N.V., Rostov V.V., Buldakov M.A., Cherdynseva N.V., Bol'shakov M.A., Afanas'ev K.A., Korovin S.D., Kutenkov O.P., Semenov S.Ju. Inhibition of tumor cell proliferation by pulse-repetitive X-ray irradiation // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2006. № 1. P. 24–31. [in Russian]
6. Buldakov M.A., Klimov I.A., Kutenkov O.P., Larkovich L.U., Litvyakov N.V., Bolshakov M.A., Cherdynseva N.V., Rostov V.V. Potential Application of Nanosecond Pulsed X-Ray in Medicine // *Rus. Phys. J.* 2012. Vol. 55 (10/3). P. 40–43.
7. DeFedericis H.C., Patrzyc H.B., Rajeci M.J., Budzinski E.E., Iijima H., Dawidzik J.B., Evans M.S., Greene K.F., Box H.C. Singlet oxygen-induced DNA damage // *Radiat. Res.* 2006. Vol. 165 (4). P. 445–451.
8. Gorski D.H., Mauceri H.J., Salloum R.M., Halpern A., Seetharam S., Weichselbaum R.R. Prolonged treatment with angiostatin reduces metastatic burden during radiation therapy // *Cancer Res.* 2003. Vol. 63. P. 308–311.
9. Lee K.B., Lee J.-S., Park J.-W., Huh T.-L., Lee Y.M. Low energy proton beam induces tumor cell apoptosis through reactive oxygen species and activation of caspases // *Exp. Mol. Med.* 2008. Vol. 40 (1). P. 118–129.
10. Noda A., Hirai Y., Hamasaki K., Nakamura N., Kodama Y. Unrepairable DNA double-strand breaks that are generated by ionizing radiation determine the fate of normal human cells // *J. Cell Sci.* 2012. Vol. 125. P. 5280–5287. doi: 10.1242/jcs.101006.
11. Pernot E., Hall J., Baatout S., Benotmane M.A., Blanchardon E., Bouffler S., El Saghire H., Gomolka M., Guertler A., Harms-Ringdahl M., Jeggo P., Kreuzer M., Laurier D., Lindholm C., Mkacher R., Quintens R., Rothkamm K., Sabatier L., Tapio S., de Vathaire F., Cardis E. Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 751 (2). P. 258–286. doi: 10.1016/j.mrrev.2012.05.003.
12. Rithidech K.N., Udomtanakunchai C., Honikel L.M., Whorton E.B. No Evidence for the in vivo induction of genomic instability by low doses of CS gamma rays in bone marrow cells of BALB/CJ and C57BL/6J Mice // *Dose Response.* 2012. Vol. 10 (1). P. 11–36. doi: 10.2203/dose-response.11-002.Rithidech.
13. Schmid T.E., Dollinger G., Hable V., Greubel C., Zlobinskaya O., Michalski D., Auer S., Friedl A.A., Schmid E., Molls M., Röper B. The effectiveness of 20 mev protons at nanosecond pulse lengths in producing chromosome aberrations in human-hamster hybrid cells // *Radiat. Res.* 2011. Vol. 175 (6). P. 719–727. doi: 10.1667/RR2465.1.
14. Valerie K., Yacoub A., Hagan M.P., Curiel D.T., Fisher P.B., Grant S., Dent P. Radiation-induced cell signaling: inside-out and outside-in // *Mol. Cancer Ther.* 2007. Vol. 6 (3). P. 789–801.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 618.146-006.6-089.87-089.843

ФОРМИРОВАНИЕ ЗАПИРАТЕЛЬНОГО АППАРАТА НИЖНЕГО СЕГМЕНТА МАТКИ У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ ТРАНСАБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАХЕЛЭКТОМИИ

А.Л. Чернышова^{1,4}, Л.А. Коломиец^{1,2}, В.Э. Гюнтер³, Т.Л. Чекалкин³

Томский НИИ онкологии¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²

НИИ медицинских материалов и имплантатов с памятью формы, г. Томск³

Национальный исследовательский Томский политехнический университет⁴

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru¹

Одним из нерешенных вопросов при радикальной трансабдоминальной трахелэктомии у больных раком шейки матки IA2–IB2 стадий является укрепление нижнего сегмента матки и формирование «запирательного» аппарата для вынашивания последующей беременности. Истмико-цервикальная недостаточность может привести к механическому опусканию и пролабированию плодного пузыря, что создает условия для его инфицирования, в связи с чем нами был разработан и апробирован способ формирования запирательного аппарата матки в области внутреннего зева. Целесообразность использования сетчатого имплантата из сверхэластичного никелида титана обусловлена его уникальными биомеханическими свойствами и высокой биосовместимостью. Применительно к проблеме укрепления маточно-вагинального анастомоза имплантат берет на себя основную функцию «запирательного» аппарата матки, обеспечивая функциональную опору и устойчивость сформированного соустья к изменению внутриматочного и внутрибрюшинного давления.

Ключевые слова: рак шейки матки, никелид титана, трахелэктомия.

FORMATION OF OBTURATOR APPARATUS IN LOWER UTERINE SEGMENT IN PATIENTS WITH INVASIVE CERVICAL CANCER AFTER RADICAL TRANSABDOMINAL TRACHELECTOMY

A.L. Chernyshova^{1,4}, L.A. Kolomiets^{1,2}, V.E. Gyunter³, T.L. Chekalkin³

Tomsk Cancer Research Institute¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

Research Institute of Medical Materials and Shape Memory Implants, Tomsk³

National Research Tomsk Polytechnic University⁴

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: alacher@list.ru¹

A need to strengthen the lower uterine segment and the formation of «obturator» apparatus for carrying a subsequent pregnancy is one of the problems of transabdominal radical trachelectomy performed for patients with stage IA2–IB2 cervical cancer. Isthmo-cervical incompetence may lead to mechanical falling and prolapse of the fetal bladder, creating conditions for its infection. We have developed and tested a method for forming the obturator apparatus of the uterus at the level of the internal os. Usefulness of the mesh implant made of a superelastic titanium nickelid is due to its unique biomechanical properties and high biocompatibility. Regarding the problem of strengthening the utero-vaginal anastomosis, the implant takes over the basic function of the «obturator» apparatus of the uterus, providing functional support, and formed anastomosis to change intrauterine and intraperitoneal pressure.

Key words: cervical cancer, titanium nickelid, trachelectomy.

В Российской Федерации ежегодно регистрируют до 15 тыс. впервые выявленных случаев

рака шейки матки (РШМ), что составляет около 7 % от общего числа онкологических больных. Эта

патология наиболее часто выявляется в возрастном интервале 40–60 лет, при этом в последние годы наблюдается негативная тенденция – рост заболеваемости женщин репродуктивного возраста, у которых ежегодный прирост этого показателя достигает 2–7 % [8, 9]. В лечении инвазивного РШМ до недавнего времени хирургический (операция Вертгейма) и комбинированные методы являлись классическими при всех стадиях заболевания. Безусловно, они сопровождаются потерей фертильности [12, 18].

В настоящее время активно разрабатываются органосохраняющие медицинские технологии лечения РШМ у женщин детородного возраста [1, 17], что является приоритетным направлением клинической онкологии [3, 6, 19]. В частности, при лечении больных РШМ IA2–IB2 стадий (FIGO) стали применяться операции в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии (РАТ) [2, 13, 21]. Впервые подобная хирургическая методика при раке *in situ* и микроинвазивном раке шейки матки была предложена румынским хирургом Е. Aburel, в 50-х годах XX века. В начале XXI века внимание онкогинекологов вновь обратилось к трансабдоминальной расширенной трахелэктомии [16, 19, 21]. Чрезбрюшинный доступ обеспечивает более радикальное удаление манжетки влагалища, парацервикальной и паравагинальной клетчатки, особенно при лигировании маточных сосудов у места их отхождения от внутренних подвздошных сосудов. Такой объем вмешательства, по сути, сопоставим с расширенной экстирпацией матки [10, 13]. При этом выполнение трансабдоминальной расширенной трахелэктомии возможно при опухолях большего размера – до 6 см, IA2–IB2 стадий (FIGO) [5, 11]. Проведение органосохраняющего лечения у больных РШМ IB1 стадии, а в отдельных случаях при РШМ IB2 и IIA стадий (критерии отбора – размер опухоли менее 4 см, отсутствие признаков метастазирования) возможно в объеме радикальной трахелэктомии [3, 15]. Доказана онкологическая эффективность подобных операций, имеются сообщения об успешном наступлении беременности и родов после их проведения [14, 20].

Рассматриваются различные модификации трахелэктомии, в частности с наложением реанастомозов маточных артерий для улучшения маточного кровоснабжения и условий для имплантации плодного яйца, формирования маточно-

плацентарного комплекса и течения гестационного периода [3]. Одним из нерешенных вопросов является необходимость укрепления нижнего сегмента матки и формирование «запирательного» аппарата для вынашивания беременности при отсутствии шейки матки. Недостаточность запирательной функции перешейки матки (истмико-цервикальная недостаточность) может привести к опусканию и пролабированию плодного пузыря, что создает условия для его инфицирования. Кроме того, возможно внедрение плодного пузыря в зону анастомоза, что способствует как дальнейшему его расширению и нарастанию угрозы прерывания беременности, так и развитию несостоятельности маточно-влагалищного соустья. У здоровых женщин методом лечения истмико-цервикальной недостаточности на начальных сроках беременности является наложение циркуляжа на шейку матки. Разумеется, при экстирпации шейки матки данная операция неосуществима. У больных РШМ, перенесших радикальную трахелэктомию, циркуляж в области нижнего сегмента матки обычно накладывают в период с 8-й до 17-й нед беременности. Вместе с тем активно обсуждается возможность профилактики несостоятельности маточно-влагалищного анастомоза в раннем и позднем послеоперационном периоде, а также непосредственно во время операции. Известные способы наложения циркуляжа на нижний сегмент матки с использованием лавсана, шелка, капрона, хромированного кетгута нельзя признать достаточно эффективными, их применение создает дополнительные условия для инфицирования и требует назначения антибактериальной терапии. При этом необходимо учитывать возможность неблагоприятного воздействия лекарственных (антибактериальных) средств на плод. К наиболее частым осложнениям оперативного лечения истмико-цервикальной недостаточности после трахелэктомии с наложением швов относятся: прорезывание тканей зоны анастомоза, образование пролежней с дальнейшим формированием свищей, а также поперечные или круговые разрывы [7]. В доступной литературе отсутствуют источники, где были бы представлены эффективные методы укрепления нижнего сегмента матки с целью формирования запирательного аппарата непосредственно во время радикальной абдоминальной трахелэктомии.

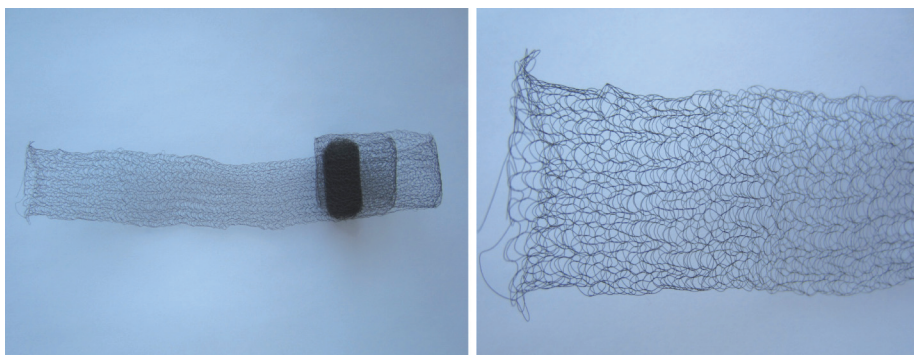


Рис. 1. Сверхэластичный сетчатый имплантат из никелида титана

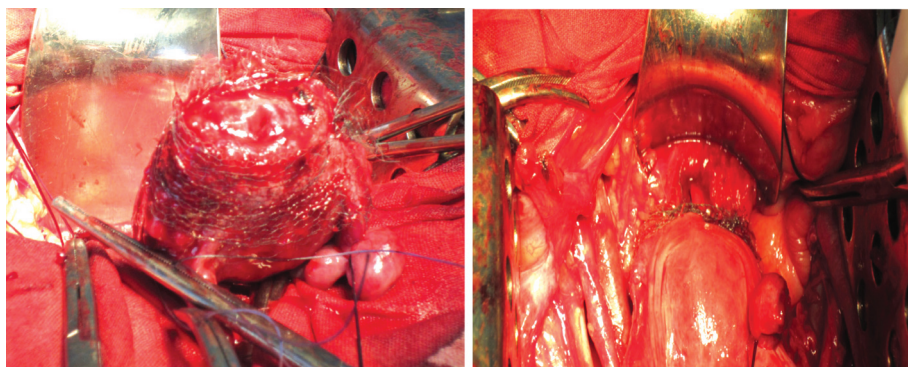


Рис. 2. Фиксация сетчатого имплантата вокруг нижнего сегмента матки

Целью исследования явилась разработка способа формирования запирательного аппарата матки у больных РШМ после радикальной абдоминальной трахелэктомии.

Материал и методы

В исследование вошли 26 больных раком шейки матки I стадии, находившихся в репродуктивном возрасте (средний возраст – $28,7 \pm 4,5$ года), получивших лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии в отделении онкогинекологии Томского НИИ онкологии в период с 2012 по 2014 г. Распределение на подстадии по распространенности опухолевого процесса: Ia1 стадия – 7 (27 %) больных, Ia2 – 8 (31 %); Ib1 – 11 (42 %) пациенток. Во всех случаях морфологически был верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак различной степени дифференцировки.

В ходе радикальной абдоминальной трахелэктомии после наложения маточно-влагалищного анастомоза проводилось укрепление нижнего сегмента матки с помощью сетки из сверхэла-

стичной нити никелида титана (рис. 1). Сетка моделировалась по месту установки в границах от нижнего сегмента матки до верхней трети влагалища (рис. 2). Для предотвращения соскальзывания имплантат фиксировался четырьмя отдельными швами по периметру. Сетчатый имплантат из никелида титана (марка ТН-1) сплетен в виде чулка шириной 4–5 см из сверхэластичной никелид-титановой нити диаметром 0,08–0,1 мм с размером ячеек от 3 до 5 мм. Ширина сетчатого имплантата обеспечивает покрытие тканей по обе стороны анастомоза, длина имплантата – 7–8 см, соответствует анатомии дефекта и позволяет сделать не менее одного полного оборота вокруг анастомоза с небольшим перекрытием. Плетение имплантата в виде чулка обеспечивает отсутствие травмирующих торчащих концов металлических нитей, а также возможность адаптации чулка по ширине соответственно конфигурации дефекта. Предлагаемый способ формирования маточно-влагалищного анастомоза при РАТ больных раком шейки матки был разрабо-

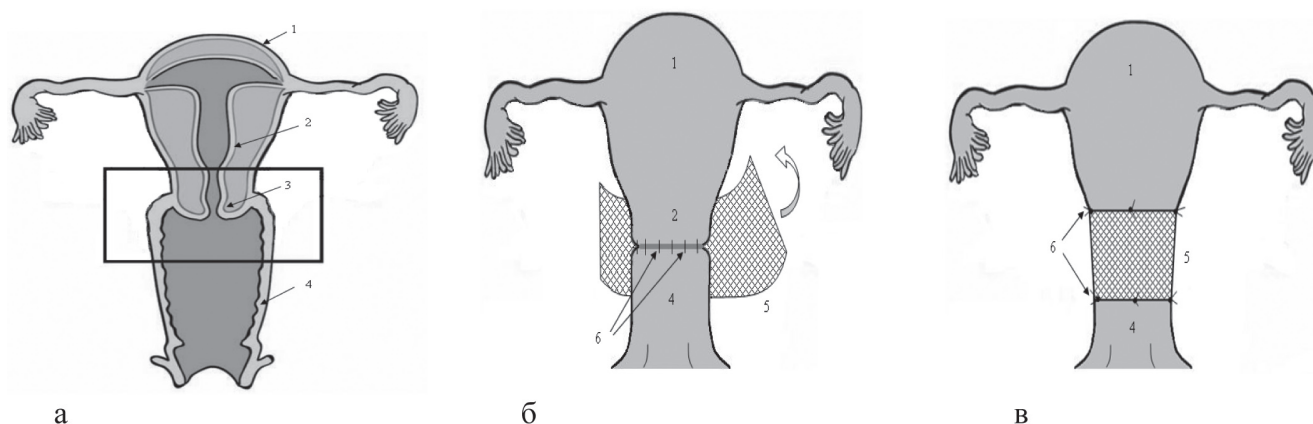


Рис. 3. Схема органосохраняющей операции по поводу инвазивного рака шейки матки:

а) зона резекции; б) зона наложения и фиксации имплантата; в) операционная рана после фиксации имплантата.

Цифрами обозначены: 1 – тело матки, 2 – цервикальный канал, 3 – шейка, 4 – влагалище, 5 – сетчатый имплантат, 6 – швы

тан и апробирован в гинекологическом отделении Томского НИИ онкологии (положительное решение о выдаче патента РФ от 5.03.2014) [7].

Динамическое наблюдение за данной категорией больных в послеоперационном периоде проводилось с помощью ультразвукового мониторинга органов малого таза, использование сетки из данного материала не создает препятствий для УЗИ в любые сроки динамического наблюдения. Кроме того, проводилась обзорная рентгенография брюшной полости для оценки состояния нижнего сегмента матки и зоны анастомоза. Во всех случаях зона анастомоза была без патологических включений, длина сформированного запирающего аппарата в среднем составляла 3,8 см. Таким образом, при оценке состояния зоны анастомоза у пролеченных больных с помощью УЗИ и МРТ выявлено значительное удлинение этого участка за счет нижнего сегмента матки от 3,2 до 3,9 см, тогда как у больных после РАТ без установления имплантации NiTi сетки длина указанной зоны обычно варьирует в пределах от 0,9 до 1,4 см [2, 3]. Удлинение сформированного запирающего аппарата нижнего сегмента матки способствует укреплению зоны анастомоза, а также обеспечивает необходимый запирающий эффект, что имеет важное значение в условиях планирования и вынашивания беременности.

Обсуждение

Сверхэластичные сетчатые имплантаты из никелида титана находят широкое применение в медицинской практике, в том числе и у онкологических

больных. Достижения в технологии изготовления тонких нитей из сверхэластичного никелида титана позволяют создавать сетчатые структуры, приближающиеся по эластичности к традиционным шовным и перевязочным материалам. Вместе с тем имплантаты из никелид-титановой нити обладают рекордной биосовместимостью, что снимает необходимость их последующего удаления в отличие от традиционных материалов [4].

Целесообразность использования имплантатов из никелида титана обусловлена его биомеханическими свойствами: он не рассасывается, срастается с окружающими тканями и обеспечивает устойчивость тканей к избыточной деформации. При формировании маточно-влагалищного анастомоза имплантат берет на себя основную функцию «запирающего» аппарата матки, обеспечивая функциональную опору и устойчивость соустия к изменению внутриматочного и внутрибрюшинного давления. Имея развитую поверхность, NiTi сетка равномерно распределяет нагрузку по площади анастомоза, исключает возможность локальной концентрации усилий и связанных с этим разрывов, пролежней или свищей.

Важным моментом является способность сетки из сверхэластичной нити никелида титана повторять форму любой поверхности без предварительной деформации, что позволяет зафиксировать маточно-влагалищный анастомоз непосредственно в ходе операции, обеспечивая необходимый «запирающий» эффект. При этом сетчатый имплантат участвует во всех деформационных процессах

окружающих тканей, поскольку NiTi способен многократно возвращаться в исходное состояние, обеспечивая пластичность и надежную прочность анастомоза, что важно с учетом планируемой беременности. Кроме того, имплантат не мешает срастаться прилежающим друг к другу матке и пузырно-влагалищной фасции.

Выбор толщины нити в пределах 0,08–0,1 мм обусловлен технологическими возможностями изготовления тонких нитей и необходимостью обеспечения достаточной эластичности сетчатой структуры. При диаметре нити более 0,1 мм эластичность имплантата признается недостаточной. Развитие технологии получения никелид-титановой нити позволяет прогнозировать переход на более тонкие структуры [4, 7]. Размеры ячейки в пределах 3–5 мм продиктованы, с одной стороны, возможностью переплетения нити, обладающей конечной эластичностью, с другой стороны, возможностью предотвращения пролабирования тканей в проветы сетки.

Таким образом, органосохраняющее лечение больных РШМ в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии занимает достойное место среди оперативных вмешательств, выполняемых в современной онкогинекологии. Перспективным направлением является анализ онкологической эффективности и отдаленных результатов радикальных трахелэктомий различных модификаций, разработка реабилитационных мероприятий, включающих психологические, физиотерапевтические, лекарственные аспекты. Большой интерес представляют исследования, посвященные оценке особенностей фертильности, течения беременности, перинатальных исходов, а также качества жизни больных после органосохраняющих хирургических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

- Адамьян Л.В., Жордания К.И., Белобородов С.М. Репродуктивная функция у онкологических больных. Как сохранить возможность иметь детей // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50, № 3. С. 279–292.
- Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Особенности функциональной и анатомической реабилитации после радикальной абдоминальной трахелэктомии // Проблемы репродукции. 2010. № 1. С. 103–107.
- Антипов В.А., Новикова Е.Г., Балахонцева О.С., Шевчук А.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия: технические аспекты // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 1. С. 36–42.
- 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.
- Медицинские материалы и имплантаты с памятью формы: в 14 т. / Под ред. В.Э. Гюнтера. Томск, 2013. Т. 13. С. 277–287.
- Новикова Е.Г., Антипов В.А., Ронина Е.А., Балахонцева О.С. Радикальная абдоминальная трахелэктомия // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 8–14.
- Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 28–33.
- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 72–78.
- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
- Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинова И.Н., Мартынова Н.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 41–47.
- Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 29–34.
- Alouini S., Rida K., Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 108 (3). P. 472–477. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.006.
- Amant F., Van Calsteren K., Halaska M., Beijnen J., Lagae L., Hanssens M., Heyns L., Lannoo L., Ottevanger N.P., Vanden Bogaert W., Ungar L., Vergote I., du Bois A. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting // Int. J. Gynecol. Cancer. 2009. Vol. 19. Suppl. 1. S. 1–12. doi: 10.1111/LGC.0b013e3181a1d0ec.
- Dargent D., Martin X., Sacchetoni A., Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients // Cancer. 2000. Vol. 88. P. 1877–1882.
- Dargent D. Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer // Bull. Acad. Natl. Med. 2001. Vol. 185 (7). P. 1295–1304.
- Dargent D. Using radical trachelectomy to preserve fertility in early invasive cervical cancer // Contemporary OB/GYN. 2000. P. 23–49.
- Dargent D., Burn J.L., Roy M., Remi I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer [abstract] // Gynecol. Oncol. 1994. Vol. 52. P. 105.
- Karam A., Feldman N., Holschneider C.H. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy // Nat. Clin. Pract. Oncol. 2007. Vol. 4. P. 375–380.
- Palaia I., Pernice M., Graziano M., Bellati F., Panici P.B. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report // Am. J. Obstet. Gynecol. 2007. Vol. 197. P. e5–e6.
- Salafia C.M., Minior V.K., Lopez-Zeno J.A., Whittington S.S., Pezzullo J.C., Vintzileos A.M. Relationship between placental histologic features and umbilical cord blood gases in preterm gestations // Int. J. Med. Sci. 1995. Vol. 173 (4). P. 1058–1064.
- Ungar L., Palfalvi L., Hogg R., Siklós P., Boyle D.C., Del Priore G., Smith J.R. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer // Br. J. Gynaecol. 2005. Vol. 112 (3). P. 366–369.

Поступила 3.04.14

REFERENCES

- Adamjan L.V., Zhordaniya K.I., Beloborodov S.M. Reproductive function in cancer patients. How to maintain ability to have children? // 2004. Vol. 50 (3). P. 279–292. [in Russian]

2. Antipov V.A., Novikova E.G., Balahonцева O.S., Shevchuk A.S. Functional and anatomic rehabilitation after radical abdominal trachelectomy // *Problemy reprodukcii*. 2010. № 1. P. 103–107. [in Russian]
3. Antipov V.A., Novikova E.G., Balahonцева O.S., Shevchuk A.S. Radical abdominal trachelectomy: technical aspects // *Voprosy onkologii*. 2010. Vol. 56 (1). P. 36–42. [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. [in Russian]
5. Medical materials and implants with shape memory: in 14 volumes // Ed. V.Ie. Gjunter. Tomsk, 2013. Vol. 13. P. 277–287. [in Russian]
6. Novikova E.G., Antipov V.A., Ronina E.A., Balahonцева O.S. Radical abdominal trachelectomy // *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 1. P. 8–14. [in Russian]
7. Chernyshova A.L., Ljapunov A.Ju., Kolomic L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Detection of sentinel lymph nodes in surgical treatment of cervical cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 3. P. 28–33. [in Russian]
8. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Krasil'nikov S.Ie. Organ-preserving surgery for invasive cervical cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 2. P. 72–78. [in Russian]
9. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, interaction with endometrial carcinogenesis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
10. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Cherdynceva N.V., Bojarkina A.P., Odincova I.N., Martynova N.A. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East. Cancer care service and ways of its improvement // *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2004. № 2. P. 41–47. [in Russian]
11. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Zhujkova L.D. Cancer incidence in the Tomsk region during the period 2004–2009. Assessment of diagnostic quality // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 3. P. 29–34. [in Russian]
12. Alouini S., Rida K., Mathevet P. Cervical cancer complicating pregnancy: implications of laparoscopic lymphadenectomy // *Gynecol. Oncol*. 2008. Vol. 108 (3). P. 472–477. doi: 10.1016/j.ygyno.2007.12.006.
13. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M., Beijnen J., Lagae L., Hanssens M., Heyns L., Lannoo L., Ottevanger N.P., Vanden Bogaert W., Ungar L., Vergote I., du Bois A. Gynecologic Cancers in Pregnancy: Guidelines of an International Consensus Meeting // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. Vol. 19. Suppl. 1. S. 1–12. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a1d0ec.
14. Dargent D., Martin X., Sacchetoni A., Mathevet P. Laparoscopic vaginal radical trachelectomy: a treatment to preserve the fertility of cervical carcinoma patients // *Cancer*. 2000. Vol. 88. P. 1877–1882.
15. Dargent D. Radical trachelectomy: an operation that preserves the fertility of young women with invasive cervical cancer // *Bull. Acad. Natl. Med*. 2001. Vol. 185 (7). P. 1295–1304.
16. Dargent D. Using radical trachelectomy to preserve fertility in early invasive cervical cancer // *Contemporary OB/GYN*. 2000. P. 23–49.
17. Dargent D., Burn J.L., Roy M., Remi I. Pregnancies following radical trachelectomy for invasive cervical cancer [abstract] // *Gynecol. Oncol*. 1994. Vol. 52. P. 105.
18. Karam A., Feldman N., Holschneider C.H. Neoadjuvant cisplatin and radical cesarean hysterectomy for cervical cancer in pregnancy // *Nat. Clin. Pract. Oncol*. 2007. Vol. 4. P. 375–380.
19. Palaia I., Pernice M., Graziano M., Bellati F., Panici P.B. Neoadjuvant chemotherapy plus radical surgery in locally advanced cervical cancer during pregnancy: a case report // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2007. Vol. 197. P. e5–e6.
20. Salafia C.M., Minior V.K., Lopez-Zeno J.A., Whittington S.S., Pezzullo J.C., Vintzileos A.M. Relationship between placental histologic features and umbilical cord blood gases in preterm gestations // *Int. J. Med. Sci*. 1995. Vol. 173 (4). P. 1058–1064.
21. Ungar L., Palfalvi L., Hogg R., Siklós P., Boyle D.C., Del Priore G., Smith J.R. Abdominal radical trachelectomy: a fertility-preserving option for women with early cervical cancer // *Br. J. Gynaecol*. 2005. Vol. 112 (3). P. 366–369.

ОБЗОРЫ

УДК: 616-006.04+611.381-092-07-08:577.2

ПЕРИТОНЕАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОМАТОЗ

И.В. Степанов^{1,2}, Ю.М. Падеров², С.Г. Афанасьев¹

Томский НИИ онкологии¹

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: ivanstepanov@sibmail.com¹*

Рассматриваются основные патологические и морфогенетические аспекты развития перитонеального канцероматоза, рассмотрены молекулярно-биологические особенности, лежащие в основе этого процесса. Кроме того, представлены основные принципы классификации перитонеального канцероматоза и обозначены группы опухолей, которые могут осложняться диссеминацией по брюшине. Особое внимание уделено проблемам диагностики и лечения.

Ключевые слова: перитонеальный канцероматоз, злокачественные опухоли, диссеминация.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS

I.V. Stepanov^{1,2}, Yu.M. Paderov², S.G. Afanasyev¹

Tomsk Cancer Research Institute¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: ivanstepanov@sibmail.com¹

The literature review examines the main pathological and morphogenetic aspects of the development of peritoneal carcinomatosis and its molecular and biological features. In addition, the basic principles of peritoneal carcinomatosis classification have been presented and groups of tumors, which may be complicated by dissemination to the peritoneum, have been designated. Particular attention is paid to the problems of diagnosis and treatment.

Key words: peritoneal carcinomatosis, malignant tumors, dissemination.

Одним из частых вариантов прогрессирования злокачественных новообразований различных локализаций является канцероматоз с поражением опухолевыми клетками серозных оболочек – брюшины, сальника, париетальной и/или висцеральной плевры, оболочек головного мозга. Согласно имплантационной теории канцероматоза, в качестве его источника выступают опухолевые клетки, отделившиеся от первичной злокачественной опухоли и далее распространившиеся по серозным полостям с содержащейся в них серозной жидкостью [25, 38]. Считается, что основным пусковым механизмом, лежащим в основе канцероматоза, является утрата клетками опухоли факторов межклеточной адгезии.

Перитонеальный канцероматоз, по различным данным, развивается не менее чем у 20–35 % больных с первичными злокачественными опухолями вследствие трансцеломического распространения клеток новообразований интраабдоминальных ор-

ганов. В частности, опухоли желудочно-кишечного тракта осложняются канцероматозом в 30–40 % случаев, из них рак поджелудочной железы – примерно в 40 %, рак желудка – в 30–40 %, рак аппендикса – до 30–100 %, колоректальный рак – до 10 % [17, 18]. Значительная часть случаев канцероматоза брюшины связана со злокачественными новообразованиями женских половых органов, в первую очередь раком яичников. Известно, что на момент установления диагноза карциномы яичников канцероматоз брюшины имеется у 65–70 % больных [9]. Другими источниками развития перитонеального канцероматоза являются первичные злокачественные новообразования брюшины, например перитонеальная мезотелиома [12, 18], и группа злокачественных новообразований с неустановленной первичной локализацией. Отдельной, сравнительно небольшой группой опухолевых поражений брюшины, имеющих клинико-морфологические характеристики, сходные с канцероматозом, явля-

ется саркоматоз брюшины, который встречается не более чем в 2–5 %, и казуистические случаи диссеминации по брюшине доброкачественных мезенхимальных новообразований [7].

В большинстве случаев распространение злокачественных клеток по брюшине рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор, данная форма прогрессирования опухолей практически не поддаётся хирургической коррекции, а существующие подходы в химиотерапии способны лишь на незначительное время облегчить состояние больного.

Пато- и морфогенетические механизмы развития перитонеального канцероматоза

Не вызывает сомнения, что морфогенез перитонеального канцероматоза представляет собой ряд последовательных взаимосвязанных этапов. Традиционно его началом считается отделение клеток опухоли от первичного узла, что может происходить в результате нарушения межклеточного взаимодействия, связанного с потерей молекул адгезии, расположенных на поверхности опухолевых клеток с последующим «спонтанным» их отторжением и приобретением клетками подвижности. В этом случае основную роль играют механизмы эпителиально-мезенхимального перехода. При этом опухолевые клетки, имеющие эпителиальный фенотип, меняют его на мезенхимальный, что связано, прежде всего, с подавлением экспрессии Е-кадгерина, принимающего участие в образовании межклеточных контактов подвижность. Однако разрушения межклеточных контактов недостаточно для приобретения клетками подвижности. Далее происходит повышение экспрессии факторов, ответственных за мезенхимальный фенотип клетки, таких как виментин, фибронектин, гладкомышечный актин. Увеличение клеточной подвижности при одновременной активации сигнальных путей приводит к перестройке цитоскелета клетки, а усиление экспрессии генов матриксных металлопротеиназ приводит к деградации внеклеточного матрикса и базальной мембраны. Важная роль в этом процессе отводится интегринам, определяющим взаимодействие клеток с внеклеточным матриксом [24, 32, 41]. Наиболее типичен этот путь для новообразований желудочно-кишечного тракта и гепато-билиарной системы с прорастанием серозной оболочки и/или перфорацией полого органа [15]. Нередко утрата связи групп опухолевых

клеток с первичным узлом и разнос по брюшине происходят в ходе оперативных вмешательств. При этом, помимо механического отделения клеток новообразования, возможен и их выход в брюшную полость из поврежденных кровеносных и лимфатических сосудов. Так, при лапароскопических операциях риск обсеменения брюшины опухолевыми клетками увеличивается на 10–25 %. В случаях же «открытой» радикальной операции его частота возрастает не менее чем на 45–60 % [5, 19]. Получив свободный доступ к брюшной полости, опухолевые клетки начинают распространяться по брюшине в зависимости от сокращения внутренних органов, количества асцитической жидкости и особенностей её распределения, во многом определяемого силой тяжести. При этом имплантация опухолевых клеток чаще всего происходит в малоподвижных отделах брюшной полости и в регионах повышенной резорбции – диафрагмальной поверхности брюшины, дугласовых карманах, большом сальнике, проекции слепой кишки.

В качестве второго этапа, составляющего брюшинный метастатический каскад, рассматривают взаимодействие клеток опухоли с внутренним слоем брюшины – мезотелием. Экспериментальным путем установлено, что в процессе адгезии опухолевых клеток к мезотелию принимает участие интегральный клеточный гликопротеин CD44, разнообразные представители группы белков-интегринов, селектинов, а также лейкоцит-ассоциированных антигенов [14, 20, 21, 29, 33]. Имеются сведения, что таргетное воздействие на CD44 может иметь эффект при локорегионарном лечении перитонеального карциноматоза в тех случаях, когда системная химиотерапия почти неэффективна [36]. Изменение соотношения интегринных белковых субъединиц и их аффинности, в свою очередь, сообщает клетке новую субстратную специфичность и модулирует активность протеолитических ферментов, которые способны не только контролировать организацию цитоскелета, но и влиять на выживаемость клеток [43]. Высказывается предположение, что набор молекул, вовлеченных в процесс адгезии, может быть обусловлен индивидуальной природой метастатической клетки. Не исключено, что процессам адгезии способствует также наличие участков повреждения внутренней поверхности брюшины. При этом допускается, что массы фибрина, образующиеся вокруг повреж-

денных участков, могут выполнять своеобразную защитную функцию для опухолевых клеток против иммунологических реакций [33].

Следующим за адгезией является этап проникновения закрепившихся опухолевых клеток в мезотелий. В эту фазу развитие процесса идёт по поверхности брюшины, характеризуясь горизонтальным ростом с последующим слиянием очагов поражения [16]. Изучение взаимодействия опухоли и мезотелия показало, что проникновение в него опухолевых клеток может реализовываться как минимум двумя путями: посредством внедрения клеток опухоли в промежутки между мезотелиоцитами или путем прямого разрушения мезотелиоцитов. Предположение о ведущей роли в морфогенезе канцероматоза механизма межклеточного внедрения опухолевых элементов в мезотелий подтвердилось при обнаружении способности опухолевых цитокинов разрушать мезотелиальный барьер [8]. Исследования последних лет убедительно продемонстрировали связь проникновения опухолевых клеток в мезотелий с процессами апоптоза. Так, в ходе изучения молекулярных механизмов индуцированного опухолью апоптоза мезотелиальных клеток было обнаружено не только значительное снижение апоптотического индекса, но и подтверждено участие в данном процессе Fas-рецепторов. Была убедительно продемонстрирована возможность коррекции апоптоза в эксперименте с использованием гена-блокатора anti-FasL [25].

Этап, составляющий так называемую фазу «вертикального» инвазивного роста, обусловлен прорастанием клетками опухоли базальной мембраны мезотелия и вращением в субмезотелиальную соединительную ткань. Последняя является не только богатым источником факторов роста и хемокинов, но и имеет хорошо развитое кровоснабжение, обеспечивая условия, необходимые для выживания и быстрого увеличения пула опухолевых клеток. На экспериментальных моделях перитонеального канцероматоза продемонстрирована роль внеклеточного гликопротеина SPARC [30] и хемокинов [20] в стимуляции роста и распространении опухоли, обусловивших более короткий период выживаемости животных. Высказывается предположение, что центральную роль в стромальной инвазии опухолевых клеток могут играть матриксные металлопротеиназы и UPA (урокиназа-плазминоген активирующая система) [8].

Несмотря на то, что взаимодействие опухолевых клеток со стромальным компонентом хорошо изучено на примерах метастатического поражения иных локализаций, признаётся, что в развитии перитонеального канцероматоза это взаимодействие осталось практически не исследованным, равно как и следующий этап – стимуляция неоангиогенеза, который является обязательным условием для дальнейшего роста опухоли. Показано, что использование ингибиторов неоангиогенеза приводило к уменьшению роста и распространения опухоли по брюшине, снижало выраженность асцита, что в совокупности способствовало росту выживаемости экспериментальных животных [1].

Диагностика перитонеального канцероматоза

Прижизненный диагноз перитонеального канцероматоза (ПК), основанный лишь на клинических симптомах, может быть затруднен ввиду их неспецифичности, зачастую картина ПК маскируется проявлениями основного заболевания [5, 18]. Нередко опухолевое поражение брюшины манифестируется лишь асцитическим симптомом, возникающим в результате механической обструкции лимфатического дренажа. Алгоритм обследования при подозрении или наличии перитонеального канцероматоза должен включать УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, а также компьютерную томографию с внутривенным контрастированием. Подтвердить или впервые установить диагноз в клинически неясных случаях, определить гистогенез опухолевых клеток позволяет цитологическое исследование асцитической жидкости, полученной при лапароцентезе, но более информативным методом является диагностическая лапароскопия с лаважом брюшины, диафрагмы, дугласова пространства и обязательной биопсией [5]. Методика полимеразной цепной реакции зарекомендовала себя в качестве высокоспецифичного метода диагностики, позволяющего оценить источник перитонеальной диссеминации даже при небольшом количестве опухолевых клеток [30].

Особые сложности возникают при ПК, вызванном опухолью без выявленного первичного очага. Данная группа злокачественных новообразований, составляющая 3–5 %, клинически проявляет себя метастатическим поражением лишь на этапе диссеминации без роста первичного узла. Основные

проблемы, возникающие при этом, нередко связаны с микроскопическими размерами первичной опухоли, зачастую выявляемой уже в ходе патолого-анатомического исследования [4, 27].

В уточняющей диагностике ПК могут быть использованы исследования ряда опухолевых маркеров (ракового эмбрионального антигена, кислой фосфатазы, α -фетопротейна и β -субъединицы хорионического гонадотропина человека), часто указывающих на уже распространенный процесс [8]. Однако эти методики обладают недостаточной специфичностью и обычно применяются для определения прогноза заболевания, раннего выявления метастазов и рецидивов опухоли, а также для контроля за эффективностью лечения. Ведущая роль в диагностике подобных случаев отводится иммуногистохимическому исследованию биоптата с использованием специфических опухолевых молекулярно-биологических маркеров [12].

Группы опухолей, осложняющиеся перитонеальным канцероматозом

Литературный анализ многочисленных попыток систематизировать онкологическую патологию, осложняющуюся развитием перитонеального канцероматоза, позволяет выделить 6 основных групп заболеваний:

1. Новообразования желудочно-кишечного тракта:

- злокачественные новообразования желудка, тонкой кишки и червеобразного отростка, колоректальный рак;
- доброкачественные новообразования червеобразного отростка (муцинозная аденома);
- злокачественные новообразования поджелудочной железы.

2. Новообразования органов малого таза:

- злокачественные новообразования яичников, фаллопиевых труб, шейки и тела матки;
- доброкачественные новообразования яичников (сосочковые муцинозные цистаденомы).

3. Новообразования гепато-билиарной системы:

- печеночноклеточный рак, злокачественные новообразования желчного пузыря.

4. Первичные опухоли брюшины (перитонеальная мезотелиома).

5. Новообразования без первично выявленного очага.

6. Новообразования мезенхимального проис-

хождения, дающие диссеминацию по брюшине и имеющие сходные с канцероматозом клинико-морфологические характеристики (лимфомы, саркомы).

Доказана зависимость частоты перитонеального канцероматоза не только от первичной локализации опухоли, но и от ее размеров, глубины инвазии, гистотипа, а также степени дифференцировки. В частности, если интестинальный тип рака желудка (РЖ) сопровождается канцероматозом не более чем у 10–30 % больных, то при диффузном РЖ это осложнение встречается не менее чем в 45–60 % случаев. Значительно чаще осложняются канцероматозом низкодифференцированные опухоли, а также новообразования, прорастающие серозную оболочку. При рецидивах ПК возникает не менее чем в 40–65 % [2, 3, 11].

Принципы классификации перитонеального канцероматоза

Универсальный подход в классификации перитонеального канцероматоза не разработан. Не исключено, что во многом это обусловлено специфическими характеристиками вызывающих его опухолей. Для оценки наличия распространения перитонеального канцероматоза по брюшине используют классификацию в зависимости от количества и локализации метастазов, предложенную Японской ассоциацией по изучению рака желудка (JGCA, 1998) [26]. Данная классификация предусматривает 3 степени распространения процесса, но не учитывает размеры очагов:

P1 – ограниченное поражение брюшины;

P2 – несколько отсеков, разделенных неизменной брюшиной;

P3 – множественное поражение брюшины.

Определение индекса перитонеального канцероматоза (peritoneal cancer index – PCI), которое проводится в ходе интраоперационной ревизии брюшной полости, также не лишено целого ряда недостатков [1, 38]. Данная методика не рассчитана на особенности локализации опухолевых отсеков ряда опухолей, а результаты PCI могут значительно расходиться с результатами, полученными после радикальной операции [1]. Определение индекса основано на суммировании баллов измерения максимальных очагов – от 0 до 3 (Lesion size – LS) и их локализации, определяемых в каждой из 13 областей вероятных отсеков по брюшине. Уровень PCI выше 10 баллов у больных раком желудка по-

звляет считать нецелесообразным выполнение гипертермической интраперитонеальной химиотерапии в сочетании с перитонэктомией [13].

Созданная примерно в тот же период классификация перитонеального канцероматоза [17, 23] основана на оценке как максимальных размеров опухолевых отсеков, так и степени распространения их по брюшине:

0 – макроскопически канцероматоз не выявлен;

I – диссемиаты не более 5 мм, расположены в одной области;

II – диссемиаты не более 5 мм, расположены диффузно по брюшной полости;

III – ограниченный канцероматоз с диссеминатами размерами от 5 мм до 2 см;

IV – локализованное или диффузное распространение диссеминатов размерами более 2 см.

При этом продолжается разработка методов оценки выраженности ПК при различных новообразованиях. В этой связи стоит обратить внимание на методику расчёта индекса перитонеального канцероматоза (IPC) при раке яичников, осуществляемого по следующей формуле [9]:

$$IPC = [(Z1Ls1 - 4) + (Z2Ls1 - 4) + (Z13Ls1 - 4)] + (ZIn \times 2),$$

где Z – одна из 13 зон брюшины, поражаемых при раке яичников;

Ls – индекс размера опухолевого поражения (1 – определяемые микро- или макроскопически диссемиаты по брюшине размером: 1) до 1 см, 2) до 2 см; 3) до 5 см; 4) размер опухолевых узлов 5 см и более);

ZIn – зона с опухолевой инвазией мышечного или других слоев (индекс зоны $\times 2$).

Основные направления лечения перитонеального канцероматоза

Основные принципы хирургического лечения перитонеального канцероматоза заключаются в удалении первичной опухоли с зонами регионарного лимфогенного метастазирования и отсевами по брюшине. Выполнение циторедуктивной операции в объеме перитонэктомии состоит из 6 этапов, включающих резекцию верхнего левого и правого квадранта брюшной полости, удаление большого сальника и селезёнки, удаление малого сальника, брюшины сальниковой сумки и холецистэктомии, резекцию тазовой брюшины, с возможным удалением матки с придатками и сигмовидной кишки

с брыжейкой, удаление париетальной брюшины боковых каналов и передней брюшной стенки [39, 44]. Оценка эффективности операции проводится путем определения индекса полноты циторедукции (CC – Completeness of Cytoreduction) [40]:

CC-0 – очаги перитонеального канцероматоза после операции визуально не определяются;

CC-1 – определяются неудаленные опухолевые очаги менее 2,5 мм в диаметре;

CC-2 – размеры неудаленных очагов варьируют от 2,5 мм до 2,5 см;

CC-3 – неудаленные опухолевые очаги более 2,5 см в диаметре.

Однако даже в ходе эффективной макроскопической циторедукции, характеризующейся полным удалением всех видимых очагов опухолевого поражения до 1 мм включительно и соответствующей CC-0, нельзя исключить возможность рассеивания клеток опухоли по брюшине, в результате чего хирургические методы необходимо комбинировать с химиотерапией. Учитывая недостатки системной химиотерапии в сочетании с хирургической циторедукцией при лечении ПК, существует потребность в разработке новых методов противоопухолевого воздействия, направленных не только на предотвращение распространения опухолевых клеток по брюшной полости, но и на их разрушение путем повреждения мембраны, цитоскелета и структуры ядра, усиления внутриклеточного ацидоза и гипоксии. В качестве таких методов рассматривается сочетание циторедукционных операций с гипертермической интраперитонеальной химиотерапией [2, 15]. Во-первых, региональное (внутрибрюшинное) введение цитостатиков позволяет использовать более высокие дозировки препаратов, недоступные ввиду токсичности при системной химиотерапии [1, 25]. Во-вторых, применение гипертермии способствует увеличению цитотоксического действия, повышенная температура усиливает проникновение лекарственных агентов в ткани за счет снижения интерстициального давления в опухоли [10, 15]. Кроме того, одним из важных моментов, определяющих эффективность интраперитонеального введения химиопрепаратов с высокой молекулярной массой, является возможность длительного нахождения препарата в полости брюшины. При этом в ходе целого ряда рандомизированных клинических исследований было установлено, что количество и степень выраженности осложнений,

развивающихся при интраперитонеальной химиотерапии, не превышают ее результативность.

Внутрибрюшная химиогипертермическая перфузия (интраперитонеальная гипертермическая химиоперфузия, внутрибрюшинная термохимиотерапия) выполняется после завершения или в ходе циторедуктивной операции, при этом применяется гипертермический раствор с температурой 39–43 °C, в состав которого входят химиотерапевтические препараты, чаще всего используются препараты платины (цисплатин и его аналоги). Время выполнения перфузии, т.е. циркуляции раствора в брюшной полости, в среднем составляет от 30 до 90 мин при средней скорости потока 850–900 мл/мин [22]. Исследователи, имеющие опыт применения ИГХТ, положительно оценивают ее результаты [31, 34, 42]. В частности, ее применение у больных раком желудка с диссеминацией по брюшине позволяет увеличить медиану продолжительности жизни до 12 мес, а общую 5-летнюю выживаемость – до 11–20 % [3, 28, 35]. В настоящее время предметом изучения остается оценка эффективности циторедуктивных вмешательств при перитонеальной диссеминации колоректального рака, роль и место подобных операций в сочетании с ИГХТ. В 2010 г. были опубликованы данные французского исследования, которое носило ретроспективный характер [19]. Из 615 пациентов с перитонеальным канцероматозом, получавших лечение в 23 центрах, были отобраны сведения о 440 больных, которые перенесли полную хирургическую циторедукцию в сочетании с ИГХТ. Большинство случаев были представлены раком ободочной кишки (n=341), рак прямой кишки наблюдался у 27 больных, аденокарцинома червеобразного отростка – у 41, тонкой кишки – у 31 пациента. Больные с аппендикулярной псевдомиксомой из анализа исключались. Частота послеоперационных осложнений и летальность не зависели от локализации первичной опухоли, эти показатели составили 31 и 3,9 % соответственно. При сроке динамического наблюдения, равного 60 мес, показатели общей 5-летней выживаемости оказались более чем удовлетворительными для такой тяжелой и прогностически неблагоприятной когорты больных. При этом значимых различий в отдаленных результатах для большинства локализаций получено не было. Так, при раке ободочной кишки 5-летняя выживаемость составила 29,7 %, при раке прямой кишки – 37,9 %, при злокаче-

ственных новообразованиях тонкой кишки – 33,8 %. Исключением оказались пациенты с аденокарциномой аппендикса, у которых общая 5-летняя выживаемость достигала 63,2 % (p=0,01).

В качестве альтернативы ИГХТ предлагается метод фотодинамической терапии (ФДТ) с системным или локальным введением фотосенсибилизатора. Интраоперационное световое воздействие с использованием лазерного излучения приводит к прямому повреждению мембран клеток перитонеальных диссеминатов, что подтверждается данными экспериментальных исследований [6]. Однако при клиническом применении эффективность ФДТ оказалась невысока, что во многом связывают с усилением неоангиогенеза, способствующего выживанию, росту и дальнейшей диссеминации опухолевых клеток. Кроме того, в брюшной полости имеются зоны, труднодоступные для подведения лазерного излучения.

Учитывая, что ни один из существующих в настоящее время способов лечения ПК не сопровождается полной регрессией опухолевых диссеминатов и не обеспечивает надежную профилактику интраперитонеальных рецидивов канцероматоза, поиск наиболее оптимальных вариантов лечения продолжается. Ведется активный поиск молекулярных мишеней для проведения таргетной терапии в сочетании с химиотерапией (экспрессия HER2new, K-ras-мутация, BRAF-мутация, BRCA-мутация и др.) [2, 37]. Например, выявлено, что около 20 % больных раком желудка (РЖ) имеют высокую экспрессию гена HER2new, что послужило основанием для включения в рекомендации по лечению метастатического РЖ схем химиотерапии в сочетании с моноклональным антителом трастузумабом (герцептин) [4, 22]. Кроме того, предметом рандомизированных исследований при ПК является использование ингибиторов тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб и др.), блокаторов m-toг (афинитор) и других моноклональных антител (бевацизумаб, цитуксимаб, панитумумаб).

Заключение

Анализ литературных данных свидетельствует, что проблемы диагностики и лечения перитонеального канцероматоза далеки от разрешения. Недостаточная эффективность существующих методов противоопухолевой терапии во многом связана с существенными пробелами в понимании механизмов морфо- и патогенеза перитонеального

канцероматоза. Определенные трудности вызывает отсутствие унифицированной классификации перитонеального канцероматоза. Не исключено, что попытки ее создания обречены на провал, учитывая разнородность локализации и гистогенеза первичных опухолей, вызывающих канцероматоз. Первостепенная значимость в решении данных проблем находится в плоскости понимания молекулярных событий, происходящих при реализации перитонеального канцероматоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б.Е., Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Давыдов М.И. Псевдомиксома брюшины // Онкогинекология. 2012. № 4. С. 25–34.
2. Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю. Циторедуктивные операции (Нужно ли удалять первичную опухоль? Где предел разумной циторедукции?) // Практическая онкология. 2014. Т. 15, № 2. С. 93–100.
3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д., Буйденко Ю.В., Полоцкий Б.Е., Горбунова В.А., Абдуллаев А.Г. Гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия при раке желудка: существует ли реальная возможность изменить прогноз? // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 1. С. 11–20.
4. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М., 2010. С. 348–352.
5. Одишелидзе Н.В., Чистяков С.С., Габуния З.Р. Значение диагностики субклинической интраперитонеальной диссеминации у больных раком желудка // Российский медицинский журнал. Приложение Онкология. 2011. Т. 2. С. 49.
6. Петровская Н.А., Возмитель М.А., Хоружик С.А., Истомин Ю.П. Мультимодальное лечение перитонеального канцероматоза в эксперименте // Онкологический журнал. 2011. Т. 5, № 4. С. 60–68.
7. Смирнова Г.Ф., Кириченко А.Д., Фетисова Т.И., Лопатин О.Л., Вержбицкая Н.Е., Егоров А.А. Редкий случай диссеминированного перитонеального лейомиоматоза // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 85–87.
8. Шелепова В.М. Использование опухолевых маркеров для выявления локализации первичной опухоли у пациентов с метастазами неизвестного происхождения // Российский биотерапевтический журнал. 2001. Т. 1, № 3. С. 34–40.
9. Шпенкова А.А. Рак яичников: Эффективность лечения в зависимости от градаций карциноматоза, или Нерешенные вопросы стадирования // Вестник Новгородского государственного университета. 2010. № 59. С. 116–120.
10. Akiyama H., Yamaoka H., Tanaka K., Ishikawa T., Ichikawa Y., Wakasugi J., Nagashima Y., Shimada H. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer // Hepatogastroenterology. 1998. Vol. 45 (24). P. 2079–2086.
11. Bando E., Kawamura T., Kinoshita K., Takahashi S., Maeda A., Osada S., Tsubosa Y., Yamaguchi S., Uesaka K., Yonemura Y. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer // J. Am. Coll. Surg. 2003. Vol. 197 (2). P. 212–222.
12. Barnetson R.J., Burnett R.A., Downie I., Harper C.M., Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful // Am. J. Clin. Pathol. 2006. Vol. 125 (1). P. 67–76.
13. Bozzetti F., Bonfanti G., Morabito A., Bufalino R., Menotti V., Andreola S., Doci R., Gennari L. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection // Surg. Gynecol. Obstet. 1986. Vol. 162 (3). P. 229–234.
14. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2 // Arch. Pathol. Lab. Med. 2002. Vol. 126 (1). P. 837–841.
15. Ceelen W.P., Hesse U., Hemptinne B., Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer // Brit. J. Surg. 2000. Vol. 87. P. 1006–1015.
16. Costamagna D., Scuderi S., Vaira M., Barone R., De Simone M. Treatment of peritoneal mesothelioma using cytoreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy // Tumori. 2003. Vol. 89. P. 40–42.
17. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // World J. Gastrointest. Oncol. 2010. Vol. 2 (1). P. 31–35. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.
18. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglese M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // Tumori. 1999. Vol. 85. P. 1–5.
19. Elias D., Glehen O., Pocard M., Quenet F., Goëré D., Arvieux C., Rat P., Gilly F. A comparative study of complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix // Ann. Surg. 2010. Vol. 251 (5). P. 896–901. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d9765d.
20. Faryamanesh R., Lange T., Magbanua E., Haas S., Meyer C., Wicklein D., Schumacher U., Hahn U. SDA, a DNA Aptamer Inhibiting E- and P-Selectin Mediated Adhesion of Cancer and Leukemia Cells, the First and Pivotal Step in Transendothelial Migration during Metastasis Formation // PLoS One. 2014. Vol. 9 (4). E. 93173. doi: 10.1371/journal.pone.0093173.
21. Gebauer F., Wicklein D., Stübke K., Nehmann N., Schmidt A., Salamon J., Peldschus K., Nentwich M.F., Adam G., Tolstosog G., Bockhorn M., Izbicki J.R., Wagener C., Schumacher U. Selectin binding is essential for peritoneal carcinomatosis in a xenograft model of human pancreatic adenocarcinoma in pfp-/rag2-mice // Gut. 2013. Vol. 62 (5). P. 741–750. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300629.
22. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L., Mansvelt B., Lorimier G., Msika S., Elias D. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients // Cancer. 2010. Vol. 116 (24). P. 5608–5618. doi: 10.1002/cncr.25356.
23. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // Int. Semin. Surg. Oncol. 2005. Vol. 2 (1). P. 3.
24. Hood J.D., Cheres D.A. Role of integrins in cell invasion and migration // Nat. Rev. Cancer. 2002. Vol. 2. P. 91–100.
25. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management // Acta Chir. Belg. 1994. Vol. 94 (4). P. 191–197.
26. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition Gastric Cancer // Gastric Cancer. 1998. Vol. 1. P. 10–24.
27. Kianmanesh R., Ruszniewski P., Rindi G., Kwekkeboom D., Pape U.F., Kulke M., Sevilla Garcia I., Scoazec J.Y., Nilsson O., Fazio N., Lesurtel M., Chen Y.J., Eriksson B., Cioppi F., O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors // Neuroendocrinology. 2010. Vol. 91. P. 333–340. doi: 10.1159/000286700.
28. Li G., Zhang Z., Ma X., Zhu J., Cai G. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // PLoS One. 2013. Vol. 8 (1). E. 54233. doi: 10.1371/journal.pone.0054233.
29. Marhaba R., Zöller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation // J. Mol. Histol. 2004. Vol. 35. P. 211–231.
30. Nakanishi H., Kadera Y., Torii A., Hirai T., Yamamura Y., Kato T., Kito T., Tatamatsu M. Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction // Jpn. J. Cancer Res. 1997. Vol. 7. P. 687–692.
31. Nomura E., Niki M., Fujii K., Shinohara H., Nishiguchi K., Sonoda T., Tanigawa N. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemo-

therapy and left upper abdomen evisceration for advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2001. Vol. 4. P. 75–82.

32. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7 (6). P. 415–428.

33. Perrot G., Langlois B., Devy J., Jeanne A., Verzeaux L., Almagro S., Sartelet H., Hachet C., Schneider C., Sick E., David M., Khrestchatisky M., Emonard H., Martiny L., Dedieu S. LRP-1-CD44, a new cell surface complex regulating tumor cell adhesion // *Mol. Cell. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 3293–3307. doi: 10.1128/MCB.00228-12.

34. Rivard J.D., McConnell Y.J., Temple W.J., Mack L.A. Cytorreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? // *J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 109 (2). P. 104–109. doi: 10.1002/jso.23446.

35. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M., Facchiano E., Jouet P., Coffin B., Parmentier G., Hay J.M., Flamant Y., Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 34 (11). P. 1246–1252. doi: 10.1016/j.ejso.2007.12.003.

36. Serafino A., Zonfrillo M., Andreola F., Psaila R., Mercuri L., Moroni N., Renier D., Campisi M., Secchieri C., Pierimarchi P. CD44-targeting for antitumor drug delivery: a new SN-38-hyaluronan bioconjugate for locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis // *Curr. Cancer Drug. Targets*. 2011. Vol. 11 (5). P. 572–585.

37. Spiliotis J.D., Halkia E.A., Efstathiou E. Peritoneal carcinomatosis 2011: it's about time for chemosurgery // *J. BUON*. 2011. Vol. 16 (3). P. 400–408.

38. Sugarbaker P.H. Cytorreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei // *Brit. J. Surg.* 2002. Vol. 89. P. 208–212.

39. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis // *Cancerologia*. 2008. Vol. 3. P. 119–124.

40. Sugarbaker P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy // *Tech. Coloproctol.* 2005. Vol. 9 (2). P. 95–103.

41. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 442–454.

42. Votanopoulos K.I., Swett K., Blackham A.U., Ihemelandu C., Shen P., Stewart J.H., Levine E.A. Cytorreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Carcinomatosis from Rectal Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20 (4). P. 1088–1092. doi: 10.1245/s10434-012-2787-3.

43. Wagner B.J., Löb S., Lindau D., Hörzer H., Gückel B., Klein G., Glatzle J., Rammensee H.G., Brücher B.L., Königsrainer A. Simvastatin reduces tumor cell adhesion to human peritoneal mesothelial cells by decreased expression of VCAM-1 and 1 integrin // *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 39. P. 1593–1600. doi: 10.3892/ijo.2011.1167.

44. Yang X.J., Li Y., al-shammaa Hassan A.H., Yang G.L., Liu S.Y., Lu Y.L., Zhang J.W., Yonemura Y. Cytorreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (2). P. 345–351. doi: 10.1245/s10434-008-0226-2.

Поступила 9.06.14

REFERENCES

1. Abdullaev A.G., Polockij B.E., Pajanidi Ju.G., Zhordania K.I., Davydov M.I. Peritoneal pseudomixoma // *Onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 4. P. 25–34. [in Russian]
2. Afanas'ev S.G., Dobrodeev A.Ju. Cytorreductive surgery (Should the primary tumor be removed? (What is the optimal cytorreduction?)) // *Prakticheskaja onkologija*. 2014. Vol. 15 (2). P. 93–100. [in Russian]
3. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D., Bujdenok Ju.V., Polockij B.E., Gorbunova V.A., Abdullaev A.G. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in gastric cancer: a real possibility to improve the prognosis? // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2010. Vol. 21 (1). P. 11–20. [in Russian]

4. Minimal clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). M., 2010. P. 348–352. [in Russian]

5. Odishelidze N.V., Chistjakov S.S., Gabunija Z.R. Diagnostic importance of subclinical intraperitoneal dissemination in gastric cancer patients // *Rossijskij medicinskij zhurnal. Prilozhenie Onkologija*. 2011. Vol. 2. P. 49. [in Russian]

6. Petrovskaja N.A., Vozmitel' M.A., Horuzhik S.A., Istomin Ju.P. Multimodal treatment of peritoneal carcinomatosis in experimental studies // *Onkologicheskij zhurnal*. 2011. T. 5, № 4 (20). S. 60–68. [in Russian]

7. Smirnova G.F., Kirichenko A.D., Fetisova T.I., Lopatin O.L., Verzhbickaja N.E., Egorov A.A. Rare case of disseminated peritoneal leiomyomatosis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 1. P. 85–87. [in Russian]

8. Shelepova V.M. Determining the site of the primary cancer in patients with metastasis of unknown origin using tumor markers // *Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal*. 2001. Vol. 1 (3). P. 34–40. [in Russian]

9. Shipenkova A.A. Ovarian cancer: Treatment efficiency depending on the differentiation grade of carcinomatosis or unresolved problems of staging // *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2010. № 59. P. 116–120. [in Russian]

10. Akiyama H., Yamaoka H., Tanaka K., Ishikawa T., Ichikawa Y., Wakasugi J., Nagashima Y., Shimada H. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination of gastric cancer // *Hepatogastroenterology*. 1998. Vol. 45 (24). P. 2079–2086.

11. Bando E., Kawamura T., Kinoshita K., Takahashi S., Maeda A., Osada S., Tsubosa Y., Yamaguchi S., Uesaka K., Yonemura Y. Magnitude of serosal changes predicts peritoneal recurrence of gastric cancer // *J. Am. Coll. Surg.* 2003. Vol. 197 (2). P. 212–222.

12. Barnettson R.J., Burnett R.A., Downie I., Harper C.M., Roberts F. Immunohistochemical analysis of peritoneal mesothelioma and primary and secondary serous carcinoma of the peritoneum: antibodies to estrogen and progesterone receptors are useful // *Am. J. Clin. Pathol.* 2006. Vol. 125 (1). P. 67–76.

13. Bozzetti F., Bonfanti G., Morabito A., Bufalino R., Menotti V., Andreola S., Doci R., Gennari L. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection // *Surg. Gynecol. Obstet.* 1986. Vol. 162 (3). P. 229–234.

14. Carr N.J., Emory T.S., Sobin L.H. Epithelial neoplasms of the appendix and colorectum: an analysis of cell proliferation, apoptosis and expression of p53, CD44, bcl-2 // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2002. Vol. 126 (1). P. 837–841.

15. Ceelen W.P., Hesse U., Hemptinne B., Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer // *Brit. J. Surg.* 2000. Vol. 87. P. 1006–1015.

16. Costamagna D., Scuderi S., Vaira M., Barone R., De Simone M. Treatment of peritoneal mesothelioma using cytorreduction and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy // *Tumori*. 2003. Vol. 89. P. 40–42.

17. Cotte E., Passot G., Gilly F.N., Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2010. Vol. 2 (1). P. 31–35. doi: 10.4251/wjgo.v2.i1.31.

18. Deraco M., Santoro N., Carraro O., Inglese M.G., Rebuffoni G., Guadagni S., Somers D.C., Vaglini M. Peritoneal carcinomatosis: feature of dissemination. A review // *Tumori*. 1999. Vol. 85. P. 1–5.

19. Elias D., Glehen O., Pocard M., Quenet F., Goéré D., Arvieux C., Rat P., Gilly F. A comparative study of complete cytorreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination from colon, rectum, small bowel, and nonpseudomyxoma appendix // *Ann. Surg.* 2010. Vol. 251 (5). P. 896–901. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181d9765d.

20. Faryamanesh R., Lange T., Magbanua E., Haas S., Meyer C., Wicklein D., Schumacher U., Hahn U. SDA, a DNA Aptamer Inhibiting E- and P-Selectin Mediated Adhesion of Cancer and Leukemia Cells, the First and Pivotal Step in Transendothelial Migration during Metastasis Formation // *PLoS One*. 2014 Vol. 9 (4). E. 93173. doi: 10.1371/journal.pone.0093173.

21. Gebauer F., Wicklein D., Stübke K., Nehmann N., Schmidt A., Salamon J., Peldschus K., Nentwich M.F., Adam G., Tolstosog G., Bockhorn M., Izbicki J.R., Wagener C., Schumacher U. Selectin binding is essential for peritoneal carcinomatosis in a xenograft model of human

- pancreatic adenocarcinoma in pfp/rag2-mice // *Gut*. 2013. Vol. 62 (5). P. 741–750. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300629.
22. Glehen O., Gilly F.N., Boutitie F., Bereder J.M., Quenet F., Sideris L., Mansvelt B., Lorimier G., Msika S., Elias D. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients // *Cancer*. 2010. Vol. 116 (24). P. 5608–5618. doi: 10.1002/cncr.25356.
23. Harmon R.L., Sugarbaker P.H. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer // *Int. Semin. Surg. Oncol*. 2005. Vol. 2 (1). P. 3.
24. Hood J.D., Cheresh D.A. Role of integrins in cell invasion and migration // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 91–100.
25. Jacquet P., Vidal-Jove J., Zhu B., Sugarbaker P. Peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal malignancy: natural history and new prospects for management // *Acta Chir. Belg.* 1994. Vol. 94 (4). P. 191–197.
26. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. 2nd English Edition Gastric Cancer // *Gastric Cancer*. 1998. Vol. 1. P. 10–24.
27. Kianmanesh R., Ruszniewski P., Rindi G., Kwekkeboom D., Pape U.F., Kulke M., Sevilla Garcia I., Scoazec J.Y., Nilsson O., Fazio N., Lesurtel M., Chen Y.J., Eriksson B., Cioppi F., O'Toole D. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Peritoneal Carcinomatosis from Neuroendocrine Tumors // *Neuroendocrinology*. 2010. Vol. 91. P. 333–340. doi: 10.1159/000286700.
28. Li G., Zhang Z., Ma X., Zhu J., Cai G. Postoperative chemoradiotherapy combined with epirubicin-based triplet chemotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (1). E. 54233. doi: 10.1371/journal.pone.0054233.
29. Marhaba R., Zöller M. CD44 in cancer progression: adhesion, migration and growth regulation // *J. Mol. Histol.* 2004. Vol. 35. P. 211–231.
30. Nakanishi H., Kodera Y., Torii A., Hirai T., Yamamura Y., Kato T., Kito T., Tatamatsu M. Detection of carcinoembryonic antigen-expressing free tumor cells in peritoneal washes from patients with gastric carcinoma by polymerase chain reaction // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. Vol. 7. P. 687–692.
31. Nomura E., Niki M., Fujii K., Shinohara H., Nishiguchi K., Sonoda T., Tanigawa N. Efficacy of intraperitoneal and intravenous chemotherapy and left upper abdomen evisceration for advanced gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2001. Vol. 4. P. 75–82.
32. Peinado H., Olmeda D., Cano A. Snail, Zeb and bHLH factors in tumour progression: an alliance against the epithelial phenotype? // *Nat. Rev. Cancer*. 2007. Vol. 7 (6). P. 415–428.
33. Perrot G., Langlois B., Devy J., Jeanne A., Verzeaux L., Almagro S., Sartelet H., Hachet C., Schneider C., Sick E., David M., Khrestchatsky M., Emonard H., Martiny L., Dedieu S. LRP-1-CD44, a new cell surface complex regulating tumor cell adhesion // *Mol. Cell. Biol.* 2012. Vol. 32. P. 3293–3307. doi: 10.1128/MCB.00228-12.
34. Rivard J.D., McConnell Y.J., Temple W.J., Mack L.A. Cytoreduction and heated intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: are we excluding patients who may benefit? // *J. Surg. Oncol.* 2014. Vol. 109 (2). P. 104–109. doi: 10.1002/jso.23446.
35. Scaringi S., Kianmanesh R., Sabate J.M., Facchiano E., Jouet P., Coffin B., Parmentier G., Hay J.M., Flamant Y., Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intra-peritoneal-chemotherapy: A single western center experience // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008. Vol. 34 (11). P. 1246–1252. doi: 10.1016/j.ejso.2007.12.003.
36. Serafino A., Zonfrillo M., Andreola F., Psaila R., Mercuri L., Moroni N., Renier D., Campisi M., Secchieri C., Pierimarchi P. CD44-targeting for antitumor drug delivery: a new SN-38-hyaluronan bioconjugate for locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis // *Curr. Cancer Drug. Targets*. 2011. Vol. 11 (5). P. 572–585.
37. Spiliotis J.D., Halkia E.A., Efsthathiou E. Peritoneal carcinomatosis 2011: it's about time for chemosurgery // *J. BUON*. 2011. Vol. 16 (3). P. 400–408.
38. Sugarbaker P.H. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei // *Brit. J. Surg.* 2002. Vol. 89. P. 208–212.
39. Sugarbaker P.H. Overview of peritoneal carcinomatosis // *Cancerologia*. 2008. Vol. 3. P. 119–124.
40. Sugarbaker P.H. Peritoneal surface oncology: review of a personal experience with colorectal and appendiceal malignancy // *Tech. Coloproctol.* 2005. Vol. 9 (2). P. 95–103.
41. Thiery J.P. Epithelial-mesenchymal transitions in tumour progression // *Nat. Rev. Cancer*. 2002. Vol. 2. P. 442–454.
42. Votanopoulos K.I., Swett K., Blackham A.U., Ihemelandu C., Shen P., Stewart J.H., Levine E.A. Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Peritoneal Carcinomatosis from Rectal Cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 20 (4). P. 1088–1092. doi: 10.1245/s10434-012-2787-3.
43. Wagner B.J., Löb S., Lindau D., Hörzer H., Gückel B., Klein G., Glatzle J., Rammensee H.G., Brücher B.L., Königsrainer A. Simvastatin reduces tumor cell adhesion to human peritoneal mesothelial cells by decreased expression of VCAM-1 and I integrin // *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 39. P. 1593–1600. doi: 10.3892/ijo.2011.1167.
44. Yang X.J., Li Y., al-shammaa Hassan A.H., Yang G.L., Liu S.Y., Lu Y.L., Zhang J.W., Yonemura Y. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in selected patients with peritoneal carcinomatosis from abdominal and pelvic malignancies: results of 21 cases // *Ann. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 16 (2). P. 345–351. doi: 10.1245/s10434-008-0226-2.

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Молчанов, Л.А. Коломиец

*Томский НИИ онкологии
634050, г. Томск, пер. Кооперативный 5,
e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

Обсуждаются современные данные литературы по вопросам хирургического лечения рака яичников, в том числе о необходимости выполнения оптимальных циторедуктивных операций (первичных или промежуточных), целесообразности выполнения лимфаденэктомии при диссеминированном раке яичников, возможности комбинированных операций, а также рассматриваются перспективы использования лапароскопии при данной патологии.

Ключевые слова: рак яичников, циторедуктивная операция, лимфаденэктомия, комбинированные операции, лапароскопия.

DISSEMINATED OVARIAN CANCER: SURGICAL TREATMENT (LITERATURE REVIEW)

*S.V. Molchanov, L.A. Kolomiets
Tomsk Cancer Research Institute
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru*

This review discusses current literature data on the surgical treatment of ovarian cancer, including optimal cytoreductive surgery (primary or intermediate), lymphadenectomy in metastatic ovarian cancer, combined operations, and the prospects for the use of laparoscopy in ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, cytoreductive surgery, lymphadenectomy, combined surgeries, laparoscopy.

Циторедуктивная операция имеет важное прогностическое значение в оценке эффективности лечения больных диссеминированным раком яичников (ДРЯ). Первые данные о проведении циторедуктивной операции при раке яичников были опубликованы J.V. Meigs в 1934 г. [21]. Однако хирургическое направление лечения ДРЯ на тот момент не получило широкого распространения ввиду неудовлетворительных отдаленных результатов, поскольку в то время не существовало цитостатических препаратов, применение которых позволило бы увеличить общую и безрецидивную выживаемость этой категории больных. Впервые клинический эффект от проведения циторедуктивных операций, улучшение отдаленных результатов и их зависимость от объема остаточной опухоли были показаны в 1975 г., что совпало с внедрением в практику онкологов препаратов платины [15]. Классификация циторедуктивных вмешательств в зависимости от объема остаточной опухоли была предложена Р.Н. Sugarbaker в 1999 г. и принята большинством онкологов (табл. 1) [28].

Кроме того, существует классификация GOG (Gynecologic Oncology Group), согласно которой

выделяют оптимальные и субоптимальные циторедуктивные операции. Оптимальной циторедукции соответствует оперативное вмешательство с объемом остаточной опухоли менее 10 мм, субоптимальной – более 10 мм [31]. Минимальным объемом хирургического вмешательства у больных ДРЯ является тотальная абдоминальная гистерэктомия с двусторонней сальпингоовариоэктомией, оментэктомия, при наличии муцинозной опухоли – аппендэктомия. Кроме того, при выполнении первичной циторедуктивной операции обязательным этапом вмешательства является хирургическое стадирование, включающее биопсию диафрагмальной поверхности брюшины, боковых каналов, тазовой брюшины, тотальную или селективную лимфаденэктомию тазовых и парааортальных лимфоузлов, 4 смыва из брюшной полости (диафрагмы, правого и левого боковых каналов, малого таза) [7].

Результаты ряда проспективных исследований, рассматривающих зависимость результатов противоопухолевой терапии больных распространенным раком яичников от объема остаточной опухоли, представлены в табл. 2. Большинство авторов

установлено, что продолжительность жизни оперированных больных ДРЯ обратно пропорциональна размеру остаточной опухоли.

В 2006 г. были опубликованы результаты метаанализа 81 клинического исследования, включающего результаты лечения 6 885 больных раком яичников III–IV стадий, с проведением циторедуктивной операции и химиотерапии на основе препаратов платины. Показано, что при отсутствии макроскопически определяемой остаточной опухоли медиана выживаемости составляет 64 мес, от 1 до 50 мм – 30 мес, более 50 мм – 19 мес [2]. Также было отмечено, что в исследованиях, где доля оптимальных циторедукций составляла менее 25 %, медиана выживаемости соответствовала 22,7 мес, а при увеличении доли оперативных вмешательств без остаточной опухоли до 75 % этот показатель увеличивался до 33,9 мес.

В публикации, отражающей результаты проспективного исследования, в которое вошли 465 больных раком яичников IIIc стадии, получавшие лечение в объеме циторедуктивной операции, пациентки были разделены на 5 групп, сформированных в зависимости от объема остаточной опухоли: I – без определяемой остаточной опухоли, II – до 5 мм, III – от 6 до 10 мм, IV – от 10 до 20 мм, V – более 20 мм. Медиана выживаемости в сравниваемых группах составила 106, 66, 48, 33 и 34 мес соответственно [6]. Аналогичные данные получены и в

другом крупном проспективном рандомизированном исследовании, в которое вошли 3 126 больных диссеминированным раком яичников. У больных без остаточной опухоли медиана выживаемости составила 99,1 мес, при остаточной опухоли 1–10 мм – 36,2 мес, более 10 мм – 29,6 мес [9]. Полученные данные наглядно свидетельствуют о зависимости результатов противоопухолевого лечения ДРЯ от характера циторедуктивной операции, даже при минимальных остаточных опухолях медиана выживаемости превышает чуть более 30 мес. Таким образом, у больных распространенным раком яичников при проведении циторедуктивной операции прогностически благоприятным фактором является выполнение максимальной циторедукции без остаточной опухоли [3, 9, 11, 14].

Лимфаденэктомия при хирургическом лечении диссеминированного рака яичников

Несмотря на определение минимального объема циторедуктивных операций при ДРЯ, продолжается активная дискуссия о целесообразности лимфаденэктомии. Показано, что даже при локализации процесса в малом тазу практически в 20 % наблюдается метастатическое поражение тазовых или парааортальных лимфоузлов, в то время как при III стадии процесса уже более чем в 81 % отмечаются вторичные изменения в регионарных лимфатических узлах, в том числе и при отсутствии их увеличения при пальпаторном

Таблица 1

Классификация циторедуктивных вмешательств (Completeness of Cytoreduction Score, CC)

CC-0	Макроскопически остаточная опухоль не определяется
CC-1	Остаточная опухоль общим размером менее 25 мм
CC-2	Остаточная опухоль общим размером от 25 до 50 мм
CC-3	Остаточная опухоль общим размером более 50 мм

Таблица 2

Зависимость медианы выживаемости (мес) больных ДРЯ от объема остаточной опухоли по результатам рандомизированных исследований

Авторы	Стадия	Объем остаточной опухоли		
		Микроскопическая	1–10 мм	>10 мм
Chi D.S. et al., 2006 [6]	IIIc	106	59	33
Wimberger P. et al., 2007 [32]	IIb–IV	73	37	31
Winter W.E. et al., 2007 [33]	III	72	42	35
Winter W.E. et al., 2008 [34]	IV	64	29	31
Vergote I. et al., 2010 [30]	IIIc–IV	45	32	25
Rauh-Hain J.A. et al., 2012 [26]	IV	72	32	20

исследовании во время операционной ревизии [16, 24].

В 2005 г. P.B. Panici et al. опубликовали результаты оценки эффективности лечения 216 больных раком яичников IIb–IV ст. с использованием лимфаденэктомии. Контрольную группу составили 211 пациенток с аналогичной стадией процесса, которым проводилось удаление только увеличенных при пальпации лимфатических узлов. Уровень 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе составил 31,2 %, в контрольной – 21,6 %. Медиана до прогрессирования в основной и контрольной группах достигла 29,4 и 22,4 мес соответственно. Однако при анализе уровня 5-летней общей выживаемости и медианы выживаемости статистически значимых различий получено не было. Уровень 5-летней общей выживаемости в основной и контрольной группах составил 48,5 и 47 %, медиана выживаемости – 58,7 и 56,3 мес соответственно [25].

В 2007 г. J.K. Chan et al. завершили исследование, в котором проведен анализ отдаленных результатов лечения 13 918 больных раком яичников III–IV ст. в зависимости от объема выполненной лимфаденэктомии. Отмечено, что 5-летняя общая выживаемость коррелирует с количеством удаленных лимфоузлов. У больных без лимфаденэктомии она составила 26,1 %, при селективной биопсии 1 лимфатического узла – 35,2 %, от 2 до 5 – 42,6 %, от 6 до 10 – 48,4 %, от 11 до 20 – 47,5 %, более 20 лимфоузлов – 47,8 % ($p < 0,01$). При анализе результатов лечения больных ДРЯ с IIIc стадией при наличии метастатического поражения регионарных лимфоузлов отмечены аналогичные результаты: при удалении 1 узла 5-летняя общая выживаемость составила 36,9 %, от 2 до 5 – 45 %, от 6 до 10 – 47,8 %, от 11 до 20 – 48,7 % и более 20 узлов – 51,1 % ($p = 0,023$) [4].

В 2010 г. были представлены результаты статистического анализа трех проспективных рандомизированных клинических исследований Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR 3, 5, 7), рассматривающих эффективность лимфаденэктомии при лечении диссеминированного рака яичников. На основании результатов лечения 1 924 больных было сделано заключение, что лимфаденэктомия значимо повышала выживаемость при отсутствии макроскопических остаточных опухолей

во время хирургического вмешательства. Медиана продолжительности жизни больных, перенесших операции с лимфаденэктомией и без нее, равнялась 103 и 84 мес, 5-летняя выживаемость – 67,4 и 59,2 % соответственно ($p = 0,0166$). При небольших остаточных опухолях (до 10 мм) не отмечалось значимого влияния лимфаденэктомии на показатели общей выживаемости. В основной группе медиана выживаемости составила 39 мес, в контрольной – 35 мес ($p = 0,06$) [10].

Таким образом, необходимо продолжать крупные рандомизированные исследования, посвященные вопросам лимфаденэктомии при оперативном лечении ДРЯ, для оценки ее значимости в качестве фактора прогноза отдаленных результатов лечения.

Комбинированные операции при диссеминированном раке яичников

Для достижения оптимальной циторедукции у больных ДРЯ в ряде случаев объем операции может быть расширен до комбинированного вмешательства. В 2010 г. были опубликованы результаты исследования A. Marszalek et al., в котором проанализированы результаты лечения 340 больных раком яичников III–IV ст. [20]. Установлено, что тотальная гистерэктомия была выполнена 44,7 % пациенток, субтотальная – 17,9 %, при этом в 82 % случаев она сочеталась с сальпингоофорэктомией, в 82,4 % – с оментэктомией, в 6,6 % – с аппендэктомией, в 3 % – с резекцией кишки, в 10 % – с тазовой лимфаденэктомией, в 14,3 % – с парааортальной лимфаденэктомией, в 18 % – с тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. Анализ периоперационных осложнений с использованием шкалы The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center surgical secondary events grading system показал, что осложнения 3–5-й степени наблюдались у 4 пациенток. В одном случае оперативное вмешательство осложнилось пневмотораксом, в 3 наблюдениях возникли послеоперационные осложнения. Двум больным потребовались повторные операции (в одном случае в связи с послеоперационным кровотечением, в другом – по поводу абсцесса брюшной полости), одна пациентка умерла на 18-е сут после циторедукции от полиорганной недостаточности на фоне двустороннего плеврита и паренхимальных метастазов в печень [5].

В исследовании, проведенном A. Di Giorgio et al., оценивались результаты лечения и объемы

оперативных вмешательств у 52 больных раком яичников с вовлечением в процесс тонкой и/или толстой кишки [8]. Авторами показано, что 46,1 % больных выполнена резекция прямой кишки и левосторонняя гемиколонэктомия, 34,6 % – резекция прямой кишки и тотальная колонэктомия, 7,7 % – правосторонняя гемиколонэктомия. Кроме того, в 30,8 % случаев выполнена резекция тонкой кишки, в 3,8 % – резекция печени, в 53,8 % – спленэктомия, в 21,1 % – аппендэктомия, в 1,9 % – цистэктомия, в 5,8 % – резекция мочевого пузыря, в 25 % – резекция брюшной стенки, в 92,7 % – резекция или редукция имплантационных метастазов, в 7,7 % – резекция других органов (поджелудочной железы, желудка, влагалища). Помимо этого, в 19,3 % случаев выполнена тотальная перитонэктомия, в 80,7 % – частичная. При оценке характера циторедукции отмечено, что оптимальную циторедукцию (CC-0) удалось выполнить в 53,8 % случаев, CC-1 – в 32,7 %, CC-2 – в 9,6 % и CC-3 – в 3,8 %. Анализ течения послеоперационного периода показал, что 6 пациенткам потребовались повторные вмешательства в связи с развившимися тяжелыми осложнениями. У 2 пациенток была выявлена перфорация толстой кишки, вне зоны анастомоза, обусловленная аблацией имплантационных метастазов толстой кишки. В 2 случаях показанием к повторному вмешательству явилось послеоперационное кровотечение, в одном – перфорация тонкой кишки, обусловленная панкреатитом, в одном случае – эвентрация. У одной пациентки на 6-е сут после операции был диагностирован острый инфаркт миокарда, в 2 случаях – тромбоэмболия легочной артерии.

В исследовании, проведенном V.D. Mandato et al., проанализированы результаты комбинированных операций у 291 больной ДРЯ, выполненных в условиях крупных специализированных лечебных учреждений Италии [19]. Удельный вес пациенток с III и IV стадией составил 52,8 и 21 % соответственно. При оценке объема оперативного лечения отмечено, что гистерэктомия выполнена в 66,7 %, двусторонняя аднексэктомия – в 100 %, оментэктомия – в 63,2 %, аппендэктомия – в 20,8 %, тазовая лимфаденэктомия – в 34 %, парааортальная лимфаденэктомия – в 22,9 %, перитонэктомия – в 17,4 %, холецистэктомия – в 3,5 %, резекция кишки – в 13,9 %, спленэктомия – в 2,8 % случаев. Также был проанализирован характер циторедук-

ции. В 20,1 % случаев не отмечалось остаточной опухоли, в 4,9 % случаев размер остаточной опухоли не превышал 1 см, в 16 % – был более 2 см, в 11,1 % – имелась остаточная опухоль, без указания ее размера, в остальных случаях в протоколе операции не было отмечено наличие или отсутствие остаточной опухоли.

При анализе результатов лечения 305 больных распространенным раком яичников в условиях 9 крупных онкологических центров Франции, которым выполнялась задняя эвисцерация малого таза, из них 273 (89,5 %) пациенткам – по поводу первичного ДРЯ, 32 (10,5 %) – по поводу рецидива процесса, было установлено, что у 82 (26,9 %) больных наблюдались послеоперационные осложнения, что в 27 (8,8 %) случаях потребовало выполнения повторных вмешательств. Анализ оптимальности циторедуктивного вмешательства показал, что отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли отмечено у 173 (58 %) больных, остаточная опухоль менее 1 см – у 73 (24 %) пациенток. Средняя продолжительность госпитализации составила 15 дней, медиана до начала послеоперационной химиотерапии – 32 дня, уровень послеоперационной летальности – 0,33 %. Показатели общей двух- и пятилетней выживаемости равнялись 62,7 и 27,6 % соответственно. Многофакторный анализ зависимости отдаленных результатов у больных ДРЯ, которым выполнялись комбинированные циторедуктивные операции, показал, что наряду с прогностической значимостью размера остаточной опухоли имеет значение и продолжительность оперативного вмешательства [17].

Таким образом, анализ представленных данных свидетельствует об актуальности активного внедрения расширенных комбинированных операций при распространенном раке яичников, в то же время высокий уровень осложнений требует более тщательного отбора пациенток для выполнения подобного рода хирургических вмешательств.

Лапароскопия в лечении диссеминированного рака яичников

Одним из перспективных направлений хирургии при раке яичников является лапароскопия, основными возможностями которой при ДРЯ являются диагностика процесса, оценка его распространенности и резектабельности, что позволяет определить тактику лечения: первичная циторедуктивная

операция, при возможности ее выполнения в оптимальном объеме, либо назначение на первом этапе лечения неоадьювантной химиотерапии [12, 18, 26, 30].

В 2006 г. был опубликован анализ результатов диагностической эффективности лапароскопии у 87 больных ДРЯ. В 53 случаях было принято решение о возможности проведения первичной циторедуктивной операции, которая в 93 % имела оптимальный характер [1]. В настоящее время проводится крупное рандомизированное мультицентровое исследование, направленное на изучение роли лапароскопии как предиктора выполнения первичной оптимальной циторедуктивной операции либо проведения неоадьювантной химиотерапии с планированием последующей промежуточной циторедукции [27].

При диагностической лапароскопии показана возможность установки порта для проведения интраперитонеальной химиотерапии [22]. Имеются данные об использовании лапароскопических минимально инвазивных операций для проведения гипертермической интраперитонеальной химиотерапии при асцитической форме диссеминированного рака яичников, рефрактерной к традиционной химиотерапии [29].

В ряде исследований отмечена возможность использования лапароскопии в диагностике остаточной опухоли после завершения лечения во время выполнения минимально инвазивной операции second-look, а также при подозрении на рецидив без выраженной клинической картины по результатам обследования с использованием узкоспектральной эндоскопии во время диагностической операции [13].

В последнее время появляются сообщения о расширении применения лапароскопии при хирургическом лечении распространенного рака яичников. Лапароскопия используется при выполнении оментэктомии, перитонеумэктомии, спленэктомии, лимфаденэктомии как тазовой, так и парааортальной, резекции тонкой и толстой кишки. Показана возможность гибридных операций у больных с ДРЯ, включающих лапароскопию и робот-ассистированную технику, с целью расширения объема вмешательства и снижения риска интраоперационных осложнений [23].

Таким образом, вопрос хирургического лечения распространенного рака яичников остается акту-

альным. Показана целесообразность оптимальной или полной циторедукций, которые далеко не всегда выполнимы при проведении первичной операции. Современным видом оперативного вмешательства становится лапароскопия, позволяющая оценить распространенность процесса и принять решение относительно дальнейшей тактики лечения (первичная циторедуктивная операция или неоадьювантная химиотерапия, в том числе внутривнутрибрюшинная). До конца не изучена роль лимфаденэктомии при лечении ДРЯ. В ряде исследований показана целесообразность выполнения комбинированных операций при распространенном раке яичников, однако высокий уровень периоперационных и послеоперационных осложнений указывает на необходимость тщательного отбора таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Angioli R., Palaia I., Zullo M.A., Muzii L., Mancini N., Calcagno M., Panici P.B. Diagnostic open laparoscopy in the management of advanced ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100. P. 455–461.
2. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103. P. 1070–1076.
3. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., Hambleton J., Dupont J., Mackey H., Douglas J., Burger R.A., Armstrong D., Wenham R., McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 5180–5186.
4. Chan J.K., Urban R., Hu J.M., Shin J.Y., Husain A., Teng N.N., Berek J.S., Osann K., Kapp D.S. The potential therapeutic role of lymph node resection in epithelial ovarian cancer: a study of 13 918 patients // *Br. J. Cancer.* 2007. Vol. 96. P. 1817–1822.
5. Chi D.S., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Awtrey C., Hummer A., Venkatraman E.S., Franklin C.C., Hamilton F., Gemignani M.L., Barakat R.R. Ten-year experience with laparoscopy on a gynecologic oncology service: analysis of risk factors for complications and conversion to laparotomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004. Vol. 191. P. 1138–1145.
6. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Lang J., Huh J., Haddad L., Abu-Rustum N.R., Sonoda Y., Levine D.A., Hensley M., Barakat R.R. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103. P. 559–564.
7. Colombo N., Peiretti M., Parma G., Lapresa M., Mancari R., Carinelli S., Sessa C., Castiglione M. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 5. P. 23–30. doi: 10.1093/annonc/mdq244.
8. Di Giorgio A., Cardì M., Biacchi D., Sibio S., Accarpio F., Ciardi A., Cornali T., Framarino M., Sammartino P. Depth of colorectal-wall invasion and lymph-node involvement as major outcome factors influencing surgical strategy in patients with advanced and recurrent ovarian cancer with diffuse peritoneal metastases // *World J. Surg. Oncol.* 2013. Vol. 11. P. 64–72. doi: 10.1186/1477-7819-11-64.
9. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1733–1739. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3617.

10. du Bois A., Reuss A., Pujade-Lauraine E., Harter P., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO) // *Cancer*. 2009. Vol. 115. P. 1234–1244. doi: 10.1002/cncr.24149.
11. Eisenkop S.M., Friedman R.L., Wang H.J. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study // *Gynecol. Oncol.* 1998. Vol. 69. P. 103–108.
12. Fagotti A., Fanfani F., Ludovisi M., Lo Voi R., Bifulco G., Testa A.C., Scambia G. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: a pilot study // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 96. P. 729–735.
13. Gagliardi M.L., Polito S., Fagotti A., Fanfani F., Scambia G. Narrow-Band Imaging for Recurrent Ovarian Cancer // *J. Minimally Invasive Gynecol.* 2013. Vol. 20. Issue 1. P. 10–12. doi: 10.1016/j.jmig.2012.01.016.
14. Glehen O., Mohamed F., Gilly F.N. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia // *Lancet Oncol.* 2004. Vol. 5. P. 219–228.
15. Griffith C.T. Surgical resections of tumour bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma // *National Cancer Institute Monograph*. 1975. Vol. 42. P. 101–104.
16. Harter P., Gnauert K., Hils R., Lehmann T.G., Fisseler-Eckhoff A., Traut A., du Bois A. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2007. Vol. 17. P. 1238–1244.
17. Hovvenaeghel G., Gutowski M., Buttarelli M., Cuisenier J., Narducci F., Dalle C., Ferron G., Morice P., Meeus P., Stocke E., Bannier M., Lambaudie E., Rouanet P., Fraisse J., Leblanc E., Dauplat J., Querleu D., Martel P., Castaigne D. Modified Posterior Pelvic Exenteration for Ovarian Cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. Vol. 19. Issue 5. P. 968–973. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a7f38b.
18. Leblanc E., Querleu D., Narducci F., Occelli B., Papageorgiou T., Sonoda Y. Laparoscopic staging of early stage invasive adnexal tumors: a 10-year experience // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94. P. 624–629.
19. Mandato V.D., Abrate M., De Iaco P., Pirillo D., Ciarlini G., Leoni M., Commerci G., Ventura A., Lenzi B., Amadori A., Rosati F., Martinello R., De Palma R., Ventura C., Belotti L.M., Formisano D., La Sala G.B. Clinical governance network for clinical audit to improve quality in epithelial ovarian cancer management // *J. Ovarian Res.* 2013. Vol. 6. P. 19–26. doi: 10.1186/1757-2215-6-19.
20. Marszalek A., Alran S., Scholl S., Fourchotte V., Plancher C., Rosty C., Meyniel J.P., De Margerie V., Dorval T., De La Rochefordière A., Cottu P., Petrow P., Sastre-Garrau X., Salmon R.J. Outcome in Advanced Ovarian Cancer following an Appropriate and Comprehensive Effort at Up-front Cytoreduction: A Twenty-Year Experience in a Single Cancer Institute // *Int. J. Surg. Oncol.* 2010; 2010: 214919. doi: 10.1155/2010/214919.
21. Meigs J.V. Tumors of the Female Pelvic Organs. New York: Mac-Millan, 1934. P. 262–263.
22. Muñoz-Casares F.C., Rufián S., Arjona-Sánchez A., Rubio M.J., Díaz R., Casado A., Naranjo A., Díaz-Iglesias C.J., Ortega R., Muñoz-Villanueva M.C., Muntané J., Aranda E. Neoadjuvant intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel for the radical treatment of peritoneal carcinomatosis in ovarian cancer: a prospective pilot study // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011. Vol. 68. P. 267–274. doi: 10.1007/s00280-011-1646-4.
23. Nezhat F.R., Pejovic T., Finger T.N., Khalil S.S. Role of Minimally Invasive Surgery in Ovarian Cancer // *J. Minimally Invasive Gynecol.* 2013. Vol. 20. P. 754–765. doi: 10.1016/j.jmig.2013.04.027.
24. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11. P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24. Review.
25. Panici P.B., Maggioni A., Hacker N., Landoni F., Ackermann S., Campagnutta E., Tamussino K., Winter R., Pellegrino A., Greggi S., Angioli R., Mancini N., Scambia G., Dell'Anna T., Fossati R., Floriani I., Rossi R.S., Grassi R., Favalli G., Raspagliesi F., Giannarelli D., Martella L., Mangioni C. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. P. 560–566.
26. Rauh-Hain J.A., Rodriguez N., Growdon W.B., Goodman A.K., Boruta D.M., 2nd, Horowitz N.S., del Carmen M.G., Schorge J.O. Primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy in stage IV ovarian cancer // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (3). P. 959–965. doi: 10.1245/s10434-011-2100-x.
27. Rutten M.J., Gaarenstroom K.N., Van Gorp T., van Meurs H.S., Arts H.J., Bossuyt P.M., Ter Brugge H.G., Hermans R.H., Opmeer B.C., Pijnenborg J.M., Schreuder H.W., Schutter E.M., Spijkerboer A.M., Wensveen C.W., Zusterzeel P., Mol B.W., Kenter G.G., Buist M.R. Laparoscopy to predict the result of primary cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer patients (LapOvCa-trial): a multicentre randomized controlled study // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 31. doi: 10.1186/1471-2407-12-31.
28. Sugarbaker P.H., Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy // *Ann. Surg. Oncol.* 1999. Vol. 6. P. 727–731.
29. Valle M., Van Der Speeten K., Garofalo A. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Peroperative Chemotherapy (HIPEC) in the Management of Refractory Malignant Ascites: A Multi-Institutional Retrospective Analysis in 52 Patients // *J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 100. P. 331–334. doi: 10.1002/jso.21321.
30. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
31. Whitney C.W., Spirtos N. Gynecologic Oncology Group Surgical Procedures Manual. 2010 January: [Электронный документ] (<https://gogmember.org/manuals/pdf/surgman.pdf>).
32. Wimberger P., Lehmann N., Kimmig R., Burges A., Meier W., Du Bois A. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR) // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 106. P. 69–74.
33. Winter W.E., Maxwell G.L., Tian C., Sundborg M.J., Rose G.S., Rose P.G., Rubin S.C., Muggia F., McGuire W.P. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. P. 3621–3627.
34. Winter W.E., Maxwell G.L., Tian C., Sundborg M.J., Rose G.S., Rose P.G., Rubin S.C., Muggia F., McGuire W.P. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 83–89.

Поступила 3.04.14

РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

И.Н. Петухова, З.В. Григорьевская, Н.В. Дмитриева

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
115478, Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: irinapet@list.ru

Данный обзор литературы посвящен анализу раневых инфекций в онкоурологии. В отличие от данных об уроинфекциях сведения о раневых осложнениях публикуются нечасто, хотя значение их не менее велико. Особенно актуальна информация по резистентности возбудителей, так как она существенным образом влияет на выбор и адекватность антибиотикотерапии, позволяя в максимально быстрые сроки справиться с инфекцией и выписать больного из стационара.

Ключевые слова: онкоурологические больные, раневые инфекции, резистентность микроорганизмов.

WOUND INFECTIONS IN PATIENTS WITH UROLOGICAL CANCER

I.N. Petukhova, Z.V. Grigoryevskaya, N.V. Dmitrieva

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: irinapet@list.ru

This review of the literature is devoted to the analysis of wound infections in patients with urological cancer. Compared to data on urological infections, a few reports on wound complications have been available. The information on the resistance of pathogens is particularly relevant, since it significantly affects the choice and adequacy of antibiotic therapy, allowing the infection to be overcome as quickly as possible.

Key words: patients with urological cancer, wound infections, resistant pathogens.

Онкоурологические больные в значительной степени подвержены послеоперационным инфекционным осложнениям как в связи с имеющимся снижением иммунитета в результате опухолевого заболевания и проведения лучевой и/или химиотерапии, так и в связи с колонизацией мочевых путей микроорганизмами, которая при выполнении оперативных вмешательств ведёт к развитию послеоперационных инфекций мочевыводящих путей, раневых инфекций и иногда уросепсису.

Несмотря на то, что раневые инфекции (РИ) у онкоурологических больных, подвергнутых оперативным вмешательствам различного объёма, не в первых рядах среди всех осложнений, тем не менее они могут существенно утяжелять течение послеоперационного периода, приводя в отдельных случаях к летальному исходу, а также увеличивать длительность пребывания больных в стационаре и стоимость их лечения.

В частности, при открытых операциях на предстательной железе РИ увеличивали койко-день в 2–2,5 раза. По данным С. Diaz-Agero et al. (2011), длительность пребывания в стационаре возрастала с 7 дней у неинфицированных больных до 18 дней у больных с РИ [3]. А стоимость лечения инфекционных осложнений, в частности после

трансректальной биопсии предстательной железы, составляла 13 219 долларов США [12].

Ретроспективный анализ частоты и спектра РИ был опубликован в 2010 г., в котором отмечается, что на протяжении 4 лет в одном из стационаров Испании выявили 91 больного с РИ [9]. Суммарная частота возникновения РИ среди 4 566 оперированных урологических больных составляла 1,99 %, что соответствовало результатам, полученным другими авторами, – 2,77–2,81 % [1, 3]. Частота РИ в зависимости от вида операции представлена в табл. 1.

Представленные J.A. Perez Arbej et al. (2010) данные по частоте РИ после открытых операций на мочевых путях во многом совпадают с результатами других исследователей [9]. Так, при нефрэктомиях частота РИ колеблется от 4,5 до 6,58 % [1, 13], при радикальных простатэктомиях – от 5,65 до 6,5 % [5, 13, 15].

Высокая частота РИ в основном отмечается при радикальных цистэктомиях с энтероцистопластикой – 20,5–33,0 % [1, 4, 8, 10, 15]. В то же время имелось сообщение, в котором частота РИ после радикальной цистэктомии составляла 5,7 % [11]. Подобные благоприятные результаты могут быть связаны с профилактическим использованием широкого спектра антибиотиков в периопе-

рациональном периоде либо с характеристиками конкретных больных в данном небольшом (35 пациентов) и несравнительном исследовании без группы сравнения.

С 1999 г. в зарубежной литературе все РИ подразделяются на поверхностные инцизионные (в области разреза), глубокие инцизионные и органо-пространственные инфекции [7]. К последним относятся различные внутрибрюшные абсцессы, перитониты. В работе J.A. Perez Arbei et al. (2010), в отличие от большинства публикаций, не упоминающих вид РИ, имеются подробные данные о частоте каждого из них (табл. 2).

Неотъемлемой частью профилактики и лечения РИ в урологии является изучение их этиологии. Работы 15–20-летней давности утверждали, что основным возбудителем РИ являются золотистые стафилококки, в первую очередь метициллин-резистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (*MRSA*). Это неудивительно, так как данные возбу-

дители резистентны к антибиотикам, как правило, используемым в целях профилактики и первой линии эмпирической антибиотикотерапии. Причём в работе M. Matsukawa et al. (2001) частота выделения *MRSA* в монокультуре при РИ в разные периоды времени (1993–1995 и 1996–1997 гг.) составляла 46,7–66,7 %, а в ассоциации с другими микроорганизмами – 26,6 %, что в сумме составляло 73,3–93,3 %. Этими же авторами была отмечена связь развития РИ с выделением данного возбудителя из мочи до операции (22,7–35,7 % больных, имевших РИ) [8].

Существуют две возможные причины подобного распространения *MRSA*: аутоинфицирование ран у больных, мочевые пути которых колонизированы *MRSA*, и ятрогенный характер инфекции в результате переноса возбудителей от пациента к пациенту с руками персонала.

Интересно, что в более поздней работе Y. Kyoda et al. (2010) было показано снижение частоты вы-

Таблица 1

Частота раневых инфекций в зависимости от вида операции [9]

Вид операции	Частота раневых инфекций
Радикальная цистэктомия (n=96)	25 (26,04 %)
Аденомэктомия (n=131)	21 (16,0 %)
Трансректальная биопсия простаты (n=631)	10 (1,58 %)
Нефрэктомия (n=206)	6 (2,91 %)
Односторонняя орхидэктомия (n=82)	4 (4,88 %)
Пластика уретры (n=39)	4 (10,26 %)
Радикальная простатэктомия (n=75)	3 (4,0 %)
ТУР простаты (n=706)	2 (0,28 %)
Операции по поводу водянки яичка (n=182)	2 (1,1 %)
Прочие операции (n=2417)	14 (0,57 %)
ВСЕГО (n=4566)	91 (1,99 %)

Таблица 2

Виды послеоперационных РИ, по данным Perez Arbei J.A. et al. (2010)

Диагноз	Кол-во
Поверхностная РИ	36 (39,5 %)
Абсцесс (интраабдоминальный и др.)	14 (15,3 %)
Острый простатит	11 (12,0 %)
Инфицированная гематома или серома	10 (10,9 %)
Острый перитонит	5 (5,4 %)
Острый орхоэпидидимит	4 (4,3 %)
Диагноз РИ установлен после выписки больного	11 (12,0 %)
ВСЕГО	91 (100 %)

деления *MRSA* при РИ у больных, перенесших радикальные цистэктомии в университетской клинике г. Саппоро (Япония), до 40,0–42,1 % в 1996–2003 и 2004–2007 гг. соответственно [6]. При этом частота РИ достоверно уменьшилась с 32,1 % в 1996–2003 гг. до 18,2 % в 2004–2007 гг. ($p=0,027$). *MRSA*-бактериурия по-прежнему оставалась основным фактором риска развития РИ, возникая в вышеуказанные периоды времени у 45,4 и 50,0 % больных [6].

Этиология РИ, по данным других авторов, изучавших её позднее, была более разнообразной. На смену грамположительным коккам (стафилококкам) как основному возбудителю РИ пришли другие (в частности, грамотрицательные) микроорганизмы. Так, в работе J.T. Casey et al. (2009) спектр выделенных микроорганизмов включал: *Escherichia coli* – 29,6 %, *Klebsiella spp.* – 14,8 %, *Enterococcus faecalis* – 14,8 %, *Pseudomonas spp.* – 11,1 %, *Proteus spp.* – 5,6 %, *S. aureus* – 9,3 % (в том числе *MRSA* – 3,7 %), *Achromobacter spp.* – 3,7 %, *Stenotrophomonas spp.* – 3,7 %, *Acinetobacter spp.* – 1,9 %, *Enterobacter spp.* – 1,9 % и др. [2]. J.A. Perez-Arbei et al. (2010) отмечают, что возбудителями РИ у урологических больных были *Staphylococcus aureus* (30 %, из них *MRSA* – 13 %), *E. coli* (26 %), *Staphylococcus epidermidis* (10 %), *Enterobacter cloacae* (6%), *E. faecalis* (6 %) и *Pseudomonas aeruginosa* (6 %) [9]. C. Diaz-Agero et al. (2011) было обнаружено, что наиболее частыми возбудителями являлись *E. coli* (55,6 %) и *E. faecalis* (22,2 %). Остальные микроорганизмы: *Acinetobacter lwoffii*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *S. aureus* (метициллин-чувствительный), *S. aureus* (*MRSA*) и *Streptococcus spp.* – составляли 11,1 % каждый, при этом 33 % всех культур содержали ассоциации микроорганизмов [3].

Из представленных данных видно, что этиологическим агентом РИ может быть широкий спектр возбудителей преимущественно кишечной группы (кишечные палочки, энтерококки, энтеробактеры и др.), наряду с которыми высеваются так называемые неферментирующие грамотрицательные бактерии (ацинетобактеры, синегнойные палочки и др.), отличающиеся природной устойчивостью ко многим антибиотикам.

Бич нашего времени – селекция и распространение мультирезистентных (англ. MDR или multidrug-resistant – обладающие множественной

лекарственной устойчивостью) микроорганизмов в результате массивного и не всегда адекватного использования антибиотиков как с профилактической, так и с лечебной целью. В 2000 г. их количество, по данным K.B. Waites et al., составляло 33 % [14].

В ретроспективном исследовании J.T. Casey et al. (2009) РИ имели место у 12 из 77 (16 %) больных с хронической бактериурией на фоне интермиттирующей и длительной катетеризации мочевого пузыря, подвергнутых различным оперативным вмешательствам (наиболее часто – илеоцистопластика – 56,4 %). При этом частота выделения MDR-возбудителей, устойчивых к ≥ 2 классам антибиотиков, составила 46,3 %, включая резистентность к бета-лактамам антибиотикам (35,2 %), аминогликозидам (25,9 %), фторхинолонам (48,1 %), бисептолу (20,4 %) [2].

Однофакторный анализ показал достоверно более частое развитие РИ (33,3 % против 2,2 %) при одновременном или предшествующем выделении резистентных микроорганизмов из мочи ($p=0,02$), т.е. речь может идти о контаминации мочой операционного поля [2].

Таким образом, в настоящее время при общей тенденции к снижению числа РИ (рост числа лапароскопических операций, совершенствование операционной техники) отмечается расширение спектра и появление мультирезистентных возбудителей, что усложняет проведение эмпирической терапии РИ. Стандартная антибиотикопрофилактика цефалоспорином I поколения (цефазолин) или «защищенными» аминопенициллинами (амоксиклав/клавуланат) адекватна не для всех стационаров ввиду различного микробиологического «пейзажа». А столь популярные у клиницистов фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин, левофлоксацин), к сожалению, во многих стационарах перестали быть препаратами выбора по причине высокой к ним резистентности.

В этих условиях, дабы избежать развития РИ, необходимо тщательное обследование больного до операции, включая посев мочи, а в случае выявления бактериурии эрадикация возбудителя активным в отношении него антибиотиком. Эмпирическая терапия РИ также должна учитывать изменившийся спектр патогенов и их чувствительность к антибиотикам и включать цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефепим), «защищенные»

уреидопенициллины (пиперациллин/тазобактам), а в тяжёлых случаях – карбапенемы (имипенем/циластатин, меропенем и др). При подозрении на MRSA в схему может быть включён ванкомицин, даптомицин или линезолид.

После получения результатов посева из раны и антибиотикограммы (при отсутствии ухудшения в состоянии больного) должна быть произведена деэскалация в виде назначения антибиотика более узкого спектра, активного в отношении выделенного возбудителя.

Активная позиция врача-уролога: тщательное обследование больного до операции; лечение отдалённых инфекций, если таковые имеются; анализ имеющихся у больного факторов риска развития послеоперационных инфекций; выбор адекватного режима профилактики; учёт массы тела больного и состояния почечной функции при назначении антибиотика поможет уменьшить число послеоперационных РИ и, если таковые возникли, наилучшим образом и быстро оказать лечебную помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ballester Diego R., Rebollo Rodrigo H., Gutierrez Banos J.L., Aguilera Tubet C., Zubillaga Guerrero S., Garcia Martin B. Nosocomial infection and infection of the surgical site in a third level hospital: 2002–2005 // *Actas Urol. Esp.* 2006. Vol. 30 (9). P. 905–912.
2. Casey J.T., Patel R., Wallner L.P., Erickson B.A., Kielbaso S.J., Clemens J.Q. Infectious complications in patients with chronic bacteriuria undergoing major urologic surgery // *Urology*. 2010. Vol. 75. P. 77–82. doi: 10.1016/j.urol.2009.09.022.
3. Diaz-Agero C., Pita-Lopez M.J., Robustillo-Rodela A., Rodriguez-Caravaca G., Martinez-Mondejar B., Monge V. Incidence of nosocomial infections in open prostate surgery // *Actas Urol. Esp.* 2011. Vol. 35 (5). P. 266–271. doi: 10.1016/j.acuro.2011.01.015.
4. Hara N., Kitamura Y., Saito T., Komatsubara S., Nishiyama T., Takahashi K. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone // *Int. J. Urol.* 2008. Vol. 15 (6). P. 511–515. doi: 10.1111/j.1442-2042.2008.02050.x.
5. Juan Escudero J.U., Ramos de Campos M.C., Ordonez Dominguez F., Fabuel Deltoro M., Navalon Verdejo P., Zaragaza Orts J. Radical prostatectomy complications: evolution and conservative management of urinary incontinence // *Actas Urol. Esp.* 2006. Vol. 30 (10). P. 991–997.
6. Kyoda Y., Takahashi S., Takeyama K., Masumori M., Tsukamoto T. Decrease in incidence of surgical site infections in contemporary series of patients with radical cystectomy // *J. Infect. Chemother.* 2010. Vol. 16 (2). P. 118–122. doi: 10.1007/s10156-010-0032-1.
7. Mangram A.J., Horan T.C., Pearson M.L., Silver L.C., Jarvis N.R. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 // *Am. J. Infect. Control.* 1999. Vol. 27 (2). P. 97–134.
8. Matsukawa M., Kunishima Y., Takanashi S., Takeyama K., Tsukamoto T. Staphylococcus aureus bacteriuria and surgical site infections by methicillin-resistant Staphylococcus aureus // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2001. Vol. 17 (4). P. 327–330.
9. Perez Arbej J.A., Cameo Rico M.I., Perez Cameo C., Mareca Donate R. Surgical wound infection in urological patients. A four-year review // *Actas Urol. Esp.* 2010. Vol. 34 (3). P. 258–265.
10. Takeyama K., Matsukawa M., Kunishima Y., Takahashi S., Hotta H., Nishiyama N., Tsukamoto T. Incidence and risk factors for surgical site infection in patients with radical cystectomy with urinary diversion // *J. Infect. Chemother.* 2005. Vol. 11 (4). P. 177–181.
11. Tanaka K., Arakawa S., Miura T., Shigemura K., Nakano Y., Takahashi S., Tsukamoto T., Matsumoto T., Fujisawa M. Analysis of isolated bacteria and short-term antimicrobial prophylaxis with tazobactam-piperacillin (1:4 ratio) for prevention of postoperative infections after radical cystectomy // *J. Infect. Chemother.* 2012. Vol. 18 (2). P. 175–179. doi: 10.1007/s10156-011-0317-z.
12. Taylor A.K., Zembower T.R., Nadler R.B., Scheetz M.H., Cashy J.P., Bowen D., Murphy A.B., Dielubanza E., Schaeffer A.J. Targeted antimicrobial prophylaxis using rectal swab cultures in men undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsy is associated with reduced incidence of postoperative complications and cost of care // *J. Urol.* 2012. 187 (4): 1275–1279. doi: 10.1016/j.juro.2011.11.115.
13. Vaque J., Rossello J., Arribas J.L. Prevalence of nosocomial infections in Spain: EPINE study 1990–1997. EPINE Working group // *J. Hosp. Infect.* 1999. 43. Suppl. 1. P. 105–111.
14. Waites K.B., Chen Y.-Y., DeVivo M.J., Canupp K.C., Moser S.A. Antimicrobial resistance in gram-negative bacteria isolated from the urinary tract in community-residing persons with spinal cord injury // *Arch. Phys. Med. Rehab.* 2000. Vol. 81 (6). P. 764–769.
15. Yamamoto S., Kunishima Y., Kanamaru S., Ito N., Kinoshita H., Kamoto T., Ogawa O., Arai Y., Okumura K., Terachi T., Moroi S., Okada Y., Nishio Y., Kanamaru H., Inui M., Asazuma A., Kanatani I., Sasaki M., Nishikawa N., Hida S., Nonomura M., Terai A., Ogura K., Mitsumori K., Nishimura K., Onishi H., Hori Y., Yamasaki T. A multi-center prospective study for antibiotic prophylaxis to prevent perioperative infections in urologic surgery // *Hiniokika Kiyo.* 2004. Vol. 50 (10). P. 673–683.

Поступила 5.06.14

РОЛЬ УБИКВИТИН-ПРОТЕАСОМНОЙ СИСТЕМЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЖЕЛУДКА

Э.В. Иванова, И.В. Кондакова, О.В. Черемисина, С.Г. Афанасьев

*Томский НИИ онкологии
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: ivanovaemilia@mail.ru*

Представлены данные об участии убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка. Показана роль протеасомной системы в регуляции клеточного цикла, неоагиогенеза и метастазирования опухоли. Рассматриваются аспекты участия убиквитин-протеасомной протеолитической системы в патогенезе усиленного распада мышечных белков при раковой кахексии. Обсуждается роль протеасомной системы в развитии рака желудка, индуцированного *H. Pylori*. При метастатическом раке желудка перспективным направлением исследований является клиническая оценка эффективности селективного ингибитора протеасом – таргетного препарата бортезомиб.

Ключевые слова: протеасомы, убиквитин, рак желудка, *H. Pylori*.

ROLE OF UBIQUITIN PROTEASOME SYSTEM IN GASTRIC CANCER PATHOGENESIS

E.V. Ivanova, I.V. Kondakova, O.V. Cheremisina, S.G. Afanasyev

*Tomsk Cancer Research Institute
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: ivanovaemilia@mail.ru*

The review presents data on the ubiquitin-proteasome system participation in pathogenesis of gastric cancer. The role of proteasome system in regulation of cell cycle, angiogenesis and tumor metastasis has been shown. The aspects of the participation of ubiquitin-proteasome proteolytic system in the pathogenesis of intensive muscle protein degradation in cancer cachexia are analyzed. The role of proteasome system in the development of *H. Pylori*-induced gastric cancer is discussed. The clinical assessment of selective proteasome inhibitor (bortezomib) is a promising area of research for metastatic gastric cancer.

Key words: proteasomes, ubiquitin, gastric cancer, *H. Pylori*.

Среди многообразия злокачественных новообразований рак желудка (РЖ) продолжает привлекать к себе пристальное внимание исследователей ввиду его широкой распространенности, разнообразия гистологических типов, раннего метастазирования, поздней выявляемости, а следовательно, высокой запущенности и смертности [6]. Молекулярный патогенез РЖ исследован недостаточно. В этой связи перспективным является изучение специфического внутриклеточного протеолиза, осуществляемого убиквитин-протеасомной системой. Протеасомы, являясь мультисубъединичными комплексами с несколькими протеолитическими активностями, участвуют в регуляции таких клеточных процессов, как репликация и репарация ДНК, транскрипция, передача сигналов, клеточный цикл, апоптоз, поскольку гидролизуют белки, осуществляющие эти процессы. Протеасомы являются мишенью при таргетной терапии рака, в частности, ингибиторы протеасом используются для лечения множественной миеломы и некоторых лимфом. Иммунные

26S-протеасомы необходимы для развития иммунного ответа и формирования комплексов гистосовместимости I класса [9].

Характеристика убиквитин-протеасомной системы

В последнее время пристальное внимание исследователей сосредоточено на убиквитин-зависимой протеасомной деградации белков, которая является конечным этапом внутриклеточного протеолиза [1, 7]. Деградация подавляющего большинства (80–90 %) внутриклеточных белков осуществляется протеасомами, которые представляют собой мультисубъединичные структуры, содержащие внутриклеточную полость, где расположено несколько пептидазных центров [1]. Четвертичная структура коровой 20S-протеасомы состоит из α - и β -субъединиц, которые образуют по 2 гептамерных кольца, сложенных стопкой. Внешние кольца содержат только α -субъединицы, а внутренние два кольца – только β -субъединицы. Пространственная структура всех протеасомных субъединиц одина-

кова, что следует из высокой гомологии аминокислотной последовательности α - и β -субъединиц. Внутреннее пространство протеасомы разделено на три компартмента: две внешние полости и одна внутренняя протеолитическая полость [8]. Известно, что протеасомы обладают трипсино-, химо трипсино- и каспазоподобной активностями, а также способностью гидролизовать пептидные связи после аминокислот с разветвленным радикалом [12].

Субъединица $\beta 1$ обладает каспазоподобной активностью (гидролизует пептидную связь после отрицательно заряженных аминокислотных остатков), субъединица $\beta 2$ – трипсиноподобной активностью, т.е. гидролизует пептидную связь преимущественно после положительно заряженных аминокислотных остатков, тогда как $\beta 5$ – химо трипсиноподобной активностью, т.е. гидролизует пептидную связь после объемных гидрофобных радикалов аминокислотных остатков [8].

Основным регуляторным компонентом 26S-протеасомы является 19S регуляторная частица. Она отвечает за узнавание полиубиквитинированных белков и, таким образом, обеспечивает селективность деградации субстрата. 19S регуляторная частица вовлечена в открытие поры коровой 20S-протеасомы, разворачивание субстрата и продвижение его в протеолитическую полость [7].

По набору протеолитически активных субъединиц 26S-протеасомы млекопитающих можно разделить на 2 группы: конститутивные и иммунные [15]. Иммунные протеасомы содержат γ -интерферониндуцируемые каталитические субъединицы LMP7 ($\beta 5i$), LMP2($\beta 1i$) и MECL1 ($\beta 2i$) вместо каталитических субъединиц X ($\beta 5$), Y ($\beta 1$) и Z ($\beta 2$) конститутивных протеасом и выполняют несколько функций в иммунном ответе, в основном презентацию комплекса гистосовместимости I класса. Считается, что в отличие от конститутивной иммунопротеасомы генерирует пептиды, которые в последующем используются в презентации антигенов [14].

Отбор субстратов для протеолиза обеспечивает тем, что вход в 20S-протеасому обычно закрыт, и проникнуть в нее могут только белки, несущие специальную «метку». В качестве «метки» выступает полиубиквитиновая цепь (полиUb), состоящая как минимум из четырех мономеров убиквитина (Ub), присоединение убиквитина к белку-субстрату

осуществляет убиквитин-лигаза E3, которая осуществляет несколько циклов убиквитинирования. При входе в канал протеасомы полипептидная цепь белка разворачивается и протягивается через него, гидролизуясь до коротких пептидов, которые выходят на противоположном полюсе протеасомы. Сам убиквитин внутрь протеасомы не заходит, а после протеолиза маркированной им молекулы освобождается и метит другую мишень. Протеасома может регулировать не только количество, но и функции белков: в некоторых случаях белок не гидролизуются до коротких пептидов, а подвергается ограниченному протеолизу (процессингу), в результате которого функции белка могут существенным образом изменяться (рис. 1). Внушительное число ключевых регуляторных белков клетки элиминируется или процессируется протеасомой. Среди них циклины, ингибиторы циклин-зависимых киназ, фосфатазы, киназы, факторы транскрипции и трансляции. Такая важная биологическая роль протеасомной системы подразумевает, что она неминуемо должна быть вовлечена в патофизиологические процессы, результатом которых является развитие аутоиммунных, воспалительных, вирусных, нейродегенеративных и онкологических заболеваний [8].

Убиквитин-протеасомная система при раке желудка

Протеасомы ответственны за избирательную деградацию белков в клетке и, таким образом, играют ключевую роль в таких клеточных процессах, как регуляция апоптоза, пролиферации и клеточного цикла, противоопухолевой иммунной системы, неоангиогенеза, прогрессирования и метастазирования опухоли [13]. В исследованиях последних лет большое внимание уделяется изучению активности и субъединичного состава протеасом в опухолях различных локализаций. Выявлено, что при раке молочной железы, эндометрия, плоскоклеточном раке головы и шеи химо трипсинподобная активность протеасом в опухолевых клетках значительно выше, чем в клетках условно-нормальной ткани [4, 5, 11].

Исследование протеасомной активности при раке желудка показало, что в ткани опухоли тотальная активность протеасом была в 2,35 раза выше, чем в неизмененных участках слизистой ($p=10^{-5}$), активность 26S пула протеасом – в 1,91 раза ($p=0,007$), а активность 20S пула протеасом – в

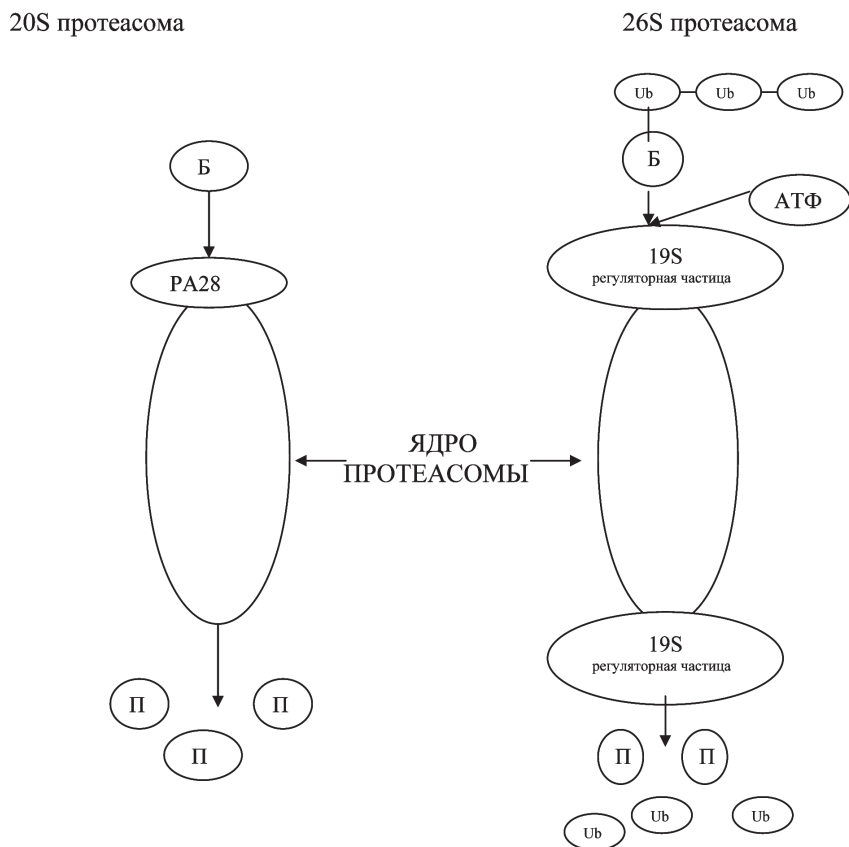


Рис. 1. Схема протеолиза в протеасомах: Б – белок; П – пептид; Ub – молекула убиквитина

1,61 раза ($p=0,009$) [3]. При раке желудка и колоректальном раке высокая химотрипсинподобная активность протеасом наблюдалась на фоне повышения уровня субъединицы Rpt6, обладающей АТРАЗной активностью и входящей в состав 19S субчастицы 26S-протеасом [5]. При раке желудка и молочной железы уровень субъединицы LMP2 связан с химотрипсинподобной активностью протеасом, что позволяет рассматривать изменение содержания LMP2 как важный механизм регуляции протеасомной активности. Повышение ее уровня может способствовать увеличению активности протеасом в тканях РЖ [5].

При исследовании плазмы крови было показано, что у пациентов с поздними стадиями рака прямой кишки, желудка и молочной железы медиана химотрипсинподобной активности была выше, чем у здоровых доноров, на 20–32 %. В отличие от этого у пациентов с ранними стадиями злокаче-

ственных опухолей были незначительные различия по сравнению с показателями, наблюдаемыми у здоровых людей. Повышение химотрипсинподобной активности протеасом в плазме характеризует запущенные формы рака прямой кишки, желудка и молочной железы [23]. Исследована роль субъединицы PA28 β в развитии и диагностике аденокарциномы желудка и показано значительное ее повышение в ткани опухоли. Предполагается, что эта частица может быть маркером РЖ [25].

Рак желудка часто ассоциирован с хеликобактериозом (70–90 % случаев), который является инфекцией с длительной, практически пожизненной персистенцией возбудителя в организме человека, при этом она способна взаимодействовать с иммунной системой и адаптироваться к ее изменениям [2]. Участие *H. pylori* в патогенезе рака желудка заключается в том, что микробная инвазия индуцирует хронический активный гастрит, который

переходит через предраковую стадию атрофического гастрита, кишечную метаплазию и дисплазию в рак желудка. Возможно, что эрадикация *H. pylori* предупреждает развитие рака желудка [28].

Показано, что протеасомная система является важным механизмом при развитии рака желудка, индуцированного *H. pylori*. Бактерии, инфицирующие слизистую оболочку желудка, способны влиять на активность протеасом в ее клетках, повреждая процесс деубиквитинирования белков, не подлежащих деградации. К числу таких белков относится опухолевый супрессор RUNX3, который инактивируется при раке желудка, индуцированном *H. pylori* [39].

Роль убиквитин-протеасомной системы в молекулярном патогенезе рака желудка

Известно, что протеасомная система играет важную роль в регуляции клеточного цикла, что важно для развития и прогрессирования опухолей, в том числе рака желудка. Поскольку на каждой фазе клеточного цикла действует собственный регулятор, жизнь его должна быть короткой, это и обеспечивает 26S-протеасома. Белок p27^{Kip1} предотвращает вхождение клеток в S-фазу клеточного цикла. В ответ на действие митогенных стимулов p27 убиквитинируется и подвергается протеасомной деградации. Как негативный регулятор клеточного деления p27 обладает свойствами супрессора опухолей [19]. Показано, что низкий уровень белка p27 ассоциирован с негативным прогнозом при раке различных органов, включая РЖ. При хроническом инфицировании *H. pylori* уменьшается экспрессия белка p27 в эпителиальных клетках, что было продемонстрировано на культуре клеток рака желудка, резистентных к апоптозу, путем трансфекции плазмидами, содержащими p27 мРНК, при совместном культивировании с *H. pylori*, что сопровождается усилением пролиферации и активным обновлением клеток [20].

Регуляция передачи сигналов посредством рецепторов, ассоциированных с тирозин-киназой, необходима для нормального функционирования биологических процессов, и нарушение этой регуляции может привести к развитию и прогрессированию различных злокачественных новообразований, включая рак желудка [26]. Сигнал, передаваемый с Met-рецептора тирозин-киназы, активирует E3 убиквитин-лигазу Cbl, которая осуществляет деградацию рецепторов Met-киназы. Нарушение этого

процесса приводит к гиперэкспрессии рецепторов Met-киназы, что связано со снижением выживаемости больных раком желудка [27].

Известно, что BCL6, транскрипционный ген-супрессор, является важным регулятором развития и прогрессирования рака желудка, который играет важную роль в дифференцировке посредством регуляции содержания циклина D2. Исследование функционирования BCL6 при раке желудка показало необходимость его деградации с помощью убиквитин-протеасомного пути [24].

В настоящее время доказана роль протеасомной системы в регуляции ангиогенеза, который является ведущим звеном в патогенезе злокачественных новообразований, включая рак желудка. Ген VHL кодирует один из компонентов E3 лигазы убиквитиновой системы [10]. Известно, что E3 убиквитин-лигаза участвует в деградации семейства транскрипционных факторов HIF (Hypoxia-inducible factor), которые в условиях гипоксии повышают экспрессию ангиогенных факторов, в частности VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). При мутациях E3 лигазы происходит нарушение убиквитин-протеасомного разрушения белков семейства HIF и наблюдается повышение экспрессии ангиогенных факторов и прогрессирование злокачественных новообразований [10, 37]. При раке желудка HIF-1 α является важным фактором химиорезистентности к 5-фторурацилу и цисплатину [38]. Кроме того, предлагается использовать его определение для прогноза течения рака желудка.

Образование новых кровеносных сосудов является важнейшим условием для опухолевого роста. Показано эффективное подавление ангиогенеза ингибиторами протеасом *in vivo*, что связывают со снижением экспрессии рецепторов ключевых ангиогенных цитокинов VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2) и PDGFR (platelet-derived growth factor receptor) [31]. Конкретные механизмы участия убиквитин-протеасомной системы в контроле ангиогенеза включают убиквитинирование компонентов VEGFR-сигнального пути и способствование деградации PDGFR, что ингибирует опосредованный VEGF и PDGF ангиогенез [10, 29, 35]. Установлена важная роль VEGFR-сигнального пути в развитии метастазов при раке желудка и предлагаются новые подходы к ингибированию неоангиогенеза для антиметастатической терапии [16].

Основной функцией СНР-белка является снижение экспрессии онкогенных белков. При раке желудка уровень экспрессии самого СНР-белка значительно снижен по сравнению с прилежащей неопухоловой тканью. При многомерном регрессионном анализе показано, что снижение экспрессии СНР-белка является прогностически неблагоприятным фактором рака желудка, таким образом, этот маркер может служить кандидатной мишенью для таргетной терапии. В частности, при исследованиях *in vitro* показано, что повышенная экспрессия СНР-белка препятствовала формированию и закреплению колоний эндотелиальных клеток в агаре, подавляла рост ксенотрансплантатов у мышей, замедляла рост эндотелиальных клеток и формирование сосудистой стенки посредством подавления ядерного фактора NF-κB, опосредованного экспрессией интерлейкина-8. Исследования *in vivo* также подтвердили, что СНР-белок подавляет формирование кровеносных сосудов, кроме того, он взаимодействует с NF-κB/p65, способствуя их убиквитинированию и деградации в протеасомах. Ограничение активности NF-κB и ингибирование интерлейкина-8 индуцировали ангиогенез, который был взаимосвязан с последующим метастазированием опухоли желудка [40].

Показано участие убиквитин-протеасомной протеолитической системы в патогенезе усиленного распада мышечных белков при раковой кахексии [18, 30, 34]. Показано, что расщепление определенных флуорогенных оснований увеличивается в мышцах больных раком желудка по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует об увеличении активности протеасом не только в опухолевой ткани, но и в скелетных мышцах, как следствие развивающейся кахексии. Оказалось, что усиление деградации белков в убиквитин-протеасомной системе при РЖ происходит раньше, чем клинически наблюдается потеря массы тела, что дает основание предполагать возможность определения активации протеасом в целях ранней диагностики злокачественных новообразований [18].

Известно, что гастрин является физиологическим регулятором желудочной секреции соляной кислоты, к тому же он способствует поддержанию структуры эпителиальных клеток желудка путем регуляции экспрессии генов, таких как активатор и ингибитор плазминогена (PAI-2) и восстанавли-

вающий белок 1 (Reg1). На клеточной линии AGS рака желудка показана роль β-субъединицы протеасом (PSMB1) в регуляции транскрипции PAI-2 и Reg1 и повышение ее содержания в ядре во время стимуляции гастрином [33].

Новые перспективы таргетной терапии рака желудка с использованием ингибиторов протеасом

Бортезомиб, селективный ингибитор протеасом, является эффективным против некоторых типов опухолей, включая множественную миелому. В эксперименте, на семи типах опухолевых клеток рака желудка *in vitro* и при подкожном введении на мышах, проводилось изучение противоопухолевого эффекта бортезомиба. Введение бортезомиба индуцировало апоптоз и антипролиферативный эффект, в результате в данных клетках снизился уровень выживания. На винкристин-резистентной клеточной линии рака желудка человека, SGC7901/VCR, была показана индукция апоптоза ингибитором протеасом MG 132 [41]. Исследованы антипролиферативный и апоптотический эффекты бортезомиба на трех линиях клеток рака желудка (SNU683, MUGC-3, MKN-29) и также получен противоопухолевый эффект при его применении совместно с цисплатином и доцетокселем [17].

Исследование клеточных линий рака желудка AGS и MKN-28 с применением протеасомного ингибитора MG132 показало, что MG132 ингибирует пролиферацию клеток линий AGS и MKN-28 и вызывает апоптоз. Был сделан вывод, что ингибитор протеасом может быть использован как новое лекарство при раке желудка [21]. В настоящее время проводятся клинические испытания бортезомиба на модели метастатического рака желудка [32, 36].

Заключение

Таким образом, изучение роли убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка необходимо для четкого понимания механизмов возникновения и развития заболевания. Исследования последних лет, связанные с изучением активности и субъединичного состава протеасом при раке желудка, позволили выяснить их роль в молекулярных механизмах развития и прогрессирования данного заболевания. Кроме того, изучение роли протеасомной системы в патогенезе рака желудка позволит найти маркеры прогноза развития рака желудка из предопухолевой патологии, а также оценить течение заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова Е.Б., Шарова Н.П., Карнов В.Л. Протеасома: разрушать, чтобы жить // Молекулярная биология. 2002. № 36 (5). С. 761–776.
2. Авдеев Т.В., Вусик М.В., Плешко Р.И., Евтушенко В.А., Матвеев О.А. Роль инфекционной составляющей и воспалительного клеточного инфильтрата в патогенезе рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 79–85.
3. Иванова Э.В., Кондакова И.В., Спирина Л.В., Афанасьев С.Г., Августиниц А.В., Черемисина О.В. Химотрипсинподобная активность протеасом и общая активность кальпаинов при раке желудка и толстой кишки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014. Т. 157, № 6. С. 753–756.
4. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38, № 1. С. 106–110.
5. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Коваль В.Д., Шашова Е.Е., Чойнзонов Е.Л., Иванова Э.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М., Усынин Е.А., Афанасьев С.Г. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека // Молекулярная биология. 2014. Т. 48, № 3. С. 444–451.
6. Мартос С.И., Севостьянова Н.В., Дмитриева А.И., Кошель А.П., Степнова Е.А., Клоков С.С., Ракитин С.В., Залесная Е.В., Карпович А.В., Маевский Е.И. Полиморфизм генов ферментов первой и второй фазы биотрансформации ксенобиотиков у больных раком желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 30–33.
7. Ротанова Т.В., Мельников Э.Э. АТР-зависимые протеиназы и протеолитические комплексы внутриклеточной деградации белков // Биомедицинская химия. 2008. Т. 54, № 5. С. 512–530.
8. Сорокин А.В., Ким Е.Р., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. 2009. № 49. С. 3–76.
9. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
10. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтизенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 65–70.
11. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Чернышова А.Л., Шарова Н.П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5. С. 49–52.
12. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах // Цитология. 2010. Т. 52, № 4. С. 277–300.
13. Цимоха А.С., Ватажок Ю.Я., Ващукова Е.С., Куличкова В.А., Волкова И.В., Ермолаева Ю.В., Миттенберг А.Г., Евтеева И.Н., Иванов В.А., Гаузе Л.Н., Константинова И.М. Субъединицы протеасом и α -РНИП из клеток печени крыс фосфорилированы по тирозину и треонину // Цитология. 2005. Т. 47, № 5. С. 436–441.
14. Шарова Н.П., Астахова Т.М., Бондарева Л.А., Дмитриева С.Б., Ерахов П.А. Особенности формирования пулов протеасом в селезенке и печени крысы в постнатальном развитии // Биохимия. 2006. Т. 71, № 9. С. 1278–1286.
15. Almond J.B., Cohen G.M. The proteasome; a novel target for cancer chemotherapy // Leukemia. 2002. Vol. 16. P. 433–443.
16. Aoyagi K., Kouhiji K., Miyagi M., Kizaki J., Isobe T., Hashimoto K., Shirouzu K. Molecular targeting therapy using bevacizumab for peritoneal metastasis from gastric cancer // World J. Crit. Care Med. 2013. Vol. 2 (4). P. 48–55. doi: 10.5492/wjccm.v2.i4.48. eCollection 2013 Nov 4.
17. Bae S.H., Ryoo H.M., Kim M.K., Lee K.H., Sin J.I., Hyun M.S. Effects of the proteasome inhibitor bortezomib alone and in combination with chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines // Oncol Reports. 2008. Vol. 19 (4). P. 1027–1032.
18. Bossola M., Muscaritoli M., Costelli P., Grieco G., Bonelli G., Pacelli F., Rossi Fanelli F., Doglietto G.B., Baccino F.M. Increased Muscle Proteasome Activity Correlates With Disease Severity in Gastric Cancer Patients // Ann. Surg. 2003. Vol. 237 (3). P. 384–389.
19. Desdouets C., Brechot C. p27: A pleiotropic regulator of cellular phenotype and a target for cell cycle dysregulation in cancer // Pathol. Biol. (Paris). 2000. Vol. 48. P. 203–210.
20. Eguchi H., Carpentier S., Kim S.S., Moss S.F. p27^{kip1} regulates the apoptotic response of gastric epithelial cells to Helicobacter pylori // Gut. 2004. Vol. 53 (6). P. 797–804.
21. Fan X.M., Wong B.C., Wang W.P., Zhou X.M., Cho C.H., Yuen S.T., Leung S.Y., Lin M.C., Kung H.F., Lam S.K. Inhibition of proteasome function induced apoptosis in gastric cancer // Cancer. 2001. Vol. 93 (4). P. 481–488.
22. Hasselgren P.O., Fischer J.E. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation // Ann. Surg. 2001. Vol. 233. P. 9–17.
23. Hempel D., Wojtkiewicz M.Z., Kozłowski L., Romatowski J., Ostrowska H. Increased plasma proteasome chymotrypsin-like activity in patients with advanced solid tumors // Tumour Biol. 2011. Vol. 32, № 4. P. 753–759. doi: 10.1007/s13277-011-0177-2
24. Hirata Y., Ogasawara N., Sasaki M., Mizushima T., Shimura T., Mizoshita T., Mori Y., Kubota E., Wada T., Tanida S., Kataoka H., Kamiya T., Higashiyama S., Joh T. BCL6 degradation caused by the interaction with the C-terminus of pro-HB-EGF induces cyclin D2 expression in gastric cancers // Br. J. Cancer. 2009. Vol. 100 (8). P. 1320–1329. doi: 10.1038/sj.bjc.6605010
25. Huang Q., Huang Q., Lin W., Lin J., Lin X. Potential roles for PA28beta in gastric adenocarcinoma development and diagnosis // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2010. Vol. 136. P. 1275–1282. doi: 10.1007/s00432-010-0778-y
26. Lai A.Z., Durrant M., Zuo D., Ratcliffe C.D., Park M. Met Kinase-dependent Loss of the E3 Ligase Cbl in Gastric Cancer // J. Biol. Chem. 2012. Vol. 287 (11). P. 8048–8059. doi: 10.1074/jbc.M112.339820
27. Lee J., Seo J.W., Jun H.J., Ki C.S., Park S.H., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Bae J.M., Sohn T.S., Noh J.H., Kim S., Jang H.L., Kim J.Y., Kim K.M., Kang W.K., Park J.O. Impact of MET amplification on gastric cancer: possible roles as a novel prognostic marker and a potential therapeutic target // Oncol. Rep. 2011. Vol. 25 (6). P. 1517–1524. doi: 10.3892/or.2011.1219
28. Lu B., Li M. Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (19). P. 5660–5665. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660
29. Lu Z., Hunter T. Degradation of activated protein kinases by ubiquitination // Annu. Rev. Biochem. 2009. Vol. 78. P. 435–475. doi: 10.1146/annurev.biochem.013008.092711
30. Mansoor O., Beaufre B., Boirie Y., Ralliere C., Taillandier D., Aourasseau E., Schoeffler P., Arnal M., Attaix D. Increased mRNA levels for components of the lysosomal, Ca²⁺-activated, and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways in skeletal muscle from head trauma patients // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93. P. 2714–2718.
31. Meissner M., Reichenbach G., Stein M., Hrgovic I., Kaufmann R., Gille J. Down-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 is a major molecular determinant of proteasome inhibitor-mediated antiangiogenic action in endothelial cells // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (5). P. 1976–1984. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3150
32. Nakata W., Hakyakawa Y., Nakagawa H., Sakamoto K., Kinoshita H., Takahashi R., Hirata Y., Maeda S., Koike K. Anti-tumor activity of the proteasome inhibitor bortezomib in gastric cancer // Int. J. Oncol. 2011. Vol. 39 (6). P. 1529–1536. doi: 10.3892/ijo.2011.1141
33. O'Hara A., Howarth A., Varro A., Dimoline R. The role of proteasome beta subunits in gastrin-mediated transcription of plasminogen activator inhibitor-2 and regenerating protein1 // PLoS One. 2013. Vol. 8 (3). e. 59913. doi: 10.1371/journal.pone.0059913
34. Pallares-Trujillo J., Agell N., Garcia-Martinez C., López-Soriano F.J., Argilés J.M. The ubiquitin system: a role in disease? // Med. Res. Rev. 1997. Vol. 17 (2). P. 139–161.

35. Rahimi N. A role for protein ubiquitination in VEGFR-2 signalling and angiogenesis // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. Vol. 37. P. 1189–1193. doi: 10.1042/BST0371189.
 36. Shah M.A., Power D.G., Kindler H.L., Holen K.D., Kemeny M.M., Ilson D.H., Tang L., Capanu M., Wright J.J., Kelsen D.P. A multicenter, phase II study of Bortezomib (PS-341) in patients with unresectable or metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma // *Invest. New Drugs*. 2010. Vol. 29 (6). P. 1475–1481. doi: 10.1007/s10637-010-9474-7.
 37. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Koval V.D., Chernyshova A.L., Shpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF- κ B expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
 38. Sun X.P., Dong X., Lin L., Jiang X., Wei Z., Zhai B., Sun B., Zhang Q., Wang X., Jiang H., Krissansen G.W., Qiao H., Sun X. Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1 α contributes to cisplatin resistance in gastric cancer // *FEBS J.* 2014. Vol. 281 (1). P. 115–128. doi: 10.1111/febs.12577.
 39. Tsang Y.H., Lamb A., Romero-Gallo J., Huang B., Ito K., Peek R.M. Jr., Ito Y., Chen L.F. Helicobacter pylori CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (41). P. 5643–5650. doi: 10.1038/ncr.2010.304.
 40. Wang S., Wu X., Zhang J., Chen Y., Xu J., Xia X., He S., Qiang F., Li A., Shu Y., Roe O.D., Li G., Zhou J.W. CHIP functions as a novel suppressor of tumour angiogenesis with prognostic significance in human gastric cancer // *Gut*. 2013. Vol. 62 (4). P. 496–508. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301522.
 41. Zhang Y., Shi Y., Li X., Du R., Luo G., Xia L., Du W., Chen B., Zhai H., Wu K., Fan D. Proteasome inhibitor MG 132 reverses multidrug resistance of gastric cancer through enhancing apoptosis and inhibiting P-gp // *Cancer Biol Ther.* 2008. Vol. 7 (4). P. 540–546.
- Поступила 15.06.14
- ### REFERENCES
1. Abramova E.B., Sharova N.P., Karpov V.L. The proteasome: Destroy to live // *Molekuljarnaja biologija*. 2002. Vol. 36 (5). P. 761–776. [in Russian]
 2. Avdeenko T.V., Vusik M.V., Pleshko R.I., Evtushenko V.A., Matveenko O.A. Role of infectious component and inflammatory cell infiltrate in pathogenesis of gastric cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 5. P. 79–85. [in Russian]
 3. Ivanova Je.V., Kondakova I.V., Spirina L.V., Afanas'ev S.G., Avgustinovich A.V., Cheremisina O.V. Chymotrypsin-like activity of proteasomes and activity of calpains in stomach and colon cancer patients // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2014. Vol. 157 (6). P. 753–756. [in Russian]
 4. Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval' V.D., Kolomiec L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M. Proteasome activity in tumors of the female reproductive system // *Bioorganicheskaja himija*. 2012. Vol. 38 (1). P. 106–110. [in Russian]
 5. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval' V.D., Shashova E.E., Chojn-zonov E.L., Ivanova Je.V., Kolomiec L.A., Chernyshova A.L., Slonim-skaja E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // *Molekuljarnaja biologija*. 2014. Vol. 48 (3). P. 444–451. [in Russian]
 6. Martov S.I., Sevost'janova N.V., Dmitrieva A.I., Koshel' A.P., Ste-povaja E.A., Klovov S.S., Rakitin S.V., Zalesnaja E.V., Karpovich A.V., Maevskij E.I. Gene polymorphism of phase I and phase II xenobiotic biotransformation enzymes in gastric cancer patients // *Sibirskij onko-logicheskij zhurnal*. 2010. № 4. P. 30–33. [in Russian]
 7. Rotanova T.V., Mel'nikov E.E. δ ATP-dependent proteases and proteolytic complexes responsible for the intracellular protein degradation // *Biomedicinskaja himija*. 2008. Vol. 54 (5). P. 512–530. [in Russian]
 8. Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P. Proteasome system of protein degradation and processing // *Uspehi biologicheskoy himii*. 2009. № 49. P. 3–76. [in Russian]
 9. Spirina L.V., Kondakova I.V. Role of intracellular specific proteolysis in tumorigenesis // *Voprosy onkologii*. 2008. Vol. 54 (6). P. 690–694. [in Russian]
 10. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Vintzenko S.I. Angio-genesis regulation in renal and bladder cancers // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 4. P. 65–70. [in Russian]
 11. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiec L.A., Chojn-zonov E.L., Muhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome activity in cancer tissues // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]
 12. Cimoha A.S. Proteasomes: their role in cellular processes // *Cit-ologija*. 2010. Vol. 52 (4). P. 277–300. [in Russian]
 13. Cimoha A.S., Vatazhok Ju.Ja., Vashukova E.S., Kulichkova V.A., Volkova I.V., Ermolaeva Ju.V., Mittenberg A.G., Evtseva I.N., Ivanov V.A., Gauze L.N., Konstantinova I.M. The phosphorylation state of proteasomes and α -RNP from rat liver cells // *Citologija*. 2005. Vol. 47 (5). P. 436–441. [in Russian]
 14. Sharova N.P., Astahova T.M., Bondareva L.A., Dmitrieva S.B., Erohov P.A. Peculiarities of proteasome pool formation in rat spleen and liver during postnatal development // *Biohimija*. 2006. Vol. 71 (9). P. 1278–1286. [in Russian]
 15. Almond J.B., Cohen G.M. The proteasome; a novel target for cancer chemotherapy // *Leukemia*. 2002. Vol. 16. P. 433–443.
 16. Aoyagi K., Kouhji K., Miyagi M., Kizaki K., Isobe T., Hashimoto K., Shirouzu K. Molecular targeting therapy using bevacizumab for peritoneal metastasis from gastric cancer // *World J. Crit. Care Med.* 2013. Vol. 2 (4). P. 48–55. doi: 10.5492/wjccm.v2.i4.48. eCollection 2013 Nov 4.
 17. Bae S.H., Ryoo H.M., Kim M.K., Lee K.H., Sin J.I., Hyun M.S. Effects of the proteasome inhibitor bortezomib alone and in combination with chemotherapeutic agents in gastric cancer cell lines // *Oncol Reports*. 2008. Vol. 19 (4). P. 1027–1032.
 18. Bossola M., Muscaritoli M., Costelli P., Grieco G., Bonelli G., Pacelli F., Rossi Fanelli F., Doglietto G.B., Baccino F.M. Increased Muscle Proteasome Activity Correlates With Disease Severity in Gastric Cancer Patients // *Ann. Surg.* 2003. Vol. 237 (3). P. 384–389.
 19. Desdouets C., Brechot C. P27: A pleiotropic regulator of cellular phenotype and a target for cell cycle dysregulation in cancer // *Pathol. Biol. (Paris)*. 2000. Vol. 48. P. 203–210.
 20. Eguchi H., Carpentier S., Kim S.S., Moss S.F. p27^{kip1} regulates the apoptotic response of gastric epithelial cells to Helicobacter pylori // *Gut*. 2004. Vol. 53 (6). P. 797–804.
 21. Fan X.M., Wong B.C., Wang W.P., Zhou X.M., Cho C.H., Yuen S.T., Leung S.Y., Lin M.C., Kung H.F., Lam S.K. Inhibition of protea-some function induced apoptosis in gastric cancer // *Cancer*. 2001. Vol. 93 (4). P. 481–488.
 22. Hasselgren P.O., Fischer J.E. Muscle cachexia: current concepts of intracellular mechanisms and molecular regulation // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 233. P. 9–17.
 23. Hempel D., Wojtukiewicz M.Z., Kozłowski L., Romatowski J., Ostrowska H. Increased plasma proteasome chymotrypsin-like activity in patients with advanced solid tumors // *Tumour Biol.* 2011. Vol. 32, № 4. P. 753–759. doi: 10.1007/s13277-011-0177-2
 24. Hirata Y., Ogasawara N., Sasaki M., Mizushima T., Shimura T., Mizoshita T., Mori Y., Kubota E., Wada T., Tanida S., Kataoka H., Kamiya T., Higashiyama S., Joh T. BCL6 degradation caused by the inter-action with the C-terminus of pro-HB-EGF induces cyclin D2 expression in gastric cancers // *Br. J. Cancer*. 2009. Vol. 100 (8). P. 1320–1329. doi: 10.1038/sj.bjc.6605010
 25. Huang Q., Huang Q., Lin W., Lin J., Lin X. Potential roles for PA28beta in gastric adenocarcinoma development and diagnosis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 136. P. 1275–1282. doi: 10.1007/s00432-010-0778-y.
 26. Lai A.Z., Durrant M., Zuo D., Ratcliffe C.D., Park M. Met Kinase-dependent Loss of the E3 Ligase Cbl in Gastric Cancer // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287 (11). P. 8048–8059. doi: 10.1074/jbc.M112.339820.
 27. Lee J., Seo J.W., Jun H.J., Ki C.S., Park S.H., Park Y.S., Lim H.Y., Choi M.G., Bae J.M., Sohn T.S., Noh J.H., Kim S., Jang H.L., Kim J.Y., Kim K.M., Kang W.K., Park J.O. Impact of MET amplification on

gastric cancer: possible roles as a novel prognostic marker and a potential therapeutic target // *Oncol. Rep.* 2011. Vol. 25 (6). P. 1517–1524. doi: 10.3892/or.2011.1219.

28. Lu B., Li M. *Helicobacter pylori* eradication for preventing gastric cancer // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (19). P. 5660–5665. doi: 10.3748/wjg.v20.i19.5660.

29. Lu Z., Hunter T. Degradation of activated protein kinases by ubiquitination // *Annu. Rev. Biochem.* 2009. Vol. 78. P. 435–475. doi: 10.1146/annurev.biochem.013008.092711.

30. Mansoor O., Beaufre B., Boirie Y., Ralliere C., Taillandier D., Aurousseau E., Schoeffler P., Arnal M., Attaix D. Increased mRNA levels for components of the lysosomal, Ca²⁺-activated, and ATP-ubiquitin-dependent proteolytic pathways in skeletal muscle from head trauma patients // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. Vol. 93. P. 2714–2718.

31. Meissner M., Reichenbach G., Stein M., Hrgovic I., Kaufmann R., Gille J. Down-regulation of vascular endothelial growth factor receptor 2 is a major molecular determinant of proteasome inhibitor-mediated antiangiogenic action in endothelial cells // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (5). P. 1976–1984. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3150.

32. Nakata W., Hakyakawa Y., Nakagawa H., Sakamoto K., Kinoshita H., Takahashi R., Hirata Y., Maeda S., Koike K. Anti-tumor activity of the proteasome inhibitor bortezomib in gastric cancer // *Int. J. Oncol.* 2011. Vol. 39 (6). P. 1529–1536. doi: 10.3892/ijo.2011.1141.

33. O'Hara A., Howarth A., Varro A., Dimaline R. The role of proteasome beta subunits in gastrin-mediated transcription of plasminogen activator inhibitor-2 and regenerating protein1 // *PLoS One.* 2013. Vol. 8 (3). e. 59913. doi: 10.1371/journal.pone.0059913.

34. Pallares-Trujillo J., Agell N., Garcia-Martinez C., López-Soriano F.J., Argilés J.M. The ubiquitin system: a role in disease? // *Med. Res. Rev.* 1997. Vol. 17 (2). P. 139–161.

35. Rahimi N. A role for protein ubiquitination in VEGFR-2 signalling and angiogenesis // *Biochem. Soc. Trans.* 2009. Vol. 37. P. 1189–1193. doi: 10.1042/BST0371189.

36. Shah M.A., Power D.G., Kindler H.L., Holen K.D., Kemeny M.M., Ilson D.H., Tang L., Capanu M., Wright J.J., Kelsen D.P. A multicenter, phase II study of Bortezomib (PS-341) in patients with unresectable or metastatic gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma // *Invest. New Drugs.* 2010. Vol. 29 (6). P. 1475–1481. doi: 10.1007/s10637-010-9474-7.

37. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Koval V.D., Chernyshova A.L., Shpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF- κ B expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.

38. Sun X.P., Dong X., Lin L., Jiang X., Wei Z., Zhai B., Sun B., Zhang Q., Wang X., Jiang H., Krissansen G.W., Qiao H., Sun X. Up-regulation of survivin by AKT and hypoxia-inducible factor 1 α contributes to cisplatin resistance in gastric cancer // *FEBS J.* 2014. Vol. 281 (1). P. 115–128. doi: 10.1111/febs.12577.

39. Tsang Y.H., Lamb A., Romero-Gallo J., Huang B., Ito K., Peek R.M. Jr., Ito Y., Chen L.F. *Helicobacter pylori* CagA targets gastric tumor suppressor RUNX3 for proteasome-mediated degradation // *Oncogene.* 2010. Vol. 29 (41). P. 5643–5650. doi: 10.1038/onc.2010.304.

40. Wang S., Wu X., Zhang J., Chen Y., Xu J., Xia X., He S., Qiang F., Li A., Shu Y., Roe O.D., Li G., Zhou J.W. CHIP functions as a novel suppressor of tumour angiogenesis with prognostic significance in human gastric cancer // *Gut.* 2013. Vol. 62 (4). P. 496–508. doi: 10.1136/gutjnl-2011-301522.

41. Zhang Y., Shi Y., Li X., Du R., Luo G., Xia L., Du W., Chen B., Zhai H., Wu K., Fan D. Proteasome inhibitor MG 132 reverses multidrug resistance of gastric cancer through enhancing apoptosis and inhibiting P-gp // *Cancer Biol Ther.* 2008. Vol. 7 (4). P. 540–546.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 618.19-006.6-055.1

ИНДУЦИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИНЫ С ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

А.Д. Каприн, А.Д. Зикиряходжаев, Е.В. Тыщенко, А.С. Сухотько

*ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт
им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Москва
125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр., 3, e-mail: tish86@bk.ru*

Представленное клиническое наблюдение полинеоплазии у мужчины с индуцированным раком молочной железы демонстрирует современные возможности лекарственной терапии первично-множественных злокачественных новообразований.

Ключевые слова: ПМЗО, рак молочной железы у мужчин, лекарственная терапия.

INDUCED BREAST CANCER IN A MAN WITH MULTIPLE PRIMARY CANCER (A CASE REPORT)

A.D. Kaprin, A.D. Zikiryakhodzhaev, E.V. Tyshchenko A.S. Sukhotko
*P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow
The 2-nd Botkinsky pr., 3, Moscow-125284, e-mail: tish86@bk.ru*

A case report of polyneoplasia in a male patient with induced breast cancer demonstrates current trends in drug therapy for multiple primary cancers.

Key words: multiple primary cancers, breast cancer, drug therapy.

В настоящее время, по мере накопления наблюдений, предпринимаются попытки выяснить истинную частоту множественных опухолей. По данным литературы, за последние годы показатель роста первично множественных опухолей (ПМО) увеличился почти в 10 раз, частота их возникновения возросла до 13 % от общего числа впервые взятых на учет онкологических больных [10]. Только за последние 30 лет во всем мире описано несколько десятков тысяч наблюдений ПМО, что связано с улучшением диагностики, лечения, увеличением продолжительности жизни, увеличением числа больных с данной патологией [8, 11]. В России показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в 2005 г. равнялся 8,3, в 2010 г. – 11,2 на 100 тыс. населения [7].

Интерес к изучению полинеоплазий возрастал по мере накопления клинических наблюдений и экспериментальных исследований, позволяющих определить особенности развития и течения злокачественных новообразований. Первым до-

кументированным наблюдением ПМО является описание Абу Али Ибн Синой (Авиценна) случая двустороннего поражения молочных желез. В России первые наблюдения ПМО данной области принадлежат А.А. Серебрякову (1849). В разное время этой проблемой занимались Г.Г. Непряхин (1926), Д.М. Абдурасулов (1977, 1982), А.В. Важеннин (2000) [1, 2, 6].

Т. Бильрот в 1869 г. дал определение ПМО, в котором были следующие критерии [3]:

- 1) опухоли должны располагаться в разных органах;
- 2) должны иметь различную морфологическую структуру;
- 3) каждая опухоль должна давать собственные метастазы.

Это определение долгое время считалось классическим, но впоследствии оно было пересмотрено. В настоящее время большинство авторов придерживаются определения, предложенного S. Warren, O. Gates (1932) и впоследствии подтвержденного Н.Н. Петровым (1947). Считается, что обязательным

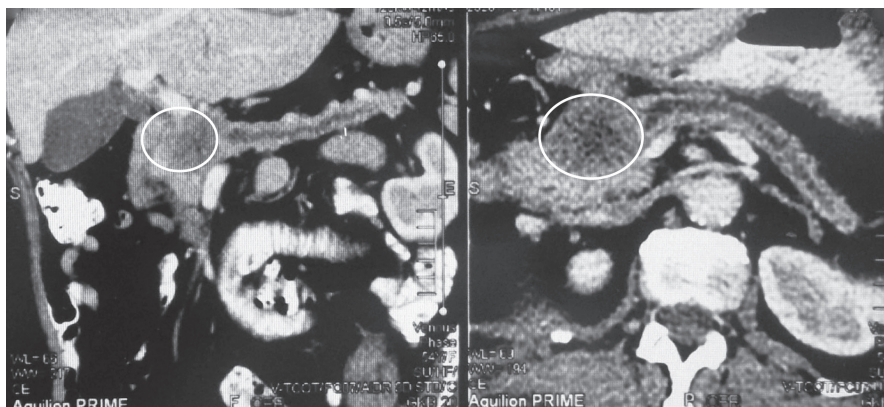


Рис. 1. КТ органов брюшной полости. Образование в головке поджелудочной железы размером 6,5×5 см

критерием для ПМО является то, чтобы эти опухоли не были ни метастатическими, занесенными по току лимфы, крови или по серозным полостям, ни отпечатками, развившимися от соприкосновения, т.е. должна быть доказанная их первичность, а не метастатическое происхождение [9].

Наиболее часто в практике наблюдается сочетание двух опухолей. Случаи тройной локализации опухолей встречаются в 5–8 % наблюдений. Наличие у одного больного четырех, пяти, шести и более опухолей встречается очень редко. Полинеоплазии чаще всего развиваются у лиц старше 50 лет, причем у мужчин в более пожилом, чем у женщин, в возрасте. Преобладание среди больных с ПМО лиц пожилого возраста, возможно, является следствием более благоприятного течения злокачественных опухолей в этой возрастной группе [5, 10, 12]. Особое место у мужчин с полинеоплазиями занимает первичный рак молочной железы (РМЖ), индуцированный эстрогенной терапией и лучевой терапией [4, 13].

Приводим следующее клиническое наблюдение.

Пациент Б., 83 лет. Диагноз: Первично-множественный метакронный синхронный рак: 1) Рак поджелудочной железы IV ст. ($T_3N_xM_x$) с прорастанием в 12-перстную кишку, метастазами в забрюшинные лимфатические узлы. Состояние после полихимиотерапии (ПХТ) в 2007–2008 гг. (5 курсов по схеме гемзар + фторурацил + лейковорин). Прогрессирование процесса. Состояние после 3 курсов ПХТ по схеме оксатера в дозе 150 мг + кселода в 2008–2009 гг. В настоящий момент полная регрессия. 2) Рак предстательной железы $T_{2c}N_xM_x$.

Состояние в процессе гормональной терапии (флутамид, золадекс). Стабилизация. 3) Рак левой молочной железы слева I ст. ($T_1N_0M_0$). Состояние после курса лучевой терапии на молочную железу, СОД 51 Гр, на над-, подключично-подмышечное поле слева, СОД 51 Гр в 2013 г. Прогрессирование процесса: внутрикожные метастазы в левой молочной железе.

Сопутствующая патология: Сахарный диабет II типа, ангиопатия нижних конечностей. ИБС, постинфарктный кардиосклероз. Артериальная гипертензия III ст. Системный остеопороз. Аутоиммунный тиреоидит. Эрозивный гастродуоденит. Хронический панкреатит.

Из анамнеза: пациент в течение 47 лет работал рентгенологом. В январе 2007 г. при КТ брюшной полости в проекции поджелудочной железы было выявлено объемное образование неправильной формы, размерами 3×2,9 см. При контрольном обследовании, в ноябре 2007 г., отмечена отрицательная динамика в виде увеличения образования в головке поджелудочной железы до 6,5×5 см, выраженная инфильтрация паранкреатической клетчатки, сужение просвета и деформация двенадцатиперстной кишки (рис. 1). Тело и хвост поджелудочной железы без особенностей. В проекции правой доли печени (S_2) подкапсулярно определялся участок сниженной плотности неправильной формы. Была выполнена ЭГДС с биопсией. Гистологическое заключение: аденокарцинома преимущественно высокой степени дифференцировки. По данным эндоскопической ультрасонографии панкреатобилиарной зоны: на уровне луковицы и верхней трети горизонтальной ветви 12-перстной

кишки стенки утолщены преимущественно за счет эпителиального компонента, просвет сужен. В луковице ДПК образование представлено только внутрипросветной частью, в верхней трети вертикальной ветви – с прорастанием в головку поджелудочной железы. В проекции головки поджелудочной железы определялись компрессия и объемное образование, распространяющееся из луковицы 12-перстной кишки. Тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием хирургов, химиотерапевтов и радиологов. Учитывая распространенность процесса, была рекомендована химиотерапия препаратами гемзар, 5-фторурацил, лейковорин. В период с 24.01.2008 по 28.01.2008 проведен 1-й курс ПХТ, который осложнился аллергической реакцией на нижних конечностях. Тактика лечения повторно обсуждена на консилиуме, рекомендована смена схемы химиотерапии, с 27.03.2008 по 30.10.2008 проведено 5 курсов по схеме оксатера – 150 мг, кселода – 3 г, в 1–14-й дни. При контрольном обследовании 15.11.2008: по данным УЗИ брюшной полости имеются диффузные изменения печени, поджелудочной железы, головка железы не визуализируется. Гиперплазия простаты. Уровень ПСА: свободный – 4,24 нг/мл ($N = 0–1,0$), общий – 46,40 нг/мл ($N = 0–4,0$). Клинически по периферии левой доли предстательной железы – участок хрящевой плотности, размерами 2,5×1,0 см. 17.12.2008 выполнена трансректальная сектантная биопсия простаты под УЗИ-контролем. Гистологическое заключение: аденокарцинома предстательной железы 8 баллов по Глиссону (4 + 4). Рекомендована антиандрогенная терапия препаратами: флутамид, золадекс. Через 2 мес при контрольном обследовании: по данным ЭГДС луковица 12-перстной кишки не деформирована, слизистая рыхлая, тусклая, с изменениями по типу «манной крупы». Органических изменений со стороны слизистой ДПК не выявлено. По данным КТ брюшной полости в перешейке поджелудочной железы определялось объемное образование размерами до 25 мм. Тактика лечения обсуждена на консилиуме, учитывая стабилизацию процесса в предстательной железе и прогрессирование в поджелудочной железе, рекомендована химиотерапия. С 22.04.2009 по 09.06.2009 проведено 2 курса химиотерапии по схеме гемзар + фторурацил + лейковорин. При контрольном обследовании выявлена отрицательная динамика в виде увеличения

размеров опухоли панкреатодуоденальной области с 25 до 36 мм. С 25.06.2009 по 08.07.2009 проведено 3 курса химиотерапии по схеме оксатера – 150 мг + кселода. Полная регрессия, больной оставлен под динамическое наблюдение.

В феврале 2011 г. пациент самостоятельно обнаружил образование в левой молочной железе, обратился в городскую клиническую больницу. При обследовании в центральном квадранте левой молочной железы имелось узловое образование с неровными нечеткими контурами, диаметром 1,5×1 см (морфологическое заключение утеряно). Установлен диагноз: рак левой молочной железы I ст. ($T_1N_0M_0$).

Тактика лечения была обсуждена на консилиуме с участием хирургов, химиотерапевтов и радиологов. Учитывая начальную стадию заболевания и сопутствующую патологию, принято решение о проведении дистанционной лучевой терапии на молочную железу и регионарные зоны. С 10.05.2011 по 10.06.2011 проведена лучевая терапия на молочную железу, СОД 51 Гр, на над-, подключично-подмышечную зоны слева, СОД 51 Гр. При контрольном обследовании диагностирована регрессия образования в левой молочной железе, стабилизация по предстательной железе и поджелудочной железе.

В апреле 2013 г. больной самостоятельно прекратил прием препаратов флутамид и золадекс. В августе 2013 г. отметил ухудшение мочеиспускания и появление мелких узловых образований на коже левой молочной железы. Для обследования самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена, при котором диагностировано прогрессирование заболевания левой молочной железы в виде кожных сателлитов (рис. 2), узловые образования в ткани левой молочной железы не определяются. При исследовании поджелудочной железы: в ее головке имеется зона фиброзно-измененных тканей, данных за наличие опухолевого роста нет. При исследовании предстательной железы обнаружены явления выраженного фиброза без четких признаков наличия опухоли.

Выполнена открытая биопсия внутрикожного образования левой молочной железы. Гистологическое заключение: в дерме инфильтративный рост низкодифференцированной аденокарциномы. Иммуногистохимическое исследование: реакция с рецепторами эстрогенов – положительная (8 бал-

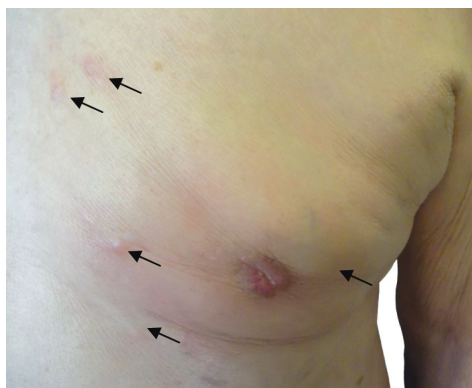


Рис. 2. Внутрикожные метастазы рака молочной железы слева (сателлиты)

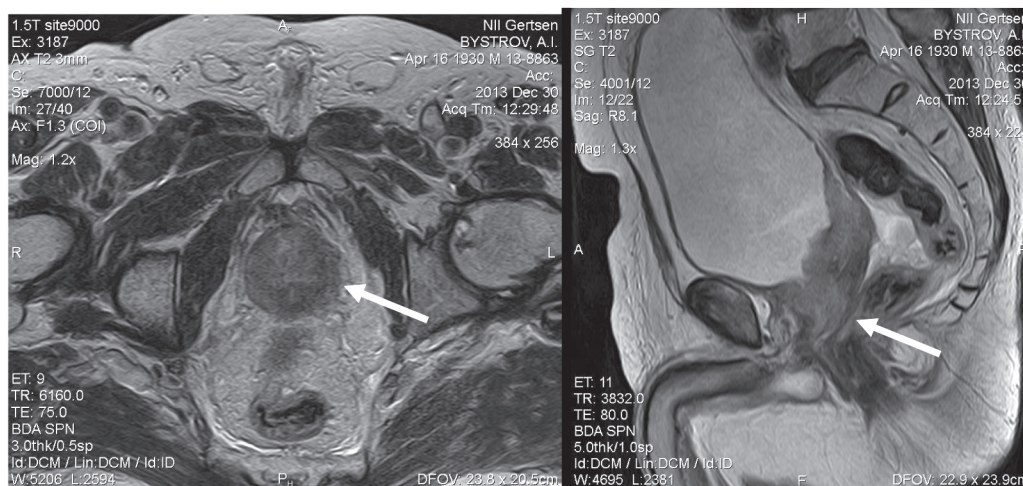


Рис. 3. МРТ органов малого таза. Опухоль предстательной железы

лов), реакция с рецепторами прогестерона – отрицательная, реакция с HER2/neu – отрицательная, экспрессия Ki67 – положительная в 5 % клеток. Тактика лечения обсуждена на консилиуме с участием хирургов, онкоурологов, химиотерапевтов и радиологов. Учитывая анамнез, сопутствующую патологию, рекомендовано продолжить гормонотерапию ингибиторами ароматазы, золадексом и абиротерон ацетатом.

В ноябре 2013 г. у больного на фоне гормональной терапии в режиме МАБ отмечается рост уровня ПСА до 40 нг/мл. Больной принимал препараты бикалутамид, флутамид в различных дозах без положительного эффекта. По данным УЗИ (15.11.2013): при исследовании шеи с обеих сторон очаговых образований не выявлено. В левой подмышечной области мелкое гипоехогенное образование

размерами до 4×4,5 мм. На грудной клетке слева визуализируются внутрикожные гипоехогенные очаги диаметром до 5 мм. В надключичных, подключичных, правой подмышечной, парастеральных областях очаговых образований не выявлено. В августе 2013 г. пациенту рекомендована терапия тутатином, который был отменен из-за развития токсических реакций, задержки мочеиспускания. Была рекомендована гормонотерапия тамоксифеном либо анастрозолом, которую пациент не получал. За последние 2 мес больной отмечает появление новых внутрикожных метастазов в области левой грудной железы. Учитывая возраст больного, выраженную сопутствующую патологию, увеличение уровня ПСА на фоне проводимой

гормонотерапии, появление новых внутрикожных метастазов в области левой грудной железы, хирургическое лечение не показано, рекомендовано лекарственное лечение: октреотид депо 20 мг внутримышечно, 1 раз в 28 дней, гормональная терапия аналогами ЛПРГ длительно, ингибиторы ароматазы (аримидекс 1 мг/сут).

При контрольном комплексном обследовании 26.12.2013 по данным сканирования костей скелета выявлены множественные метастатические очаги; при МРТ (30.12.13): данные за рак предстательной железы с распространением на устья семенных пузырьков. Нельзя исключить начальную инвазию в парапростатическую клетчатку с вовлечением задней стенки мочевого пузыря. Определяются единичные лимфоузлы в малом тазу (рис. 3). При контроле ПСА (04.03.14): увеличение маркера уровня до 114,2 нг/мл. Учитывая прогрессирование рака предстательной железы на фоне проводимой терапии, показана терапия препаратом зитига (абиратерон) 1000 мг/сут и бисфосфонатами (бондронат – 50 мг/сут, per os).

Заключение

Самым распространенным вариантом РМЖ у мужчин является протоковый рак, при котором экспрессия ER и PR выявляется в 91 и 76 % наблюдений соответственно, что превышает данные показатели при раке молочной железы у женщин. В приведенном клиническом случае наблюдается индуцированный гормонотерапией и лучевой терапией первичный рак молочной железы у мужчины преклонного возраста. Гормональная терапия в лечении ПМО у мужчин, больных раком предстательной железы в сочетании с раком молочной железы, показала хороший результат. С момента первого обращения данного пациента прошло 7 лет, он социально активен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдурасулов Д.М. Множественные опухолевые поражения. Основные принципы лечения, прогнозирования и реабилитации больных с первично-множественными злокачественными опухолями. Ташкент: Медицина, 1982. 111 с.
2. Абдурасулов Д.М., Никишин К.Е. Первично-множественные опухоли. Ташкент: Медицина, 1977. 112 с.
3. Бил'рот Т., Винивратер А. Общая хирургическая патология и терапия: Руководство для врачей и студентов / Под ред. А.М. Новацкого; Пер. с нем. М., 1980. 221 с.

4. Быкова А.В., Воротников И.К., Вишневская Я.В., Денчик Д.А., Любченко Л.Н. Проблема рака молочной железы у мужчин // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4. С. 64–68.

5. Бялик А.Я., Огнерубов Н.А. Случай множественных базалиом // Клиническая медицина. 1996. № 1. С. 62–63.

6. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А., Голов Х.Я. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск, 2000. 213 с.

7. Попова Т.Н., Федоров В.Э., Харитонов Б.С. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы // Медицинский альманах. 2011. № 5. С. 76–79.

8. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2012. 307 с.

9. Ханов А.М. Эпидемиология, факторы риска и оптимизация диагностики первично-множественных опухолей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1994. 20 с.

10. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями в 2000 г. // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 41–42.

11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность). М., 2012. 260 с.

12. Boring C.C., Squires T.S., Tong A. Cancer statistics, 1991 // CA Cancer J. Clin. 1991. Vol. 41 (1). P. 19–36.

13. Crichlow R.W., Kaplan E.L., Kearney W.H. Male mammary cancer: An analysis of 32 cases // Ann. Surg. 1972. Vol. 175 (4). P. 489–494.

Поступила 17.04.14

REFERENCES

1. Abdurasulov D.M. Multiple neoplastic lesions. Basic principles of treatment, prognosis and rehabilitation of patients with multiple primary malignancies. Tashkent: Medicina, 1982. 111 p. [in Russian]
2. Abdurasulov D.M., Nikishin K.E. Multiple primary malignancies. Tashkent: Medicina, 1977. 112 p. [in Russian]
3. Bil'rot T., Vinivratner A. General surgical pathology and therapy: A guide for physicians and students / Ed. A.M. Novackij. M., 1980. 221 p. [in Russian]
4. Bykova A.V., Vorotnikov I.K., Vishnevskaja Ja.V., Denchik D.A., Lubchenko L.N. Male breast cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011. № 4. P. 64–68. [in Russian]
5. Bjalik A.Ja., Ognerubov N.A. A case of multiple basiliomas // Klinicheskaja medicina. 1996. № 1. P. 62–63. [in Russian]
6. Vazhenin A.V., Behtereva E.I., Behtereva S.A., Gjulov H.Ja. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Cheljabinsk, 2000. 213 p. [in Russian]
7. Popova T.N., Fedorov V.Je., Haritonov B.S. Multifocal synchronous malignant growths of digestive system // Medicinskij al'manah. 2011. № 5. P. 76–79. [in Russian]
8. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2010 / Eds. M.I. Davydov, E.M. Aksel'. M., 2012. 307 p. [in Russian]
9. Hanov A.M. Epidemiology, risk factors and optimization of diagnosis of multiple primary tumors: Author's thesis. M., 1994. 20 p. [in Russian]
10. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2002 // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2002. № 3. P. 41–42. [in Russian]
11. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2010. M., 2012. 260 p.
12. Boring C.C., Squires T.S., Tong A. Cancer statistics, 1991 // CA Cancer J. Clin. 1991. Vol. 41 (1). P. 19–36.
13. Crichlow R.W., Kaplan E.L., Kearney W.H. Male mammary cancer: An analysis of 32 cases // Ann. Surg. 1972. Vol. 175 (4). P. 489–494.

ХОРИОКАРЦИНОМА (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Л.И. Кох

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск
Отделение гинекологии ОГАУЗ «Томская областная клиническая больница», г. Томск
634063, г. Томск, ул. И. Черных, 96, e-mail: kochli@rambler.ru*

Хориокарцинома относится к злокачественным новообразованиям и развивается обычно из плаценты, опухоль характеризуется ранним гематогенным метастазированием. Вследствие раннего метастазирования и химиорезистентности пациенты с хориокарциномой могут иметь плохой прогноз. В статье описан клинический случай хориокарциномы, возникшей у молодой женщины после родов. На клиническом примере рассмотрены важные аспекты анамнеза, клинической картины, диагностики и ведения больных с хориокарциномой.

Ключевые слова: хориокарцинома.

CHORIOCARCINOMA (CASE REPORT)

L.I. Kokh

*Siberian State Medical University, Tomsk
Gynecology Department, Tomsk Regional Clinical Hospital, Tomsk
96, Chernykh Street, 634063-Tomsk, Russia, e-mail: kochli@rambler.ru*

Choriocarcinoma is a malignant neoplasm arising usually from the placenta. It is characterized by early hematogenous metastasis. Due to early metastasis and chemoresistance, patients with choriocarcinoma may have a poor prognosis. In this article we present a clinical case of choriocarcinoma in a young woman after childbirth. Important aspects of the history, clinical manifestations, diagnosis and management of patients with choriocarcinoma have been presented.

Key words: choriocarcinoma.

Хориокарцинома – чрезвычайно злокачественное новообразование, возникающее из элементов плодного яйца (трофобласта). Данная опухоль чаще всего поражает женщин детородного возраста, у которых в анамнезе имеются пузырный занос, инвазивный пузырный занос, опухоль плацентарного ложа и эпителиально-клеточная трофобластическая опухоль. Эти нозологии, а также хориокарцинома объединены понятием «трофобластическая болезнь» (ТБ), в последние годы чаще используется термин «трофобластические неоплазии» (ТН). Частота возникновения различных форм ТН неодинакова, чаще встречается пузырный занос – в 40–72,2 %, частичный пузырный занос – в 5 %, аборт – в 25 %, роды – в 22,5 %, внематочная беременность – в 2,5 %, хориокарцинома – в 17,5 %, другие формы – в 5,3 % случаев. Трофобластическая хориокарцинома (ТХ) наблюдается с частотой 1:20000 беременностей (1:160000 нормальных родов, 1:15380 абортов, 1:5330 внематочных беременностей, 1:40000 пузырных заносов). В странах Европы частота ТН

составляет 0,6–1,1 на 1000 беременностей, в Японии – 2 на 1000 беременностей [1, 6, 8, 12].

Считается, что ТН возникает в результате генетических нарушений беременности и характеризуется двумя различными биологическими процессами: персистенцией в организме матери трофобластических клеток после завершения беременности и трофобластической малигнизацией [3, 4, 7]. Злокачественная трансформация элементов трофобласта может встречаться как во время беременности, так и после ее завершения, но наиболее часто происходит после пузырного заноса. Опухоль может возникнуть и во время развивающейся беременности.

Частота ТН среди онкогинекологических опухолей составляет 1 %. При этом они характеризуются высокой степенью озлокачествления, быстрым и отдаленным метастазированием, высокой частотой излеченности химиопрепаратами вплоть до восстановления репродуктивной функции. Хориокарцинома чаще располагается в теле матки (в зоне, предшествующей имплантации эмбриона), где

может иметь субмукозную (83 %), интрамуральную (5,6 %) или субсерозную (7 %) локализацию. При внематочной форме первичные очаги хориокарциномы могут выявляться в яичниках и маточных трубах (1–4 %), головном мозге, легких, влагалище (17 %). Первичная опухоль быстро увеличивается в размерах, способна к глубокой инвазии в стенки матки с последующим ее разрушением и высокой частотой метастазов [2, 3, 11]. Хориокарцинома отличается быстрым гематогенным метастазированием, наиболее часто поражаются легкие – в 70–80 %, влагалище – в 30–34 %, головной мозг – в 10–13 %, ЖКТ – в 4–5 %, почки – в 4–5 %, печень – в 10–11 %, параметрий – в 6 % случаев [5, 10, 11]. Симптомы метастазирования выражены не отчетливо, что затрудняет своевременную диагностику.

Основными методами инструментально-лабораторной диагностики ТН являются УЗИ и КТ органов малого таза, определение уровня хорионического гонадотропина (ХГ) в сыворотке крови. Следует обращать внимание на отсутствие снижения уровня ХГ и пролактина по мере увеличения срока беременности, но, к сожалению, при отсутствии соответствующей клинической картины эти показатели рутинно не исследуют.

План лечения хориокарциномы зависит от ее структуры, выраженности клинических симптомов, распространения процесса, уровня хорионического гонадотропина, факторов риска. Основным методом лечения опухоли является химиотерапия, которая применяется как самостоятельно, так и в комплексе с хирургическим и/или лучевым методами. В 10 % случаев хориокарцинома слабо чувствительна к химиотерапии, в 90 % регрессирует или поддается лечению даже при наличии отдаленных метастазов. Однако отдаленные результаты лечения у больных с диссеминированными формами хориокарциномы остаются неудовлетворительными [2, 9, 10].

Показаниями для назначения химиотерапии являются высокий титр ХГЧ (>20000 ЕД/л в крови), постоянное повышение уровня хорионического гонадотропина после удаления хориокарциномы при трехкратном обследовании в течение 1 мес, гистологическое подтверждение хориокарциномы и/или наличие отдаленных метастазов [2, 9, 10]. Выбор конкретного режима химиотерапии, согласно рекомендациям ВОЗ [6, 8], зависит от степени риска развития резистентности опухоли к лечению. Вы-

делено три степени риска: низкая (сумма баллов меньше 5), средняя (5–7 баллов), высокая (более 8 баллов). При низкой степени риска (отсутствие метастазов, опухоль меньше 3 см, низкий уровень ХГ, продолжительность болезни менее 4 мес) проводится монохимиотерапия препаратами I линии (метотрексат, дактиномицин). При умеренном и высоком риске (наличие метастазов, опухоль более 3 см, высокий уровень ХГ, начало заболевания сразу после родов) назначается полихимиотерапия по различным схемам, хирургическое лечение проводится по показаниям.

Важным фактором прогноза эффективности лечения является динамика уровня ХГ в крови. Его определение, помимо надежного диагностического маркера хориокарциномы, позволяет контролировать проведение химиотерапии, выявлять резистентные формы опухоли, определять сроки диспансерного наблюдения и решать вопрос о возможности в будущем иметь беременность [2, 4, 10, 12].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Больная С., 35 лет, поступила в гинекологическое отделение Томской областной клинической больницы 8 ноября 2013 г., в 2.10, в порядке скорой помощи с диагнозом послеродовой эндометрит. При поступлении поставлен диагноз: маточное кровотечение в позднем послеродовом периоде. Субинволюция матки. Анемия легкой степени.

Жалобы на умеренные кровянистые выделения из половых путей, тянущие боли внизу живота, возникшие после нормальных родов при доношенной беременности 21 октября 2013 г. Беременность протекала без особенностей. Стандартное обследование беременной в женской консультации, включающее трехкратное УЗИ матки и плода, отклонений не выявляло. Роды протекали через естественные родовые пути, без осложнений. Вес ребенка 3140 г. Послед был направлен на гистологическое исследование, заключение: плацента соответствует сроку беременности. Послеродовой период протекал гладко. Выписана на 5-е сут. УЗИ половых органов перед выпиской патологии не выявило. После родов периодически отмечала мажущие кровянистые выделения, боли внизу живота. На 18-е сут ночью появились умеренные кровянистые выделения из половых путей, которые усилились при кормлении ребенка грудью.

Из анамнеза установлено: наследственность неотягощена, перенесла гепатит С. Менархе с 17 лет. Менструальный цикл установился сразу, через 30–31 день, по 4–5 дней, месячные – умеренные, безболезненные. Последняя менструация 17.12.2012. Половая жизнь с 18 лет в браке. Беременностей – 3, из них аборт – 2, в 23 и 25 лет, в дальнейшем предохранялась презервативами и приемом оральных контрацептивов, которые принимала в течение 3 лет, с 28 по 31 год, после чего отменила, так как планировала беременность. Роды – 1 (настоящая беременность).

При объективном осмотре обращала на себя внимание выраженная бледность кожных покровов и слизистых. АД 100/60 мм рт. ст., пульс 76 в мин. При общем анализе крови: Нв – 107 г/л, Эр – $3,39 \times 10^{12}/л$, лейкоц. – $5,3 \times 10^9/л$, СОЭ – 15 мм/ч.

Гинекологический статус: наружные половые органы развиты правильно, влагалище емкое, слизистая влагалища и шейки матки цианотичная. Шейка на зеркалах чистая, длина – 3 см, наружный зев закрыт. При бимануальном исследовании: матка увеличена до 10 нед, в ante-versio-flexio, мягкой консистенции, подвижная, безболезненная. Придатки не определяются. Из цервикального канала кровянистые выделения в незначительном количестве. Диагноз: Поздний послеродовой период после срочных родов. Субинволюция матки. Гематометра. Не исключены остатки плацентарной ткани.

УЗИ органов малого таза: матка – контуры ровные в ante-versio-flexio, длина – 60 мм, переднезадний размер – 61 мм, ширина – 65 мм. Структура миометрия неоднородная за счет наличия гиперэхогенных структур в виде узла; васкуляризация передней стенки повышена преимущественно вокруг узловой структуры. Полость матки расширена до 14 мм, содержимое неоднородное. Длина шейки матки 34 мм, структура не изменена. Яичники – типичной структуры. Свободной жидкости в позадматочном пространстве нет. Заключение: Лохиометра. Узловое образование по передней стенке матки. При УЗИ органов брюшной полости очаговых образований не выявлено.

Рентгенография + КТ органов грудной клетки: по всем легочным полям определяются множественные, разнокалиберные, округлой формы образования, с четкими, неровными контурами,

размером от 2,3 до 21,8 мм. Заключение: метастатическое поражение легких.

9 ноября 2013 г. больной произведено раздельное диагностическое выскабливание (РДВ) полости матки, при котором удалены крупные фрагменты некротизированной плацентарной ткани. При плановом гистологическом исследовании операционного материала: хориокарцинома.

Можно ли было предположить у данной пациентки развитие после родов хориокарциномы? Обследование при подозрении на хориокарциному после родов должно включать УЗИ гениталий, рентгенографию и по показаниям компьютерную томографию легких, лабораторное определение хорионического гонадотропина. С диагностической и лечебной целью необходимо выполнять РДВ. Исходя из анамнеза, данная пациентка входила в группу риска по развитию хориокарциномы (возрастная первородящая – 35 лет, наличие в анамнезе 2 медицинских абортов, гепатита С, приема оральных контрацептивов), однако течение беременности и развитие плода и даже появление периодически усиливающихся кровянистых выделений в позднем послеродовом периоде и развившаяся анемия не насторожили лечащих врачей. Пациентка была направлена в стационар с диагнозом: субинволюция матки, лохиометра, остатки плацентарной ткани. Это указывает на определенные сложности в правильной постановке диагноза и отсутствие онкологической настороженности. Действительно, диагностика ТН во время беременности затруднена, особенно если нет клинических проявлений.

В представленном случае исходный уровень ХГ не был определен, так как диагноз был быстро верифицирован гистологически. Для дальнейшего лечения больная была переведена в онкологический диспансер, где ей была выполнена экстирпация матки с придатками и проведено 7 курсов химиотерапии (2 курса – до операции, пять – после). До начала химиотерапии уровень ХГ в крови составил 20000 ЕД/л, к окончанию лечения этот показатель был в пределах нормы, очаги в легких не определялись. Однако с учетом исходной распространенности процесса, высокого риска развития резистентности по шкале ВОЗ прогноз остается сомнительным. В настоящее время пациентка находится под динамическим наблюдением.

Таким образом, благоприятное течение беременности и родов, отсутствие изменений внутренних половых органов по данным УЗИ (перед выпиской из родильного дома) и гистологического исследования последа еще не являются гарантией полного благополучия в послеродовом периоде. У больной имелись факторы риска по развитию хориокарциномы, но чрезвычайная редкость патологии не насторожила лечащих врачей. Вместе с тем известно, что хориокарцинома, возникающая в ближайшие сроки после родов, протекает более агрессивно, что подтверждает представленное наблюдение.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Акушерство*. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 930–941.
2. Гасанбекова З.А., Алиев С.А. К вопросу о лечении трофобластической болезни // Проблемы репродукции. 2013. № 1. С. 33–34.
3. Гриневич Ю.А., Югрин Л.Г. Корреляционные связи эндокринной функции тимуса и других желез внутренней секреции на этапах развития хориокарциномы матки // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47, № 2. С. 209–213.
4. Жукова В.А., Агеева Т.А., Надеев А.П., Горбачева О.В., Травин М.А. Случай забрюшинной злокачественной терминогенной опухоли с хориокарциномой // Архив патологии. 2009. Т. 71, № 4. С. 55–56.
5. Исамухомедова М.А., Мамеделиева Я.С., Атаева С., Кошкина Т.А. Возможности эхографии в диагностике и мониторинге злокачественных форм трофобластической болезни, таких как инвазивный пузырный занос и хориокарцинома // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 5. С. 45–49.
6. Касчиато Д. Онкология / Пер. с англ. М.: Практика, 2008. С. 396–401.
7. Нечушкина И.В. Опухоли гонад и пороки развития у детей // Российский онкологический журнал. 2002. № 1. С. 52–54.
8. *Онкогинекология* / Под ред. З.Ш. Гилязутдиновой. М.: Медпресс, 2000. С. 176–188.
9. *Руководство по оперативной гинекологии* / Под ред. В.И. Кулакова. М., 1990. С. 492–403.
10. Чернышова А.Л. Хориокарцинома матки // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 3. С. 35–36.
11. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages 2-4: risk factor score > or = 7 // J. Reprod. Med. 2010. Vol. 55 (5–6). P. 199–207.
12. Ngan S., Seckl M.J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update // Curr. Opin. Oncol. 2007. Vol. 19 (5). P. 486–491.

Поступила 26.05.14

REFERENCES

1. *Obstetrics*. National guidelines. M.: GJeOTAR-Media, 2007. P. 930–941. [in Russian]
2. Gasanbekova Z.A., Aliev S.A. Management of trophoblastic disease // Problemy reprodukcii. 2013. № 1. P. 33–34. [in Russian]
3. Grinevich Ju.A., Jugrina L.G. Correlation between endocrine function of the thymus and other endocrine glands in the development of uterine choriocarcinoma // Voprosy onkologii. 2001. Vol. 47 (2). P. 209–213. [in Russian]
4. Zhukova V.A., Ageeva T.A., Nadeev A.P., Gorbacheva O.V., Travin M.A. A case of malignant germ-cell tumor with choriocarcinoma // Arhiv patologii. 2009. Vol. 71 (4). P. 55–56. [in Russian]
5. Isamuhomedova M.A., Mamadelieva Ja.S., Ataeva S., Koshkina T.A. The Value of Echography in the Diagnostics and Monitoring of Trophoblast Disease Malignant Forms such as Invasive Hydatid Mole and Choriocarcinoma of Uterus // Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika. 2006. № 5. P. 45–49. [in Russian]
6. Kaschiato D. Onkology. M.: Praktika, 2008. P. 396–401. [in Russian]
7. Nechushkina I.V. Tumors of the gonads and malformations in children // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2002. № 1. P. 52–54. [in Russian]
8. *Oncogynecology* / Ed. Z.Sh. Giljazutdinova. M.: Medpress, 2000. P. 176–188. [in Russian]
9. *A manual of surgical gynecology* / Ed. V.I. Kulakov. M., 1990. P. 492–403. [in Russian]
10. Chernysheva A.L. Uterine choriocarcinoma // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2003. № 3. P. 35–36. [in Russian]
11. Lurain J.R., Singh D.K., Schink J.C. Management of metastatic high-risk gestational trophoblastic neoplasia: FIGO stages 2-4: risk factor score > or = 7 // J. Reprod. Med. 2010. Vol. 55 (5–6). P. 199–207.
12. Ngan S., Seckl M.J. Gestational trophoblastic neoplasia management: an update // Curr. Opin. Oncol. 2007. Vol. 19 (5). P. 486–491.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ МЕТАСТАЗА РАКА ЛЕГКОГО В КОЖУ

А.Ю. Добродеев¹, С.А. Тузиков^{1,2}, А.А. Завьялов^{1,2}, С.В. Миллер¹,
Д.Н. Костромицкий², Н.В. Васильев¹, А.А. Жеравин¹, И.Г. Фролова¹, А.В. Усова¹

*Томский НИИ онкологии¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹*

Представлено редкое клиническое наблюдение – метастаз плоскоклеточного рака легкого в кожу ягодичной области, развившийся после проведенного комбинированного лечения. Случай представляет интерес в связи с нетипичной локализацией метастатического поражения, гистологическим типом опухоли и прогнозом течения заболевания.

Ключевые слова: рак легкого, отдаленный метастаз в кожу, комбинированное лечение.

A CLINICAL CASE OF SKIN METASTASES FROM LUNG CANCER

A.Yu. Dobrodeev¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, A.A. Zavyalov^{1,2}, S.V. Miller¹, D.N. Kostromitsky², N.V. Vasilyev¹, A.A. Zheravin¹,
I.G. Frolova¹, A.V. Usova¹

*Tomsk Cancer Research Institute¹
Siberian State Medical university, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹*

A rare clinical case of squamous cell lung cancer with metastases to the skin of the gluteal region after combined modality treatment has been presented. This case is of interest due to atypical localization of metastases, histological tumor type and disease prognosis.

Key words: lung cancer, distant metastases to the skin, combined modality treatment.

В России в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований рак легкого занимает лидирующие позиции [1]. При этом у больных с впервые выявленным раком легкого преобладают распространенные формы заболевания: I–II стадия диагностируется лишь у 26,5 %, III – у 32,1 % и IV – у 37,0 %. В связи с определенными успехами хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) важное значение приобретает изучение особенностей метастазирования. В случае своевременного выявления метастазов в отдаленные органы появляется возможность выбора адекватной лечебной тактики [3].

Сведения о частоте и локализации отдаленных метастазов рака легкого основаны преимущественно на данных аутопсии [2] и разноречивы. Наиболее часто выявляется метастатическое поражение печени – 30–40 %, противоположного легкого – 26,2 %, почек и надпочечников – 10–20 %, головного мозга – 10 % [2, 9]. Частота метастазирования рака легкого в кости колеблется в пределах от 6,3 до

57 % [3, 4]. Поражения кожи и подкожной жировой клетчатки метастазами рака легкого описаны лишь в отдельных сообщениях [2, 6, 10] и составляют 2,8–8,7 %. По данным разных авторов, имеется зависимость частоты отдаленных метастазов НМРЛ от гистологической структуры и формы первичной опухоли [2, 5, 6, 8, 10]. Так, отдаленные метастазы достоверно чаще выявляются при периферической форме рака легкого и аденокарциноме, особенно при низкодифференцированных формах. Несмотря на то, что метастазы НМРЛ могут возникать по всему телу, в большинстве случаев они локализуются в области головы и шеи (49 %), груди и живота (37 %); крайне редко поражаются губы, мошонка и кожа перианальной области. Прогноз течения НМРЛ при метастазах в кожу крайне неблагоприятный. Консервативное лечение, включающее лучевую терапию и противоопухолевую лекарственную терапию, малоэффективно. При солитарных кожных метастазах НМРЛ используется хирургическое лечение, которое в ряде случаев сочетается с химиолучевой терапией, однако медиана

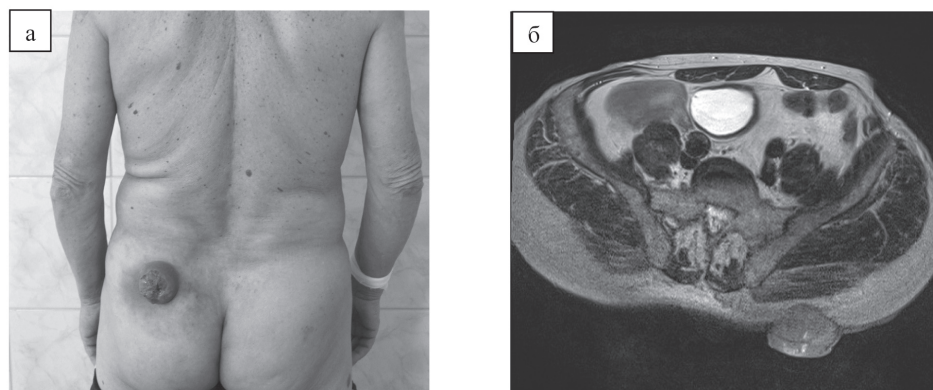


Рис. 1. Внешний вид больного с метастазом в кожу левой ягодичной области (а) и результаты магнитно-резонансной томографии (б)

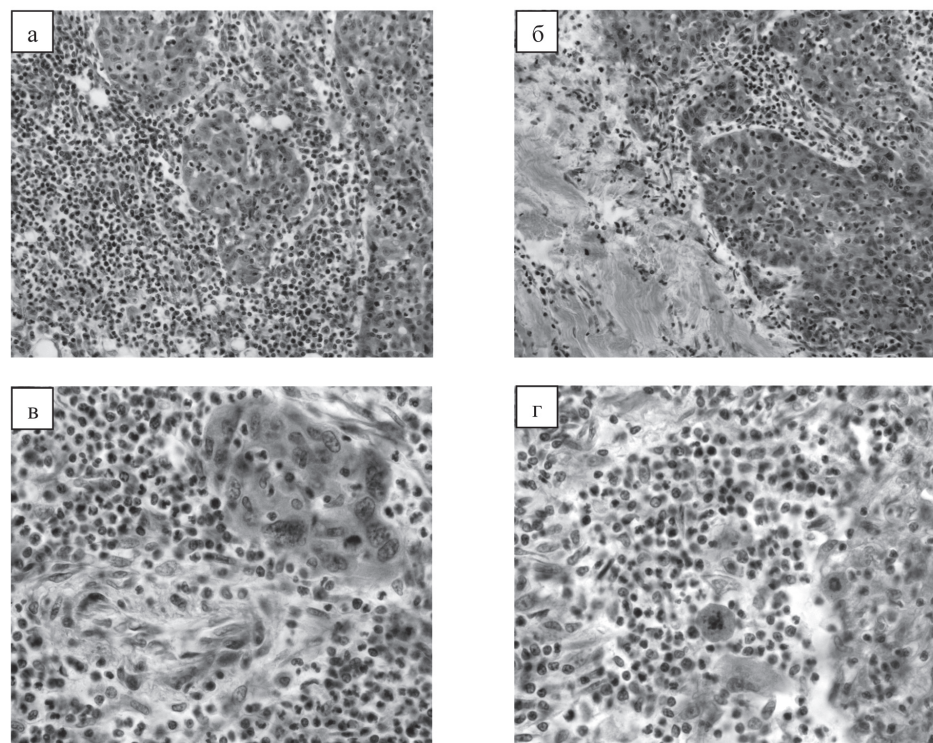


Рис. 2. Микрофото. Метастаз плоскоклеточного рака в кожу ягодичной области: а) опухолевые структуры лежат преимущественно в сетчатом слое дермы, густо инфильтрированной лимфоидными и плазматическими клетками; б) вокруг опухолевых структур отмечается десмопластическая трансформация плотной соединительной ткани дермы с признаками гиалиноза; в) опухолевые клетки метастаза образуют преимущественно альвеолярные структуры; г) отмечается выраженный клеточный и ядерный полиморфизм, наличие патологических форм митоза. Окраска гематоксилином и эозином. а–б) $\times 200$, в–г) $\times 400$

выживаемости больных остается неудовлетворительной, составляя всего 3–5 мес [5–8, 10].

Описанный ниже случай метастаза плоскоклеточного рака легкого в кожу представляет ин-

терес в связи с тем, что после комбинированного лечения по поводу первичной опухоли выявлено прогрессирование заболевания с нетипичной локализацией метастатического поражения, не-

характерным гистологическим типом опухоли и прогнозом.

Больной Н., 69 лет, находился на лечении в торакоабдоминальном отделении ФГБНУ «Томский НИИ онкологии» с 27.02.13 по 25.06.13 с диагнозом: центральный рак левого верхнедолевого бронха с распространением на главный бронх ПВ ст. ($T_3N_0M_0$). Гистологическое заключение (№ 884 к/13, 27.02.13): плоскоклеточный умереннодифференцированный неороговевающий рак. В плане комбинированного лечения было проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорельбин/цисплатин с эффектом – стабилизация процесса. 21.05.13 была выполнена пневмонэктомия слева. Послеоперационное гистологическое заключение (№ 13328–48/13, 28.05.13): плоскоклеточный умереннодифференцированный неороговевающий рак, I степень терапевтического патоморфоза. Граница резекции и лимфоузлы – без особенностей. В послеоперационном периоде больному проведено 2 курса адъювантной химиотерапии по прежней схеме.

В октябре 2013 г. больной самостоятельно обнаружил очаговое образование на коже левой ягодичной области (рис. 1, а). С 25.10.13 по 21.12.13 находился в торакоабдоминальном отделении ФГБНУ «Томский НИИ онкологии», где было проведено комплексное обследование. При спиральной компьютерной томографии органов грудной клетки (17.10.13) и фибробронхоскопии (18.10.13) – данных за местный рецидив в легких не получено. При МРТ головного мозга (28.10.13) и остеосцинтиграфии (05.11.13) – признаков очагового поражения скелета и головного мозга нет. МРТ мягких тканей ягодичной области (31.10.13): в подкожной жировой клетчатке левой ягодичной области определяется солидное объемное образование 56×41 мм, структура неоднородная, с наличием жидкостных включений. Заключение: объемное образование подкожной жировой клетчатки левой ягодичной области (рис. 1, б). Выполнена пункционная биопсия, цитологическое заключение: данные за плоскоклеточный рак (№ 1484–92/13 от 09.10.13). Таким образом, было выявлено прогрессирование заболевания в виде метастатического поражения кожи левой ягодичной области.

06.11.13 больному проведено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения метастаза

мягких тканей левой ягодичной области. Послеоперационный период протекал гладко. Гистологическое и иммуногистохимическое исследование (№ 29802–10/13, 19.11.13): метастаз плоскоклеточного рака (рис. 2).

В послеоперационном периоде в связи с неэффективностью предыдущей схемы химиотерапии больному было проведено 2 курса паллиативной химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин. В настоящее время больной находится на динамическом наблюдении, период наблюдения составляет 4 мес, по результатам контрольного обследования – данных за прогрессирование заболевания нет.

Данное наблюдение свидетельствует о том, что в случае прогрессирования НМРЛ в виде солитарного метастатического поражения кожи целесообразно применять активную хирургическую тактику с различными вариантами адъювантной химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Потанин В.П., Ларюков А.В. Анализ отдаленного метастазирования рака легкого // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 35–37.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М., 2009. 656 с.
4. Bury T., Barreto A., Daenen F., Barthelemy N., Ghaye B., Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer // Eur. J. Nucl. Med. 1998. Vol. 25 (9). P. 1244–1247.
5. Dhambri S., Zendah I., Ayadi-Kaddour A., Adouni O., El Mezni F. Cutaneous metastasis of lung carcinoma: a retrospective study of 12 cases // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2011. Vol. 25 (6). P. 722–726. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03818.x.
6. Kamble R., Kumar L., Kochupillai V., Sharma A., Sandhu M.S., Mohanti B.K. Cutaneous metastases of lung cancer // Postgrad. Med. J. 1995. Vol. 71 (842). P. 741–743.
7. Mollet T.W., Garcia C.A., Koester G. Skin metastases from lung cancer // Dermatol. Online. J. 2009. Vol. 15 (5). P. 1.
8. Perng D.W., Chen C.H., Lee Y.C., Perng R.P. Cutaneous metastasis of lung cancer: an ominous prognostic sign // Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei). 1996. Vol. 57 (5). P. 343–347.
9. Spiro S. Carcinoma of the Lung. 1995. 395 p.
10. Terashima T., Kanazawa M. Lung cancer with skin metastasis // Chest. 1994. Vol. 106 (5). P. 1448–1450.

Поступила 18.07.14

REFERENCES

1. 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]
2. Potanin V.P., Larjukov A.V. Analysis of distant metastasis from lung cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2002. № 3. P. 35–37. [in Russian]
3. Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer. M., 2009. 656 p. [in Russian]
4. Bury T., Barreto A., Daenen F., Barthelemy N., Ghaye B., Rigo P. Fluorine-18 deoxyglucose positron emission tomography for the detection

of bone metastases in patients with non-small cell lung cancer // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 25 (9). P. 1244–1247.

5. *Dhambri S., Zendah I., Ayadi-Kaddour A., Adouni O., El Mezni F.* Cutaneous metastasis of lung carcinoma: a retrospective study of 12 cases // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011. Vol. 25 (6). P. 722–726. doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03818.x.

6. *Kamble R., Kumar L., Kochupillai V., Sharma A., Sandhoo M.S., Mohanti B.K.* Cutaneous metastases of lung cancer // *Postgrad. Med. J.* 1995. Vol. 71 (842). P. 741–743.

7. *Mollet T.W., Garcia C.A., Koester G.* Skin metastases from lung cancer // *Dermatol. Online. J.* 2009. Vol. 15 (5). P. 1.

8. *Perng D.W., Chen C.H., Lee Y.C., Perng R.P.* Cutaneous metastasis of lung cancer: an ominous prognostic sign // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1996. Vol. 57 (5). P. 343–347.

9. *Spiro S.* Carcinoma of the Lung. 1995. 395 p.

10. *Terashima T., Kanazawa M.* Lung cancer with skin metastasis // *Chest*. 1994. Vol. 106 (5). P. 1448–1450.

ГИГАНТСКАЯ MALT-ЛИМФОМА С БОЛЕЗНЬЮ МЕНЕТРИЕ, ОСЛОЖНЕННАЯ СТЕНОЗОМ И НЕПРОХОДИМОСТЬЮ ЖЕЛУДКА

У.С. Беслекоев, Ц.С. Хутиев, С.Ц. Хутиев, М.Т. Засеева

*Северо-Осетинская государственная медицинская академия, г. Владикавказ
362019, Республика Северная Осетия-Алания, г. Владикавказ,
ул. Пушкинская, 40, e-mail: irkez76@mail.ru*

Представлен случай успешного хирургического лечения редкого заболевания гигантской MALT-лимфомы в сочетании с болезнью Менетрие, осложненной стенозом желудка.

Ключевые слова: MALT-лимфома желудка, болезнь Менетрие, стеноз желудка.

GIANT MALT-LYMPHOMA WITH MENETRIER'S DISEASE COMPLICATED BY STENOSIS AND OBSTRUCTION OF THE STOMACH

U.S. Beslekoev, Ts.S. Khutiev, S.Ts. Khutiev, M.T. Zaseeva
North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz

40, Pushkinskaya Street, 362019- Vladikavkaz, Republic of North Ossetia-Alania e-mail: irkez76@mail.ru

A rare case of successful surgical treatment of giant MALT-lymphoma with Menetrier's disease complicated by gastric obstruction has been presented.

Key words: MALT-gastric lymphoma, Menetrier's disease, gastric stenosis.

MALT-лимфома (экстранодальная маргинальной зоны В-клеточная лимфома, ассоциированная со слизистыми оболочками) представляет собой особую форму экстранодальных неходжкинских лимфом (НХЛ) низкой степени злокачественности, субстратом которой являются достаточно зрелые злокачественно трансформированные лимфоциты, происходящие из солитарных лимфоидных фолликулов слизистых оболочек [3]. Несмотря на небольшой период времени, прошедший с момента выделения этой нозологии, накоплено значительное количество данных об эпидемиологии, патогенезе, морфологической картине, клиническом течении и факторах прогноза MALT-лимфом [4].

В организме человека НХЛ может поражать любой орган и ткань, экстранодальные поражения составляют 10–15 %, при этом наиболее часто опухоль локализуется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), 2-е место занимает поражение верхних дыхательных путей и костей. В последнее время наблюдается значительный рост заболеваемости лимфомами ЖКТ, особенно желудка [4, 6, 8]. Лимфомы ЖКТ встречаются довольно редко, составляя 1–3,5 % всех злокачественных новообразований этой локализации. Среди всех НХЛ желудка MALT-лимфома наблюдается в 50 %, среди НХЛ

тонкой кишки – в 27 % случаев. Гендерных различий в заболеваемости MALT-лимфомой не отмечено. Пик заболеваемости приходится на возраст 45–60 лет [4].

Этиология и патогенез MALT-лимфомы изучены мало. Известно, что эта опухоль тесно ассоциирована с хроническими воспалительными процессами, сопровождающимися повышенной пролиферацией экстранодальной ткани. В большинстве случаев фактором, стимулирующим хроническое воспаление, является *Helicobacter pylori* (H. pylori), который выявляется более чем в 90 % биоптатов слизистой оболочки желудка при заболевании MALT-лимфомой. Развитие MALT-лимфом желудка является многостадийным процессом, суть которого состоит в эволюции ассоциированного с H. Pylori хронического гастрита в MALT-лимфому низкой степени злокачественности (НСЗ), а затем – MALT-лимфому желудка высокой степени злокачественности (ВСЗ) [1, 2, 4–6]. Обычно заболевание отличается медленным темпом роста, примерно у 70 % больных MALT-лимфома диагностируется на ранних (I–II) стадиях [7].

Несмотря на большое количество сведений о MALT-лимфоме, полученных за два последних десятилетия, оптимального лечебного подхода



Рис. 1. УЗИ органов брюшной полости: гигантская опухоль верхнего этажа брюшной полости

для данной нозологической формы опухоли пока не разработано. Особенно спорными остаются вопросы лечения местнораспространенных форм заболевания [6]. Описания сочетания гигантской MALT-лимфомы, стенозирующей просвет желудка, с болезнью Менетрие (гигантский гипертрофический гастрит), которая также относится к достаточно редким заболеваниям, в доступной литературе мы не встречали. Безусловный интерес в таких ситуациях представляют тактика и объем лечебной помощи.

Приводим наше наблюдение.

Больная Б., 62 года, госпитализирована в хирургическое отделение КБ СОГМА 27.01.2014 с жалобами на общую слабость, утомляемость, снижение трудоспособности, снижение массы тела, постоянную ноющую боль в эпигастриальной области, которая усиливалась после приема пищи, тошноту, рвоту, периодический частый жидкий стул.

Из анамнеза: считает себя больной около 6 мес, за медицинской помощью не обращалась. С течением времени интенсивность болей нарастала, участилась рвота после приема пищи, стала терять в весе. После обращения в поликлинику по месту жительства 10.01.2014 произведена ФЭГДС с биопсией на аппарате EVIS EXERA – OLYMPUS CV – 180, при которой выявлено, что слизистая пищевода в дистальном отделе гиперемирована, отечна. Кардия смыкается полностью. В желудке натощак значительное количество пенистой секреторной жидкости, слизи. Складки слизистой тела желудка резко гипертрофированы,

бугристые, плотные, суживают просвет желудка, при инсуффляции не расправляются. При взятии биопсии № 1 отмечается фрагментация ткани. Слизистая желудка в антральном отделе ярко гиперемирована, отечна, с единичными эрозиями до 0,3 см в диаметре. Привратник смыкается полностью. Луковица ДПК обычной формы, слизистая ярко гиперемирована, резко отечна, контактно кровоточит, с множественными псевдополипами до 0,3 см в диаметре, с эрозированной поверхностью. Биопсия № 2. Складки слизистой ДПК не сглажены, в просвете отсутствует желчь, слизистая розовая. Заключение: незрозивный эзофагит. Заболевание желудка? Болезнь Менетрие. Антральный эрозивный гастрит. Выраженный эрозивный бульбит с псевдополипами. Тест на Hp (+). Результат биопсии: гистологическая картина соответствует лимфобластной лимфоме. Однако по лимфобластам затруднительно дифференцировать с другими лимфопролиферативными заболеваниями. Рентгенография: легкие и сердце в норме. Пищевод свободно проходим, контуры ровные. Желудок расположен обычно, стенки эластичные. Складки слизистой резко утолщены, выраженнее по большой кривизне в теле желудка, просвет сужен. Перистальтика и эвакуация из желудка замедлены. ДПК без особенностей. Заключение: болезнь Менетрие.

Больная направлена в хирургический стационар. При поступлении состояние средней степени тяжести. Периферические лимфоузлы не увеличены. Живот асимметричен, увеличен в объеме, при пальпации в эпигастриальной области определяется плотная, бугристая, болезненная на ощупь, подвижная опухоль размером около 20×10 см. Печень и селезенка не увеличены. В общем анализе крови – умеренная анемия: Эр – $3,47 \times 10^{12}/л$, Hb – 105 г/л, цветной показатель – 0,9, Лейк. – $0,8 \times 10^9/л$, Тр. – $379 \times 10^9/л$, СОЭ – 10 мм/ч, ЭКГ – синусовая тахикардия 105 в мин.

При УЗИ органов брюшной полости: признаки объемного образования брюшной полости гигантских размеров (рис. 1), хронического калькулезного холецистита. В органах малого таза: признаки миомы матки. Свободной жидкости в брюшной полости нет.

Под эндотрахеальным наркозом 29.01.2014 выполнена верхнесрединная лапаротомия. При ревизии выпота нет. Печень нормальной окраски



Рис. 2. Вид операционной раны: опухоль желудка

и размеров, метастазов не содержит. Желчный пузырь обычного цвета, стенка не утолщена, в просвете конкремент до 3 см. Холедох не расширен. По малой кривизне желудка с переходом на переднюю стенку и малый сальник от кардиального и до антрального отдела имеется плотное бугристое образование ячеистой кистозной структуры, местами содержащее желеобразный секрет, умеренно подвижное, размерами 20×10 см (рис. 2). В остальных отделах желудок с выражено утолщенными (до 2–3 см) стенками и гипертрофированными складками. Проприодимость желудка значительно нарушена. Имеется увеличение до 2–5 см лимфоузлов большого сальника, парагастральных лимфоузлов, лимфоузлов вдоль чревного ствола, селезеночной и левой желудочной артерий. Операционный диагноз: Опухоль желудка (злокачественная лимфома? Болезнь Менетрие) со стенозированием просвета. ЖКБ. Хронический калькулезный холецистит. Выполнена гастрэктомия с эзофагоэнтероанастомозом конец-в-конец, спленэктомия, лимфаденэктомия в объеме D3, холецистэктомия.

Гистологический диагноз (№ 2949–2960): Мелкоклеточная (диффузная) неходжжинская лимфома. МКБ С83.0. Во всей толще стенки желудка имеется плотный однородный инфильтрат из относительно мономорфных клеток лимфоцитарного ряда, где преобладают клетки типа пролимфоцитов и лимфобластов. Клетка (пролимфоцит) правильной округлой формы, как бы штампованная, с мелкоглыбчатым и тонко-

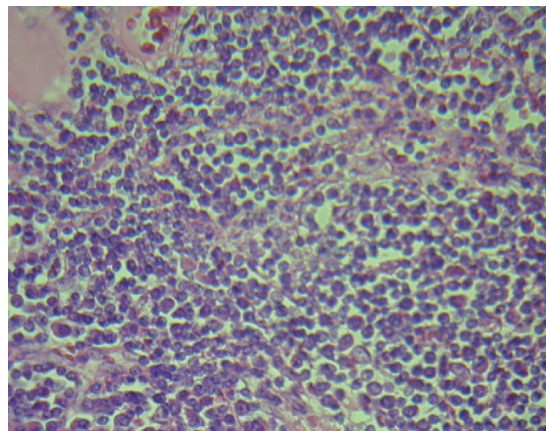


Рис. 3. Микрофото. Мелкоклеточная (диффузная) неходжжинская лимфома. МКБ С83.0. Окраска гематоксилином и эозином, × 600

гранулярным хроматином. В некоторых клетках наблюдают маленькое центрально расположенное ядрышко. Ободок цитоплазмы узкий, плохо различимый. Эти клетки занимают промежуточное положение между лимфоцитами и лимфобластами. Отсутствуют лимфофолликулы, что говорит об опухолевой природе инфильтрата. Заключение: злокачественная диффузная неходжжинская лимфома желудка. Метастазы в лимфоузлы, сальник, ворота селезенки (рис. 3).

Послеоперационный период протекал гладко. Больная выписана из стационара 7.02.2014 в удовлетворительном состоянии. Рекомендована адъювантная химиотерапия в специализированном учреждении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология / Под ред. Е.И. Ткаченко. СПб., 2003. 637 с.
2. Гершанович М.Л., Петров Л.Н., Добрица В.П., Калиновский В.П., Никитина М.В. Способ лечения MALT-лимфомы желудка путем эрадикации *Helicobacter pylori* витофлором // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 6. С. 696–698.
3. Гематология / Под ред. О.А. Руковицина. СПб., 2007. 912 с.
4. Кондратьева Т.Б., Сотникова А.В., Сотников В.М., Парвареш М.Р., Бокарев И.Н. Неходжжинская лимфома MALT-системы // Клиническая медицина. 2008. Т. 86, № 12. С. 61–66.
5. Ледин Е.В., Серяков А.П., Астахов В.Л. MALT-лимфома желудка: клиника, диагностика, лечение // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. Т. 21, № 1. С. 69–78.
6. Энциклопедия клинической онкологии / Под ред. М.И. Давыдова. М., 2004. С. 605–630.
7. De Vita V., Hellman S. Cancer. Principles and practice of oncology. 2008. P. 2098–2142.
8. Hayes J., Dunn E. Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? // Cancer (Philad.). 1989. Vol. 63 (10). P. 2073–2076.

Поступила 1.07.14

REFERENCES

1. *Gastroenterology* / Ed. E.I. Tkachenko. SPb., 2003. 637 p. [in Russian]
2. *Gershanovich M.L., Petrov L.N., Dobrica V.P., Kalinovskij V.P., Nikitina M.V.* Treatment of MALT-lymphoma with eradication of *Helicobacter pylori* eradication using vitaflor // *Voprosy onkologii*. 2006. Vol. 52 (6). P. 696–698. [in Russian]
3. *Hematology* / Ed. O.A. Rukovicin. SPb., 2007. 912 p. [in Russian]
4. *Kondrat'eva T.B., Sotnikova A.V., Sotnikov V.M., Parvaresh M.R., Bokarev I.N.* Non-Hodgkin lymphoma of MALT-system // *Klinicheskaja medicina*. 2008. Vol. 86 (12). P. 61–66. [in Russian]
5. *Ledin E.V., Serjakov A.P., Astashov V.L.* MALT-lymphoma of the stomach: symptoms, diagnosis, treatment // *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2011. Vol. 21 (1). P. 69–78. [in Russian]
6. *Encyclopedia of Clinical Oncology* / Ed. M.I. Davydov. M., 2004. P. 605–630. [in Russian]
7. *De Vita V., Hellman S.* Cancer. Principles and practice of oncology. 2008. P. 2098–2142.
8. *Hayes J., Dunn E.* Has the incidence of primary gastric lymphoma increased? // *Cancer (Philad.)*. 1989. Vol. 63 (10). P. 2073–2076.

ЮБИЛЕИ

К ЮБИЛЕЮ АКАДЕМИКА ЮРИЯ СЕРГЕЕВИЧА СИДОРЕНКО



8 ноября 2014 г. исполняется 75 лет выдающемуся ученому, онкологу, хирургу, изобретателю, организатору здравоохранения, видному политическому деятелю, академику Юрию Сергеевичу Сидоренко.

Юрий Сергеевич Сидоренко родился 8 ноября 1939 г. в Херсоне. После окончания в 1968 г. медицинского факультета Ужгородского государственного университета работал в сельских больницах Закарпатской области, затем – гинекологом в Новочеркасской гинекологической больнице. С 1972 г. работал в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте. После окончания аспирантуры, защиты кандидатской диссертации на тему «Эндолимфатическая полихимиотерапия в лечении рака шейки матки» работал главным врачом клиники института.

В течение трех лет, с 1979 г., Ю.С. Сидоренко – главный врач Ростовской городской больницы № 20, где под его началом произведена реорганизация лечебной работы, создан ряд новых отделений и служб, существенно укреплена материальная база клиники.

С 1982 г., в течение почти 30 лет, Ю.С. Сидоренко руководил Ростовским научно-исследовательским онкологическим институтом. С его приходом начата целенаправленная деятельность по превращению

института в региональный онкологический центр на юге РСФСР, увеличена мощность его стационара, которая достигает 800 коек. Организованы новые клиники, лаборатории. Институтом приобретена разнообразная диагностическая аппаратура, которая позволила поднять диагностику и лечение онкологических больных на качественно новый уровень. В 1988 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Некоторые аспекты диагностики и диспансеризации онкологических больных».

Академик Ю.С. Сидоренко занимается исследованиями в области клинической и экспериментальной онкологии, определяющим моментом которых является умение соединить результаты проведенных разработок с практическими запросами здравоохранения. Ю.С. Сидоренко внес существенный вклад в развитие медицинской метрологии, в создание различного хирургического инструментария и приборов. Им получено 204 патента и авторских свидетельств он удостоен звания «Заслуженный изобретатель РСФСР» (1990), награжден несколькими золотыми и серебряными медалями. Ю.С. Сидоренко является членом Правления Российского общества онкологов, был заместителем председателя Всероссийского медико-технического общества.

Академик Ю.С. Сидоренко сформулировал и экспериментально обосновал теорию нового метода биотерапии рака, используя в качестве растворителя цитостатиков естественные биологические среды организма: центральную лимфу, кровь и ее фракции, костномозговую взвесь, спинномозговую жидкость, брюшной и плевральный выпоты. Биотерапия на аутологических естественных растворителях цитостатиков существенно повысила эффективность химиотерапии, более того, она оказывает терапевтический эффект за счет феномена адресной транспортировки цитостатиков к опухоли при резком снижении их токсичности. Эти методики признаны мировыми приоритетами.

Являясь разносторонним хирургом-онкологом, Ю.С. Сидоренко создал ряд оригинальных хирургических методик органосохраняющих операций. В частности, он разработал и внедрил в практику ряд новых функционально-щадящих и органосберегающих операций (носящих его имя), за что удостоен Премии Правительства РСФСР (1991). В последние годы им предложены хирургические приемы антирефлюксных анастомозов при эвисцерациях органов малого таза, вакуумной экстракции паренхимы тестикул с пластикой их гелем, содержащим гормоны пролонгированного действия.

Являясь крупным организатором здравоохранения, Ю.С. Сидоренко создал модель оригинального популяционного скрининга рака, основанного на психологическом феномене самоформирования групп повышенного риска, предполагающем самонаблюдение и самоконтроль. Более 25 лет в институте и других больницах региона успешно функционировал «День открытого приема», по результатам которых в десятки раз возросла выявляемость рака по сравнению с традиционными формами организации профосмотров.

Ю.С. Сидоренко является соавтором около 600 научных работ, в том числе 27 монографий, 3 книг, под его руководством защищено 45 докторских и 57 кандидатских диссертаций. Ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки РФ». Академиком Ю.С. Сидоренко были организованы и проведены III, IV и VI съезды онкологов РФ, многочисленные конференции и симпозиумы с международным участием, пленумы Общества онкологов. Ю.С. Сидоренко – член Президиумов ЮНЦ РАН и РАМН, главный онколог ЮФО, заведующий кафедрой

онкологии Ростовского государственного медицинского университета.

С 1990 по 1993 г. Ю.С. Сидоренко избирался народным депутатом РСФСР, он являлся председателем комиссии по вопросам депутатской этики, членом фракции «Гражданское общество».

Юрий Сергеевич Сидоренко одним из первых в России стал возрождать духовное наследие русской клинической медицины, привнося исцеляющую силу традиции православной культуры в стены медицинского учреждения. Благодаря его глубокой вере и подвижничеству на территории РНИОИ в 1997 г. был воздвигнут Храм святомученика и целителя Пантелеймона, а затем и единственная в России Часовня по невинноубиенным, получившие благословение Патриарха Алексия II во время его визита на Донскую землю. В гармоничном сочетании с храмом был выстроен филиал Свято-Тихоновского богословского института, где посвятившие себя служению Господу изучают каноны православия. За возрождение и развитие духовности православной культуры академик Ю.С. Сидоренко был награжден орденом Русской Православной Церкви Святого Благоверного Князя Даниила Московского III степени, орденом Преподобного Сергия Радонежского, Иерусалимским Орденом Гроба Господня.

Ю.С. Сидоренко награжден орденами «Знак Почета» (1981) и Дружбы (2005), медалью ВОЗ за заслуги в медицине, Золотой медалью МЗ РФ (2001), золотой медалью им. Н. Пирогова Европейской ассоциации хирургов (2006).

Юрий Сергеевич Сидоренко – человек энциклопедических знаний, тонкий ценитель живописи, литературы и народной культуры, в нем сочетаются глубокая вера и милосердие, интуиция и опыт практического врача-хирурга, фундаментальные знания и научное прогнозирование ученого-естествоиспытателя. Основными качествами академика Сидоренко являются честь, порядочность, справедливость и доброта, которые проявляются в каждом его поступке.

Коллектив сотрудников Ростовского научно-исследовательского онкологического института сердечно поздравляет юбиляра. Мы от всей души желаем Юрию Сергеевичу счастья, крепкого здоровья, творческого долголетия, процветания его начинаниям и исполнения сокровенных желаний.

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА ЛЮДМИЛЫ НИКОЛАЕВНЫ УРАЗОВОЙ



2 октября 2014 г. после тяжелой продолжительной болезни скончалась Людмила Николаевна Уразова, известный российский ученый, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории онковирусологии Томского НИИ онкологии.

Л.Н. Уразова родилась 13 сентября 1948 г. в г. Магадане. В 1974 г., после окончания фармацевтического факультета Томского медицинского института, начала работать младшим научным сотрудником в лаборатории генетики вирусов НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН. С 1979 г. ее научная судьба неразрывно связана с Томским НИИ онкологии, в которой она перешла на должность младшего научного сотрудника, с 1988 г. работала старшим научным сотрудником, а с 1994 г. избрана по конкурсу на должность заведующей лабораторией онковирусологии НИИ онкологии СО РАМН. В 1987 г. Л.Н. Уразова защитила кандидатскую диссертацию на тему «Инфицированность вирусами Эпштейна–Барр и Т-клеточного лейкоза населения юга Сибири и Дальнего Востока», в 2004 г. – докторскую диссертацию на тему «Эффективность и механизмы противоопухолевого действия вирусных вакцин при экспериментальном онкогенезе». В 2009 г. Л.Н. Уразовой было присвоено звание профессора по специальности «онкология».

Основным направлением научных исследований Л.Н. Уразовой было изучение региональных и этнических особенностей распространения онкогенных вирусов среди населения Сибири и Дальнего Востока. С начала восьмидесятых годов XX в. при активном участии Л.Н. Уразовой проводились экспедиционные работы, в процессе которых был получен уникальный материал, отражающий региональные особенности инфицированности населения онкогенным вирусом Эпштейна–Барр. Под ее руководством, в числе первых в России, было начато тестирование вируса папилломы человека для оценки его роли в патогенезе рака шейки матки, эти методы вскоре были внедрены в повседневную работу НИИ онкологии.

Профессор Л.Н. Уразова провела большой цикл исследований по использованию вирусных вакцин в терапии экспериментальных злокачественных опухолей, что позволило патогенетически обосновать целесообразность этого метода противоопухолевого лечения. В лаборатории онковирусологии были получены новые данные о хромосомных нарушениях при хроническом гастрите и раке желудка, связанных с инфицированием онкогенным вирусом Эпштейна–Барр, что расширяет представления о механизмах вирус-ассоциированного канцерогенеза, проводилось изучение роли вируса папилломы человека в прогрессировании и ответе

на лечение при плоскоклеточной карциноме головы и шеи.

Л.Н. Уразова – автор более 400 научных работ, в том числе соавтор 2 монографий и «Атласа онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока» в 2 томах. Под ее руководством защищено 6 диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук. На протяжении многих лет была членом редколлегии «Сибирского онкологического журнала», членом диссертационного совета при НИИ медицинской генетики СО РАМН. Профессор Л.Н. Уразова была награждена юбилейной медалью «400 лет городу Томску» (2004), нагрудным знаком «Отличник здравоохранения»

(2004), Почетной грамотой Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук (2008), Почетной грамотой администрации города Томска (2009), Почетной грамотой Российской академии медицинских наук (2012). Она являлась лауреатом конкурса Томской области в сфере образования, науки, здравоохранения и культуры (2012).

Светлая память о высоком профессионале, интеллигентном, справедливом и чутком человеке навсегда останется в наших сердцах.

*Коллектив Томского НИИ онкологии,
Редакционная коллегия
«Сибирского онкологического журнала»*