

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.rosoncoweb.ru/journals/sib_oncology/
<http://elibrary.ru/>

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

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



Подписано в печать 02.07.2013 г.
Формат 84x1081/16.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 5,6; усл. печ. л. 9,5; уч.-изд. л. 9,7.
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

№ 3(57)

2013

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

Е.Л. Чойнзоннов, *д.м.н., академик РАМН,*
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.*

Члены редколлегии:

С.А. Величко, *д.м.н., профессор*
Г.И. Коваленко, *д.м.н., профессор*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*
Л.И. Мусабаева, *д.м.н., профессор*
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*
В.А. Новиков, *д.м.н.*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*
Л.Ф. Писарева, *д.м.н., профессор*
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*
С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*
В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*
Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*
Е.Р. Черных, *д.м.н., профессор*

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)
М.В. Волков (*Владивосток*)
В.В. Дворниченко (*Иркутск*)
Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)
А.А. Егоров (*Кемерово*)
П.М. Иванов (*Якутск*)
П.Д. Каратаев (*Якутск*)
В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)
С.А. Коломиец (*Томск*)
В.К. Косенок (*Омск*)
Н.Э. Косых (*Хабаровск*)
А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)
В.Г. Лалетин (*Иркутск*)
С.В. Лесков (*Чита*)
Ю.А. Магарилл (*Кемерово*)
А.А. Модестов (*Красноярск*)
Ю.Э. Наров (*Новосибирск*)
М.М. Наумов (*Тюмень*)
А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)
С.В. Сидоров (*Новосибирск*)
С.Н. Тараканов (*Магадан*)
В.Д. Тимофеев (*Абакан*)
А.А. Шайн (*Тюмень*)

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief –

E.L. Choynzonov, *DSc, Academician of RAMS,*
Professor

Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*
N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc*

Editorial members:

S.A. Velichko, *DSc, Professor*
G.I. Kovalenko, *DSc, Professor*
L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*
L.I. Musabaeva, *DSc, Professor*
S.A. Nekrylov, *DHc, Professor*
V.A. Novikov, *DSc*
V.M. Perelmuter, *DSc, Professor*
L.F. Pisareva, *DSc, Professor*
E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*
S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*
V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*
L.N. Urazova, *DSc, Professor*
E.P. Chernykh, *DSc, Professor*

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)
M.V. Volkov (*Vladivostok*)
V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)
Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)
A.A. Egorov (*Kemerovo*)
P.M. Ivanov (*Yakutsk*)
P.D. Karataev (*Yakutsk*)
V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)
S.A. Kolomiets (*Tomsk*)
V.K. Kosenok (*Omsk*)
N.E. Kosykh (*Khabarovsk*)
A.F. Lazarev (*Barnaul*)
V.G. Laletin (*Irkutsk*)
S.V. Leskov (*Chita*)
Yu.A. Magarill (*Kemerovo*)
A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)
Yu.E. Narov (*Novosibirsk*)
M.M. Naumov (*Tyumen*)
A.P. Perinov (*Ulan-Ude*)
S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)
S.N. Tarakanov (*Magadan*)
V.D. Timofeev (*Abakan*)
A.A. Shain (*Tyumen*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Унгар Л., Нечушкина В.М.</i> Почему нужно выполнять расширенные операции при раке шейки матки? ----	5
<i>Боберь Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р., Авдеенко М.В.</i> Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике узловых образований щитовидной железы -----	14
<i>Золотков А.Г., Аминов Г.Г., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Оркина А.Б.</i> Сравнительный анализ результатов комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы с использованием ускоренного и конвенционального режимов облучения -----	20
<i>Корнетов Н.А., Десятова Л.Ф., Балашева И.И.</i> Особенности темперамента у детей с острым лимфобластным лейкозом -----	25

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Тропина Т.В., Виллерт А.Б., Шпилева О.В., Коваль В.Д.</i> Белки клеточной подвижности при раке яичников: связь с клинико-морфологическими параметрами и эффективностью неоадьювантной химиотерапии -----	29
<i>Оськина Н.А., Ермоленко Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Кунин И.С., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л.</i> Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замов в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в Сибирском регионе России -----	37
<i>Панин Л.Е., Белоногова Ж.И., Князев Р.А., Чешенко И.О.</i> Влияние кортизола в комплексе с липопротеинами очень низкой плотности на развитие гепатомы HA-1 и карциномы Эрлиха -----	43
<i>Зуков Р.А., Рукша Т.Г., Дыхно Ю.А., Семенов Э.В., Боякова Н.В.</i> Зависимость уровня белка-транслокатора TSP0 и цитохрома P450SCC от гистотипа опухоли у больных почечно-клеточным раком -----	47
<i>Нехаева Т.Л.</i> Оптимизация аутологичных дендритно-клеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями -----	52
<i>Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Мустафина Л.Р.</i> Морфофункциональное состояние буккальных эпителиоцитов у больных раком легкого -----	57

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Закурдяева И.Г.</i> Мультидисциплинарный подход в лечении больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага -----	61
<i>Красный С.А., Тарендь Д.Т., Суконко О.Г., Моисеев П.И.</i> Первый опыт скрининга рака предстательной железы в Республике Беларусь -----	66

ОБЗОРЫ

<i>Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В.</i> Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий -----	70
<i>Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Величко С.А., Окунев В.В.</i> Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (обзор литературы) -----	75

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.М., Вторушин С.В., Скиданенко В.В., Фатюшина О.А., Быкова Ю.Ф.</i> Редкий случай аденокарциномы подвздошной кишки -----	82
--	----

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Академику Н.Н. Трапезникову – 85 лет -----	86
--	----

НЕКРОЛОГ

Памяти проф. С.А. Максимова -----	88
-----------------------------------	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Ungar L., Nechushkina V.M.</i> Why should we perform extended surgeries for cervical cancer? -----	5
<i>Bober E.E., Frolova I.G., Choinzonov E.L., Bystrova N.Yu., Mukhamedov M.R., Avdeenko M.V.</i> Role of high-field magnetic resonance imaging in detection of nodular lesions of the thyroid -----	14
<i>Zolotkov A.G., Aminov G.G., Ragulin Yu.A., Gulidov I.A., Orkina A.B.</i> Comparative analysis of accelerated and conventional radiotherapy regimens in complex treatment of locally advanced breast cancer -----	20
<i>Kornetov N.A., Desyatova L.F., Balasheva I.I.</i> Features of children temperament with acute lymphoblastic leukemia -----	25

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Tropina T.V., Villert A.B., Spilyeva O.V., Koval V.D.</i> Motility-associated proteins in ovarian cancer: relation with clinical-morphological parameters and neoadjuvant chemotherapy response -----	29
<i>Oskina N.A., Ermolenko N.A., Boyarskikh U.A., Lazarev A.F., Petrova V.D., Ganov D.I., Kunin I.S., Tonacheva O.G., Lifshits G.I., Filipenko M.L.</i> Study of association of single nucleotide polymorphisms in genes of antioxidant defence enzymes with risk of developing prostate cancer in siberia -----	37
<i>Panin L.E., Belonogova Zh.I., Knyazev R.A., Cheshenko I.O.</i> Influence of cortisol and very low-density lipoproteines on the development of HA-1hepatoma and ehrlich's carcinoma -----	43
<i>Zukov R.A., Ruksha T.G., Dykhno Yu.A., Semenov E.V., Boyakova N.V.</i> The dependence of translocator protein TSPO level and cytochrome P450scc from histotype of tumor in patients with renal cell carcinoma -----	47
<i>Nehaeva T.L.</i> Autologous dendritic cell vaccine optimization for therapy of patients with disseminated malignant neoplasms -----	52
<i>Bochkareva O.P., Krasnozhenov E.P., Goldberg V.E., Popova N.O., Mustafina L.R.</i> Morphofunctional state of buccal epitheliocytes in lung cancer patients -----	57

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Zakurdyayeva I.G.</i> Multidisciplinary approach to the treatment of patients with metastases of melanoma without detectable primary tumor -----	61
<i>Krasny S.A., Tarend D.T., Sukonko O.G., Moiseev P.I.</i> First experience in screening of prostate cancer in the Republic of Belarus -----	66

REVIEWS

<i>Nechushkina V.M., Morkhov K.Y., Kuznetsov V.V.</i> Combined treatment for early-stage endometrial cancer -----	70
<i>Grigoryev E.G., Frolova I.G., Usynin E.A., Velichko S.A., Okunev V.V.</i> Bladder cancer: role of diagnostic imaging techniques (literature review) -----	75

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Dambaev G.Ts., Solovyev M.M., Vtorushin S.V., Skidanenko V.V., Fatyushina O.A., Bykova Yu.F.</i> A rare case of adenocarcinoma of the ileum -----	82
---	----

HISTORY OF MEDICINE

Academician N.N. Trapeznikov – 85th anniversary -----	86
---	----

NECROLOGES

To the memory of Prof. S.A. Maksimov -----	88
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 618.146-006.6-089.87-059:615.2/3

ПОЧЕМУ НУЖНО ВЫПОЛНЯТЬ РАСШИРЕННЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ?

Л. Унгар¹, В.М. Нечушкина²

*Отделение акушерства, гинекологии и онкогинекологии, Больница Св. Стефана, Будапешт, Венгрия¹
ФГБУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, г. Москва²
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: drnechushkina@mail.ru²*

В 1993 г. была разработана хирургическая техника расширенной экстирпации матки с тотальным удалением клетчатки и соединительнотканых структур малого таза. Целью разработки данной методики было улучшение онкологических результатов хирургического лечения рака шейки матки за счет снижения риска прогрессирования в малом тазу. Полученные нами результаты демонстрируют, что почти у 90 % операбельных больных раком шейки матки IB стадии выживаемость при применении данной хирургической техники без адъювантного лечения равна или выше таковой при выполнении менее радикальных вмешательств, по показаниям дополненных адъювантной терапией.

Ключевые слова: рак шейки матки, расширенная экстирпация матки, тотальное удаление клетчатки и соединительнотканых структур малого таза, адъювантное лечение.

WHY SHOULD WE PERFORM EXTENDED SURGERIES FOR CERVICAL CANCER?

L. Ungar¹, V.M. Nechushkina²

*Department of Obstetrics, Gynecology and Gynecologic Oncology, St. Stephen Hospital, Budapest, Hungary¹
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS²
24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478-Russia, e-mail: drnechushkina@mail.ru²*

A surgical technique for the complete removal of the connective tissue content of the pelvis was introduced in 1993 to improve oncological outcome of the surgical treatment of operable cervical cancer by reducing the risk of recurrence from the pelvis. Our results suggest that complete excision of the connective tissue content of the pelvis provides equal or better survival chances without any adjuvant treatment for almost 90 % of operable stage IB cervical cancer patients than less radical surgery with or without adjuvant treatment.

Key words: cervical cancer, radical hysterectomy, pelvic connective tissue clearance, adjuvant treatment.

Рак шейки матки (РШМ) – второе по частоте злокачественное новообразование у женщин в мире [14]. Примерно половина больных РШМ IB–IIA стадий являются кандидатами на хирургическое лечение в объеме расширенной экстирпации матки (РЭМ) [36]. Несмотря на то, что после описания техники этого вмешательства Э. Вертгеймом [49] были предложены различные его модификации, основные принципы выполнения РЭМ остались неизменными [2, 13, 30, 32, 35]. Цель РЭМ – полностью удалить все клетчаточные и соединительнотканые компартменты таза, которые могут содержать опухолевые клетки при РШМ ранних стадий. Концепция онкологической целесообразности тотальной параметрэктоми, впервые сформулированная 100 лет назад, за последние 40 лет

получила подтверждение в ряде исследований. В частности, E. Burghardt et al. [4], F. Girardi et al. [17] и P. Benedetti-Panici et al. [3] проанализировали локализацию метастазов РШМ в параметриях после РЭМ и продемонстрировали, что она не подчиняется каким-либо закономерностям, вследствие чего латеральная и медиальная части параметриев поражаются одинаково часто. Подробное исследование, проведенное M. Höckel et al., показало, что наиболее вероятной причиной рецидивов РШМ является неполное удаление соединительнотканной части мезометрия, прилежащей к мезоректуму [21]. В каудальных отделах рецидивы локализуются центрально, в краниальных – периферически [21].

Нерандомизированные ретроспективные исследования продемонстрировали, что адъювантная

лучевая терапия (ЛТ) после РЭМ снижает риск рецидивов в малом тазу, но не повышает общую выживаемость больных РШМ с высоким риском прогрессирования [25]. Мы предположили, что выживаемость больных РШМ, которым проводят хирургическое лечение, можно улучшить за счет методично выполняемого тотального удаления параметриев, содержащих лимфатические сосуды и узлы.

В 1993 г. в Больнице Св. Стефана (Будапешт, Венгрия) была разработана хирургическая методика РЭМ, которая стала применяться всеми хирургами-онкогинекологами больницы. При метастазах в тазовых лимфатических узлах, подтвержденных при срочном гистологическом исследовании, стандартным вмешательством стала расширенная параметрэктомия (LEP – laterally extended parametrectomy, что подразумевает удаление внутренних подвздошных сосудов и клетчатки, лежащей латерально от них) [33, 46]. В соответствии с протоколом лечения мы рекомендовали адьювантную ЛТ или химиолучевую терапию (ХЛТ) в том случае, если распространение опухоли превышало оговоренное в исследовании: при наличии опухоли по краю резекции, поражении мочеточникового канала, переходе опухоли на тело матки и метастазах в поясничных лимфатических узлах.

В 1999 г. P.G. Rose et al. опубликовали результаты рандомизированного исследования, продемонстрировавшие, что ХЛТ статически значимо повышает выживаемость больных местнораспространенным РШМ по сравнению с ЛТ [40]. В 2000 г. аналогичные результаты были получены при адьювантном лечении больных РШМ ранних стадий с высоким риском прогрессирования после РЭМ [34]. Многообещающие предварительные результаты проводимого нами исследования побудили нас завершить его, несмотря на всеобщее признание целесообразности ЛТ и ХЛТ в рамках адьювантного лечения РШМ ранних стадий с промежуточным и высоким риском прогрессирования соответственно [1].

Материал и методы

Хирургическая техника

Диссекция стенки таза начинается с манипуляций, которые считаются стандартной частью тазовой лимфаденэктомии и подразумевают удаление общих и наружных подвздошных, запирающих и крестцовых лимфатических узлов. Чтобы полно-

стью удалить клетчатку, лимфатические сосуды и узлы, окружающие общие, наружные и внутренние подвздошные сосуды, мобилизуют общие и наружные подвздошные лимфатические сосуды от большой поясничной мышцы, смещая их медиально, сохраняя при этом бедренно-половой нерв. Магистральные сосуды выделяют из окружающей соединительной ткани, лигируя их париетальные ветви (обычно малого диаметра и незначимые). После того как магистральные сосуды отделены от большой поясничной мышцы, удаляют клетчатку и соединительную ткань, покрывающие латеральную поверхность внутренней подвздошной артерии. Затем удаляют клетчатку и соединительную ткань, находящиеся между общими подвздошными сосудами и большой поясничной мышцей. При этом визуализируются симпатические нервы и ганглии, лежащие латерально от общих подвздошных сосудов, между большой поясничной мышцей и крестцом. После удаления клетчатки и соединительной ткани из краниальной части запирающей ямки латерально от бифуркации общей подвздошной артерии четко визуализируется поверхность большой поясничной мышцы и полоска подвздошной кости (дугообразная линия).

Медиально и дистально от дугообразной линии расположена сеть париетальных ветвей внутренних подвздошных сосудов, которая ограничивает запирающую ямку сзади и представляет собой одну из границ диссекции. Клетчатку и соединительнотканые структуры малого таза мобилизуют от большой поясничной и запирающей мышц, а также от мышцы, поднимающей задний проход. На запирающую артерию и вены накладывают гемостатические клипсы, затем их пересекают на уровне мышцы, поднимающей задний проход. На этом этапе диссекции визуализируются анатомические границы запирающей ямки (большая поясничная и запирающая мышцы, мышца, поднимающая задний проход, дугообразная линия, сеть париетальных ветвей внутренних подвздошных сосудов). Между париетальными ветвями внутренних подвздошных сосудов видно поясничное сплетение.

Диссекцию продолжают медиально от общих и внутренних подвздошных сосудов. Общие подвздошные сосуды мобилизуют от стенки таза, что облегчает удаление крестцовых лимфатических узлов и клетчатки, которая соединяется с описанным ранее блоком, мобилизованным между

общими подвздошными сосудами и большой поясничной мышцей. Диссекцию крестцовых лимфатических узлов продолжают до каудальной части крестца. При этом четко визуализируются внутренняя подвздошная вена и тазовая поверхность крестца, которые являются латеральной и задней границами диссекции соответственно. Удаляют блок лимфатических узлов.

Из окружающей клетчатки выделяют верхнюю мочепузырную артерию, накладывают гемостатические клипсы на маточную артерию у места ее отхождения и пересекают ее. Тупым путем отделяют мышцу, поднимающую задний проход, от клетчатки и соединительной ткани, лежащих латерально от прямой кишки и влагалища, вниз до крестца. При этом определяется паравезикальное пространство, или пространство Лацко. Блок параметральной клетчатки мобилизуют под постоянным натяжением. При этом поэтапно накладывают гемостатические клипсы и пересекают висцеральные ветви внутренних подвздошных сосудов на уровне крестцового сплетения и грушевидной мышцы. На этом этапе диссекции мобилизуемый блок ткани отделяют от стенки таза, который остается фиксированным на тазовых органах.

Тазовый отдел мочеочника мобилизуют до места пересечения с маточной артерией. Прямую кишку отделяют от задней стенки влагалища. Мобилизуемый блок ткани полностью отделяют от боковой и передней поверхности прямой кишки, начиная от уровня мыса крестца краниально и заканчивая на уровне мышцы, поднимающей задний проход, каудально. Правая и левая крестцово-маточные связки соединяются между собой позади прямой кишки, поэтому полное удаление крестцово-маточных связок приводит к мобилизации прямой кишки по всей окружности. Затем выполняют туннелирование мочеочников, которое подразумевает их мобилизацию от клетчатки и соединительной ткани, образующих мочеочниковые каналы. Затем отделяют мочеочники от передней стенки влагалища. Параметрий мобилизуют от мочевого пузыря (граница диссекции четко видна на латеральной поверхности мочевого пузыря).

В конце диссекции видны следующие анатомические структуры: большая поясничная и запирающая мышцы, мышца, поднимающая задний проход, латеральные и передняя стенки прямой кишки, тазовая поверхность крестца до

тазового дна, дугообразная линия, сеть париетальных ветвей внутренних подвздошных сосудов, медиальная поверхность внутренней подвздошной вены. Полностью мобилизованы стенка мочевого пузыря и мочеочники до места впадения в него. Клетчаточное и соединительнотканное содержимое малого таза (пузырно-маточные связки, паракольпий, латеральный параметрий, крестцово-маточные связки) удаляют единым блоком с маткой и верхней третью влагалища.

При метастазах в тазовых лимфатических узлах описанную выше диссекцию дополняют расширенной параметрэктомией [33, 46].

Клинические характеристики больных

В соответствии с протоколом лечения больным старше 60 лет, а также с сопутствующими заболеваниями, существенно ухудшающими общее состояние (ASA4) и указывающими на высокий риск хирургического вмешательства, вместо РЭМ рекомендовали ЛТ или ХЛТ по радикальной программе. Ни размер опухоли, ни высокий индекс массы тела не являлись противопоказаниями к хирургическому лечению.

С ноября 1993 г. по ноябрь 2005 г. в Больнице Св. Стефана РЭМ выполнена 563 больным РШМ IV стадии. В протоколе были определены следующие показания к адьювантному лечению: распространение опухоли за пределы анатомических границ диссекции (опухоль в крае резекции влагалища, поражение мочеочникового канала), прорастание капсулы лимфатического узла, метастазы в поясничных лимфоузлах либо переход опухоли на тело матки. Мы считаем, что эти факторы неблагоприятно влияют на прогноз, причем вероятность устранения этого неблагоприятного влияния за счет расширения объема диссекции маловероятна.

Адьювантная ЛТ или ХЛТ рекомендованы 71 (12,6 %) больной. Адьювантное лечение не проводили 492 из 563 (87,4%) больных (табл. 1), которым выполнена РЭМ. Клинические данные о больных были получены из медицинской документации, данные для анализа общей выживаемости – из Национального популяционного регистра и Регистра национальной системы здравоохранения (каждый гражданин Венгрии застрахован национальной системой медицинского страхования, лечение злокачественных новообразований возможно только в больницах, входящих в эту систему). Таким об-

разом, ни одна больная не выбыла из-под наблюдения. Сроки наблюдения составили 64–145 мес. Триста больных были дополнительно опрошены для оценки качества жизни.

Результаты и обсуждение

Средняя продолжительность РЭМ у 563 больных составила 190 мин (90–360 мин), средняя кровопотеря – 800 мл (50–4000 мл). Переливание эритроцитной массы (в среднем трех единиц) во время и после операции потребовалось 70,0 % больных. Случаев смерти, связанной с лечением, не отмечено. У 41 (7,3 %) больной наблюдались тяжелые послеоперационные осложнения, потребовавшие хирургического лечения. Для выявления отдаленных функциональных последствий лечения, в первую очередь недержания мочи, нарушений дефекации и лимфедемы, были опрошены 300 больных (табл. 2).

В соответствии с протоколом лечения 492 из 563 (87,4 %) больных не получали адъювантного лечения. Общая выживаемость больных представ-

лена в табл. 3. Пятилетняя общая выживаемость 492 больных РШМ IB стадии, которым была выполнена РЭМ без адъювантного лечения, составила 94,0 %: IB1 стадии – 96,0 %, IB2 стадии – 87,0 %. Морфологическая/хирургическая стадия, гистологический тип опухоли, метастазы в лимфатических узлах, эмболы в лимфатических сосудах, периневральный рост опухоли не влияли на прогноз.

У 62 (12,6 %) больных выявлены факторы промежуточного риска прогрессирования, определенные в исследованиях GOG 92/RTOG 87–06 (наличие двух из трех факторов: размер опухоли более 4 см, эмболы в лимфатических сосудах, инвазия более трети толщины шейки матки). Пятилетняя общая выживаемость в этой группе составила 88,0 %.

У 128 (26,0 %) больных выявлены факторы высокого риска прогрессирования, определенные в исследованиях SWOG 8797/GOG 109/RTOG 911. У 70 больных наблюдались метастазы в лимфатических узлах. Пятилетняя общая выживаемость

Таблица 1

Клинические характеристики больных РШМ IB стадии, не получавших адъювантного лечения (n=492)

Характеристики	Число больных
Возраст, лет ^а	42 (22–60)
IB1 стадия	324 (65,9 %)
IB2 стадия	168 (34,1 %)
Увеличение стадии по результатам послеоперационного гистологического исследования	86 (17,5 %)
рПА	46 (9,3 %)
рПВ	40 (8,2 %)
Гистологический тип	
плоскоклеточный рак	402 (81,7 %)
аденокарцинома	70 (14,2 %)
светлоклеточный рак	17 (3,5 %)
анапластический рак	1 (0,2 %)
муцинозный рак	1 (0,2 %)
карциносаркома	1 (0,2 %)
Метастазы в лимфатических узлах	70 (14,2 %)
при IB1 стадии (n=324)	28 (8,6 %)
при IB2 стадии (n=168)	42 (25,0 %)
Эмболы в лимфатических сосудах	109 (22,2 %)
Инвазия более трети толщины шейки матки	320 (65,0 %)
Два из трех критериев промежуточного риска (GOG 92 / RTOG 87-06 ^{б,в})	62 (12,6 %)

Примечание: а – медиана, в скобках – минимальное и максимальное значения; б – критерии промежуточного риска, полученные в исследовании GOG 92/RTOG 87–06 [42]: размер опухоли более 4 см, инвазия более трети толщины шейки матки, эмболы в лимфатических сосудах; в – больные не удовлетворяли критериям высокого риска, полученным в исследовании SWOG 8797/GOG 109/RTOG 9112 [34].

в этой группе составила 91,0 %. Всем больным с метастазами в тазовых лимфатических узлах выполнена расширенная параметрэктомия. Пятилетняя общая выживаемость больных РШМ с метастазами в тазовых лимфатических узлах при IB1 стадии (n=26) составила 96,0 %; при IB2 стадии (n=16) – 88,0 %; при pIIA стадии (n=12) – 100,0 %; при pIIB стадии (n=16) – 81 %. У 58 больных РШМ без метастазов в лимфатических узлах при гистологическом исследовании удаленного препарата выявлено распространение

опухоли, соответствующее стадиям pIIA или pIIB. Пятилетняя общая выживаемость в этой группе составила 88,0 %. Пятилетняя общая выживаемость 190 (38,6 %) больных, у которых отмечены факторы промежуточного и высокого риска прогрессирования, составила 90,0 %.

Адьювантная ЛТ и ХЛТ рекомендована 71 (12,6 %) больной в тех случаях, когда при гистологическом исследовании было выявлено распространение опухоли, превышавшее оговоренное в исследовании. Однако некоторые больные отказа-

Таблица 2

Осложнения хирургического лечения РШМ IB стадии

Характеристики	Число больных
Тяжелые осложнения, потребовавшие хирургического лечения (n=563)	41 (7,3 %)
стриктура мочеточника	19 (3,4 %)
послеоперационное кровотечение	10 (1,8 %)
несостоятельность операционной раны	4 (0,71 %)
эмболия бедренной артерии	3 (0,53 %)
кишечная непроходимость	3 (0,53 %)
некроз мочеточника и/или стенки мочевого пузыря	2 (0,36 %)
Поздние функциональные последствия (n=300)*	62 (20,6 %)
Недержание мочи II степени	15 (5,0 %)
Недержание мочи III степени	1 (0,33 %)
Необходимость в регулярном приеме слабительных	51 (17,0 %)
Лимфедема нижних конечностей	15 (5,0 %)

Примечание: * – у ряда больных было несколько осложнений.

Таблица 3

Пятилетняя общая выживаемость больных РШМ IB стадии

Группы	5-летняя общая выживаемость
Хирургическое лечение без адьювантной терапии (n=492)	94,0 %
стадия IB1 (n=324)	96,0 %
стадия IB2 (n=168)	87,0 %
Два из трех критериев промежуточного риска (GOG 92/RTOG 87–06 ^{a,6}) (n=62)	88,0 %
Критерии высокого риска (SWOG 8797/GOG 109/RTOG 9112) (n=128)	
Метастазы в лимфатических узлах (n=70)	91,0 %
pIB1 (n=26)	96,0 %
pIB2 (n=16)	88,0 %
pIIA (n=12)	100,0 %
pIIB (n=16)	81,0 %
Увеличение стадии по результатам послеоперационного гистологического исследования без метастазов в лимфатических узлах (n=58)	88,0 %
Критерии промежуточного риска + критерии высокого риска (n=190)	90,0 %

Примечание: ^a – критерии промежуточного риска, полученные в исследовании GOG 92/RTOG 87–06 [42]: размер опухоли более 4 см, инвазия более трети толщины шейки матки, эмболы в лимфатических сосудах; ⁶ – больные не удовлетворяли критериям высокого риска, полученным в исследовании SWOG 8797/GOG 109/RTOG 9112 [34].

лись от адьювантного лечения. В ряде случаев ЛТ или ХЛТ была прервана или дозы были снижены из-за токсичности. Эта группа больных была гетерогенной, анализ результатов их лечения не входил в задачи данного исследования. Несмотря на это, мы должны подчеркнуть, что выживаемость больных РШМ IB стадии, которым было рекомендовано адьювантное лечение, оказалась значительно ниже выживаемости больных, не получавших адьювантного лечения, – 56,3 % по сравнению с 94,0 % для всей группы и 44,0 % по сравнению с 91,0 % для больных с метастазами в лимфатических узлах.

В данной статье представлены результаты применения четко определенной методики РЭМ без адьювантного лечения при РШМ IB стадии. Срок наблюдения больных превысил 5 лет. Общая 5-летняя выживаемость составила 94,0 %, что близко к 96,0 %, полученным M. Höckel et al. после тотальной мезометрэктомии без адьювантного лечения [21]. Это позволило предположить, что РЭМ с тотальным удалением клетчатки и соединительнотканых структур малого таза без адьювантного лечения сопровождается такой же или лучшей выживаемостью по сравнению с любым традиционным вариантом лечения РШМ ранних стадий (табл. 4) [21, 26–28, 42].

Имеющаяся в малом тазу плотная соединительная ткань образует связки, рыхлая соединительная ткань выполняет собой пространства. Их анатомическая интерпретация влияет на объем хирургического вмешательства, поскольку операция Вертгейма по определению подразумевает полное удаление параметриев. Определение связочного аппарата малого таза и групп лимфатических узлов,

удаление которых необходимо для выполнения тотальной лимфаденэктомии, является в определенной степени искусственным и менялось на протяжении последнего столетия [7, 20]. При интраоперационной диссекции этих структур могут применяться разные естественные и искусственные плоскости. Нашей целью было определить хирургические границы диссекции независимо от связочного аппарата, групп лимфатических узлов и плоскостей диссекции. В связи с этим мы пренебрегли анатомическими названиями удаляемых структур, а сфокусировались на структурах малого таза, которые визуализируются после диссекции, лишённые соединительной ткани и клетчатки. Оказалось, что такое описание хирургической техники может использоваться для обучения, поскольку оно было принято к практическому применению всеми хирургами нашей группы.

В нашем исследовании на прогноз РШМ влияла стадия по FIGO, что соответствует результатам, полученным ранее другими авторами [6, 12, 41, 47]. Другие факторы, которые также считаются факторами неблагоприятного прогноза РШМ, такие как метастазы в лимфатических узлах [11, 12, 23, 31], морфологическая/хирургическая стадия [16, 43], гистологический тип опухоли [22, 29, 48] и эмболы в лимфатических сосудах [5, 12, 31], не имели прогностического значения в нашем исследовании. По-видимому, радикальность хирургического вмешательства может нейтрализовать их неблагоприятное влияние на прогноз.

Существенно более высокая выживаемость больных, которым выполнена только РЭМ, по сравнению с выживаемостью больных, которым

Таблица 4

Пятилетняя выживаемость больных РШМ ранних стадий по данным литературы

Авторы	Год	Стадии	Пятилетняя выживаемость	
			Хирургическое лечение	Операция + адьювантная терапия
Landoni F. [26]	1997	IB–IIA	ОВ – 84,0 % БВ – 74,0%	ОВ – 84,0 % БВ – 74,0%
Landoni F. [27]	2001	IB–IIA	ОВ – 77,0 %, БВ – 73,0 % (для РЭМ III типа) ^a	
Landoni F. [28]	2012	IB–IIA	ОВ – 95,0 % (для РЭМ III типа) ^a	
Sedlis A. [42] (GOG 92/RTOG 87–06)	1999	IB	ОВ – 78,6 % БВ – 72,1 %	ОВ – 86,9 % БВ – 84,7 %
Höckel M. [21]	2009	IB–IIB	ОВ – 96,0 % БВ – 94,0%	–

Примечание: ОВ – общая выживаемость, БВ – безрецидивная выживаемость; ^a – адьювантное лечение проведено более чем половине больных, однако выживаемость для групп с адьювантным лечением и без него отдельно не анализировалась.

рекомендовано адъювантное лечение, в нашем исследовании подтверждает правильность определенных нами показаний к ЛТ и ХЛТ. Однако анализ результатов лечения больных, которым было рекомендовано адъювантное лечение, не входил в задачи данного исследования.

Мы старались включать в исследование настолько гомогенную группу больных, насколько это было возможно (стадия IV по классификации FIGO, возраст менее 60 лет), чтобы облегчить сравнение с другими данными. Если планировать проспективное рандомизированное исследование по сравнению общей выживаемости больных РШМ после РЭМ в нашей модификации и такого же вмешательства в комбинации с адъювантной ЛТ или ХЛТ при промежуточном и высоком риске прогрессирования, и гипотезой будет снижение частоты смерти в группе адъювантного лечения на 50 %, то для достижения статистической значимости необходимо включить примерно 3000 больных РШМ IV стадии. Маловероятно, что такое исследование будет проведено, поэтому в обозримом будущем нам придется полагаться на доказательства уровня B по данному вопросу.

Значение хирургического вмешательства на первом этапе лечения больных с большими первичными опухолями шейки матки было подчеркнуто в недавнем анализе, проведенном с использованием базы данных SEER Национального института рака США (SEER – Surveillance, Epidemiology and End Results) [9]. В анализ были включены 780 больных РШМ IV2 стадии. Выполнение на первом

этапе хирургического вмешательства значимо (на 20 %) повышало общую выживаемость больных по сравнению с ХЛТ по радикальной программе. F. Landoni et al. показали, что удаление клетчатки и соединительнотканых структур малого таза (РЭМ III типа) статистически значимо повышает общую выживаемость больных РШМ IV–IVa стадий при размере опухоли 3,1–4,0 см [28].

В ряде исследований получены весомые доказательства увеличения риска метастатических опухолей при проведении ЛТ [37, 38]. Следует принимать во внимание, что потенциальный риск применения ХЛТ еще не оценивался. Необходимо еще 10–20 лет, чтобы получить первые данные о риске метастатических опухолей при применении ЛТ и химиотерапии.

Комбинация хирургического лечения и ЛТ повышает риск осложнений. Тяжелые осложнения следует ожидать у 10–30 % больных [10, 18, 19, 24, 26, 45]. ЛТ приводит к уменьшению длины, диаметра и увлажнения влагалища, в то время как после хирургического лечения его функция страдает в меньшей степени [26]. Хотя в нашем исследовании не было рандомизированной контрольной группы, в которой проводилась ХЛТ, мы можем утверждать, что почти у 90 % больных РШМ IV стадии, которым проведено только хирургическое лечение, можно избежать осложнений ЛТ. Сравнение частоты поздних осложнений, отдаленного влияния на качество жизни, а также стоимости хирургического лечения в нашей модификации и стандартного комбинированного лечения требуют дополнительных исследований.

Таблица 5

Поздние осложнения РЭМ III типа по данным литературы*

Авторы	Год	Мочевые пути	ЖКТ	Лимфедема
Averette H. [2]	1993	20,5 % (затруднения мочеиспускания, задержка мочи, недержание мочи)	Не оценивались	2,6 %
Landoni F. [27]	2001	22,2 % (атония мочевого пузыря)	Не оценивались	–
Landoni F. [28]	2012	16,7 % (недержание мочи)	4,2 % (запоры)	–
Höckel M. [21] (тотальная мезометрэктомия)	2009	9,0 % (I–II степени, наличие остаточной мочи, недержание мочи, гидронефроз)	Не оценивались	25,9 % (лимфедема, лимфатические кисты, тромбозмимические осложнения)
Cibula D. [8]	2010	30,0 % (недержание мочи)	20,0 % (применение слабительных)	Не оценивались

Примечание: * – разные определения состояний затрудняют сравнение опубликованных данных.

Выполнение РЭМ сопряжено с прогнозируемым риском осложнений, в частности нарушений функции мочевого пузыря, образования мочевого свищей и большой кровопотери [2, 15, 33, 39]. Частота кровотечений, потребовавших повторного хирургического вмешательства, и тяжелых нарушений функции мочевого пузыря и кишечника, в нашем исследовании не отличалась от опубликованной ранее (табл. 5) [4, 8, 27]. Единственным исключением была более высокая частота переливания эритроцитарной массы, которое потребовалось 70,0 % больных. Развившаяся у 3 (0,55 %) больных эмболия бедренной артерии является, по-видимому, осложнением, которое описано только нашей группой [44], и связано с выполнением расширенной параметрэктомии. Частота отдаленных функциональных последствий (недержания мочи II степени, нарушения опорожнения мочевого пузыря, необходимости в регулярном приеме слабительных средств, легкой лимфедемы) была сходна с таковой в других исследованиях [2, 8, 21, 27, 28]. Таким образом, можно считать, что методика тотального удаления клетчатки и соединительнотканых структур малого таза сопряжена с приемлемым риском осложнений.

В заключение следует отметить, что четко определенная хирургическая техника РЭМ с тотальным удалением клетчатки и соединительнотканых структур малого таза представляет собой, по-видимому, хорошую альтернативу традиционному лечению (комбинация менее радикального вмешательства и адъювантной ЛТ или ХЛТ) для большинства больных РШМ IB стадии. Наш опыт, согласующийся с недавно опубликованными данными других авторов, показывает, что это вмешательство предоставляет больным РШМ IB стадии хороший шанс на излечение при приемлемом риске осложнений. Мы полагаем, что расширенные вмешательства без адъювантной ЛТ должны быть в будущем упомянуты в рекомендациях по лечению РШМ в качестве варианта лечения большинства операбельных больных РШМ IB стадии.

ЛИТЕРАТУРА

1. ACOG Practice Bulletin, Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No35, May 2002: Diagnosis and treatment of cervical carcinomas // *Obstet. Gynecol.* 2002. Vol. 99. P. 855–866.
2. Averette H.E., Nguyen H.N., Donato D.M. et al. Radical hysterectomy for invasive cervical cancer: a 25-year experience with the Miami technique // *Cancer.* 1993. Vol. 71. P. 1422–1437.
3. Benedetti-Panici P., Maneschi F., D'Andrea G. et al. Early cervical carcinoma: the natural history of lymph node involvement redefined on

the basis of thorough parametrectomy and giant section study // *Cancer.* 2000. Vol. 88. P. 2267–2274.

4. Burghardt E., Pickel H., Haas J. et al. Prognostic factors and operative treatment of stages IB to IIB cervical cancer // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 156. P. 988–996.

5. Chernofsky M.R., Felix J.C., Muderspach L.I. et al. Influence of quantity of lymph node vascular space invasion on time to recurrence in women with early-stage squamous cancer of the cervix // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100. P. 288–293.

6. Chung C.K., Nahhas W.A., Stryker J.A. et al. Analysis of factors contributing to treatment failure in stage IB and IIA carcinoma of the cervix // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980. Vol. 138. P. 550–556.

7. Cibula D., Abu-Rustum N.R. Pelvic lymphadenectomy in cervical cancer-surgical anatomy and proposal for a new classification system // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 116. P. 33–37.

8. Cibula D., Velechovska P., Sláma J. et al. Late morbidity following nerve-sparing radical hysterectomy // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 116. P. 506–511.

9. Courtney M. Surgery versus chemoradiation as first line therapy for stage IB2 cervical cancer. Abstracts of the 41st Annual Meeting on Women's Cancer of the Society of Gynecologic Oncologists. March 10–17, 2010. San Francisco, California, USA // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 116 (Suppl. 3). P. S2–S169.

10. Covens A., Rosen B., Murphy J. et al. How important is removal of the parametrium at surgery for carcinoma of the cervix? // *Gynecol. Oncol.* 2002. Vol. 84. P. 145–149.

11. Creasman W.T., Kohler M.F. Is lymph vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 92. P. 525–529.

12. Delgado G., Bundy B., Zaino R. et al. Prospective surgical-pathological study of disease-free interval in patients with stage IB squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 1990. Vol. 38. P. 352–357.

13. DiSaia P.J. Surgical aspects of cervical carcinoma // *Cancer.* 1981. Vol. 48. P. 548–559.

14. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. [Электронный ресурс]. – URL: <http://globocan.iarc.fr> (дата обращения: 22.04.12).

15. Frankman E.A., Wang L., Bunker C.H. et al. Lower urinary tract injury in women in the United States, 1979–2006 // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 202. P. 495.

16. Fyles A.W., Pintilie M., Kirkbride P. et al. Prognostic factors in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis // *Radiother. Oncol.* 1995. Vol. 35. P. 107–117.

17. Girardi F., Lichtenegger W., Tamussino K. et al. The importance of parametrial lymph nodes in the treatment of cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 1989. Vol. 34. P. 206–211.

18. Güth U., Ella W.A., Olaitan A. et al. Total vaginal necrosis: a representative example of underreporting severe late toxic reaction after concomitant chemoradiation for cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2010. Vol. 20. P. 54–60.

19. Hazewinkel M.H., Sprangers M.A., van der Velden J. et al. Long-term cervical cancer survivors suffer from pelvic floor symptoms: a cross-sectional matched cohort study // *Gynecol. Oncol.* 2010. Vol. 117. P. 281–286.

20. Höckel M., Fritsch H. Dissection bias in subperitoneal pelvic anatomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. P. 1504.

21. Höckel M., Horn L.C., Manthey N. et al. Resection of the embryologically defined uterovaginal (Müllerian) compartment and pelvic control in patients with cervical cancer: a prospective analysis // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. P. 683–692.

22. Horn L.C., Hentschel B., Bilek K. et al. Mixed small cell carcinomas of the uterine cervix: prognostic impact of focal neuroendocrine differentiation but not of Ki-67 labeling index // *Ann. Diagn. Pathol.* 2006. Vol. 10. P. 140–143.

23. Juretzka M.M., Jensen K.C., Longacre T.A. et al. Detection of pelvic lymph node micrometastases in stage IA2-IB2 cervical can-

- cer by immunohistochemical analysis // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 93. P. 107–111.
24. *Kashima K., Yahata T., Fujita K. et al.* Analysis of the complications after radical hysterectomy for stage IB, IIA and IIB uterine cervical cancer patients // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2010. Vol. 36. P. 555–559.
25. *Koh W.J., Panwala K., Greer B.* Adjuvant therapy for high-risk, early stage cervical cancer // *Semin. Radiat. Oncol.* 2000. Vol. 10. P. 51–60.
26. *Landoni F., Maneo A., Colombo A. et al.* Randomised study of radical surgery versus radiotherapy for stage I/b-II/a cervical cancer // *Lancet.* 1997. Vol. 350. P. 535–540.
27. *Landoni F., Maneo A., Cormio G. et al.* Class II versus Class III Radical Hysterectomy in Stage IB-IIA Cervical Cancer: A Prospective Randomized Study // *Gynecol. Oncol.* 2001. Vol. 80. P. 3–12.
28. *Landoni F., Maneo A., Zarpardiel I. et al.* Class I versus class III radical hysterectomy in stage IB1-IIA cervical cancer. A prospective randomized study // *EJSO.* 2012. Vol. 38. P. 203–209.
29. *Lotocki R.J., Krepert G.V., Paraskevas M. et al.* Glassy cell carcinoma of the cervix: a bimodal treatment strategy // *Gynecol. Oncol.* 1992. Vol. 44. P. 254–259.
30. *Magara M., Hirishi I., Senda T.* Abdominal Radical Operation for Cancer of the Cervix. Tokyo: Nippon Medical School, 1996.
31. *Marchiolé P., Buénerd A., Benchaib M. et al.* Clinical significance of lympho vascular space involvement and lymph node micrometastases in early-stage cervical cancer: a retrospective case-control surgico-pathological study // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 97. P. 727–732.
32. *Meigs J.V.* Radical hysterectomy with bilateral pelvic lymph node dissection: a report of 100 patients operated on five or more years ago // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1951. Vol. 62. P. 854–870.
33. *Palfalvi L., Ungar L.* Laterally extended parametrectomy (LEP), the technique for radical pelvic side wall dissection: Feasibility, technique and results // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003. Vol. 13. P. 914–917.
34. *Peters W.A., Liu P.Y., Barrett R.J. et al.* Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 1606–1613.
35. *Piver M.S., Rutledge F., Smith J.P.* Five classes of extended hysterectomy for women with cervical cancer // *Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 44. P. 265–272.
36. *Quinn M.A., Benedet J.L., Odicino F. et al.* 26th annual report on the results of treatment in gynecological cancer // *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2006. Vol. 95. P. S43–S103.
37. *Pettersson F., Fotiou S., Einhorn N. et al.* Cohort study of the long-term effect of irradiation for carcinoma of the uterine cervix. Second primary malignancies in the pelvic organs in women irradiated for cervical carcinoma at Radiumhemmet 1914–1965 // *Acta Radiol. Oncol.* 1985. Vol. 24. P. 145–151.
38. *Pettersson F., Ryberg M., Malke B.* Second primary cancer after treatment of invasive carcinoma of the uterine cervix, compared with those arising after treatment for in situ carcinomas. An effect of irradiation? A cancer registry study // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1990. Vol. 69. P. 161–174.
39. *Ralph G., Winter R., Michelitsch L. et al.* Radicality of parametrial resection and dysfunction of the lower urinary tract after radical hysterectomy // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 1991. Vol. 12. P. 27–30.
40. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B. et al.* Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 340. P. 1144–1153.
41. *Rutledge T.L., Kamelle S.A., Tillmanns T.D. et al.* A comparison of stages IB1 and IB2 cervical cancers treated with radical hysterectomy. Is size the real difference? // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 95. P. 70–76.
42. *Sedlis A., Bundy B. N., Rotman M.Z. et al.* A randomized trial of pelvic radiation therapy versus no further therapy in selected patients with stage IB carcinoma of the cervix after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy: A Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 1999. Vol. 73. P. 177–183.
43. *Stehman F.B., Bundy B.N., DiSaia P.J. et al.* Carcinoma of the cervix treated with irradiation therapy. I. A multivariate analysis of prognostic variables in the Gynecologic Oncology Group // *Cancer.* 1991. Vol. 67. P. 2776–2785.
44. *Tarnai L., Ungár L., Palfalvi L. et al.* Femoral artery embolism in patients undergoing a laterally extended parametrectomy (LEP) procedure // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2011. Vol. 32. P. 401–402.
45. *Undurraga M., Loubeyre P., Dubuisson J.B. et al.* Early-stage cervical cancer: is surgery better than radiotherapy? // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2010. Vol. 10. P. 451–460.
46. *Ungar L., Palfalvi L.* Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer: the laterally extended parametrectomy (LEP) procedure // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2003. Vol. 13. P. 647–651.
47. *Van de Putte G., Lie A.K., Vach W. et al.* Risk grouping in stage IB squamous cell cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 99. P. 106–112.
48. *Wang S.S., Sherman M.E., Silverberg S.G. et al.* Pathological characteristics of cervical adenocarcinoma in a multicenter US-based study // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103. P. 541–546.
49. *Wertheim E.* The extended abdominal operation for carcinoma uteri (based on 500 operative cases) // *Am. J. Obstet. Dis. Women Child.* 1912. Vol. 66. P. 169–232.

Поступила 14.05.13

ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОПОЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Е. Бобер¹, И.Г. Фролова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Н.Ю. Быстрова¹,
М.Р. Мухамедов^{1,2}, М.В. Авдеенко¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹,
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru¹

Проанализированы данные высокопольной магнитно-резонансной томографии, которая выполнялась в предоперационном периоде пациентам с узловыми образованиями щитовидной железы. В исследование были включены 33 пациента с доброкачественными образованиями, 18 пациентов с верифицированным раком щитовидной железы. Проведен анализ диагностической ценности высокопольной МРТ, выявлены дифференциально-диагностические критерии узловых образований щитовидной железы при проведении МРТ с динамическим контрастированием.

Ключевые слова: МРТ, узловые образования щитовидной железы, рак щитовидной железы.

ROLE OF HIGH-FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN DETECTION OF NODULAR LESIONS OF THE THYROID

E.E. Bober¹, I.G. Frolova¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, N.Yu. Bystrova¹, M.R. Mukhamedov^{1,2}, M.V. Avdeenko¹

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

12/1-Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia,

e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru¹

The aim of the study was to evaluate the high-field magnetic resonance imaging (MRI) findings in patients with nodular lesions of the thyroid before surgery. The study included 33 patients with benign lesions and 18 patients with histologically-verified thyroid cancer. The diagnostic value of high-field MRI was analyzed and differential-diagnostic criteria of thyroid nodules were determined in dynamic contrast-enhanced MRI.

Key words: MRI, nodular lesions of the thyroid, thyroid cancer.

Заболевания щитовидной железы занимают доминирующее место среди эндокринопатий, и их уровень сохраняет устойчивую тенденцию к росту. Этот тренд имеет многофакторный характер: ухудшение экологической ситуации, демографические сдвиги, связанные с увеличением числа лиц пожилого и старческого возраста, улучшение качества диагностики. Клиническая значимость нодулярной патологии щитовидной железы определяется высокой распространенностью рака в выявленных узловых образованиях, который встречается, по данным разных авторов, в 4–10 % случаев. Злокачественные опухоли щитовидной железы в среднем составляют 1–1,5 % в общей структуре онкологической патологии. Рак щитовидной железы регистрируется у мужчин в 0,6–5,0 случаях на 100 тыс. населения, у женщин – в 1,2–16 [4, 8, 10].

Одной из важных задач в планировании лечебных мероприятий на дооперационном этапе является поиск признаков, позволяющих провести дифференциальную диагностику между доброкачественными узловыми образованиями и раком щитовидной железы, что, в свою очередь ведет, к определению рациональности и радикальности объема хирургического вмешательства. В настоящее время по информативности и доступности ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает ведущее место как самостоятельный метод первичной диагностики заболеваний щитовидной железы. Метод неинвазивен, обладает высокой разрешающей способностью, дает возможность оценить размеры, структуру опухолевого узла, исследовать кровоток (ультразвуковая доплерография) [5, 8].

Однако до сих пор нет абсолютных достоверных ультразвуковых признаков доброкачественных или злокачественных образований щитовидной железы. В отношении доброкачественных узлов или аденом сонография является методом, достаточным для верификации диагноза. Иначе обстоит дело с диагностикой злокачественных опухолей. Ультразвуковая картина при злокачественной опухоли, как правило, разнообразна, узел может иметь различную экзогенность и структуру, поэтому становится важным использование новых технологий для повышения точности в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы [3, 5, 9, 12]. Важным дополнением сонографии, существенно повышающим ее информативность, является тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ) щитовидной железы, но результативность цитологического заключения при пункции щитовидной железы колеблется в пределах 58,2–82 % [3, 5, 7, 12].

Диагностическая ценность магнитно-резонансной томографии (МРТ) применительно к патологии щитовидной железы остается противоречивой и недостаточно изученной. Компьютерная томография (КТ) щитовидной железы из-за наличия в этой области структур, близких по плотности друг другу, хуже дифференцирует анатомические элементы. Следует отметить тот факт, что контрастное усиление при КТ может несколько улучшить результаты, которые и в этом случае уступают по информативности МРТ. Несмотря на то, что возможности МРТ в выявлении узловых образований в щитовидной железе приближаются к УЗИ, из-за сложности и дороговизны МРТ-исследование не находит широкого применения. Некоторые исследователи отрицают необходимость применения МРТ в верификации тиреоидной патологии, другие указывают на возможность получения достоверных данных о морфологическом строении узлов щитовидной железы и высокую эффективность дифференциальной диагностики доброкачественных очагов и рака щитовидной железы [2, 11, 13–15]. По данным ряда отечественных и зарубежных авторов, к магнитно-резонансной томографии следует прибегать, когда другие лучевые методы не дают удовлетворяющей информации. В настоящее время показанием для МРТ щитовидной железы является наличие узловых образований, особенно при их загрудинном расположении [1, 6, 9]. Таким образом, в

литературе отсутствует единое мнение о роли МРТ в уточняющей и дифференциальной диагностике заболеваний щитовидной железы.

Целью исследования явилось изучение возможностей высокопольной магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы.

Материал и методы

Проведено комплексное обследование 51 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы, находившихся на лечении в клинике ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. У 33 пациентов морфологически верифицированы доброкачественные образования, у 18 пациентов – рак щитовидной железы ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$). Среди заболевших были преимущественно лица женского пола (47 человек). Возраст больных колебался в пределах от 27 до 68 лет, средний возраст составил $52,4 \pm 1,3$ года.

Алгоритм обследования включал осмотр и пальпацию щитовидной железы и шейных лимфатических узлов, ультразвуковое исследование щитовидной железы с последующей тонкоигольной аспирационной биопсией под ультразвуковым контролем, магнитно-резонансную томографию щитовидной железы. Все пациенты были обследованы на 1,5Т МР-томографе «Magnetom Essenza» (Siemens, Германия). Зона исследования начиналась от области околушных слюнных желез до уровня бифуркации трахеи. Протокол исследования включал получение T1 взвешанных изображений (ВИ), T2 ВИ, методику подавления сигнала от жира, DWI с толщиной срезов 3 мм. Первоначально выполнялась серия изображений в коронарной плоскости (которая проходила по максимальному длиннику щитовидной железы) с подавлением сигнала от жира. Далее выполнялись сканы в аксиальной и сагиттальной проекциях в T1, T2 и DWI изображениях. При необходимости протокол исследования дополнялся серией аксиальных сканов с подавлением сигнала от жира (для оценки лимфатических узлов).

Магнитно-резонансная томография с динамическим контрастированием выполнялась в аксиальной проекции с получением T1 ВИ в последовательности VIBE 3D. На первом этапе выполняли одну преконтрастную серию T1 ВИ в аксиальной проекции. С помощью автоматического инъектора болюсно вводили парамагнетик в стандартной дозе 0,2 мл/кг с последующим введением

30 мл физиологического раствора. После введения парамагнетика получали серию сканов T1 ВИ в аксиальной проекции, выполненных с теми же техническими параметрами, которые сравнивали с аналогичными изображениями до введения контраста.

В завершение исследования осуществляли постпроцессорный анализ в виде математической обработки полученных изображений с методикой цифровой субтракции и построением графиков захвата и выведения контрастного вещества, с помощью которых оценивали степень накопления и динамику прохождения контрастного вещества в узловых образованиях, а также в неизменной паренхиме щитовидной железы для проведения сравнительного анализа.

Результаты и обсуждение

Визуальный анализ МР-томограмм включал выявление узлового образования в щитовидной железе, оценку формы, размеров, контуров образований; характеристику структуры на T1 ВИ и T2 ВИ, взаимосвязь образования с окружающими органами (трахеей, пищеводом, магистральными кровеносными сосудами шеи), анализ захвата и выведения контрастного вещества в выявленных образованиях с помощью постпроцессорной обработки полученных данных.

При проведении МРТ щитовидной железы выявлены следующие семиотические особенности: размеры всех выявленных узловых образований

колебались от 8 мм до 83 мм, средний размер образований – 23 ± 6 мм. Узловые образования как локализовались в одной из долей, так и носили полинодозный характер, с одно- или двусторонней локализацией.

При узловом зобе образования в 64,3 % случаев имели четкие и ровные контуры, в 46,4 % прослеживалась капсула (таблица). Структура узловых образований была преимущественно неоднородной, что зависело от соотношения тканевых элементов и коллоида в структуре узла. Кистозно-коллоидные образования имели гиперинтенсивный сигнал на T1 и T2 ВИ, что было обусловлено белковой природой коллоида. Кистозно-солидные узлы имели гетерогенный сигнал преимущественно на T2 ВИ с наличием глыбчатых гиперинтенсивных включений, при этом на T1 ВИ выявлялись преимущественно гипоинтенсивные включения. Отмечена зависимость МР-картины от размеров узлов. Так, в узловых образованиях, имеющих размеры более 30 мм (14,2 %), отмечена выраженная гетерогенная структура, что было обусловлено их кистозной перестройкой, а также наличием фиброзных перегородок в узлах и участков обызвествления (которые имели сниженный МР-сигнал). Строма узлового образования, имеющая изоинтенсивный сигнал, была хорошо васкуляризирована и накапливала парамагнетик, участки кистозной перестройки не накапливали парамагнетик.

Таблица

Частота встречаемости МР-признаков узловых образований щитовидной железы

МР-признаки		Узловой зоб (n=28)	Аденома (n=5)	Рак (n=18)	ХАТ (n=8)
Наличие капсулы	Присутствует	13 (46,4 %)	5 (100 %)	-	-
	Отсутствует	15 (53,6 %)	-	18 (100 %)	-
Интенсивность сигнала на T1 ВИ	Гипоинтенсивный однородный	3 (10,8 %)	-	3 (16,6 %)	3 (37,6 %)
	Гиперинтенсивный однородный	2 (7,1 %)	1 (20 %)	-	-
	Неоднородный	23 (82,1 %)	4 (80 %)	15 (83,4 %)	5 (62,6 %)
Характер включений на T1 ВИ	Глыбчатые гиперинтенсивные	12 (42,9 %)	4 (80 %)	5 (27,8 %)	5 (62,6 %)
	Глыбчатые гипоинтенсивные	18 (64,3 %)	3 (60 %)	4 (22,2 %)	-
	Линейные гипоинтенсивные	8 (28,6 %)	2 (40 %)	13 (72,2 %)	5 (62,6 %)
Интенсивность сигнала на T2 ВИ	Гипоинтенсивный однородный	-	-	4 (22,2 %)	-
	Гиперинтенсивный однородный	5 (17,9 %)	-	-	-
	Неоднородный	23 (82,1 %)	5 (100 %)	15 (77,8 %)	8 (100 %)
Характер включений на T2 ВИ	Глыбчатые гиперинтенсивные	17 (60,8 %)	5 (100 %)	3 (16,8 %)	8 (100 %)
	Глыбчатые гипоинтенсивные	14 (50 %)	1 (20 %)	5 (27,8 %)	-
	Линейные гипоинтенсивные	8 (28,6 %)	2 (40 %)	8 (44,4 %)	8 (100 %)

Примечание: ХАТ – хронический аутоиммунный тиреоидит.

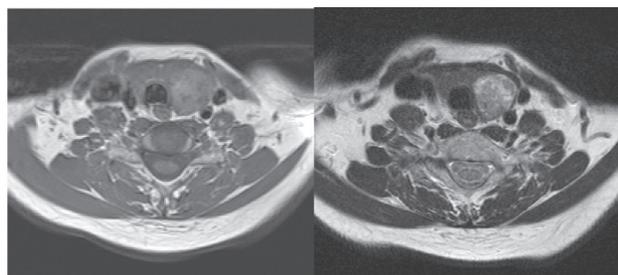


Рис. 1. МР-томограммы аденомы щитовидной железы. В левой доле щитовидной железы определяется узловое образование с четкими, ровными контурами, имеющее капсулу. Образование имеет неоднородный МР-сигнал, с наличием гипо- и гиперинтенсивных глыбчатых включений на Т1 ВИ и Т2 ВИ.
Примечание: А) Т1 ВИ (аксиальный срез);
Б) Т2 ВИ (аксиальный срез)

Аденомы (9,8 %) визуализировались в виде гетерогенных узлов с неоднородным сигналом на Т1 и Т2 ВИ, с преимущественным наличием глыбчатых гиперинтенсивных включений как на Т1, так и на Т2 ВИ (рис. 1). При введении парамагнетика аденомы накапливали контрастное вещество достаточно однородно, контуры оставались четкими, инфильтрации окружающих структур выявлено не было.

В 15,7 % случаев узловые образования визуализировались на фоне диффузных изменений щитовидной железы по типу хронического аутоиммунного тиреоидита. Паренхима щитовидной железы имела неоднородный МР-сигнал как на Т1, так и на Т2 ВИ, с наличием во всех случаях линейных гипоинтенсивных включений, а также мелких (1–2 мм) глыбчатых гиперинтенсивных включений на Т2 ВИ (62,2 %), с наличием множественных как истинных, так и ложных узловых образований от 0,5 мм до 15 мм, которые имели нечеткие контуры. При введении контрастного вещества паренхима железы интенсивно накапливала парамагнетик, и на этом фоне достоверно выявить истинные узловые образования было сложно.

При злокачественных опухолях (рис. 2) в 83,4 % случаев узлы имели нечеткие и неровные контуры, при этом в 27,7 % случаев отмечалась инвазия в окружающие органы (клетчатка, трахея, сосудистые структуры). Структура образований имела неоднородный МР-сигнал, что было обусловлено различными морфологическими характеристиками. Гиперинтенсивные участки на Т2 ВИ были обу-

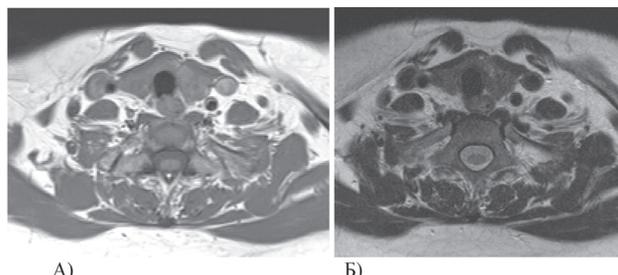


Рис. 2. МР-томограммы рака щитовидной железы. В левой доле щитовидной железы определяется узловое образование, с нечеткими, неровными контурами. Образование имеет неоднородный МР-сигнал, с наличием гипоинтенсивных включений линейного и глыбчатого характера на Т1 ВИ (а) и глыбчатых гиперинтенсивных и линейных гипоинтенсивных включений на Т2 ВИ (б). Примечание: А) Т1 ВИ (аксиальный срез);
Б) Т2 ВИ (аксиальный срез)

словлены накоплением белковых элементов (таких как коллоид, амилоид) и слабой выраженностью фиброза. Линейные гипоинтенсивные участки на Т1 ВИ (72,2 %) и Т2 ВИ соответствовали фиброзным включениям, а мелкие (2–3 мм) участки сниженного МР-сигнала на Т1 и Т2 ВИ соответствовали участкам обызвествления – 22,2 % и 27,8 % соответственно. При введении парамагнетика отмечалось его неоднородное накопление. В 6,1 % случаев опухольная инфильтрация распространялась на стенки окружающих сосудов (внутреннюю яремную вену, общую сонную артерию), что характеризовалось выраженной нечеткостью контуров между образованием и прилегающей стенкой сосуда, а в ряде случаев сужением просвета сосуда. Инфильтрация стенки трахеи зарегистрирована в 4 %.

В алгоритм обследования была включена оценка лимфатических узлов шеи, начиная от уровня околоушных лимфатических узлов и заканчивая уровнем паратрахеальной группы. При МРТ в 16,3 % случаев визуализировались лимфатические узлы размером от 5 мм до 10–12 мм, овальной формы. В 10,2 % были выявлены увеличенные лимфатические узлы размерами более 15 мм. Как правило, это были узлы на стороне поражения, в 4 % поражение лимфатических узлов носило двусторонний характер.

Необходимо отметить, что при низко расположенной щитовидной железе, анатомических особенностях строения шеи, а также при наличии патологического процесса в щитовидной железе, распространяющегося за грудную клетку, МРТ имела

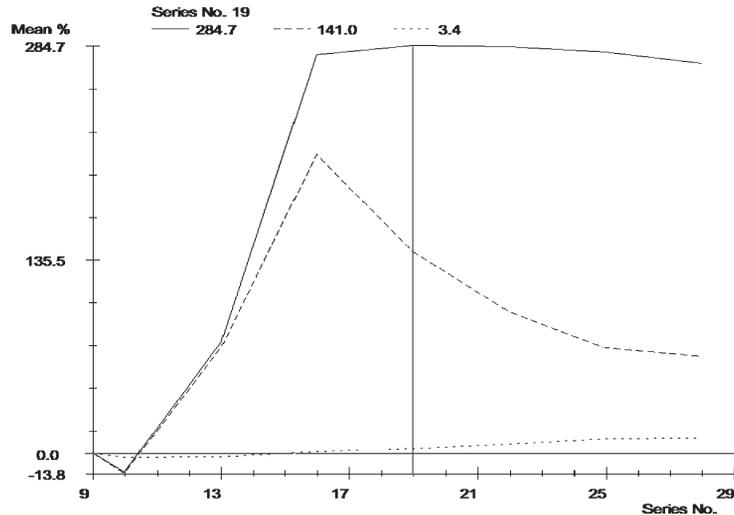


Рис. 3. Динамическое контрастное усиление при узловом зобе.

Определяется усиление интенсивности сигнала с последующим плато и постепенным пологим снижением.

Примечание: _____ интенсивность усиления сигнала при узловом зобе;
 ----- интенсивность усиления сигнала в неизменной паренхиме щитовидной железы;
 интенсивность усиления сигнала в кивательной мышце

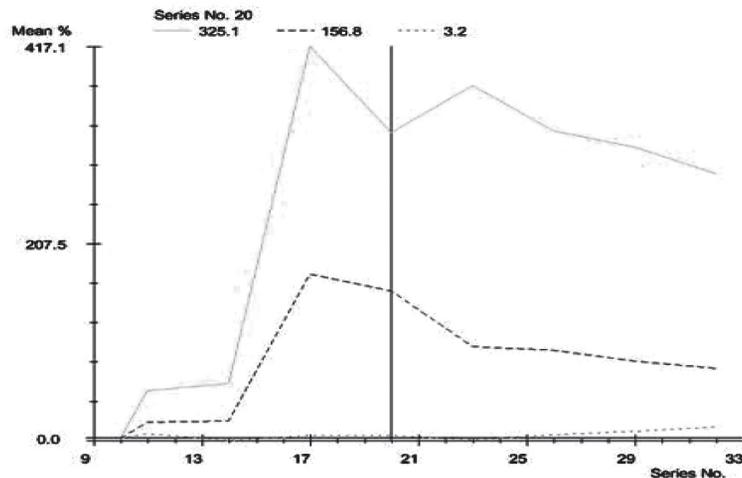


Рис. 4. Динамическое контрастное усиление при раке щитовидной железы. Определяется раннее интенсивное усиление сигнала, с формированием острого пика с последующим быстрым вымыванием. Примечание:

_____ интенсивность усиления сигнала при раке щитовидной железы;
 ----- интенсивность усиления сигнала в неизменной паренхиме щитовидной железы;
 интенсивность усиления сигнала в кивательной мышце

несомненное преимущество перед УЗИ в выявлении истинных границ опухоли, распространения образования на окружающие структуры (сосуды, пищевод, клетчатку шеи, трахею), а также в выявлении паратрахеальных лимфатических узлов, не всегда визуализированных при ультразвуковом исследовании.

При анализе параметров динамического МР-сканирования основными критериями оценки в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы явились: тип кривой накопления и выведения контрастного препарата, время достижения пика и степень максимального контрастирования. Так, для доброкачественных

образований (рис. 3.) в щитовидной железе преобладали процессы усиления интенсивности сигнала в течение 14–23 сек (постепенный захват контрастного вещества) с формированием пологого пика и/или с последующим постепенным пологим снижением и плато (медленное выведение контрастного вещества). При аутоиммунном тиреоидите чаще наблюдалось раннее интенсивное усиление сигнала во всех измеряемых областях паренхимы щитовидной железы с последующим быстрым вымыванием, тем самым отражая повышенную васкуляризацию щитовидной железы при тиреоидите. При злокачественных новообразованиях (рис. 4) чаще наблюдалось раннее интенсивное усиление сигнала, с формированием острого пика на 12–17 сек (быстрое накопление), после достижения – фаза выведения контрастного вещества, отражая процесс быстрого его вымывания.

Заключение

Включение МРТ в алгоритм обследования больных с узловыми образованиями щитовидной железы позволяет получить дополнительную информацию о структуре узловых образований, траси щитовидной железы, отвечает на вопрос о распространенности патологического процесса. Дифференциально-диагностическими критериями доброкачественных и злокачественных образований могут служить оценка контуров, структуры, характера включений, оценка параметров накопления контрастного вещества. Для узлового зоба характерны четкие и ровные контуры, гетерогенная структура на T1 и T2 ВИ, наличие как гипоинтенсивных, так и гиперинтенсивных включений. Аденомы имели гетерогенную структуру как на T1, так и на T2 ВИ, с гиперинтенсивными включениями глыбчатого характера на T1 и T2 ВИ, всегда прослеживалась капсула. При анализе кривых «интенсивность сигнала – время» выявлено, что для доброкачественных образований (в том числе и аденом) в щитовидной железе преобладали процессы усиления интенсивности сигнала с последующим постепенным пологим снижением и наличием плато.

При раке щитовидной железы опухоль имела нечеткие, неровные контуры, неоднородность сигнала была обусловлена преимущественно

гипоинтенсивными включениями как линейного, так и глыбчатого характера на T2 ВИ. При распространении за пределы капсулы отмечался инфильтративный характер роста с вовлечением в патологический процесс окружающих структур. Злокачественные опухоли щитовидной железы при динамическом контрастировании характеризовались наличием раннего усиления интенсивности сигнала с формированием более раннего острого пика (в сравнении с доброкачественными образованиями), с последующим преобладанием фазы выведения контрастного вещества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахадов Т.А., Колокаси́дис И.В., Снугирева Р.Я. Магнитно-резонансная томография в исследовании щитовидной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2000. № 4. С.43–46.
2. Бояджан Г.Г., Тарджиманова Л.М. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005. С. 50–52.
3. Ваганова Г.Р., Михайлов И.М., Хамзина Ф.Т. Допплерография в диагностике аутоиммунного тиреоидита // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2006. № 3. С. 77–84.
4. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер, 2005. 368 с.
5. Евтюхина А.Н. Комплексная лучевая диагностика очагового поражения щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 19 с.
6. Колокаси́дис И.В., Ахадов Т.А., Снугирева Р.Я. Магнитно-резонансная томография в диагностике заболеваний щитовидной железы // Медицинская визуализация. 1999. № 1. С. 11–15.
7. Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А. Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 9–16.
8. Мерабишвили В.М. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 г. СПб., 2006. 123 с.
9. Пинский С.Б., Калинин А.П., Белобородов В.А. Диагностика заболеваний щитовидной железы / Под ред. А.П. Калинина. М.: Медицина, 2005. 192 с.
10. Чиссов В.И., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году. М., 2010. 256 с.
11. Aydin H., Kızılgöz V., Tatar I. et al. The role of proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient values in the diagnosis of malignant thyroid nodules: preliminary results // Clin. Imaging. 2012. Vol. 36 (4). P. 323–333.
12. Bonavita J.A. Sonographic patterns of benign thyroid nodules // AJR. 2012. Vol. 198 (1). P. 102–103.
13. Bozgeyik Z., Coskun S., Dagli A.F. et al. Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules // Neuroradiology. 2012. Vol. 51 (3). P.193–198.
14. Erdem G., Erdem T., Muammer H. et al. Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules // J. Magn. Reson. Imaging 2009. Vol. 31 (1). P. 94–100.
15. Kusunoki T., Murata K., Nishida S. et al. Histopathological findings of human thyroid tumors and dynamic MRI // Auris Nasus Larynx. 2002. Vol. 29 (4). P. 357–360.

Поступила 4.02.13

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УСКОРЕННОГО И КОНВЕНЦИОНАЛЬНОГО РЕЖИМОВ ОБЛУЧЕНИЯ

А.Г. Золотков, Г.Г. Аминов, Ю.А. Рагулин, И.А. Гулидов, А.Б. Оркина

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4,
e-mail: yuri.ragulin@mail.ru*

Представлены результаты лечения 172 больных местнораспространенным раком молочной железы, получивших радикальный курс фотонной лучевой терапии в качестве компонента комплексного лечения. В основной группе (n=66) облучение проводили ускоренным курсом (1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 5–6 ч), СОД на стернальную и подключичную зоны – 51 Гр (изоэффективно 60 Гр), на молочную железу – 60 Гр (изоэффективно 70 Гр). Больным контрольной группы (n=106) проводили конвенциональную лучевую терапию (РОД 2 Гр, 5 раз в нед, СОД 60 Гр). Полная регрессия опухоли в основной группе отмечена в 25,7 %, в контрольной – в 0,9 % случаев (p<0,001). Пятилетняя общая выживаемость при использовании ускоренного курса лучевой терапии возросла на 18,7 % по сравнению с конвенциональным облучением (p<0,02).

Ключевые слова: местнораспространенный рак молочной железы, традиционный курс лучевой терапии, ускоренный курс лучевой терапии, эффект лечения, лучевые реакции и повреждения.

COMPARATIVE ANALYSIS OF ACCELERATED AND CONVENTIONAL RADIOTHERAPY REGIMENS IN COMPLEX TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER

A.G. Zolotkov, G.G. Aminov, Yu.A. Ragulin, I.A. Gulidov, A.B. Orkina
*Medical Radiological Research Center of the Russian Ministry of Health
4, Koroleva str., Obninsk, Kaluga reg., 249036-Russia,
e-mail: yuri.ragulin@mail.ru*

Results of treatment of 172 patients with locally advanced breast cancer (stage III) who received a radical course of radiotherapy as a component of comprehensive treatment are presents. In the study group A patients (n=66) received accelerated course radiotherapy (daily dose 3 Gy, given in 2 fraction 1,5 Gy with interval 5–6 hours). Total dose on the sternal and subclavian zone was 51 Gy (60 units TDF) and to the breast 60 Gy (70 units TDF). Patients of the control group (n=106) received the conventional radiotherapy (2 Gy, 5 times a week, total dose 60 Gy). Complete regression of tumors in the study group A was revealed in 25,7 % of cases, in the control group B only in 0,9 % of patients (p<0,001). Five-year overall survival with accelerated radiotherapy has increased on 18,7 % in comparison with conventional regimen (p <0,02).

Key words: locally advanced breast cancer, conventional radiation therapy, accelerated radiotherapy, survival results, radiation reactions and complications.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1-е место в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения в мире. В России более четверти больных РМЖ с впервые установленным диагнозом имеют III стадию заболевания ($T_3N_1M_0$, $T_{0-3}N_{2-3}M_0$, $T_4N_{0-3}M_0$), относимую к местнораспространенным процессам. Лечение данной когорты больных остается сложной и не решенной до конца проблемой. При всем многообразии ис-

пользуемых методик пятилетняя выживаемость пациенток с местнораспространенным РМЖ колеблется от 35 до 70 % [1, 2, 4, 6].

В лечении наибольшее применение получил комплексный подход, предусматривающий совместное использование лучевого, хирургического и лекарственного методов [2, 3]. Использование модифицированных методик лучевой терапии (ЛТ) увеличивает абластичность оперативного вмеша-

тельства и при дробно-протяженном облучении местнораспространенных процессов способствует также повышению операбельности [1, 7, 9]. При некоторых неблагоприятных формах РМЖ результаты даже комплексного лечения остаются неудовлетворительными, в частности, при отечно-инфильтративном раке пятилетняя выживаемость составляет 5–45 %, а число местных рецидивов достигает 35–80 % [4, 5, 8]. Модифицированные методики с эскалацией дозы редко включаются в схемы комплексного лечения больных РМЖ, хотя накопленный мировой опыт свидетельствует о перспективности подобного подхода [1, 2, 5].

Материал и методы

Представлены результаты лечения 172 больных РМЖ, которые получили радикальный курс фотонной ЛТ в качестве компонента комплексного лечения. Из них 66 пациенткам проведен радикальный курс по модифицированной (ускоренной) методике ЛТ (основная группа), 106 – традиционный (конвенциональный) курс ЛТ (контрольная группа). В основной группе облучение проводили ускоренным курсом (1,5 Гр 2 раза в день с интервалом 5–6 ч). СОД на стерильную и подключичную зоны составила 51 Гр (изоэффективно 60 Гр традиционного курса), на молочную железу – 60 Гр (изоэффективно 70 Гр традиционного курса). Больным контрольной группы проводили конвенциональную ЛТ (РОД 2 Гр, 5 раз в нед до СОД 60 Гр). Перед радикальным курсом ЛТ больным были проведены 4 курса полихимиотерапии (ПХТ) по схемам FAC, АТАХ. Затем на фоне облучения проводили 1–2 курса ПХТ по тем же схемам. В последующем всем

пациенткам проводили еще от 4 до 6 курсов ПХТ. Больные с положительным HER2 статусом получали терапию герцептином, при гормонозависимом раке проводили стандартное лечение антиэстрогенами и ингибиторами ароматазы.

У всех больных выявлен местнораспространенный опухолевый процесс, соответствующий III стадии РМЖ (табл. 1). В основной группе стадия IIIA зарегистрирована у 7 (10,3 %) пациенток, IIIB – у 53 (80,4 %), IIIC – у 6 (9,1%). По данным гистологического заключения III степень злокачественности была установлена у 11 (16,6 %) пациенток, II степень – у 55 (83,4 %). В контрольной группе стадия IIIA отмечена у 27 (25,5 %) пациенток, IIIB – у 67 (63,2 %), IIIC стадия (метастазы в надключичные лимфоузлы на стороне поражения) – у 12 (11,3 %). Распространенность T₄ установлена у 55 (83,3 %) пациенток, получавших модифицированную терапию, и у 79 (74,5 %) – им была проведена традиционная ЛТ. Метастатическое поражение лимфатических узлов выявлено у большинства больных: в основной группе – у 66 (100 %), в контрольной группе – у 92 (96,8 %). Относящиеся к неблагоприятным формам отечно-инфильтративный и инфильтративно-язвенный варианты РМЖ диагностированы у 15 (22,7 %) пациенток в основной группе и у 26 (24,5 %) – в контрольной.

Через месяц после окончания лечения проводили оценку его эффективности по клиническим и рентгенологическим критериям, при согласии пациентки и отсутствии противопоказаний выполняли радикальную мастэктомию. Анализ отдаленных результатов проводился с использованием таблиц

Таблица 1

Распределение больных в группах по стадиям заболевания

Распространенность процесса	Модифицированная ЛТ (основная группа)		Традиционная ЛТ (контрольная группа)		Всего	
	Число	Процент	Число	Процент		
III A	T ₂ N ₂	0	-	4	3,8 %	4
	T ₃ N ₁	2	3,0 %	5	4,7 %	7
	T ₃ N ₂	5	7,6 %	18	17,0 %	23
III B	T ₄ N ₀	0	-	4	3,8 %	4
	T ₄ N ₁	29	43,9 %	16	15,1 %	45
	T ₄ N ₂	24	36,4 %	46	43,4 %	70
	T ₄ N _{3a}	0	-	1	0,9 %	1
III C	T ₂ N _{3c}	2	3,0 %	3	2,8 %	5
	T ₃ N _{3c}	2	3,0 %	3	2,8 %	5
	T ₄ N _{3c}	2	3,0 %	6	5,7 %	8

дожития, достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Анализ результатов лечения показал, что полная регрессия опухоли в основной группе отмечена в 25,7 %, в контрольной – в 0,9 % случаев ($p < 0,001$). В то же время в основной группе отсутствие значимого эффекта со стороны опухоли наблюдалось только в 13,6 %, тогда как в контрольной группе у 50,9 % пациенток регрессия опухоли была менее 50 %. Таким образом, методика модифицированной ЛТ обеспечивала значительное увеличение непосредственной эффективности лечения (табл. 2).

В ходе исследования проанализированы результаты наблюдений за больными основной и контрольной групп в ближайшие и отдаленные сроки. Сравнительный анализ общей годовой

выживаемости больных РМЖ после проведенного радикального курса ЛТ свидетельствует, что использование модифицированной методики по сравнению с традиционной позволяет повысить общую выживаемость пациенток при сроках наблюдения от 2 до 5 лет (табл. 3). Так, пятилетняя общая выживаемость при использовании ускоренного курса возросла на 18,7 % ($p < 0,02$) по сравнению с контрольной группой. Наибольшее снижение выживаемости больных в обеих группах отмечается на втором-третьем годах наблюдения.

Анализ отдаленных результатов позволил выявить преимущество модифицированной методики лучевой терапии по сравнению с традиционной по показателям выживаемости без признаков болезни (табл. 4). Через пять лет наблюдения различие между группами составило 19,7 % ($p < 0,02$).

Таблица 2

Регрессия опухоли в зависимости от метода лучевой терапии

Степень регрессии опухоли	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
Полная	17 (25,7 ± 4,6 %)	1 (0,9 ± 0,9 %)	<0,001
>50 %	40 (60,6 ± 5,0 %)	51 (48,1 ± 4,8 %)	> 0,1
<50 %	9 (13,7 ± 3,4 %)	54 (51,0 ± 4,9 %)	< 0,001

Таблица 3

Общая выживаемость больных раком молочной железы

Сроки наблюдения	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
1 год	93,7 ± 4,3 %	91,9 ± 2,7 %	>0,5
2 года	87,2 ± 5,2 %	74,1 ± 4,6 %	<0,05
3 года	75,5 ± 6,6 %	55,6 ± 5,8 %	<0,005
4 года	70,7 ± 7,1 %	46,7 ± 6,3 %	<0,005
5 лет	60,2 ± 7,9 %	41,5 ± 6,6 %	<0,005

Таблица 4

Выживаемость без признаков болезни у больных раком молочной железы, получивших радикальный курс лучевой терапии

Сроки наблюдения	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
1 год	88,4 ± 4,8 %	80,8 ± 3,0 %	>0,05
2 года	74,2 ± 6,0 %	61,4 ± 5,2 %	<0,05
3 года	63,0 ± 6,3 %	51,1 ± 5,8 %	<0,05
4 года	59,6 ± 7,2 %	43,1 ± 6,5 %	<0,05
5 лет	56,1 ± 7,5 %	36,4 ± 7,0 %	<0,05

По мнению многих исследователей, местные рецидивы сами являются источником метастазирования, как и рецидивы регионарных метастазов в лимфатические узлы. Учитывая, что эффекты лучевого воздействия должны преимущественно реализовываться через снижение случаев местного рецидивирования, нам представлялось целесообразным провести анализ данного показателя у пациенток, получивших радикальный курс ЛТ. Полученные данные показали, что в течение пяти лет наблюдения рецидивы развились у 5 (7,6 %) больных основной группы, в то время как в контрольной группе данный показатель составил 36,3 % ($p < 0,005$). Нужно отметить, что в обеих группах рецидивы развивались только в течение 4 лет наблюдения. В контрольной группе они появля-

лись достаточно равномерно на протяжении этого промежутка времени, а в основной группе большинство их зарегистрировано в течение второго года наблюдения (табл. 5). Частота возникновения рецидивов РМЖ после химиолучевой терапии сопоставима с лучшими результатами, полученными другими исследователями. При этом отмечена корреляция между местными результатами лечения и выживаемостью больных [6, 7, 9].

Анализ результатов лечения оперированных и неоперированных больных как в целом, так и в подгруппах не выявил достоверных различий между данными категориями больных ни по одному из показателей на всех сроках наблюдения. В данном исследовании использование комбинаций консервативного лечения с оперативным вмеша-

Таблица 5

Местная погодовая излеченность больных раком молочной железы после радикального курса лучевой терапии

Сроки наблюдения	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
1 год	100	93,7 ± 2,5 %	<0,05
2 года	92,0 ± 3,6 %	87,8 ± 3,7 %	>0,05
3 года	92,0 ± 3,6 %	80,0 ± 5,6 %	<0,01
4 года	89,9 ± 5,3 %	63,5 ± 11,0 %	<0,005
5 лет	89,9 ± 5,3 %	63,5 ± 11,0 %	<0,005

Таблица 6

Частота местных лучевых реакций и повреждений в сравнительных группах

Лучевые реакции и повреждения I–II ст.	Модифицированная ЛТ (n=66)	Традиционная ЛТ (n=106)	p
Пневмонит	4 (6,1 %)	4 (4,3 %)	>0,05
Эзофагит	2 (3,0 %)	1 (0,9 %)	>0,05
Гиперемия кожи	15 (22,7 %)	5 (4,7 %)	>0,5
Сухой эпидермит	11 (16,7 %)	39 (36,8 %)	>0,5
Влажный эпидермит	6 (9,0 %)	59 (55,7 %)	>0,5
Атрофия кожи*	1 (1,6 %)	1 (1,2 %)	>0,5
Лучевая язва*	-	1 (1,2 %)	>0,2
Постлучевой фиброз*	10 (15,6 %)	10 (10,9 %)	>0,5
Плексит*	4 (4,2 %)	2 (2,2 %)	>0,05
Постлучевой фиброз легкого*	11 (16,7 %)	3 (3,3 %)	>0,1
Отек конечности	7 (10,6 %)	4 (4,3 %)	>0,2

Примечание: * – поздние лучевые повреждения оценены у 64 больных основной группы и у 92 больных контрольной группы.

тельством не привело к улучшению отдаленных результатов лечения больных местнораспространенным РМЖ, несмотря на то, что оперативному вмешательству подвергались больные только с IIIA и IIIB стадиями.

Оценка ранних и поздних местных лучевых реакций и повреждений в обеих группах показала, что включение модифицированной методики ЛТ в комплексное лечение больных РМЖ не привело к значительному увеличению числа осложнений по сравнению с контрольной группой и существенно не влияло на качество жизни пациенток. Наиболее тяжелыми выявленными лучевыми повреждениями были лучевые язвы, в каждой группе было по одной такой пациентке. Лучевые реакции и повреждения кожи чаще имели место у больных контрольной группы по сравнению с основной, однако различия статистически недостоверны (табл. 6). Полученные данные свидетельствуют об удовлетворительной переносимости методики ускоренного облучения нормальными тканями.

Таким образом, использование ускоренного курса облучения в комплексном лечении больных раком молочной железы III стадии позволяет улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения при удовлетворительной переносимости и без снижения качества жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Смирнова И.А. и др. Сочетанная фотонно-нейтронная терапия в комплексном лечении больных раком молочной железы III–IV стадии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 66–69.
2. Хмелевский Е.В., Харченко В.П., Паньшин Г.А. Современные технологии облучения при консервативном лечении местнораспространенного рака молочной железы // Вопросы онкологии. 1997. Т. 43, № 5. С. 499–504.
3. Alvarado-Miranda A., Arrieta O., Gamboa-Vignolle C. et al. Concurrent chemo-radiotherapy following neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // Radiat. Oncol. 2009. Vol. 11 (4). P. 24.
4. Baillet F., Rozec C., Ucla L. et al. Treatment of locally advanced breast cancer without mastectomy: 5- and 10-yr results of 135 tumors larger than 5 cm treated by external-beam therapy, brachytherapy and neoadjuvant chemotherapy // Pisa Symposia in Oncology. Breast Cancer: From Biology to Therapy. 1992. P. 22.
5. Bates T., Williams N.J., Bendall S. et al. Primary chemo-radiotherapy in the treatment of locally advanced and inflammatory breast cancer // Breast. 2012. Vol. 21 (3). P. 330–335.
6. But-Hadžić J., Bilban-Jakopin C., Hadžić V. The Role of Radiation Therapy in Locally Advanced Breast Cancer // Breast Journal. 2010. Vol. 6. P. 183–188.
7. Huang E.H., Tucker S., Strom E. et al. Radiation treatment improves local-regional control and survival in patients with locally advanced breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and mastectomy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2005. Vol. 57. S. 238.
8. Matuschek C., Bölke E., Roth S.L. et al. Long-term outcome after neoadjuvant radiochemotherapy in locally advanced noninflammatory breast cancer and predictive factors for a pathologic complete remission: results of a multivariate analysis // Strahlenther. Onkol. 2012. Vol. 188 (9). P. 777–781.
9. Shafiq J., Delaney G., Barton M. et al. An evidence-based estimation of local control and survival benefit of radiotherapy for breast cancer // Radiother. Oncol. 2007. Vol. 84. P. 11–17.

Поступила 10.12.12

ОСОБЕННОСТИ ТЕМПЕРАМЕНТА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Н.А. Корнетов, Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: ldesyatova@sibmail.com*

Изучены особенности темперамента у 86 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) в возрасте 3–16 лет. Исследование проводилось с использованием стандартизированных и адаптированных к русскоязычной популяции родительских опросников для детей различных возрастных групп (Колпаков В.Г. с соавт., 1993). Установлены статистически значимые отличия темперамента больных ОЛЛ от здоровых детей и совокупность свойств темперамента, которые чаще других проявляются у детей с расстройствами поведения. Обоснована необходимость психологической и/или психиатрической консультативной помощи данному контингенту больных.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, особенности темперамента.

FEATURES OF CHILDREN TEMPERAMENT WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

N.A. Kornetov, I.I. , L.F. Desyatova, I. I. Balasheva

Siberian State Medical University, Tomsk

2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: ldesyatova@sibmail.com

The temperament characteristics were studied in 86 children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) at the age of 3–16 years. Research was conducted using standardized and adapted to the Russian-speaking population of parental questionnaires for children of different age groups (Kolpakov V.G. et al., 1993). Statistically significant differences in temperament ALL patients from healthy children installed and feature of temperament, which is most often seen in children with conduct disorder are installed. The need for psychological and/or psychiatric counseling this category of patients is substantiated.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, features of temperament.

Основным вариантом опухолевого процесса в детском возрасте остаётся острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), результаты лечения которого в последние годы значительно улучшились, зачастую удается добиться полного выздоровления [12]. В связи с этим увеличилось число детей, нуждающихся в дальнейшей социальной адаптации после длительного изнуряющего лечения. В настоящее время ряд исследователей за рубежом и в России занимаются изучением психологических последствий ОЛЛ у детей. Эти работы имеют в основном психоаналитическую ориентацию или решают психиатрические вопросы [3, 4, 7, 16, 17]. В то же время изучение особенностей психологической конституции – темперамента – у данной группы больных не проводилось. Темперамент играет важную роль в реакциях на жизненные стрессы, влияет на способы преодоления стресса и сказывается на его последствиях [18]. Этот феномен в настоящее время рассматривается как устойчивый индивидуальный стиль поведения, имеющий при-

родную основу и проявляющийся в характерном уровне активности, реактивности и саморегуляции [13]. Возникновение такой стрессовой ситуации на жизненном пути ребёнка, как развитие лейкоза, проведение длительной полихимиотерапии, ставит задачу индивидуализации проводимых психологических корректирующих мероприятий. Исследование темпераментальных особенностей таких детей является необходимым для дальнейшей успешной социальной адаптации как самых пациентов, страдающих ОЛЛ, так и их семей [7, 14].

Целью исследования явилось изучение особенностей темперамента у детей с ОЛЛ.

Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 86 больных с ОЛЛ. Из них в возрасте 3–7 лет – 32 человека, 8–12 лет – 29, 12–16 лет – 25 пациентов (средний возраст составил $9,7 \pm 3,6$ года). Мальчиков – 48 (56%), девочек – 38 (44%), соотношение их составило 1,3:1, что соответствует данным литературы [1, 2, 5, 10, 11, 15]. Из исследования исключались

пациенты с наличием психических расстройств и расстройств поведения.

Диагноз ОЛЛ выставлялся на основании клинико-гематологических данных, включающих морфологическую, цитохимическую, иммунологическую и цитогенетическую идентификацию бластных клеток костного мозга. Изучение свойств темперамента было проведено с помощью стандартизированных и адаптированных В.Г. Колпаковым с соавт. (1993) к русскоязычной популяции родительских опросников для детей различных возрастных групп [6]. Опросник для определения темперамента детей 3–7 лет содержит 72 вопроса, оценивающих поведение детей по 7-балльной шкале. Родительский опросник для определения темперамента детей 8–12 лет состоит из 109 вопросов, оценивающих поведение детей по 6-балльной шкале. Опросник для определения темперамента детей в возрасте 12–16 лет включает 66 вопросов, оценивающих поведение детей по 4-балльной шкале. Родителям предлагалось самостоятельно выбрать по одному из предложенных вариантов ответа на каждый вопрос. В возрасте от 3 до 12 лет были оценены следующие черты темперамента: активность, ритмичность, адаптивность, приближение, интенсивность, порог чувствительности, настроение, внимание, отвлекаемость. В возрастной группе 12–16 лет – активность, интенсивность, настроение, приближение, порог чувствительности, активность во сне, гибкость, ориентировка на задачу. Для сравнительного анализа использованы средние популяционные значения черт темперамента ($M \pm SD$), полученные В.Г. Колпаковым с соавт.

Математическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистического пакета SAS 8.0.

Результаты и обсуждение

Как показал анализ, у больных мальчиков в возрасте от 3 до 7 лет в средние значения укладывались ритмичность, настроение, приближение, адаптивность, порог чувствительности, отвлекаемость. При этом у них отмечались высокие показатели моторного компонента поведения ($5,30 \pm 0,8$; $p=0,0004$) и энергетического уровня реакций на раздражители ($4,87 \pm 0,5$; $p<0,0001$), слабая концентрация внимания, низкая настойчивость ($3,32 \pm 0,97$; $p=0,03$). Пациенты мужского пола от 8 до 12 лет имели близкие к средним значениям

величин здоровых детей активность, ритмичность, интенсивность, настроение, адаптивность, внимание. Однако эти больные характеризовались высокой готовностью реагировать на раздражители ($4,83 \pm 0,75$; $p<0,0001$) и повышенной отвлекаемостью ($4,42 \pm 0,95$; $p=0,003$), у них преобладали отрицательные реакции (уход, избегание, страх) на новые стимулы ($2,45 \pm 0,84$; $p=0,02$). Мальчики, страдающие ОЛЛ в возрасте от 12 до 16 лет, не отличались от своих сверстников по показателям активности общей и во сне, настроения, приближения, порога чувствительности, гибкости, ориентировки на задачу, ритмичности в еде. В то же время они имели низкую интенсивность реакций на внешние раздражители ($1,88 \pm 0,61$; $p=0,0001$), нерегулярность сна ($1,90 \pm 0,72$; $p=0,01$) и непредсказуемость поведения ($1,74 \pm 0,78$; $p=0,003$) (таблица).

У больных девочек в возрасте от 3 до 7 лет в средние значения укладывались активность, интенсивность, приближение, адаптивность, внимание, отвлекаемость. При этом у них преобладало положительное настроение (смех, радость, удовольствие) ($5,34 \pm 0,75$; $p=0,003$), непредсказуемость и аритмичность привычек, физиологических процессов ($3,33 \pm 0,89$; $p<0,0001$), низкая готовность реагировать на раздражители ($2,83 \pm 0,79$; $p=0,02$). Девочки, страдающие ОЛЛ в возрасте от 8 до 12 лет, не отличались от своих сверстниц по показателям всех черт темперамента. Пациентки женского пола 12–16 лет имели близкие к популяционным значениям величины активности общей и во сне, интенсивности, настроения, порога чувствительности, гибкости, ориентировки на задачу. В то же время их поведение и привычки характеризовались непредсказуемостью: низкие показатели ритмичности сна ($1,89 \pm 0,66$; $p=0,03$), еды ($1,62 \pm 0,58$; $p=0,005$), привычек ($1,84 \pm 0,69$; $p=0,01$). Больным девочкам 12–16 лет было свойственно преобладание отрицательных реакций на новые раздражители ($2,38 \pm 0,55$; $p=0,03$) (таблица).

При суммировании всех данных, которые получены при исследовании темперамента и анализе психотипологических характеристик больных ОЛЛ, обнаружилось различия в половом диморфизме. В возрасте 3–7 лет у мальчиков с ОЛЛ отчетливо определяются признаки гиперкинетических расстройств с нарушением внимания. В возрастной

группе 8–12 лет у пациентов отмечается высокая реактивность, отрицательные поведенческие реакции, низкая настойчивость с повышенной отвлекаемостью, раздражимостью и слабой концентрацией внимания, что указывает на сохранение сформированного в детстве психофизиологического и поведенческого паттерна реагирования. В 12–16 лет у больных ОЛЛ отчетливо регистрируются асинхрония физиологических показателей и непредсказуемость поведенческих реакций, что клинико-психологически может описываться как поведенческие нарушения в виде безрассудности, импульсивности, необдуманности, отсутствия сдержанности при низкой интенсивности реакций на внешние раздражители. Такое диссоциативное сочетание гиперактивных поведенческих реакций при слабости реагирования на внешние стимулы, вероятнее всего, подчеркивает конституциональный генез этих нарушений, с одной стороны, и наличие тяжелого соматического заболевания, которое проявляет эти темпераментальные характеристики до уклоняющихся от нормы, с другой. Важно отметить, что половой диморфизм в корреляции с

чертами темперамента у девочек и особенности их реагирования имеют отличия с мальчиками, но мало отличаются от практически здоровых лиц женского пола. На первый план в соответствии с возрастными особенностями выступают черты зависимого поведения, нестабильного настроения в зависимости от степени удовлетворенности/неудовлетворенности и адаптабельность. Единственной характеристикой, общей с мальчиками, является отвлекаемость и дизритмичность. Такие черты темперамента трудно интерпретировать, поскольку они могут быть при заболевании ОЛЛ в раннем возрасте проявлением соматогенной астении. Однако дизритмичность и отвлекаемость у девочек также могут рассматриваться как смягченный вариант более ярких характеристик у мальчиков.

В настоящее время в литературе описано 5 следующих совокупностей свойств темперамента, которые чаще других проявляются у детей с расстройствами поведения [8, 9, 12]: 1 – неритмичность, низкая адаптивная способность, тенденция к избеганию, преобладание негативного настроения большой интенсивности; 2 – боязнь новых ситуа-

Таблица

Средние значения черт темперамента ($M \pm SD$) у больных ОЛЛ в баллах

Показатели	Мальчики			Девочки		
	3–7 лет	8–12 лет	12–16 лет	3–7 лет	8–12 лет	12–16 лет
Активность	5,30 ± 0,8***	3,29 ± 0,94	2,00 ± 0,88	4,41 ± 0,82	3,45 ± 0,86	2,73 ± 0,84
Активность во сне	–	–	2,28 ± 0,96	–	–	2,67 ± 0,93
Ритмичность	4,02 ± 1,11	3,55 ± 0,58	–	3,33 ± 0,9***	3,23 ± 0,89	–
Интенсивность	4,87 ± 0,5***	3,47 ± 0,95	1,9 ± 0,6***	4,98 ± 0,85	3,94 ± 0,80	2,87 ± 0,81
Настроение	4,38 ± 0,96	3,46 ± 0,57	2,54 ± 0,73	5,34 ± 0,7**	3,48 ± 0,62	2,82 ± 0,46
Приближение	4,36 ± 0,95	2,45 ± 0,84*	2,61 ± 0,56	5,05 ± 0,99	2,90 ± 0,84	2,38 ± 0,55*
Адаптабельность	4,77 ± 0,95	3,11 ± 0,66	–	5,13 ± 0,84	3,27 ± 0,84	–
Порог чувствительности	3,41 ± 0,82	4,83 ± 0,8***	2,50 ± 0,61	2,83 ± 0,79*	4,41 ± 0,93	2,94 ± 0,79
Внимание	3,32 ± 0,97*	3,22 ± 0,76	–	4,08 ± 0,6	2,85 ± 0,78	–
Отвлекаемость	4,29 ± 0,79	4,42 ± 0,95**	–	4,69 ± 0,78	4,05 ± 0,64	–
Ритмичность сна	–	–	1,9 ± 0,72**	–	–	1,89 ± 0,66*
Ритмичность в еде	–	–	1,96 ± 0,90	–	–	1,62 ± 0,58**
Ритмичность в привычках	–	–	1,7 ± 0,78**	–	–	1,84 ± 0,69**
Гибкость	–	–	3,12 ± 0,86	–	–	2,47 ± 0,93
Ориентировка на задачу	–	–	2,55 ± 0,77	–	–	2,23 ± 0,90

Примечание: значимость различий с популяционными значениями * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ций, слабые негативные реакции, медленная адаптация; 3 – чрезмерное упрямство; 4 – чрезмерная отвлекаемость; 5 – повышенная или пониженная активность. У детей с ОЛЛ из перечисленных расстройств поведения имеют место чрезмерная отвлекаемость – у мальчиков 8–12 лет. Повышенная активность обнаружена у больных ОЛЛ мужского пола 3–7 лет.

Таким образом, черты темперамента у больных с ОЛЛ в разные периоды онтогенеза детско-подросткового возраста отличаются от контрольной группы здоровых детей. У пациентов при выраженных гипокинетических расстройствах с дефицитом внимания и неритмичным, импульсивным реагированием могут обнаруживаться нарушения психологического развития и психические расстройства детского возраста, которые нарушают контакт и увеличивают дезадаптацию ребенка в социальной среде. В связи с этим необходимо внедрение консультативной психологии и психиатрии в практику работы детских онкогематологических отделений для своевременного выявления и коррекции психологических проблем во время лечения, а также для успешной последующей социальной адаптации и улучшения качества жизни больных детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балашева И.И., Лучинина Р.Н., Десятова Л.Ф. 50 лет клинико-эпидемиологических исследований острых лейкозов у детей Томской области // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1 (37). С. 23–28.
2. Борисевич Н.В., Белевцев М.В., Алейникова О.В. Иммунологическая характеристика первых рецидивов острого лимфобластного лейкоза у детей и оценка эволюции иммунофенотипа бластных клеток в рецидиве // Гематология и трансфузиология. 2004. № 6. С. 10–13.
3. Добренъков К.В., Тимаков А.М., Варфоломеева С.Р. и др. Проблемы лечения лейкозов у детей // Русский медицинский журнал. 1998. Т. 6, № 23. С. 1489–1494.
4. Детская онкология: Руководство для врачей / Под ред. М.Б. Белогуровой. СПб.: СпецЛит, 2002. 351 с.
5. Злокачественные новообразования кроветворной и лимфоидной ткани у детей: Руководство для врачей / Под ред. Л.А. Дурнова. М.: Медицина, 2001. 272 с.
6. Колпаков В.Г., Макаров В.В. Опросники для определения темперамента: методические рекомендации. Красноярск: Фонд ментального здоровья, 1993. 42 с.
7. Киян И.Г. Психологические последствия острого лейкоза у детей // Вопросы психологии. 2004. № 4. С. 84–89.
8. Макарова Г.А. Роль темперамента в адаптации детей // Педагогика развития и перемены в российском образовании: Мат. 2-й науч.-практич. конф. Красноярск, 1995. С. 97–103.
9. Макарова Г.А. Определение темперамента у детей и подростков посредством опросников // Вопросы ментальной медицины и экологии. 1997. Т. 3, № 4. С. 68–81.
10. Мерзлова Н.Б., Меркурьев Д.В., Батулин В.И. и др. Структура и генетико-иммунологические особенности острых лейкозов у детей в Пермском крае // Детская больница. 2011. № 1. С. 22–27.
11. Петрович С.П., Алейникова О.В., Шумихина Т.П. и др. Эпидемиологические аспекты онкогематологических заболеваний у детей в Республике Беларусь // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 3. С. 301–305.
12. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Самочатова Е.В., Чернов В.М. Детская гематология в России: достижения и перспективы развития // Педиатрия. 2009. Т. 87, № 4. С. 9–14.
13. Слободская Е.Р. Развитие ребенка: индивидуальность и приспособление. Новосибирск: СО РАМН, 2004. 416 с.
14. Степашин В.Ю. Влияние темперамента ребенка на состояние нервно-психического здоровья и течение социально-психологической адаптации к школьному обучению // Материалы конгр. педиатров России «Здоровый ребенок». М., 1999. С. 442.
15. Karachunskiy A., Herold R., von Stackelberg A. et al. Results of the first randomized multicentre trial on childhood acutelymphoblastic leukaemia in Russia // Leukemia. 2008. Vol. 22 (6). P. 1144–1153.
16. Landier W. Childhood acute lymphoblastic leukemia: current perspectives // Oncol. Nurs. Forum. 2001. Vol. 28 (5). P. 823–833.
17. Sawyer M. et al. Childhood cancer: A 4-year prospective study of the psychological adjustment of children and parents // J. Pediat. Hematol. Oncol. 2000. Vol. 22 (3). P. 214–220.
18. Strelau J. Temperament: A psychological perspective. N.Y.: Plenum, 1999. 243 p.

Поступила 15.03.13

УДК: 618.11-006.6: 576.322:577.112:615.28

БЕЛКИ КЛЕТОЧНОЙ ПОДВИЖНОСТИ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: СВЯЗЬ С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Н.В. Юнусова¹, И.В. Кондакова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Т.В. Тропина¹,
А.Б. Виллерт¹, О.В. Шпилева¹, В.Д. Коваль¹

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹,
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

Изучена экспрессия связанных с клеточной миграцией белков в злокачественных опухолях яичников эпителиального происхождения у 18 больных. Исследование актинсвязывающих белков (Arp3, гельзолина, кофилина-1 и тимозина-β4) и p45 Ser β-катенина выявило особенности их экспрессии в зависимости от клинико-морфологических параметров рака яичников (РЯ). Показаны различия в экспрессии кофилина-1 в зависимости от гистологического типа опухоли. Уровень экспрессии наиболее важного белка активветвящего комплекса – Арp3 – и разрывающего актиновые филаменты кофилина был выше в перитонеальных метастазах по сравнению с метастатически пораженным сальником. Выявлено, что уровень p45 Ser формы β-катенина, доля клеток, экспрессирующих гельзолин и тимозин-4β, ассоциировались со степенью лечебного патоморфоза после неoadъювантной химиотерапии (НАХТ). При лечебном патоморфозе II–IV степени уровень p45 Ser формы β-катенина, а также доля клеток, экспрессирующих гельзолин и тимозин-4β, была значительно выше по сравнению с этими показателями в ткани остаточной опухоли и пораженного сальника при I степени лекарственного патоморфоза. Полученные результаты могут являться основой для поиска новых прогностических критериев, маркеров метастазирования и факторов, предсказывающих эффективность НАХТ при РЯ.

Ключевые слова: белки клеточной подвижности, рак яичников, имплантационные метастазы, неoadъювантная химиотерапия.

MOTILITY-ASSOCIATED PROTEINS IN OVARIAN CANCER: RELATION WITH CLINICAL-MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY RESPONSE

N.V. Yunusova¹, I.V. Kondakova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, T.V. Tropina¹, A.B. Villert¹, O.V. Spilyeva¹, V.D. Koval¹
*Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

The expression of motility-associated proteins in 18 patients with epithelial ovarian cancer was investigated. The study of actin-binding proteins (Arp3, gelsolin, cofilin-1 and thymosin-β4) and p45 Ser β-catenin revealed peculiarities of their expression with respect to clinical-morphological parameters of ovarian cancer. Differences in cofilin expression with respect to histological type of the tumor were shown. The expression levels of Arp3, the most important protein of Arp2/3 actin-branching complex, and cofilin, which is able to break down actin filaments, were higher in peritoneal metastases than in omental metastases. It was found that the level of p45 Ser β-catenin and the percentage of cells expressing gelsolin and thymosin-4 were associated with pathological response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) and were significantly higher in patients with complete and partial responses as compared to those observed in patients with no response. The obtained results can be used for identification of new prognostic factors, metastasis markers and predictive marker of pathological response after NACT.

Key words: motility-associated proteins, ovarian cancer, omentum metastasis, peritoneal metastasis, neoadjuvant chemotherapy.

Раку яичников (РЯ), как никакой опухоли, свойственны все возможные способы диссеминации опухолевых клеток – имплантационный, лимфогенный и гематогенный, причем метастазы могут быть как высокочувствительными к химиотерапии, так и рефрактерными. При эпителиальных вариантах опухолей по частоте метастатического поражения брюшина стоит на первом месте, на втором – большой сальник. По мнению ряда авторов, метастатически пораженный большой сальник, способствующий накоплению асцитической жидкости, является постоянным источником дальнейшего метастазирования [1, 13]. Процессы инвазии и метастазирования определяются совокупностью многих изменений, среди которых важное значение имеет нарушение адгезивных взаимодействий и приобретение клетками способности к передвижению, которые являются неотъемлемой характеристикой злокачественных клеток и компонентом опухолевой прогрессии [2, 3].

В формировании способности к локомоции важную роль играет реорганизация актинового цитоскелета. Ремоделирование цитоскелета осуществляется актинсвязывающими белками, среди которых выделяют мономер связывающие белки (тимозин-4 β); филамент-деполимеризующие белки (кофилин); кэспирующие белки, ограничивающие рост филаментов (CapZ); белки, разрывающие актиновые филаменты и формирующие два фрагмента (гельзолин); поперечносвязывающие белки, участвующие в формировании пучков филаментов, их ветвлении и формировании трехмерных структур (белки Arp2/3 комплекса) [4]. Экспрессия основных белков, участвующих в ремоделировании цитоскелета, при РЯ изучена недостаточно. Имеются публикации, где актиндеполимеризующие и актинразрывающие белки обсуждаются в плане развития химиорезистентности опухолей яичника к препаратам платины [15]. При взаимодействии гиалуроновой кислоты (компонента межклеточного матрикса) с молекулой адгезии CD44 (специфический рецептор адгезии) в клеточной линии РЯ происходит активация Arp2/3 комплекса с последующей перестройкой актинового цитоскелета и повышением миграционной способности опухолевых клеток, что, по мнению авторов, может быть причиной прогрессии овариального рака [5].

Изменение инвазивного и метастатического потенциала опухолевых клеток также связано с

изменениями адгезионных межклеточных взаимодействий с участием катенин-кадгериновых комплексов. Двойственная роль β -катенина обусловлена тем, что, с одной стороны, в клетке данный белок присутствует в основном в составе этих комплексов, обеспечивая адгезию и снижая миграционную активность клеток. С другой стороны, при высвобождении β -катенина из катенин-кадгериновых комплексов он становится сигнальной молекулой в Wnt/ β -катенин сигнализации и участвует в активации TCF/LEF транскрипционных факторов, что приводит к повышению миграции, снижению адгезии и повышению пролиферации клеток. При этом происходит накопление p45 Ser формы β -катенина в цитоплазме с последующим ее перераспределением в ядро [5, 9].

Несмотря на важную роль ассоциированных с миграцией белков в процессах инвазии и метастазирования до настоящего времени на их основе не разработаны молекулярные критерии для прогноза заболевания и эффективности химиотерапии. Необходимо отметить, что при РЯ, по-видимому, важно изучение ассоциированных с миграцией белков как в первичной опухоли, так и в метастазах, особенно в имплантационных (перитонеальных и в большом сальнике), поскольку наличие или отсутствие именно этих метастазов и их чувствительность к химиотерапевтическим препаратам определяют в целом исход заболевания.

Неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) с последующей интервальной циторедукцией является оптимальным терапевтическим подходом для ряда больных РЯ [6]. Степень лечебного патоморфоза рассматривается как наиболее объективный показатель, отражающий эффективность проводимой терапии. Несмотря на достаточно высокую чувствительность злокачественных опухолей яичников эпителиального происхождения к современным цитостатикам примерно у 20 % больных наблюдается прогрессирование при проведении НАХТ. Таким образом, достаточно актуальным является поиск факторов, предсказывающих эффективность НАХТ. Необходимо отметить, что при местнораспространенном раке молочной железы экспрессия отдельных генов и протеинов уже активно изучается в качестве таких предикторов, которые коррелировали с клиническим ответом на НАХТ и частотой полного патологического ответа [7, 14]. При РЯ таких критериев практически

не существует. В качестве предикторов оказались несостоятельными как большинство клинических маркеров, так и традиционные опухолевые маркеры. Опухолевые маркеры СА-125 и HE-4 позволяют оценить эффективность уже проведенных курсов химиотерапии [16]. Таким образом, актуальным является изучение экспрессии ассоциированных с миграцией белков при РЯ во взаимосвязи как с основными клинико-морфологическими параметрами, так и с показателями, отражающими чувствительность опухоли к химиотерапии.

Материал и методы

В исследование были включены 18 больных со злокачественными опухолями яичников эпителиального происхождения (серозные и эндометриодные карциномы) II–III стадии в соответствии с международной классификацией FIGO (2009), проходившие обследование и лечение в отделении гинекологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Из 18 больных 11 пациенток на первом этапе лечения получали НАХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² или паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 6 от 2 до 4 курсов с интервалом 3 нед. Количество курсов определялось в зависимости от эффективности НАХТ по клиническим, ультразвуковым параметрам и динамике опухолевых маркеров СА-125 и HE-4. В последующем выполнялась циторедуктивная операция и адъювантная химиотерапия. Выбор схемы адъювантной химиотерапии проводился в зависимости от клинической эффективности НАХТ с учетом степени лечебного патоморфоза. Остальные 7 больных получили на первом этапе хирургическое лечение, далее адъювантную химиотерапию по аналогичным схемам. Забор материала (ткань опухоли и имплантационных метастазов) для определения экспрессии ассоциированных с клеточной подвижностью белков осуществлялся на этапе хирургического вмешательства. У больных, получавших НАХТ, забор материала для исследования производился как при выполнении диагностической лапароскопии, так и при циторедуктивной операции. Уровень экспрессии перечисленных маркеров в ткани остаточной опухоли и имплантационных метастазов (после НАХТ) анализировался во взаимосвязи со степенью лечебного патоморфоза. При статистической обработке данные по экспрессии ассоциирован-

ных с клеточной подвижностью белков в тканях, полученные у больных при лапароскопии (до назначения НАХТ) и у больных при выполнении первичной циторедукции, объединяли.

Анализ уровня экспрессии основных активизирующих белков (активизирующего белка Arp3, гельзолина, кофилина-1, тимозина-4β), а также p45 Ser β-катенина проводился методом проточной цитометрии на цитофлюориметре FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Хирургически удаленные образцы опухолей и имплантационных метастазов (сальник, перитонеальные метастазы) были дезинтегрированы. Суспензия клеток была получена на дезагрегирующем устройстве Medimachine (BD, США) с использованием фосфатно-солевого буфера («Cell Wash», BD, США) по стандартной методике. Приготовленная суспензия клеток отмывалась буфером дважды. Фиксация и пермеабилзация клеток проводилась с помощью набора Cytofix/Cytoperm (BD, США). Аликвоты подготовленных суспензий тканей были проинкубированы с соответствующими первичными конъюгированными и неконъюгированными антителами, а затем отмыты и докрашены вторичными антителами. В качестве первичных антител использовались anti-arp3, anti-cofilin, anti-thymosin-4β «Abcam» (Великобритания), anti-gelsolin, anti-p45-Ser-β-catenin phycoerythrin (PE) фирмы «BD» (США). В качестве вторичных – goat anti-mouse IgG fluorescein isothiocyanate (FITC) фирмы «BD» (США). Оценка результатов производилась с помощью программы FACS Diva 6.1. Проанализированы количество клеток, экспрессирующих маркеры в процентах (%), а также медиана интенсивности флуоресценции (MFI) – в условных единицах (y.e.).

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. В таблицах все данные представлены как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) – Me (25 % – 75 %). Значимость различий исследовали с помощью критерия Манна–Уитни или теста Kruskal–Wallis.

Результаты и обсуждение

Типичные данные по экспрессии p45 Ser β-катенина, Arp3, гельзолина, кофилина-1 и тимозина-4β представлены на рис. 1. Показано распределение событий, гейтированных по по-

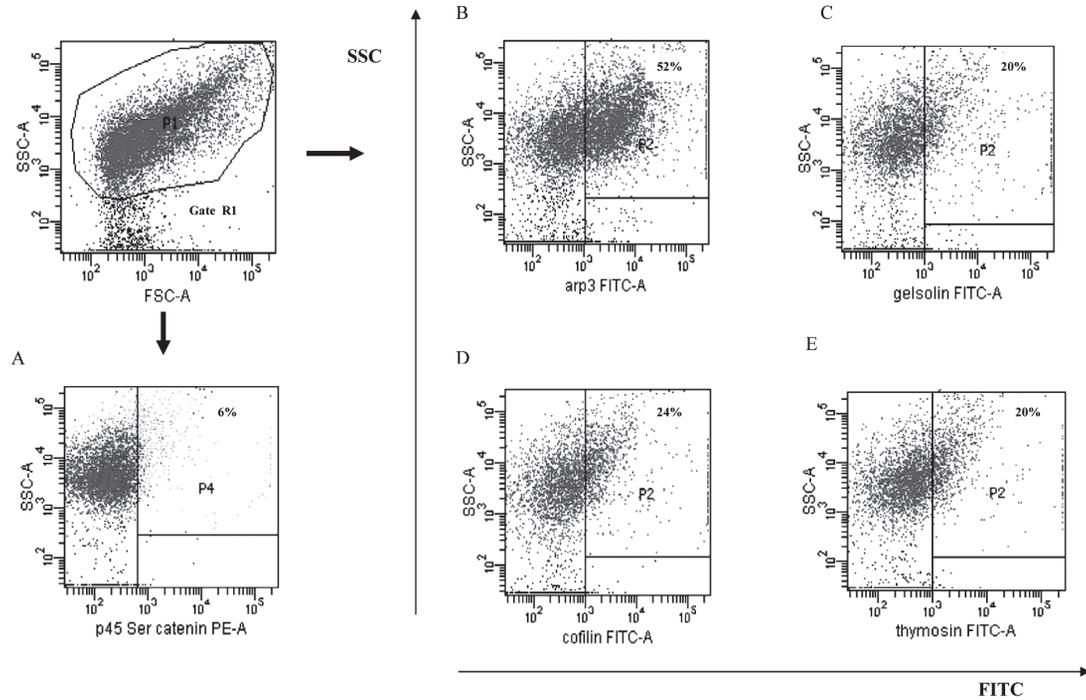


Рис. 1. Экспрессия p45 Ser β-катенина (A), Arp3 (B), гельсолина (C), кофилина (D) и тимозина-4β (E) в ткани опухоли больных РЯ, проанализированная методом проточной цитометрии. Показано распределение событий, гейтированных по показателю светорассеяния (Гейт R1). Пример представлен из выборки репрезентативных экспериментов, выполненных у 18 больных РЯ

казателям светорассеяния (гейт R1). Доля клеток, экспрессирующих каждый маркер, представлена в процентах в правом верхнем квадранте. Пример представлен из выборки репрезентативных экспериментов, выполненных у 18 больных РЯ.

Уровень экспрессии белков клеточной подвижности в ткани первичной опухоли у больных РЯ во взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами представлен в табл. 1. Не выявлено значимых различий в экспрессии указанных белков в ткани опухоли у больных с различной стадией заболевания. При распределении больных в соответствии с гистологическим типом выявлено, что MFI кофилина, отражающий уровень экспрессии этого белка, при эндометриоидных карциномах была выше по сравнению с серозными опухолями, 3162 у.е. (2892–3432) и 2097 у.е. (1665–2705) соответственно ($p < 0,05$). Вследствие абсолютного преобладания аденокарцином с низкой степенью дифференцировки данные об экспрессии белков клеточной подвижностью во взаимосвязи со степенью дифференцировки опухоли не представлены.

Уровень экспрессии ассоциированных с миграцией белков в ткани первичной опухоли и имплантационных метастазов у больных РЯ представлен в табл. 2. Выявлено, что имплантационные метастазы значительно различаются по экспрессии данных маркеров. Так, доля клеток, экспрессирующих один из наиболее важных белков актинветвящего комплекса (Arp3), и разрывающего актиновые филаменты кофилина-1 выше в перитонеальных метастазах по сравнению с метастатически пораженным салником. Также имелась тенденция к более высокой частоте экспрессии всех изученных белков в ткани перитонеальных метастазов по сравнению с первичной опухолью.

Содержание p45 Ser формы β-катенина и актинсвязывающих белков в ткани остаточной опухоли и метастатически пораженного салника у больных РЯ после НАХТ с различной степенью лекарственного патоморфоза представлено в табл. 3 и 4. Лекарственный патоморфоз I степени, свидетельствующий об отсутствии эффекта НАХТ, отмечен у 5 больных, II–IV – у 6 больных. Выявлено, что при лекарственном патоморфозе

II–IV степени уровень p45 Ser формы β-катенина в ткани остаточной опухоли был выше, чем при патоморфозе I степени. Причем возрастали как

доля клеток, экспрессирующих маркер, так и MFI. Выявлено также повышение процента клеток, экспрессирующих гельзолин и тимозин-4β в

Таблица 1

Зависимость экспрессии ассоциированных с клеточной подвижностью белков в ткани первичной опухоли от основных клинико-морфологических параметров РЯ

Параметры	Процент клеток, экспрессирующих маркер (%) и MFI (y.e.), Me (25%-75%)									
	p45 Ser β-катенин, %	p45 Ser β-катенин, MFI	Agr3, %	Agr3, MFI	Гельзолин, %	Гельзолин, MFI	Кофилин, %	Кофилин, MFI	Тимозин-4β, %	Тимозин-4β, MFI
Стадия РЯ										
II–IIIВ (n=5)	25,1 (18,8–30,2)	1823 (1461–2214)	40,2 (27,7–45,5)	2265 (2122–2560)	35,9 (23,0–45,1)	2568 (2460–2792)	37,0 (20,3–40,0)	1701 (1628–2282)	40,8 (27,3–45,7)	2002 (1645–2292)
IIIС (n=9)	19,2 (12,5–27,8)	1611 (1344–2025)	44,3 (18,7–63,0)	3013 (2576–3047)	25,6 (21,7–61,5)	2479 (2476–3047)	26,3 (22,5–46,7)	2700 (1910–2710)	46,3 (21,6–58,0)	2555 (2431–3000)
	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
Гистологический тип										
Серозные карциномы (n=9)	19,2 (13,2–25,1)	2197 (1573–3243)	40,2 (23,1–29,9)	2418 (2122–3562)	26,2 (20,5–53,2)	2489 (2449–2842)	31,7 (21,4–43,6)	2097 (1665–2705)	40,9 (19,2–52,6)	2367 (1719–2777)
Эндометриоидные карциномы (n=5)	26,0 (12,5–33,0)	1927 (1000–2396)	33,6 (17,4–48,2)	2809 (2725–3636)	44,3 (37,5–48,2)	2948 (2748–3900)	30,0 (25,2–34,7)	3162 (2892–3432)	34,9 (27,8–47,4)	3167 (2280–3335)
								p<0,05		

Таблица 2

Экспрессия ассоциированных с клеточной подвижностью белков в ткани первичной опухоли и имплантационных метастазов у больных РЯ

Ткань	Процент клеток, экспрессирующих маркер (%) и MFI (y.e.), Me (25%-75%)									
	p45 Ser β-катенин, %	p45 Ser β-катенин, MFI	Agr3, %	Agr3, MFI	Гельзолин, %	Гельзолин, MFI	Кофилин, %	Кофилин, MFI	Тимозин-4β, %	Тимозин-4β, MFI
Опухоль (n=12)	22,0 (13,6–28,5)	1624 (1357–2078)	40,2 (18,9–58,9)	2625 (2122–3468)	41,3 (23,7–51,1)	2569 (2449–2998)	34,7 (22,5–46,1)	2284 (1701–2892)	40,8 (24,7–51,7)	2367 (1812–3076)
Сальник (n=11)	14,8 (13,5–23,5)	2196 (1435–2691)	33,1 (29,2–37,3)	2120 (1907–2830)	30,4 (25,0–50,0)	2452 (1524–2967)	36,1 (26,0–40,1)	2240 (1567–2566)	38,5 (36,9–40,8)	2694 (2046–3221)
Перитонеальные метастазы (n=6)	22,6 (17,6–29,3)	2170 (1862–3627)	48,0 (42,8–59,7)	2411 (1933–2662)	51,7 (44,0–62,8)	2767 (2561–3300)	45,3 (41,1–58,0)	2137 (1994–2516)	47,6 (40,0–54,0)	2070 (1817–2731)
			p _{2,3} <0,05		P _{2,3} <0,05					

Примечание: p_{2,3} – значимость различий в экспрессии белков между метастатически пораженным сальником и перитонеальными метастазами.

остаточной опухоли у больных со II–IV степенью лекарственного патоморфоза. В метастатически пораженном сальнике отмечались сходные изменения (табл. 3, 4).

По мнению ряда авторов, у большинства больных РЯ, подвергшихся комбинированному лечению, первичная опухоль была полностью или частично удалена во время операции, и летальный исход был связан с наличием, ростом и дальнейшим распространением, прежде всего, имплантационных метастазов [1, 13]. Необходимо отметить, что процесс формирования, роста и прогрессирования имплантационных метастазов при РЯ сложен и недостаточно изучен, однако имеются публикации, где клеточная сократимость и миграционная активность клеток (как опухолевых, так и окружающих опухоль стромальных клеток) обсуждаются в качестве важнейших факторов, определяющих

формирование метастазов, в том числе имплантационных [8, 13]. Полученные данные о высоком уровне экспрессии компонента активнветвляющего комплекса – белка Agr3 – в перитонеальных метастазах по сравнению с метастазами в сальник и тенденции к повышению экспрессии в перитонеальных метастазах по сравнению с первичной опухолью согласуются с данными, приведенными в работе L.Y. Bourguignon et al. (2007) [5]. В этом исследовании показано, что в клеточных линиях РЯ при разрушении экстраклеточного матрикса происходит формирование активного Agr2/3 комплекса с β -катенин зависимой активацией генной транскрипции посредством трансактивации TCF/LEF транскрипционных факторов, что приводило к повышению пролиферации и особенно миграционной активности клеток, что может быть причиной прогрессирования овариального рака. Аналогичные

Таблица 3

Экспрессия ассоциированных с клеточной подвижностью белков в ткани остаточной опухоли и степень лекарственного патоморфоза

Степень лекарственного патоморфоза	Процент клеток, экспрессирующих маркер (%) и MFI (у. е.), Me (25%-75%)									
	p45 Ser β -катенин, %	p45 Ser β -катенин, MFI	Agr3, %	Agr3, MFI	Гельзолин, %	Гельзолин, MFI	Кофилин, %	Кофилин, MFI	Тимозин-4 β , %	Тимозин-4 β , MFI
I (n=5)	13,5 (5,1–19,0)	1113 (1072–1125)	32,0 (28,7–35,8)	2454 (2450–2600)	21,0 (11,0–24,0)	2200 (1800–2307)	21,0 (11,0–24,0)	2000 (1980–2575)	17,0 (15,0–20,0)	2010 (1887–2066)
II–IV (n=6)	22,0 (18,6–25,4)	1521 (1509–1573)	27,5 (23,1–31,9)	2595 (2368–2822)	34,2 (29,2–39,6)	2401 (2270–2762)	28,9 (22,6–35,2)	2620 (2400–2979)	35,1 (27,5–45,0)	2251 (1923–2580)
	p<0,05	p<0,05			p<0,05				p<0,05	

Таблица 4

Экспрессия ассоциированных с клеточной подвижностью белков в ткани метастатически пораженного сальника и степень лекарственного патоморфоза

Степень лекарственного патоморфоза	Процент клеток, экспрессирующих маркер (%) и MFI (у.е.), Me (25%-75%)									
	p45 Ser β -катенин, %	p45 Ser β -катенин, MFI	Agr3, %	Agr3, MFI	Гельзолин, %	Гельзолин, MFI	Кофилин, %	Кофилин, MFI	Тимозин-4 β , %	Тимозин-4 β , MFI
I (n=5)	11,4 (9,2–12,9)	1406 (1207–1521)	26,7 (23,8–44,0)	2727 (2301–2789)	19,7 (14,3–20,2)	1979 (1531–2226)	21,4 (9,1–23,0)	2053 (1629–2461)	9,5 (9,0–18,5)	1638 (1438–2332)
II–IV (n=6)	24,2 (11,3–25,4)	2197 (1573–3243)	25,0 (23,1–29,9)	2822 (1945–3700)	30,3 (26,6–32,9)	2762 (2004–3200)	25,1 (22,6–32,9)	2461 (1900–2567)	26,4 (24,5–31,2)	2580 (1940–3420)
	p<0,05	p<0,05			P<0,05				p<0,05	

данные о роли белков Atp2/3 комплекса получены T. Otsubo et al. (2004) [12] на примере колоректального рака. При карциномах желудка уровень экспрессии Atp2 и Atp3 позитивно коррелировал с размером опухоли, стадией, глубиной инвазии, наличием венозной инвазии [17]. Таким образом, высокая экспрессия белков Atp2/3 комплекса ассоциируется с большей степенью прогрессирования заболевания при различных новообразованиях.

Значительный интерес представляют данные, полученные о взаимосвязи экспрессии ассоциированных с клеточной подвижностью белков в тканях больных РЯ с различной степенью лекарственного патоморфоза после НАХТ. Сходные изменения экспрессии изученных белков выявлены как в остаточной опухоли, так и в метастатически пораженном сальнике. Выявлено, что при лечебном патоморфозе II–IV степени у больных РЯ после проведения НАХТ уровень p45 Ser формы β -катенина (как доля клеток, экспрессирующих маркер, так и MFI), а также процент клеток, экспрессирующих гельзолин и тимозин- β 4, был значительно выше по сравнению с уровнем маркеров в ткани остаточной опухоли и пораженного сальника при I степени лекарственного патоморфоза. Накопление p45 Ser формы β -катенина в клеточных линиях РЯ происходит при CD44-N-WASP-зависимой активации клеток и сопровождается стимуляцией пролиферативной и миграционной активности [5]. Однако в нашем случае эти изменения сочетались с повышением экспрессии гельзолина и тимозина- β 4, непосредственно участвующих в ремоделировании актинового цитоскелета, необходимого для изменения формы, подвижности и сократимости клеток.

В данном контексте необходимо отметить, что отсутствуют работы, где ассоциированные с клеточной подвижностью протеины обсуждались бы во взаимосвязи с эффективностью химиотерапии, частотой полного лечебного патоморфоза при РЯ. Имеются лишь несколько статей, где кофилин-1 и тимозин- β 4 обсуждаются как протеины, участвующие в развитии платино- и таксанорезистентности в клеточных линиях РЯ и рака желудка [11, 15]. Причем в исследовании E. Y. Moon et al. (2007) [15] было показано, что тимозин- β 4 ингибирует апоптоз опухолевых клеток, индуцируемый таксанами, посредством ингибирования активации каспазы-3 и активации фосфорилирования Bcl-2 (активная форма). В нашем исследовании использовались

таксаносодержащие схемы НАХТ, однако получены данные о росте тимозина- β 4 в остаточной опухоли и метастатически пораженном сальнике при наличии ответа опухоли на химиотерапию (патоморфоз II–IV степени) по сравнению с отсутствием ответа (патоморфоз I степени), что может быть обусловлено особенностью поведения клинических опухолей яичника, наличием в образцах тканей не только опухолевых клеток, но и стромальных, а в сальнике – жировых, что требует дальнейших исследований. Вместе с тем полученные данные о повышении экспрессии гельзолина в остаточной опухоли и метастатически пораженном сальнике при патоморфозе II–IV степени по сравнению с патоморфозом I степени хорошо согласуются с данными M. Litwin et al. (2009) [10], особенно если рассматривать последнюю группу больных как подгруппу с высокоагрессивными химиорезистентными вариантами опухолей. В этой работе самый низкий уровень гельзолина был детектирован в наиболее агрессивной, высокоинвазивной клеточной линии колоректального рака. При использовании конфокальной микроскопии только в этой клеточной линии был выявлен определенный вариант распределения гельзолина в клетке – гельзолин ко-локализовался вместе с филаментами актина непосредственно под цитоплазматической мембраной. По мнению авторов, такой вариант распределения гельзолина ассоциируется с высокой миграционной активностью клеток.

Заключение

Проведенное исследование выявило особенности экспрессии белков клеточной подвижности в злокачественных опухолях яичников в зависимости от клинико-морфологических параметров. В частности, показаны различия в экспрессии кофилина-1 в зависимости от гистологического типа опухоли. Уровень экспрессии наиболее важного белка активнветвляющего комплекса – Atp3 и разрывающего актиновые филаменты кофилина был выше в перитонеальных метастазах по сравнению с метастатически пораженным сальником. Выявлено, что уровень p45 Ser формы β -катенина (как доля клеток, экспрессирующих маркер, так и интенсивность флюоресценции), процент клеток, экспрессирующих гельзолин и тимозин-4 β , ассоциировались со степенью лекарственного патоморфоза. При патоморфозе II–IV степени у больных РЯ после проведения НАХТ уровень p45 Ser формы

β -катенина (как процент клеток, экспрессирующих маркер, так и MFI), а также процент клеток, экспрессирующих гельзолин и тимозин-4 β , был значительно выше по сравнению с уровнем маркеров в ткани остаточной опухоли и пораженного сальника при лекарственном патоморфозе I степени. Полученные результаты могут являться основой для поиска новых прогностических факторов, маркеров метастазирования и факторов, предсказывающих эффективность НАХТ при РЯ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 13-04-00169а).

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокуров В.Л. Рак яичников: закономерности метастазирования: выбор адекватного лечения больных. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2004. 336 с.
2. Ровенский Ю.А., Васильев Ю.М. Морфогенетические реакции клеток и их нарушения при опухолевой трансформации // *Канцерогенез / Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Медицина, 2004. С. 376-414.*
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Миграция клеток и онкогенез // *Российский онкологический журнал. 2010. № 3. С. 49-53.*
4. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. и др. Экспрессия белков, ассоциированных с клеточной подвижностью, в злокачественных новообразованиях яичника // *Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (49). С. 54-62.*
5. Bourguignon L.Y., Peyrollier K., Gilad E. et al. Hyaluronan-CD44 interaction with neural Wiskott-Aldrich syndrome protein (N-WASP) promotes actin polymerization and ErbB2 activation leading to beta-catenin nuclear translocation, transcriptional up-regulation, and cell migration in ovarian tumor cells // *J. Biol. Chem. 2007. Vol. 282 (2). P. 1265-1280.*
6. Chi D.S., Musa F., Dao F. et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT) // *Gynecol. Oncol. 2012. 124 (1). P. 10-14.*
7. Chintamani C., Jha B.P., Bhandari V. et al. The expression of mismatched repair genes and their correlation with clinicopathological parameters and response to neo-adjuvant chemotherapy in breast cancer // *Int. Semin. Surg. Oncol. 2007. Vol. 14. P. 4-5.*
8. Kenny H.A., Krausz T., Yamada S.D., Lengyel E. Use of a novel 3D culture model to elucidate the role of mesothelial cells, fibroblasts and extra-cellular matrices on adhesion and invasion of ovarian cancer cells to the omentum // *Int. J. Cancer. 2007. Vol. 121 (7). P. 1463-1472.*
9. Levina E., Oren M., Ben-Ze'ev A. Downregulation of β -catenin by p53 involves changes in the rate of β -catenin phosphorylation and Axin dynamics // *Oncogene. 2004. Vol. 23. P. 4444-4453.*
10. Litwin M., Mazur A.J., Nowak D. et al. Gelsolin in human colon adenocarcinoma cells with different metastatic potential // *Acta Biochimica Polonica. 2009. Vol. 56 (4). P. 739-743.*
11. Moon E.Y., Song J.H., Yang K.H. Actin-sequestering protein, thymosin-beta-4, inhibits caspase-3 activation in paclitaxel-induced tumor cell death // *Oncol. Res. 2007. Vol. 16 (11). P. 507-516.*
12. Otsubo T., Iwaya K., Mukai Y. et al. Involvement of Arp2/3 complex in the process of colorectal carcinogenesis // *Mod. Pathol. 2004. Vol. 17 (4). P. 461-467.*
13. Sodek K.L., Murphy K.J., Brown T.J., Ringette M.J. Cell-cell and cell-matrix dynamics in intraperitoneal cancer metastasis // *Cancer Metastasis Rev. 2012. Vol. 31 (1-2). P. 397-414.*
14. Wenners A.S., Mehta K., Loibl S. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer // *PLoS One. 2012. Vol. 7 (10). doi:10.1371/journal.pone.0045826:e45826.* Электронный журнал. Режим доступа: www.plosone.org/article.
15. Yan X.D., Pan L.Y., Lang J.H. et al. Identification of platinum-resistance associated proteins through proteomic analysis of human ovarian cancer cells and their platinum-resistant sublines // *J. Proteome Res. 2007. Vol. 6 (2). P. 772-780.*
16. Yildirim Y., Ertas I.E., Dogan A. et al. The predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol. 2012. Vol. 105 (2). P. 200-205.*
17. Zheng H.C., Zheng Y.S., Li X.H. et al. Arp2/3 overexpression contributed to pathogenesis, growth and invasion of gastric carcinoma // *Anticancer Res. 2008. Vol. 28 (4B). P. 2225-2232.*

Поступила 14.11.12

ИЗУЧЕНИЕ АССОЦИИ ОДНОНУКЛЕОТИДНЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ЗАМЕН В ГЕНАХ ФЕРМЕНТОВ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СИБИРСКОМ РЕГИОНЕ РОССИИ

Н.А. Оськина¹, Н.А. Ермоленко¹, У.А. Боярских¹, А.Ф. Лазарев², В.Д. Петрова², Д.И. Ганов², И.С. Кунин³, О.Г. Тоначева⁴, Г.И. Лифшиц¹, М.Л. Филипенко¹

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск¹
Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул²
Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск³
Красноярский краевой онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск⁴
630090, г. Новосибирск, пр. ак. Лаврентьева, 8, e-mail: nattasha.o@gmail.com¹*

Изучено влияние ряда полиморфных замен в генах антиоксидантной системы (SNPsrs1050450 гена GPX1, rs1695 и rs1138272 гена GSTP1 и rs4880 гена MnSOD) на риск развития рака предстательной железы у мужчин, проживающих в Сибирском регионе России. Проведен анализ взаимосвязи исследуемых генотипов с клиническими параметрами (стадией заболевания и уровнем ПСА). С этой целью сравнили частоту встречаемости исследуемых аллельных вариантов у 392 пациентов с раком простаты и у 344 мужчин без онкологических заболеваний в анамнезе. Генотипирование выполнялось при помощи ПЦР в режиме реального времени. Ни для одного из исследуемых SNPs не было получено статистически значимой ассоциации с риском развития рака предстательной железы ($p > 0,05$). Для SNPrs1695 гена GSTP1 получена корреляция со стадией заболевания: генотип GG статистически значимо чаще встречается у больных раком простаты III–IV стадий (OR[C.I.] = 2,66 [1,15–6,18], $p = 0,02$). Оба исследуемых SNPs гена GSTP1 ассоциированы с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 ассоциированы с более высокими показателями ПСА ($p = 1,5 \times 10^{-3}$).

Ключевые слова: рак предстательной железы, одиночные полиморфизмы нуклеотидов (SNPs), MnSOD, GPX1, GSTP1.

STUDY OF ASSOCIATION OF SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS IN GENES OF ANTIOXIDANT DEFENCE ENZYMES WITH RISK OF DEVELOPING PROSTATE CANCER IN SIBERIA

N.A. Oskina¹, N.A. Ermolenko¹, U.A. Boyarskikh¹, A.F. Lazarev², V.D. Petrova², D.I. Ganov², I.S. Kulinin³,
O.G. Tonacheva⁴, G.I. Lifshits¹, M.L. Filipenko¹

*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk¹
Altai Branch of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Barnaul²
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk³
A.I. Kryzhanovsk Territorial Cancer Center, Krasnoyarsk⁴
8, Lavrentyev av., 630090-Novosibirsk, Russia, e-mail: nattasha.o@gmail.com¹*

The influence of polymorphic substitutions in antioxidant system genes (SNPsrs1050450 in the GPX1 gene, rs1695 and rs1138272 in the GSTP1 gene and rs4880 in the MnSOD gene) on the risk of prostate cancer development in men living in the Siberian region of Russia was studied. The relationship between the studied genotypes and clinical parameters (disease stage and PSA level) was analyzed. For this purpose, the incidence of the studied allelic variants was compared between 399 with prostate cancer patients and 344 men with no history of prostate cancer. Genotyping was performed using real-time PCR. No statistically significant association with the risk of developing prostate cancer was found in the studied SNPs ($p > 0,05$). For the GSTP1SNPrs1695, the correlation with disease stage was obtained: The GG genotype occurred more frequently in patients with stage III-IV prostate cancer (OR [C.I.] = 2,66 [1,15–6,18], $p = 0,02$). Both studied SNPs of the GSTP1 gene were associated with the level of prostate-specific antigen (PSA) in blood: the GG rs1695 genotype and TT rs1138272 genotype were associated with higher PSA levels ($p = 1,5 \times 10^{-3}$).

Key words: prostate cancer, single nucleotide polymorphisms (SNPs), MnSOD, GPX1, GSTP1.

В последнее время наблюдается общемировая тенденция увеличения заболеваемости мужского населения раком предстательной железы (РПЖ). К доказанным факторам риска относят возраст, этническую принадлежность и генетические факторы. Считается, что порядка 30 % всех опухолей человека индуцировано воспалением [5]. Что касается РПЖ, то хронический простатит относят к вероятным факторам риска, поскольку его роль в малигнизации подтверждена не всеми исследованиями. Одним из ведущих механизмов, обуславливающих малигнизацию при воспалении, является окислительное повреждение. Имеется множество работ, указывающих на роль в канцерогенезе повреждений ДНК, вызванных активными формами кислорода (АФК) [8, 11]. Увеличение АФК может быть результатом или повышения их образования и/или снижения антиоксидантных механизмов защиты. Полиморфные варианты в генах ферментов антиоксидантной защиты могут быть ассоциированы с риском развития онкопатологии [13, 16, 20].

MnSOD (марганец-супероксиддисмутаз) является митохондриальным ферментом. Поскольку митохондрии являются основным источником АФК, вероятно, MnSOD играет ключевую роль в защите клетки от окислительного повреждения. SNP rs4880 гена MnSOD приводит к замене аминокислоты валин (Val) на аланин (Ala) [24], что изменяет вторичную структуру белка, затрудняет транспорт фермента в митохондрии и формирование активного тетрамера MnSOD в митохондриальном матриксе [25]. Для злокачественно трансформированных клеток предстательной железы характерно снижение экспрессии гена MnSOD [6]. В опубликованном в 2009 г. мета-анализе подтверждена ассоциация SNP rs4880 гена MnSOD с риском развития РПЖ (OR=1,3; 95 % CI: 1,0–1,6) [26].

GPX1 является селен-зависимым ферментом детоксикации активных форм кислорода [15]. Замена нуклеотидов rs1050450 приводит к замене аминокислоты пролина на лейцин. Ранее опубликованные работы об ассоциации данного SNP с риском развития РПЖ весьма противоречивы: имеются данные о корреляции Pro/Leu или Leu/Leu генотипа с риском развития и с высокой стадией РПЖ [17], в ряде работ получен протективный эффект [13] или отсутствие ассоциации [7].

Ген GSTP1 кодирует глутатион-S-трансферазу P1, рассматриваемые нами полиморфные замены ведут к замене аминокислот в составе белка. В злокачественно трансформированных клетках простаты были выявлены соматические мутации в гене GSTP1, приводящие к его инактивации [22], а также гиперметилование регуляторных последовательностей гена GSTP1, не обнаруживаемое в нормальной ткани предстательной железы или при доброкачественной гиперплазии [18, 19]. Таким образом, более чем в 90 % аденокарцином GSTP1 не экспрессируется [18].

Цель исследования – изучить влияние ряда полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы (rs1050450 GPX1, rs1695 и rs1138272 GSTP и rs4880 MnSOD) на риск развития рака предстательной железы у мужчин, проживающих в Сибирском регионе России.

Материал и методы

В исследование включено 736 мужчин, принадлежащих русской этнической группе, проживающих на территории Алтайского и Красноярского краев РФ. Образцы венозной крови для выделения ДНК были предоставлены сотрудниками Алтайского филиала Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН и Красноярского краевого онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского. ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом [3]. Для проведения исследования было сформировано две группы мужчин: основная (n=392) и контрольная (n=344). В основную группу вошли мужчины с гистологически верифицированным РПЖ, отягощенный семейный анамнез отмечен лишь у 6 (1,5 %) больных. Критерии отбора в контрольную группу: мужской пол; возраст старше 40 лет; отсутствие доброкачественных и злокачественных образований в предстательной железе, а также любых онкологических заболеваний в анамнезе. Средний возраст в основной выборке составил $69,2 \pm 8,4$ года, в контрольной – $64,3 \pm 14,7$ года. Распределение больных РПЖ с учетом основных клинических параметров представлено в табл. 1.

Определение генотипов исследуемых аллельных вариантов выполнялось при помощи ПЦР с использованием TaqMan зондов комплементарных

полиморфной последовательности ДНК. Структуры олигонуклеотидных праймеров и зондов, а также условия амплификации опубликованы ранее [1, 2].

Соответствие частот генотипов исследуемых SNPs равновесию Харди–Вайнберга определяли отдельно для контрольной группы и группы пациентов с РПЖ при помощи точного критерия Фишера [28]. Для определения вклада исследуемого SNP в изменение риска развития рака предстательной железы рассчитывали отношение шансов (OR) и его доверительный интервал (С.И. 95 %). Сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов проводили с использованием логистической регрессии, статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$. Вычисления производились с помощью программы R 2.13.2 (библиотека GenABEL). Поскольку сравниваемые группы статистически значимо различались по возрасту ($p < 0,05$), OR и 95 % С.И. рассчитывали с поправкой на возраст.

Результаты и обсуждение

В результате настоящего исследования были определены частоты встречаемости аллелей и генотипов исследуемых полиморфных локусов в контрольной группе и группе пациентов с РПЖ. В обеих группах частоты генотипов соответствовали распределению Харди–Вайнберга. При этом не было выявлено статистически значимой ассоциации исследуемых полиморфных замен с риском развития РПЖ. Результаты сравнения частот встречаемости аллелей и генотипов исследуемых SNPs в анализируемых группах представлены в табл. 2. Однако была обнаружена корреляция двух исследуемых SNPs с клиническими параметрами. Для

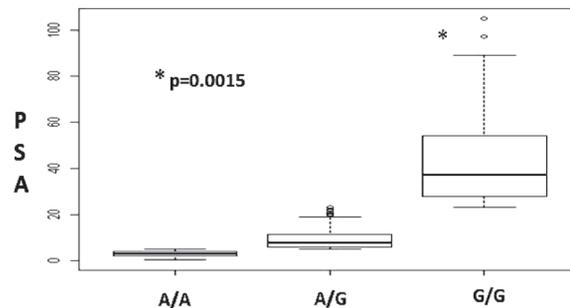


Рис. 1. Зависимость уровня ПСА от генотипа rs1695 гена GSTP1

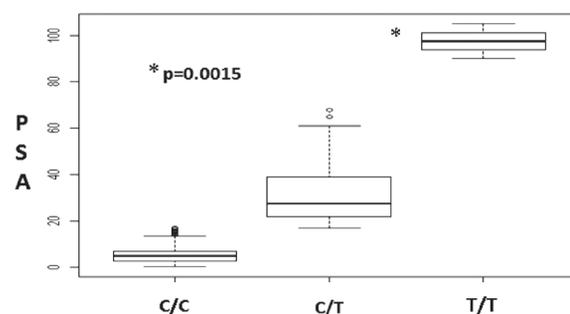


Рис. 2. Зависимость уровня ПСА от генотипа rs1138272 гена GSTP1

SNP rs1695 гена GSTP1 получена ассоциация со стадией заболевания: генотип GG ассоциирован с распространенными формами заболевания – РПЖ III–IV стадий (OR (С.И.)=2,66 (1,15–6,18), $p=0,02$). Для обоих исследуемых SNPs гена GSTP1 получена ассоциация с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 ассоциированы с более высокими показателями ПСА (рис. 1, 2).

Таблица 1

Распределение больных РПЖ по уровню ПСА и стадии заболевания

Стадия заболевания	Число больных	Средний возраст, лет
I	18 (6,7 %)	69,8 ± 8,48
II	144 (52,7 %)	
III	94 (34,4 %)	
IV	17 (6,2 %)	69,7 ± 8,57
Уровень ПСА на момент установки диагноза, нг/мл %*		
≤4	135 (35,3 %)	69,2 ± 8,43
5–10	141 (36,8 %)	69,2 ± 8,47
11–20	45 (11,7 %)	69,1 ± 8,49
>20	62 (16,2 %)	69,1 ± 8,58

На сегодняшний день недостаточно знаний о специфическом воспалительном ответе в ткани предстательной железы. Эпидемиологические исследования роли воспаления в развитии РПЖ затруднены в связи с отсутствием реальных данных о распространенности хронического простатита среди мужского населения ввиду часто бессимптомного течения заболевания. Кроме того, мужчины с симптомами простатита чаще обращаются к урологу, следовательно, они чаще подвергаются урологиче-

скому обследованию, а значит, у них чаще диагностируется РПЖ. Это может приводить к смещению результатов эпидемиологического исследования, а именно, ложной корреляции хронического воспаления с развитием РПЖ. Экспериментальные данные, подтверждающие вклад воспалительных цитокинов в канцерогенез в предстательной железе, получены преимущественно на клеточных линиях и не могут напрямую экстраполироваться на процессы, протекающие в человеческом организме. Если

Таблица 2

Анализ ассоциации SNPs rs1050450 гена GPX1, rs1695 и rs1138272 гена GSTP1 и rs4880 гена MnSOD с риском развития РПЖ

dbSNP_rs ¹		Контроль (n)	РПЖ (n)	OR (95 % CI)	p	X-B p(exact) ² контрольная группа	X-B p(exact) ² больные РПЖ
rs1138272 GSTP1 Call Rate ³ 97 %	Генотип					0,24	1,0
	CC	277	305	Референтный генотип			
	CT	60	66	1,03 (0,69–1,54)	0,87		
	TT	6	3	0,47 (0,11–1,94)	0,29		
	Аллель						
	С	614 (89,5 %)	676 (90,4 %)	Референтный аллель			
	T	72 (10,5 %)	72 (9,6 %)	0,94 (0,66–1,33)	0,72		
rs1695 GSTP1 Call Rate ³ 95 %	Генотип					1,0	0,49
	AA	151	158	Референтный генотип			
	AG	149	157	0,94 (0,68–1,31)	0,73		
	GG	36	46	1,24 (0,80–2,06)	0,41		
	Аллель						
	A	451 (67,1 %)	473 (65,5 %)	Референтный аллель			
	G	221 (32,9 %)	249 (34,5 %)	1,05 (0,84–1,33)	0,64		
rs1050450 GPX1 Call Rate ³ 93 %	Генотип					0,13	0,7
	CC	153	183	Референтный генотип			
	CT	132	146	0,94 (0,68–1,31)	0,73		
	TT	41	32	0,68 (0,40–1,16)	0,16		
	Аллель						
	C	438 (67,2 %)	512 (70,9 %)	Референтный аллель			
	T	214 (32,8 %)	210 (29,1 %)	0,87 (0,69–1,09)	0,22		
rs4880 MnSOD Call Rate ³ 97 %	Генотип					0,08	0,76
	CC	99	94	Референтный генотип			
	CT	152	194	1,43 (0,97–2,07)	0,05		
	TT	86	92	1,17 (0,77–1,78)	0,47		
	Аллель						
	C	350 (51,9 %)	382 (50,3 %)	Референтный аллель			
	T	324 (48,1 %)	378 (49,7 %)	1,09 (0,88–1,34)	0,45		

Примечание: ¹ – идентификационный номер SNP в международной базе данных NCBI dbSNP <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>; ² – X-B p(exact) – уровень статистической значимости отклонения частот генотипов от равновесия Харди–Вайнберга; ³ – CallRate – эффективность амплификации.

воспаление способствует развитию рака простаты, то полиморфные варианты в генах, ответственных за воспалительный ответ, могут вносить вклад в наследственную предрасположенность к развитию данной патологии.

АФК являются продуктами нормального клеточного метаболизма и играют важную роль в стимуляции различных сигнальных путей при изменениях внутри- и внеклеточных условий среды. Однако хроническое повышение уровня АФК в течение длительного времени приводит к повреждению ДНК, а также к перекисному окислению липидов, модификации белков, повреждению мембран и митохондрий [9, 29]. Роль окислительного стресса в развитии РПЖ согласуется со свободно-радикальной теорией старения, поскольку возраст является доказанным фактором риска развития данной патологии. Снижение с возрастом внутриклеточной антиоксидантной защиты может являться одним из факторов преимущественного развития РПЖ у мужчин старше 55 лет. Положительная корреляция между потреблением большого количества животных жиров и риском развития РПЖ [10, 23] также может быть обусловлена окислительным стрессом и повышенным перекисным окислением липидов [12]. АФК вызывают окислительное повреждение ДНК, приводя к мутациям и изменению функции генов, а также могут индуцировать экспрессию множества транскрипционных факторов, участвующих в неопластической трансформации клеток [27]. Антиоксидантная система является важным компонентом противоопухолевой защиты, и, следовательно, полиморфные варианты в генах антиоксидантной системы могут определять индивидуальную восприимчивость к развитию РПЖ.

Важной, не типичной для злокачественных новообразований, особенностью РПЖ является значительное преобладание субклинических и локализованных форм заболевания, зачастую не прогрессирующих и не требующих медицинского вмешательства. У половины мужчин в возрасте 50 лет уже можно обнаружить в простате микроскопические очаги злокачественной трансформации. Критической проблемой онкоурологии на сегодняшний день является сложность выделения той небольшой группы мужчин, у которых присутствие островков малигнизации в ткани предстательной железы является угрозой для здоровья и которые нуждаются в соответствующих лечебных мероприятиях. Несомненно,

что разработка предикторов агрессивного течения РПЖ является актуальной задачей.

АФК способны изменять конформационную структуру белка p53, ингибируя тем самым его связывание с ДНК [14]. Дисфункция белка p53 связана с прогрессией множества опухолей, в том числе и РПЖ [21]. Было показано, что прогрессирование рака простаты связано с высоким уровнем окислительного стресса и повышенным перекисным окислением липидов, не наблюдаемым при локализованных формах РПЖ [30]. Таким образом, длительное хроническое воспаление и/или недостаточность антиоксидантной системы могут обуславливать прогрессирование заболевания.

В выполненном нами ассоциативном исследовании не получено статистически значимой ассоциации исследуемых SNPs в генах антиоксидантной системы с риском развития РПЖ, однако выявлена корреляция со стадией заболевания: генотип GGrs1695 гена GSTP1 ассоциирован с распространенными формами РПЖ (III–IV стадии). Обще-признанным опухолевым маркером в диагностике РПЖ является простатический специфический антиген (ПСА), который используется в качестве скринингового теста [4]. Следует подчеркнуть, что ПСА не является специфичным маркером опухолевого процесса, а его уровень скорее отражает общий объем ткани предстательной железы. Не существует значения ПСА, при котором можно со 100 % вероятностью утверждать, что у пациента есть или, напротив, отсутствует рак простаты. Если обратиться к нашей выборке, то у 35 % больных РПЖ на момент постановки диагноза уровень ПСА был ниже дискриминационного значения – 4 нг/мл (табл. 1). В нашем исследовании для обоих исследуемых SNPs гена GSTP1 была получена ассоциация с уровнем ПСА в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 оказались ассоциированы с более высокими показателями ПСА ($p=1,5 \times 10^{-3}$) (рис. 1, 2). Это еще раз подтверждает неспецифичность ПСА как опухолевого маркера, поскольку его уровень, кроме воспалительных и доброкачественных гиперпластических процессов в ткани железы, возможно, генетически детерминирован. Кроме того, полученный результат может быть обусловлен более выраженным воспалительным процессом в ткани железы ввиду недостаточности антиоксидантной системы у носителей минорных аллелей исследуемых SNPs.

Заключение

Ни для одного из исследуемых SNPs в нашей работе не было получено статистически значимой ассоциации с риском развития рака предстательной железы ($p > 0,05$). Для SNP rs1695 гена GSTP1 получена корреляция со стадией заболевания: генотип GG статистически значимо чаще встречается у пациентов с раком простаты III–IV стадий (OR (C.I.)=2,66 (1,15–6,18), $p=0,02$). Для обоих исследуемых SNPs гена GSTP1 получена ассоциация с уровнем простат-специфического антигена (ПСА) в крови: генотип GG rs1695 и генотип TT rs1138272 ассоциированы с более высокими показателями ПСА ($p=1,5 \times 10^{-3}$). Важно отметить, что при заявленном объеме выборки нашего исследования с 80%-ным уровнем статистической мощности можно детектировать значения OR не ниже 1.48 для rs1138272 гена GSTP1; 1.32 для rs1695 гена GSTP1; 1.32 для rs1050450 гена GPX1 и 1.3 для rs4880 гена MnSOD. Другими словами, на примере rs1138272 гена GSTP1, если предположить, что данный SNP изменяет риск РПЖ в 1,48 раза или менее, то с вероятностью более 20 % мы не обнаруживаем статистически значимой ассоциации на нашей выборке. Следовательно, если влияние исследуемых в данной работе SNPs на риск РПЖ все же есть, но оно меньше указанных выше значений OR, то детектировать его можно только при исследовании выборок большего размера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко Н.А., Боярских У.А., Сушко А.Г. и др. Исследование влияния однонуклеотидных замен в генах MnSOD, GPX1 и GSTP1 на риск развития семейного и спорадического рака молочной железы у жительниц Алтайского края Российской Федерации // Генетика. 2010. Т. 46, № 12. С. 1685–1691.
2. Кострыкина Н.А., Печковский Е.А., Боярских У.А. и др. Ассоциация полиморфного варианта гена MnSOD и рака молочной железы у жительниц Алтайского края // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2009. Т. 147, № 1. С. 90–94.
3. Маниатис Т.Ф.Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. М.: Мир. 1984. 480 с.
4. Теврюкова Н.С., Богатырев В.Н., Очиргоряев А.Б. Диагностика рака предстательной железы // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 2 (32). С. 49–54.
5. Ames B.N., Gold L.S., Willett W.C. The causes and prevention of cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995. Vol. 92 (12). P. 5258–5265.
6. Baker A.M., Oberley L.W., Cohen M.B. Expression of antioxidant enzymes in human prostatic adenocarcinoma // Prostate. 1997. Vol. 32 (4). P. 229–233.
7. Choi J.Y., Neuhauser M.L., Barnett M. et al. Polymorphisms in oxidative stress-related genes are not associated with prostate cancer risk in heavy smokers // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007. Vol. 16 (6). P. 1115–1120.
8. Dreher D., Junod A.F. Role of oxygen free radicals in cancer development // Eur. J. Cancer. 1996. Vol. 32A (1). P. 30–38.
9. Emerit I. Reactive oxygen species, chromosome mutation, and cancer: possible role of clastogenic factors in carcinogenesis // Free Radic. Biol. Med. 1994. Vol. 16 (1). P. 99–109.
10. Fair W.R., Fleshner N.E., Heston W. Cancer of the prostate: a nutritional disease? // Urology. 1997. Vol. 50 (6). P. 840–848.
11. Feig D.I., Reid T.M., Loeb L.A. Reactive oxygen species in tumorigenesis // Cancer Res. 1994. Vol. 54. (7). Suppl. S. 1890–1894.
12. Fleshner N.E., Kucuk O. Antioxidant dietary supplements: Rationale and current status as chemopreventive agents for prostate cancer // Urology. 2001. Vol. 57 (4). Suppl. 1. P. 90–94.
13. Forsberg L., de Faire U., Morgenstern R. Oxidative stress, human genetic variation, and disease // Arch. Biochem. Biophys. 2001. Vol. 389 (1). P. 84–93.
14. Hainaut P., Milner J. Redox modulation of p53 conformation and sequence-specific DNA binding in vitro // Cancer Res. 1993. Vol. 53 (19). P. 4469–4473.
15. Ishida K., Morino T., Takagi K. et al. Nucleotide sequence of a human gene for glutathione peroxidase // Nucleic Acids Res. 1987. Vol. 15 (23). P. 10051.
16. Khandrika L., Kumar B., Koul S. et al. Oxidative stress in prostate cancer // Cancer Lett. 2009. Vol. 282 (2). P. 125–136.
17. Kucukgergin C., Gokpinar M., Sanli O. et al. Association between genetic variants in glutathione peroxidase 1 (GPx1) gene, GPx activity and the risk of prostate cancer // Minerva Urol. Nefrol. 2011. Vol. 63 (3). P. 183–190.
18. Lee W.H., Morton R.A., Epstein J.I. et al. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1994. Vol. 91 (24). P. 11733–11737.
19. Lin X., Tascilar M., Lee W.H. et al. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells // Am. J. Pathol. 2001. Vol. 159 (5). P. 1815–1826.
20. Matsui A., Ikeda T., Enomoto K. et al. Increased formation of oxidative DNA damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes // Cancer Lett. 2000. Vol. 151 (1). P. 87–95.
21. Navone N.M., Troncoso P., Pisters L.L. et al. p53 protein accumulation and gene mutation in the progression of human prostate carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. 1993. Vol. 85 (20). P. 1657–1669.
22. Nelson W.G., De Marzo A.M., DeWeese T.L. et al. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer // J. Urol. 2004. Vol. 172 (5 Pt 2). S. 6–11.
23. Rose D.P., Boyar A.P., Wynder E.L. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate, and colon, and per capita food consumption // Cancer. 1986. Vol. 58 (11). P. 2363–2371.
24. Rosenblum J.S., Gilula N.B., Lerner R.A. On signal sequence polymorphisms and diseases of distribution // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93 (9). P. 4471–4473.
25. Sutton A., Khoury H., Prip-Buus C. et al. The Ala16Val genetic dimorphism modulates the import of human manganese superoxide dismutase into rat liver mitochondria // Pharmacogenetics. 2003. Vol. 13 (3). P. 145–157.
26. Wang S., Wang F., Shi X. et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) Val-9Ala polymorphism and cancer risk – A meta-analysis // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45 (16). P. 2874–2881.
27. Wei H. Activation of oncogenes and/or inactivation of anti-oncogenes by reactive oxygen species // Med. Hypotheses. 1992. Vol. 39 (3). P. 267–270.
28. Wigginton J.E., Cutler D.J., Abecasis G.R. A note on exact tests of Hardy-Weinberg equilibrium // Am. J. Hum. Genet. 2005. Vol. 76 (5). P. 887–893.
29. Woodson K., Tangrea J.A., Lehman T.A. et al. Manganese superoxide dismutase (MnSOD) polymorphism, alpha-tocopherol supplementation and prostate cancer risk in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study (Finland) // Cancer Causes Control. 2003. Vol. 14 (6). P. 513–518.
30. Yossepowitch O., Pinchuk I., Gur U. et al. Advanced but not localized prostate cancer is associated with increased oxidative stress // J. Urol. 2007. Vol. 178 (4 Pt 1). P. 1238–1243.

Поступила 22.01.13

ВЛИЯНИЕ КОРТИЗОЛА В КОМПЛЕКСЕ С ЛИПОПРОТЕИНАМИ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ НА РАЗВИТИЕ ГЕПАТОМЫ НА-1 И КАРЦИНОМЫ ЭРЛИХА

Л.Е. Панин, Ж.И. Белоногова, Р.А. Князев, И.О. Чешенко

ФГБУ «НИИ биохимии» СО РАМН, г. Новосибирск
630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: knjazev_roman@mail.ru

Исследования проводились на клетках асцитной НА-1 гепатомы и асцитной карциномы Эрлиха. После пассажа клеток на мышцах выделяли смешанную культуру клеток, содержащую опухоль-ассоциированные макрофаги. Показано, что в сокультуре комплекс ЛПОНП–кортизол значительно подавлял пролиферативную активность опухолевых клеток. Полученная константа связывания кортизола с ЛПОНП указывает на то, что в комплексообразовании принимает участие белковый компонент липопротеинов. Предполагается, что в образовании такого комплекса важную роль играют опухоль-ассоциированные макрофаги. Обнаружено, что механизм подавления роста опухолевых клеток связан с апоптозом.

Ключевые слова: опухолевые клетки, липопротеины, кортизол, опухоль-ассоциированные макрофаги, биосинтез нуклеиновых кислот.

INFLUENCE OF CORTISOL AND VERY LOW-DENSITY LIPOPROTEINES ON THE DEVELOPMENT OF NA-1HEPATOMA AND EHRLICH'S CARCINOMA

L.E. Panin, Zh.I. Belonogova, R.A.Knyazev, I.O. Cheshenko

Research Institute of Biochemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk
2, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia, e-mail: knjazev_roman@mail.ru

Studies were conducted using ascitic NA-1 hepatomas and ascitic Ehrlich's carcinoma cells. After passage of cells in mice, cell culture containing tumor-associated macrophages was studied. It was shown that the very low-density lipoprotein (VLDL)-cortisol complex significantly inhibited proliferative activity of tumor cells. The obtained constant of cortisol binding to VLDL indicated that the protein component of lipoproteins participated in the complex formation. Tumor-associated macrophages were suggested to play an important role in the formation of this complex. It was found that inhibition of tumor cell growth was related to apoptosis.

Key words: tumor cells, lipoproteins, cortisol, tumor-associated macrophages, biosynthesis of nucleic acid.

Применять липопротеины крови для лечения опухолевых заболеваний предложено давно [6, 12]. Обычно их используют как транспортную форму различных цитостатиков: рубомицина, актиномицина Д, циклофосфана и других препаратов. Чаще всего для этого берут липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Они обладают достаточно высоким аффинитетом по отношению к цитостатикам. Так, константа диссоциации (K_d) для тамоксифена составляет $2,3 \times 10^{-8}$ М [14]. Используется также способ ковалентной пришивки препарата к белковому компоненту ЛПНП [10]. Липопротеины высокой плотности (ЛПВП) для доставки в опухолевые клетки цитостатиков применяются редко. Существуют единичные работы по их доставке в клетки карциномы [5] и гепатомы [7]. Наблюдается разная степень связывания цитостатиков с липопротеинами крови. Так, циклоспорин G в плазме крови

преимущественно связывается с ЛПВП (50–60 %) и в меньшей степени с ЛПНП (20–30 %) и ЛПОНП (10 %) [13].

Нам не встречались работы, в которых липопротеины плазмы крови использовались с целью запуска апоптоза опухолевых клеток. В этом отношении интерес представляет работа, в которой применялись липосомы, содержащие сфингомиелин и церамид, для стимуляции апоптоза в клетках гепатоцеллюлярной гепатомы крыс [1]. Показано, что оба соединения подавляют пролиферацию и усиливают апоптоз раковых клеток. Индукторами апоптоза являются не только сфингомиелин, фосфатидилсерин, церамид, но и стероидные гормоны (глюкокортикоиды) [4].

В данном исследовании мы для стимуляции апоптоза опухолевых клеток использовали липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП)

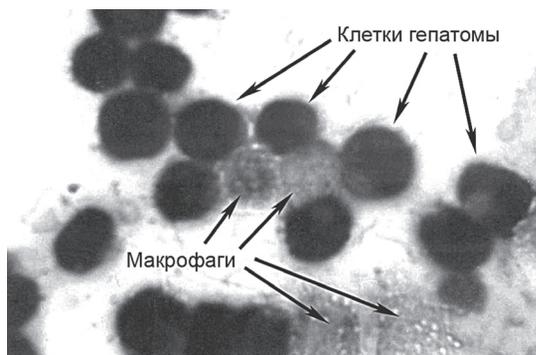


Рис. 1. Микрофото. Клетки асцитной HA-1 гепатомы с опухоль-ассоциированными макрофагами. Окраска по Романовскому-Гимза, $\times 400$

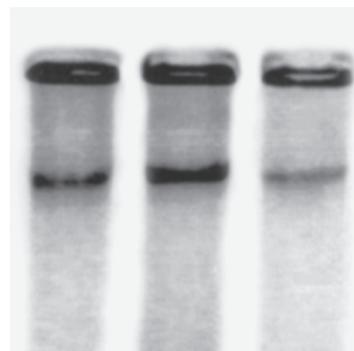


Рис. 2. Электрофорез ДНК в агарозном геле. Примечание: 1 – контроль; 2 – ЛПОНП; 3 – ЛПОНП–кортизол

в комплексе с кортизолом. Это было обусловлено тем, что, во-первых, ЛПОНП достаточно богаты сфингомиелином [2] и, во-вторых, они активно связывают кортизол и кортикостерон. Константы связывания равны $(5 \pm 0,1) \times 10^6 \text{M}^{-1}$ и $(8 \pm 0,1) \times 10^6 \text{M}^{-1}$ соответственно [11].

Цель исследования – оценить кооперативный характер действия кортизола и липопротеинов очень низкой плотности в механизме запуска апоптоза опухолевых клеток.

Материал и методы

Исследования проводились на культурах клеток асцитной гепатомы HA-1, полученной в результате индукции мышей самцов линии A/Sn о-аминоазотолуолом (Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск). В экспериментах использовали клетки, выделенные на 10-е сут после перевивания их в брюшную полость мышей той же линии из расчёта 1 млн клеток на особь. Также в работе использовали мышей линии ICR с асцитной карциномой Эрлиха (Институт цитологии и генетики СО РАН). Клетки перитонеального экссудата получали на 10-е сут после пассажа опухоли для последующего культивирования. Свежевыделенные клетки ресуспендировали в среде RPMI-1640 с L-глутамином, содержащую 20 мМ HEPES/NaOH (pH 7,4), 2 мМ L-глутатиона, 100 ед/мл пенициллина, 50 мкг/мл гентамицина, 5,6 мМ глюкозы, 10 нМ инсулина. Клетки наносили на 6-луночные планшеты («Orange Scientific», Бельгия), покрытые коллагеном первого типа. Инкубацию проводили при 37°C в атмосфере 5 % CO_2 и 95 % воздуха при влажности 85 %. Конечная плотность клеток 5×10^6 на мм^2 . Продолжительность инкубации

24 ч. Пролиферативную активность клеток оценивали по скорости включения ^3H -тимидина в ДНК. Последний добавляли в среду инкубации в дозе 2 мКи/мл за 2 ч до окончания эксперимента. Радиоактивность измеряли на сцинтилляционном счётчике «Mark-III» (США) и выражали в имп/мин на 1 мг белка. Содержание белка в образцах определяли по Лоури [8]. Кортизол добавляли в среду инкубации в конечной концентрации 10^{-6} М, ЛПОНП – 200 мкг/мл. Содержание ДНК в образцах определяли полуколичественно с помощью электрофореза в агарозном геле. Апоптоз опухолевых клеток оценивали с помощью электронной микроскопии. Для этого образцы фиксировали в 2,5 % растворе глutarового альдегида в течение 1 ч, затем – в 0,1 М ФСБ, содержащем 1 % OsO_4 . Образцы обезвоживали в спиртовых растворах с повышающейся концентрацией и заливали в аралдит. Срезы просматривали в электронном микроскопе YEM 100B (Япония).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 6.0 (StatSoft, USA, www.statsoft.com), достоверность значений определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Клетки асцитной гепатомы с опухоль-ассоциированными макрофагами (рис. 1) в организме мышей активно делятся, так что продолжительность жизни животных не превышает 2–3 нед. Ранее нами было показано, что пролиферативная активность клеток HA-1 гепатомы зависит от макрофагов. При стимуляции последних комплексом ЛПВП–кортизол отмечалось резкое усиление в сокультуре биосинтеза как ДНК, так и белка [3].

В данном исследовании мы оценивали влияние комплекса ЛПОНП-кортизол на скорость биосинтеза ДНК в сокультуре. Оказалось, что кортизол и ЛПОНП независимо друг от друга несколько тормозили скорость биосинтеза ДНК (разница с контролем недостоверна). Добавление к сокультуре комплекса ЛПОНП-кортизол вдвое снижало скорость биосинтеза ДНК (табл. 1). Принимая во внимание, что обмен липопротеинов связан в первую очередь с макрофагами, следует допустить, что именно последние запускают механизм подавления опухолевого роста.

Дальнейшие исследования мы проводили на культуре клеток асцитной карциномы Эрлиха в присутствии опухоль-ассоциированных макрофагов. Проллиферативную активность клеток также оценивали по скорости включения ^3H -тимидина в ДНК. Показано, что кортизол и ЛПОНП независимо друг от друга несколько снижали скорость биосинтеза ДНК (разница с контролем недостоверна). Комплекс ЛПОНП-кортизол снижал скорость биосинтеза в 1,7 раза (табл. 2). Полученные результаты аналогичны вышеуказанным. Эти результаты подтверждены данными электрофоретического анализа ДНК в образцах клеток асцитной карциномы Эрлиха (рис. 2). Значительное снижение содержания ДНК в образцах указывает на гибель клеток асцитной карциномы.

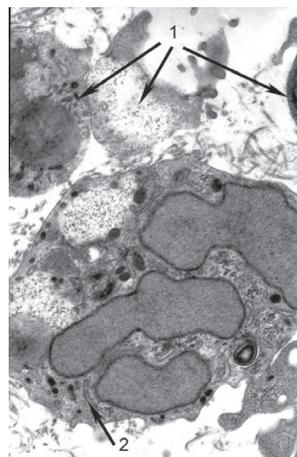


Рис. 3. Электронная микроскопия клеток асцитной карциномы Эрлиха. Действие комплекса ЛПОНП-кортизол.

Примечание: 1 – погибающая клетка;
2 – клетка в состоянии апоптоза, $\times 8000$

Электронно-микроскопический анализ изменения структуры клеток выявил потерю микроворсин, секвестрацию цитоплазмы в среду инкубации и фрагментацию ядер (рис. 3). Обнаруженные признаки позволяют отнести механизм гибели опухолевых клеток под влиянием комплекса ЛПОНП-кортизол к апоптозу. Отсутствие выраженного эффекта подавления пролиферативной активности опухолевых клеток под влиянием

Таблица 1

Изменение скорости биосинтеза ДНК в сокультуре клеток НА-1 гепатомы под влиянием комплекса ЛПОНП-кортизол

Условия инкубации	Имп/мин/мг белка $M \pm m, n=6$
Контроль	14233 \pm 1802
ЛПОНП	9647 \pm 1613
Кортизол	9903 \pm 2644
ЛПОНП-кортизол	6909 \pm 565*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,01$).

Таблица 2

Изменение скорости биосинтеза ДНК в сокультуре клеток асцитной карциномы Эрлиха под влиянием комплекса ЛПОНП-кортизол

Условия инкубации	Имп/мин/мг белка $M \pm m, n=6$
Контроль	7805 \pm 447
ЛПОНП	5002 \pm 298
Кортизол	5939 \pm 236
ЛПОНП-кортизол	4176 \pm 376*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

ЛПОНП или кортизола говорит о том, что мы имеем дело с кооперативным механизмом действия обоих компонентов комплекса. Полученная величина константы связывания гормона с ЛПОНП указывает на то, что в комплексообразовании принимает участие белковый компонент последних. Однако какой белок ЛПОНП принимает в этом участие – пока нами не установлено.

Заключение

Описан новый механизм подавления роста опухолевых клеток НА-1 гепатомы и карциномы Эрлиха, обусловленный кооперативным эффектом действия кортизола и ЛПОНП. Результаты электронной микроскопии позволяют утверждать, что данный механизм связан с апоптозом клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Заварзин В.А., Зайнагетдинов Р.З., Какурина Г.В. и др. Роль сфингомиелина и церамида в регуляции процессов пролиферации и апоптоза клеток гепатоцеллюлярной карциномы // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 3 (20). С. 41–45.
2. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком, 1999. 512 с.
3. Панин Л.Е., Хоценко О.М., Поляков Л.М. Влияние стероидных гормонов в комплексе с аполипопротеином А-1 на биосинтез ДНК и белка в клетках асцитной гепатомы НА-1 // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53, № 5. С. 562–565.
4. Суханова Г.А., Акбашева О.Е. Апоптоз. Томск: Изд. ТПУ, 2006. 171 с.
5. Kader A., Pater A. Loading anticancer drugs into HDL as well as LDL has little effect on properties of complexes and enhances cytotoxicity to human carcinoma cells // J. Control Release. 2002. Vol. 80 (1–3). P. 29–44.
6. Lindholm A., Henricsson S., Gang P. The free fraction of cyclosporine in plasma: clinical findings with a new method // Transplant Proc. 1988. Vol. 20. P. 377–381.
7. Lou B., Liao X.L., Wu M.P. et al. High-density lipoprotein as a potential for delivery of a lipophilic antitumoral drug into hepatoma cells // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (7). P. 954–959.
8. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L. et al. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193. P. 265–275.
9. Maniatis T., Fritsch E., Sambrook J. The methods of genetic engineering. Molecular cloning. Moscow: Mir, 1984. 480 p.
10. Masquelier M., Vitols S., Pålsson M. et al. Low density lipoprotein as a carrier of cytostatics in cancer chemotherapy: study of stability of drug-carrier complexes in blood // J. Drug Target. 2000. Vol. 8 (3). P. 155–164.
11. Panin L.E., Kunitsyn V.G., Polyakov L.M. Structural changes in blood plasma lipoproteins in the physiological temperature range and their interaction with steroid hormones // Protein Structure / Ed. L.M. Haggerty. USA: Nova Science Publ., Inc. 2011. P. 123–153.
12. Sharma A., Lawrence S.J. Lipoprotein – cyclodextrin interaction // Clin. Chim. Acta. 1991. Vol. 199. P. 129–138.
13. Yatscoff R.W., Honcharik N., Lukowski M. et al. Distribution of cyclosporin G (NVa2 cyclosporin) in blood and plasma // J. Clin Chem. 1993. Vol. 39 (2). P. 213–217.
14. Winnerer R.C., Juthries S.C., Clark J.H. Characterization of a triphenylethylene-antiestrogen binding site on rat serum low density lipoprotein // Endocrinology. 1983. Vol. 112. P. 1823–1827.

Поступила 14.02.13

ЗАВИСИМОСТЬ УРОВНЯ БЕЛКА-ТРАНСЛОКАТОРА TSPO И ЦИТОХРОМА P450SCC ОТ ГИСТОТИПА ОПУХОЛИ У БОЛЬНЫХ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНЫМ РАКОМ

Р.А. Зуков, Т.Г. Рукша, Ю.А. Дыхно, Э.В. Семенов, Н.В. Боякова

*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,
e-mail: zukov_rus@mail.ru*

Описаны особенности экспрессии белка-транслокатора (TSPO) и цитохрома P450scc (CYP 450scc) у больных почечно-клеточным раком (ПКР). Установлена зависимость уровня экспрессии TSPO от стадии и гистологического варианта рака почки. Изменение уровня экспрессии CYP 450scc в клетках опухоли свидетельствует об изменении выраженности стероидогенеза при различных гистотипах ПКР. Полученные данные важны для понимания патогенеза рака почки, а также могут иметь прогностическое значение.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, TSPO, цитохром P450scc, стероидогенез.

THE DEPENDENCE OF TRANSLOCATOR PROTEIN TSPO LEVEL AND CYTOCHROME P450SCC FROM HISTOTYPE OF TUMOR IN PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA

R.A. Zukov, T.G. Ruksha, Yu.A. Dykhno, E.V. Semenov, N.V. Boyakova
*V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University
1, Partizan Zheleznyak Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia,
e-mail: zukov_rus@mail.ru*

The features of expression of translocator protein (TSPO) and cytochrome P450scc (CYP 450scc) in patients with renal cell carcinoma (RCC) were described in the article. The dependence of level expression of TSPO from stage and histological subtypes of renal cell carcinoma were established. The changing of expression level of CYP 450scc in tumor cells indicates a change of severity of steroidogenesis in different histological subtypes of RCC. These findings were important for interpretation the pathogenesis of RCC and also they could have prognostic value.

Key words: renal cell carcinoma, TSPO, cytochrome P450scc, steroidogenesis.

Translocator protein (TSPO) с молекулярной массой 18 кДа – внутриклеточный белок, участвующий в большинстве основных процессов жизнедеятельности клетки: стероидогенезе, иммунном ответе, стресс-адаптации, клеточной пролиферации и апоптозе [1, 7, 9, 18]. Наиболее изученной функцией TSPO является его участие в транспорте низкомолекулярных клеточных метаболитов, в том числе холестерина, через внешнюю митохондриальную мембрану. Транспорт холестерина является ключевым звеном в синтезе стероидных гормонов [8]. После перемещения к внутренней митохондриальной мембране холестерин преобразуется в прегненолон под действием фермента цитохром P450scc (CYP450scc) и вспомогательных электрон-транспортирующих белков, локализующихся на матричной поверхности внутренней митохондриальной мембраны. Синтезированный прегненолон транспортируется из митохондрий в

эндоплазматический ретикулум клетки, где подвергается ферментативному воздействию, что является окончательным этапом синтеза стероидных гормонов [17].

Уровень TSPO повышается при многих злокачественных новообразованиях, что объясняют усиленным метаболизмом холестерина для пластических нужд трансформированных клеток с высоким пролиферативным потенциалом [15]. В этой связи в нашей работе исследованы особенности экспрессии TSPO и фермента, метаболизирующего холестерин на начальном этапе стероидогенеза у больных почечно-клеточным раком (ПКР) с целью изучения регуляторных механизмов развития, прогрессирования и метастазирования опухоли, а также для определения возможности использования данных белков в качестве молекулярных мишеней для прогнозирования и лечения данного заболевания.

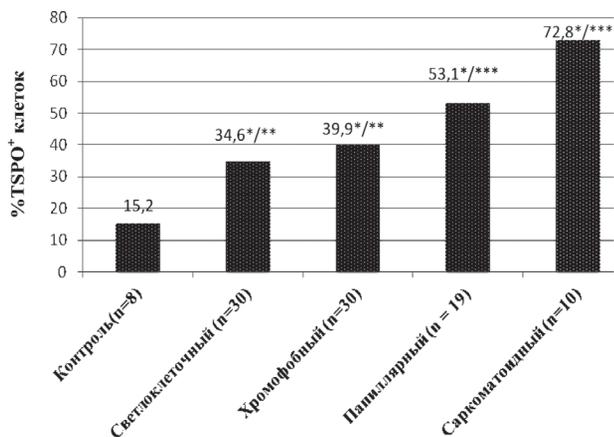


Рис. 1. Уровень экспрессии TSPO при различных гистологических вариантах ПКР. Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($\alpha < 0,05$); ** – статистически значимые различия по сравнению с саркоматоидным и папиллярным вариантами ПКР ($\alpha < 0,05$); *** – статистически значимые различия по сравнению с другими гистологическими вариантами ПКР ($\alpha < 0,05$)

Материал и методы

Под наблюдением находились 89 больных ПКР, оперированных в объеме радикальной нефрэктомии (n=79) или резекции почки (n=10). Полученная во время операции ткань почки фиксировалась в 10 % растворе формалина, заливалась в парафин, после чего изготавливались срезы для иммуногистохимического окрашивания. В качестве контроля использовалась ткань здоровой почки (n=8). Образцы подвергались морфологическому исследованию для определения стадии заболевания и гистологического варианта ПКР. Параллельно срезы толщиной до 5 мкм окрашивались по стандартной методике с моноклональными антителами к TSPO (Trevigen, разведение 1:400) и CYP450ssc (Corgen Inc., разведение 1:500). Для выполнения иммуногистохимического протокола использова-

лась система NovoLink Polymer Detection System (Leica Microsystems, Newcastle, United Kingdom). На последнем этапе препараты докрасивались гематоксилином. Подсчет положительно окрашенных клеток производился при $\times 400$. При ПКР оценивалось количество положительно окрашенных клеток на 100 опухолевых клеток, в контроле – на 100 клеток нормальной почечной ткани.

Статистическая обработка осуществлялась с помощью критерия Н-Крускала–Уоллеса.

Результаты и обсуждение

Среди наблюдаемых больных ПКР были 42 (47,2 %) женщины и 47 (52,8 %) мужчин. Возраст пациентов составил 42–82 года. При морфологическом исследовании I стадия заболевания выявлена у 12,4 % больных, III стадия – у 70,8 % и IV стадия – у 16,8 %. Гистологически определялись следующие варианты ПКР: светлоклеточный (n=30), хромофобный (n=30), папиллярный (n=19), саркоматоидный (n=10). Достоверных различий в уровне экспрессии TSPO и цитохрома P450ssc в зависимости от пола и возраста выявлено не было. Распределение уровня экспрессии TSPO и цитохрома P450ssc в нормальной почечной ткани и опухолевых очагах в зависимости от стадии ПКР представлено в таблице.

Уровень экспрессии TSPO в зависимости от гистотипа ПКР распределился следующим образом: в контрольной группе – 15,2 %; при светлоклеточном ПКР – 34,6 %, при хромофобном ПКР – 39,9 %, при папиллярном ПКР – 53,1 %, при саркоматоидном ПКР – 72,8 %. Различия между уровнем TSPO+ клеток при всех вариантах ПКР и в контроле, а также между светлоклеточным, хромофобным, папиллярным и саркоматоидным вариантами были статистически значимы ($\alpha < 0,05$). Не выявлено достоверных различий между светлоклеточным и хромофобным вариантами ПКР (рис. 1).

Таблица

Уровень экспрессии TSPO и цитохрома P450ssc у больных ПКР в зависимости от стадии заболевания

Группы больных	TsPO+	Цитохром P450ssc+
Контрольная группа (n=8)	15,2 %	98,6 %
ПКР I стадии (n=11)	47,3 %*	74,2 %*
ПКР III стадии (n=63)	40,5 %*	67,9 %*
ПКР IV стадии (n=15)	60,3 %* **	66,7 %*

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой ($\alpha < 0,05$); ** – статистически значимые различия по сравнению с другими стадиями ПКР ($\alpha < 0,05$).

Известно, что повышение экспрессии TSPO характерно для злокачественных новообразований молочной железы, простаты, толстой кишки, эндометрия, яичников, центральной нервной системы [2, 7, 9]. Повышение экспрессии TSPO наиболее выражено в опухолях и линиях раковых клеток, обладающих высоким злокачественным потенциалом [8, 9]. Так, уровень экспрессии TSPO значительно повышен при простатической интраэпителиальной неоплазии, первичном раке простаты и метастазах по сравнению с нормальной тканью простаты и доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Кроме того, уровень TSPO коррелирует с частотой прогрессирования рака простаты, поскольку уровень белка прямо пропорционально повышается с ростом баллов по шкале Gleason и распространенностью опухоли [7, 9, 12].

Внутриклеточная локализация TSPO связана преимущественно с митохондриями, но при этом данный белок также выявлен в аппарате Гольджи, лизосомах, пероксисомах, ядре и плазматической мембране [18]. Немаловажным для оценки результатов нашего исследования является тот факт, что TSPO, меченные с помощью антител и флуоресцентных лигандов, локализуются в агрессивных опухолях в основном в ядре или вокруг него, а в нормальных клетках и слабоагрессивных опухолях преобладает цитоплазматическая локализация [10]. Учитывая биологические особенности ПКР, а также его высокую метастатическую активность, мы также наблюдали TSPO⁺ клетки в опухолевых очагах и нормальной почечной ткани с преимущественно ядерной локализацией.

Нами установлено повышение уровня экспрессии TSPO у больных ПКР в сравнении с экспрессией данного белка в нормальной почечной ткани, что свидетельствует о нарушении его функционирования в опухолевых очагах. Кроме того, интересные данные получены при сопоставлении уровня экспрессии TSPO при различных стадиях и гистологических вариантах ПКР. Так, установлена зависимость уровня экспрессии TSPO от стадии опухолевого процесса: у больных с IV стадией ПКР отмечают более высокие показатели экспрессии белка, чем при I и III стадиях заболевания (таблица). Зависимость уровня экспрессии TSPO от распространенности опухолевого процесса продемонстрирована у больных раком молочной

железы: помимо значительного повышения экспрессии TSPO в опухолевых клетках по сравнению с нормальной тканью молочной железы, показана отрицательная корреляция между уровнем TSPO и безрецидивной выживаемостью у пациенток без метастазов в лимфоузлы [8]. У больных колоректальным раком доказано прогностическое значение гиперэкспрессии TSPO при III стадии заболевания, в то же время при IV стадии такой корреляции не выявлено [13].

Различия между уровнем TSPO⁺ клеток установлены нами при различных гистологических вариантах ПКР. Самый высокий уровень TSPO⁺ клеток определен при саркоматоидном варианте (72,7 %), промежуточное значение имеет папиллярный рак (53,1 %), наиболее низкий уровень экспрессии TSPO установлен при светлоклеточном (34,6 %) и хромофобном (39,9 %) вариантах рака почки. Полученные данные об уровне экспрессии TSPO сопоставимы с прогностической значимостью гистотипов ПКР. Одни авторы отмечают наиболее благоприятный прогноз у пациентов с хромофобным ПКР по сравнению с папиллярным и светлоклеточным вариантами [16], другие исследователи описывают менее благоприятный прогноз у больных со светлоклеточным вариантом по сравнению с папиллярным и хромофобным [5]. Наличие саркоматоидного характера опухоли во всех доступных исследованиях ассоциировано с крайне неблагоприятным прогнозом [5, 14].

Уровень экспрессии цитохрома P450scс при всех гистологических вариантах ПКР отличался от уровня экспрессии данного фермента в нормальной почечной ткани. Кроме того, статистически значимо ($\alpha < 0,05$) отличалось распределение уровня цитохром P450scс⁺ клеток при хромофобном раке почки в сравнении с другими вариантами, а также между папиллярным и саркоматоидным типами ПКР (рис. 2).

Повышение уровня экспрессии цитохрома P450scс (98,6 %) на фоне низкого уровня TSPO⁺ клеток (15,2 %) в нормальной почечной ткани может являться свидетельством того, что большая часть холестерина, транспортируемого в клетки почечного эпителия в норме, метаболизируется в прегненолон. Действительно, было показано, что в нормальной почечной ткани возможен синтез стероидных гормонов, хотя биологический смысл данного факта является неизученным [6].

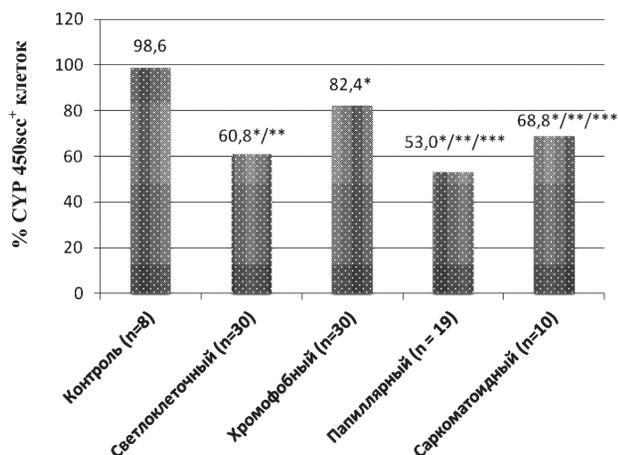


Рис. 2. Уровень экспрессии цитохрома P450scc при различных гистологических вариантах ПКР. Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем ($\alpha < 0,05$); ** – статистически значимые различия между хромофобным и другими гистологическими вариантами ПКР ($\alpha < 0,05$); *** – статистически значимые различия между папиллярным и саркоматоидным вариантами ПКР ($\alpha < 0,05$)

Снижение уровня экспрессии цитохрома P450scc в клетках почечно-клеточного рака, вероятнее всего, говорит о подавлении стероидогенеза в опухолевых очагах. Причем уровень его не зависит от стадии ПКР, однако отмечается влияние гистологического варианта на распределение цитохром P450scc⁺ клеток. Наиболее высокий уровень экспрессии цитохрома P450scc определяется при хромофобном варианте (82,4 %), промежуточное значение имеет светлоклеточный рак (60,8 %), наиболее низкий уровень экспрессии фермента установлен при папиллярном варианте рака почки (53 %). Однозначно интерпретировать данные при саркоматоидном варианте ПКР невозможно, поскольку он не является самостоятельным гистологическим подтипом и в той или иной степени может встречаться при любых гистологических формах ПКР, одновременно указывая на неблагоприятный прогноз [5, 14].

Несмотря на наличие достаточного количества убедительных данных об изменении уровней экспрессии TSPO при многих видах злокачественных новообразований, роль TSPO в канцерогенезе остается невыясненной. Предполагается, что TSPO может служить транспортером холестерина в опухолевые клетки, которые, как известно, обладают высокой способностью к аккумуляции и метаболизму последнего, что может быть обусловлено как по-

вышением пластических процессов в опухолевых клетках, так и изменениями механизмов передачи сигнала в клетку через биологические мембраны [4]. С другой стороны, показано, что уровень TSPO модулируется митоген-активируемыми протеинкиназами, MAPK сигнальным механизмом, активация которого происходит при развитии ряда онкологических заболеваний [3]. Известно, что стероидные гормоны могут изменять уровень клеточной пролиферации, регулировать выраженность апоптоза, а также прогрессию и метастазирование опухолевых клеток и, таким образом, патологическая гиперактивация MAPK может приводить к повышению синтеза стероидных гормонов, в свою очередь, выступающих в качестве регуляторов вышеуказанных патологических процессов [11].

Таким образом, у больных ПКР нарушено функционирование TSPO и функционально связанного с ним белка-фермента, играющего важную роль в стероидогенезе, – цитохрома P450scc. Выявленная зависимость уровня экспрессии TSPO от стадии и гистологического варианта в соотношении с клиническими данными позволяют предположить возможное использование TSPO в качестве молекулярной мишени для прогнозирования течения заболевания. Установленные особенности экспрессии цитохрома P450scc в клетках опухоли свидетельствуют об изменении выраженности стероидогенеза при ПКР и возможном функциональном перераспределении внутриклеточного холестерина на обеспечение пролиферативных процессов. Дальнейшие исследования механизмов внутриклеточного транспорта холестерина с участием TSPO помогут пролить свет на патогенетические аспекты развития данного заболевания, особенности регуляции процессов пролиферации опухолевых клеток, а также понять механизмы прогрессирования и метастазирования почечно-клеточного рака.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гырылова С.Н., Комина А.В., Рукуша Т.Г. Индукция апоптоза клеток меланомы лигандом TsPO PK11195 // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 40–43.
2. Alana M., Kassiou S., Kassiou M. The translocator protein // J. Nucl. Med. 2011. Vol. 52. P. 677–680.
3. Batareseh A., Li J., Papadopoulos V. Protein kinase C epsilon regulation of translocator protein (18 kDa) TsPO gene expression is mediated through a MAPK pathway targeting STAT3 and c-Jun transcription factors // Biochemistry. 2010. Vol. 49. P. 4766–4778.
4. Batareseh A., Papadopoulos V. Regulation of translocator protein 18kDa (TSPO) expression in health and disease states // Mol. Cell. Endocrinol. 2010. Vol. 327. P. 1–12.

5. Cheville J.C., Lohse C.M., Zincke H. et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma // *Amer. J. Surg. Pathol.* 2003. Vol. 27. P. 612–624.
6. Dalla Valle L., Toffolo V., Vianello S. et al. Expression of cytochrome P450scc mRNA and protein in the rat kidney from birth to adulthood // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2004. Vol. 88. P. 79–89.
7. Fafalios A., Akhavan A., Parwani A.V. et al. Translocator protein blockade reduces prostate tumor growth // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15. P. 61–77.
8. Galiègue S., Casellas P., Kramar A. et al. Immunohistochemical assessment of the peripheral benzodiazepine receptor in breast cancer and its relationship with survival // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10. P. 2058–2064.
9. Han Z., Slack R.S., Li W., Papadopoulos V. Expression of peripheral benzodiazepine receptor (PBR) in human tumors: relationship to breast, colorectal, and prostate tumor progression // *J. Recept. Signal Transduct. Res.* 2003. Vol. 23. P. 225–238.
10. Hardwick M., Fertikh D., Culty M. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor (PBR) in human breast cancer: correlation of breast cancer cell aggressive phenotype with PBR expression, nuclear localization, and PBR-mediated cell proliferation and nuclear transport of cholesterol // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 831–842.
11. Kabat C.C., Etgen A.M., Rohan T.E. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19. P. 2421–2427.
12. Li W., Hardwick M.J., Rosenthal D. et al. Peripheral-type benzodiazepine receptor overexpression and knockdown in human breast cancer cells indicate its prominent role in tumor cell proliferation // *Biochem. Pharmacol.* 2007. Vol. 73. P. 491–503.
13. Maaser K., Hopfner M., Jansen A. et al. Specific ligands of the peripheral benzodiazepine receptor induce apoptosis and cell cycle arrest in human colorectal cancer cells // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 85. P. 1771–1780.
14. Molina A.M., Tickoo S.K., Ishill N. et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease // *Am. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 34 (5). P. 454–459.
15. Mukherjee S., Das S.K. Translocator protein (TSPO) in breast cancer // *Curr. Mol. Med.* 2012. Vol. 12. P. 443–457.
16. Patard J.-J., Leray E., Rioux-Leclercq N. et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 2763–2771.
17. Simpson E.R., Waterman M.R. Regulation by ACTH of steroid hormone biosynthesis in the adrenal cortex // *Can. J. Biochem. Cell. Biol.* 1983. Vol. 61. P. 692–707.
18. Veenman L., Papadopoulos V., Gavish M. Channel-Like Functions of the 18-kDa Translocator Protein (TSPO): Regulation of Apoptosis and Steroidogenesis as Part of the Host-Defense Response // *Curr. Pharm. Des.* 2007. Vol. 13. P. 2385–2405.

Поступила 14.03.13

ОПТИМИЗАЦИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ ДЕНДРИТНО-КЛЕТОЧНЫХ ВАКЦИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ

Т.Л. Нехаева

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

Исследованы иммунобиологические характеристики дендритных клеток (ДК) для оптимизации технологии получения дендритно-клеточных вакцин (ДК-вакцин). Проведен сравнительный анализ иммунологического фенотипа незрелых и зрелых ДК, дифференцированных *in vitro* в присутствии ростового фактора GM-CSF (CellGenix, Германия) и ГМ-КСФ (Фармсинтез, Россия) в ранее изученной концентрации 72 нг/мл, и IL-4 (CellGenix, Германия) в интервале концентраций от 0 до 45 нг/мл. Для стандартизации технологического процесса получения вакцинных ДК рекомендуется использовать оптимальную панель моноклональных антител: CD14, CD1a, CD83, CD86, CD80, CCR7, HLA DR. Результаты проточной цитометрии и иммуноцитохимического анализа показали отсутствие достоверных различий в экспрессии маркеров зрелых ДК ($p > 0,05$), что свидетельствует о целесообразности использования ростового фактора ГМ-КСФ (Фармсинтез, Россия) для приготовления противоопухолевых вакцин на основе ДК. С помощью однофакторных полиномиальных моделей второго порядка установлен оптимальный интервал концентрации IL-4 для дифференцировки ДК от 5 до 15 нг/мл.

Ключевые слова: иммунотерапия, дендритные клетки, вакцина, оптимизация.

AUTOLOGOUS DENDRITIC CELL VACCINE OPTIMIZATION FOR THERAPY OF PATIENTS WITH DISSEMINATED MALIGNANT NEOPLASMS

T.L. Nehaeva

N.N. Petrov Research Institute of Oncology
68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia
e-mail: oncl@rion.spb.ru

Immunobiological features of the dendritic cells (DC) were studied for the production of DC-vaccine (DCV) optimization. DC were differentiated *in vitro* in GM-CSF (previously studied concentration 72 ng/ml and IL-4 0–45 ng/ml containing medium. GM-CSF compounds by Pharmsynthez (Russia) and Cell Genix (Germany) and IL-4 by Cell Genix (Germany) were used. Comparative assays of mature and immature DC immunophenotype using different GM-CSF compounds was performed. CD1a, CD83, CD86, CD80, CCR7 and HLA DR are recommended optimal markers of DC for the standardization of technologic process. Flow cytometry and immunocytochemistry assays revealed no differences in mature DC markers expression ($p > 0,05$). This indicates the expediency of Pharmsynthez (Russia) GM-CSF usage for DCV production. Optimal IL-4 concentrations (5–15 ng/ml) providing qualitative characteristics for DCV production were found using second level one-way polynomial model.

Key words: immunotherapy, dendritic cell, DC-vaccine, optimization.

Создание терапевтических вакцин на основе дендритных клеток (ДК) рассматривается как один из перспективных подходов в комплексной терапии злокачественных новообразований, результаты международных и отечественных клинических исследований свидетельствуют о клинической эффективности данного метода лечения у некоторых категорий больных [1, 2, 5]. Вместе с тем использование ДК-вакцин, обладающих эффективностью, безопасностью и надлежащим уровнем качества

в рутинной клинической практике, предполагает оптимизацию и стандартизацию рекомендованных методик [3, 8, 9].

Дифференцировка вакцинных ДК из моноцитов периферической крови *in vitro* с использованием различных питательных сред, ростовых факторов и факторов дифференцировки различной активности в ряде случаев препятствует получению стандартного клеточного продукта охарактеризованного качества. В частности, появление на фармацевти-

ческом рынке гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) Неостим отечественного производства (Фармсинтез, Россия) для клинического использования позволяет заменить дорогостоящий импортный аналог GM-CSF (CellGenix, Германия) и значительно удешевить стоимость изготовления ДК-вакцин. Вместе с тем предполагаемый технологический переход не изучен. Более того, не определена оптимальная концентрация интерлейкина-4 (IL-4), в присутствии которого осуществляется дифференцировка ДК из моноцитов периферической крови. Более чем в 200 клинических исследованиях были использованы различные концентрации IL-4 без достаточно аргументированного обоснования, чаще в диапазоне от 6,75 нг/мл до 180 нг/мл [7, 11]. Несомненно, это затрудняет стандартизацию ДК-вакцин, что определило проблему научного поиска и цель настоящего исследования.

Целью исследования является изучение иммунологического фенотипа незрелых и зрелых ДК, дифференцированных из моноцитов периферической крови больных злокачественными новообразованиями в присутствии фиксированной концентрации GM-CSF (CellGenix, Германия) или ГМ-КСФ (Фармсинтез, Россия), и различных концентраций IL-4 (CellGenix, Германия).

Материал и методы

Дифференцировку ДК из адгезионной моноцитарной фракции мононуклеаров периферической крови больных меланомой кожи проводили в сбалансированной бессывороточной среде «Cell-Gro DC», приготовленной в условиях надлежащей производственной практики GMP (Cell Genix, Германия), адгезионных культуральных флаконах с вентилируемыми крышками (Sarstedt, Германия) в условиях CO₂ инкубатора «Heracel» (Termo Electron LTD GmbH, Германия) при 37°C, 5 % CO₂ и 98 % влажности. В исследовании использовали ростовой фактор GM-CSF (CellGenix, Германия) и ГМ-КСФ (Фармсинтез, Россия) в ранее изученной концентрации 72 нг/мл и IL-4 (CellGenix, Германия) в интервале концентраций от 0 до 45 нг/мл. Ростовые факторы и фактор дифференцировки вносили на 1, 3 и 5-й день культивирования (незрелые ДК). На 7-й день вносили коктейль лизированных охарактеризованных аутологичных и/или аллогенных опухолевых клеток (клеточные линии Mel 226, Mel 515, Mel 519, Mel 520), экспрессирующих иммуногенные раково-тестикулярные антигены (NY-ESO-1⁺, MAGE⁺, HAGE⁺, GAGE⁺) и фактор некроза опухоли (TNFα) 20 нг/мл (BD, США). Инкубацию с опухолевым лизатом проводили в течение 48 ч.

Таблица 1

Иммунофенотип зрелых ДК, выращенных в присутствии ростового фактора GM-CSF различных производителей и IL-4, M±m, δ

Дифференцировочные/ линейноспецифические антигены	GM-CSF Фармсинтез, Россия	GM-CSF CellGenix, Германия	Критерий Фишера (F), уровень значимости (p)
CD14 ⁺	2,02 ± 0,91 %; 3,18	6,12 ± 2,34 %; 5,17	F=3,91; p=0,07 (>0,05)
CD1a ⁺	24,03 ± 9,11 %; 26,22	20,08 ± 9,13 %; 23,01	F=0,07; p=0,79 (>0,05)
CD83 ⁺	82,15 ± 6,07 %; 18,34	66,14 ± 4,21 %; 10,12	F=3,85; p=0,07 (>0,05)
CD1a ⁺ CD83 ⁻	13,11 ± 5,01 %; 15,12	13,23 ± 6,16 %; 15,32	F=0,001; p=0,97 (>0,05)
CD1a ⁺ CD83 ⁺	10,12 ± 4,06 %; 13,10	8,12 ± 4,21 %; 11,15	F=0,08; p=0,78 (>0,05)
CD1a ⁻ CD83 ⁺	72,22 ± 9,12 %; 27,15	59,41 ± 7,26 %; 17,16	F=1,10; p=0,31 (>0,05)
CD83 ⁺ CD86 ⁺	47,05 ± 7,11 %; 21,14	51,24 ± 6,12 %; 15,16	F=0,11; p=0,74 (>0,05)
CD83 ⁺ CD80 ⁺	78,23 ± 5,07 %; 15,10	65,25 ± 4,12 %; 9,06	F=3,63; p=0,08 (>0,05)
CCR7 ⁺	83,23 ± 8,02 %; 24,14	82,56 ± 11,31 %; 28,31	F=0,01; p=0,94 (>0,05)
CCR7 ⁺ CD83 ⁺	76,16 ± 9,13 %; 23,43	64,14 ± 7,16 %; 13,05	F=0,74; p=0,41 (>0,05)
HLA DR ⁺	93,03 ± 2,11 %; 6,23	91,31 ± 5,33 %; 12,14	F=0,17; p=0,68 (>0,05)

Примечание: M – среднее значение экспрессии иммунофенотипического маркера, m – ошибка среднего значения, δ – стандартное отклонение, концентрация GM-CSF – 72 нг/мл, IL-4 – 45 нг/мл.

Подсчет количества и оценку жизнеспособности ДК осуществляли с помощью автоматического счетчика клеток «Countess™» («Invitrogen», США) и 0,4 % трипанового синего (Sigma, США). Экспрессию линейноспецифических и дифференцировочных антигенов на моноцитах, незрелых и зрелых ДК изучали с помощью моноклональных антител (ДАКО, Дания) и системы визуализации «In vision» (ДАКО, Дания) для иммуноцитохимического метода; напрямую меченных флуорохромами моноклональных антител (anti-CD83-PE-Cy5, anti-CD1a-PE, anti-CD80-FITC, anti-CD86-FITC, anti-CD14-FITC, anti-CCR7-FITC, anti-HLA-DR-Per CP-Cy5.5), для метода лазерной проточной цитофлуориметрии («BD Biosciences», США). В последнем случае использовали программное обеспечение CellQuest Pro (tm).

Оценку результатов исследования проводили с помощью описательной статистики, однофакторного дисперсионного и регрессионного анализа [4].

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ экспрессии иммунофенотипических маркеров зрелых ДК, дифференцированных в присутствии фиксированной концентрации ростового фактора GM-CSF (CellGenix, Германия) или ГМ-КСФ (Фармсинтез, Россия) 72 нг/мл в сочетании с IL-4 (CellGenix, Германия) 45 нг/мл (табл. 1), не выявил статистически значимых различий ($p > 0,05$), что свидетельствует

о сопоставимой активности ростовых факторов импортного и отечественного производства. Вместе с тем интересным является изучение особенностей дифференцировки ДК на разных стадиях созревания в присутствии ГМ-КСФ отечественного производства.

Результаты исследования (табл. 2) демонстрируют дифференцировку моноцитов в незрелые ДК: появление на клеточной мембране молекулы CD1a ($71 \pm 4,01$ %) и утрату CD14 ($3,02 \pm 1,01$ %). Зрелые ДК характеризуются высокой экспрессией маркера дифференцировки CD83 ($76,1 \pm 4,01$ %) и утратой CD1a антигена ($22,03 \pm 6,02$ %), а также статистически достоверным усилением экспрессии костимулирующих молекул CD80 с $31,01 \pm 12,02$ % до $73,03 \pm 4,02$ % ($p=0,0003$) и CD86 с $8,01 \pm 2,02$ % до $49,11 \pm 5,03$ % ($p=0,00001$). Высокий уровень экспрессии молекул хемокинового рецептора (CCR7), обеспечивающего миграцию зрелых ДК в лимфатические узлы, и белков, участвующих в презентации антигена (HLA DR) на 7-й и 9-й день культивирования, свидетельствует о созревании ДК.

Уровень зрелости ДК определяли по коэкспрессии антигенов CD1a и CD83. Анализ результатов свидетельствует о снижении содержания незрелых ДК ($CD1a^+CD83^-$) с $52,01 \pm 11,02$ % до $13,01 \pm 4,02$ % ($p=0,0003$) и увеличении зрелых ДК ($CD1a^+CD83^+$) с $11,01 \pm 4,04$ % до $67,05 \pm 6,02$ % ($p=0,00001$) ДК к 9-му дню культивирования. Низкое содержание ДК промежуточной степени зрелости ($CD1a^+CD83^+$) в

Таблица 2

Сравнительный анализ иммунофенотипа ДК на разных стадиях созревания, $M \pm m, \delta$

Дифференцировочные/ линейноспецифические антигены	ДК незрелые (7-й день)	ДК зрелые (9-й день)	Критерий Фишера (F), уровень значимости (p)
CD1a ⁺	71,12 ± 4,01 %; 11,21	22,03 ± 6,02 %; 24,36	F=25,73; p=0,00001 (<0,05)
CD14 ⁺	3,02 ± 1,01 %; 3,18	4,04 ± 1,02 %; 4,13	F=0,25; p=0,62 (>0,05)
CD83 ⁺	32,02 ± 12,1 %; 33,26	76,1 ± 4,01 %; 17,41	F=17,18; p=0,0005 (<0,05)
CD1a ⁺ CD83 ⁻	52,01 ± 11,02 %; 29,42	13,01 ± 4,02 %; 14,21	F=18,59; p=0,0003 (<0,05)
CD1a ⁺ CD83 ⁺	21,03 ± 9,04 %; 23,17	9,02 ± 3,03 %; 12,25	F=2,79; p=0,11 (>0,05)
CD1a ⁻ CD83 ⁺	11,01 ± 4,04 %; 11,31	67,05 ± 6,02 %; 24,43	F=34,07; p=0,00001 (<0,05)
CD83 ⁺ CD86 ⁺	8,01 ± 2,02 %; 6,24	49,11 ± 5,03 %; 19,32	F=31,56; p=0,00001 (<0,05)
CD83 ⁺ CD80 ⁺	31,01 ± 12,02 %; 31,11	73,03 ± 4,02 %; 14,34	F=19,574 p=0,0003 (<0,05)
CCR7 ⁺	63,03 ± 14,1 %; 38,32	82,02 ± 6,01 %; 25,18	F=2,044 p=0,17 (>0,05)
HLA-DR ⁺	91,01 ± 3,13 %; 8,26	92,02 ± 2,02 %; 9,02	F=0,16; p=0,68 (>0,05)

Примечание: M – среднее значение экспрессии иммунофенотипического маркера, m – ошибка среднего значения, δ – стандартное отклонение.

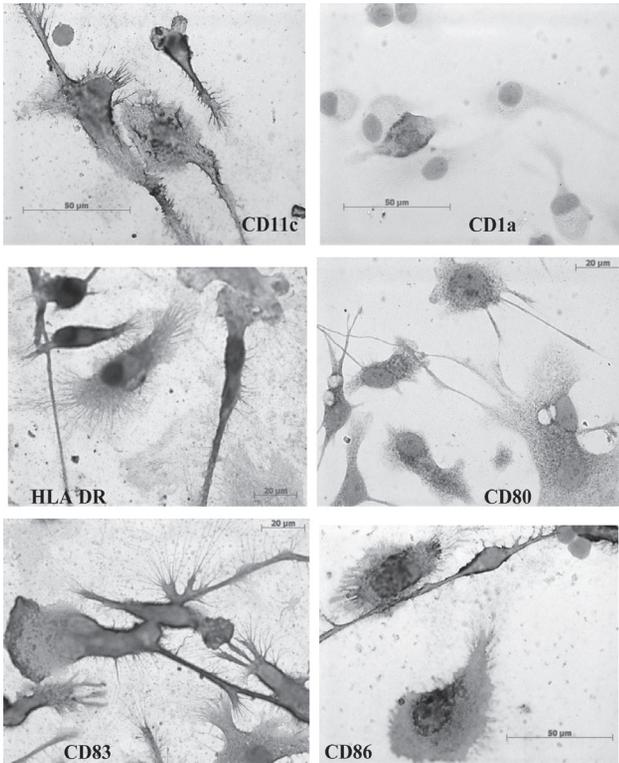


Рис. 1. Микрофото. Иммунофенотип зрелых вакцинных ДК (CD1a-, CD83+, CD11c+, HLA DR+, CD86+), выращенных *in vitro* в присутствии ростового фактора GM-CSF (72 нг/мл), Фармсинтез (Россия) и IL-4 (45 нг/мл), CellGenix (Германия), нагруженных опухолевым лизатом и активированных TNF- α (20 нг/мл, BD (США), (световой микроскоп, $\times 100$)

указанные сроки свидетельствует об их высокой функциональной активности.

Признаком функциональной активности ДК является повышение уровня экспрессии костимулирующих молекул CD80, CD86, молекул адгезии CD209, антигена CD83, характерного для терминальной степени созревания ДК по сравнению с незрелыми ДК.

На рис. 1 представлен иммунофенотип вакцинных ДК, изученный с помощью иммуноцитохимического метода. Маркеры активированных ДК (HLA DR^{high}, CD1a^{low}, CD80^{high}, CD86^{high}) экспрессируют 65–80 % клеток, что сопоставимо с результатами, полученными методом проточной цитофлуориметрии.

Для дифференцировки ДК из моноцитов периферической крови чаще используют GM-CSF в сочетании с IL-4 и их синергизм в индукции

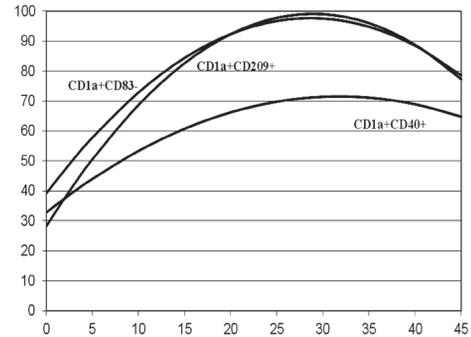


Рис. 2А. Зависимость экспрессии иммунофенотипических маркеров незрелых ДК от концентрации IL-4. Ось абсцисс – концентрации IL-4, нг/мл. Ось ординат – уровень экспрессии иммунофенотипических маркеров, %

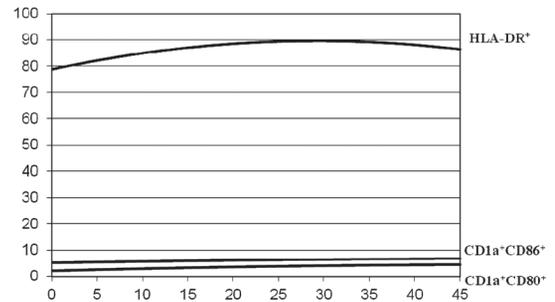


Рис. 2Б. Отсутствие зависимости экспрессии иммунофенотипических маркеров незрелых ДК от концентрации IL-4. Ось абсцисс – концентрации IL-4, нг/мл. Ось ординат – уровень экспрессии иммунофенотипических маркеров, %

созревания [6, 10]. При этом используются различные концентрации IL-4 и GM-CSF без достаточно обоснованной аргументации, что свидетельствует о широком диапазоне их активности. На основе однофакторного регрессионного анализа нами проведена оценка влияния различных концентраций IL-4 на экспрессию иммунофенотипических маркеров незрелых и зрелых ДК. В результате были получены полиномиальные модели второго порядка: $Y_i = A_0 + A_1 \times C + A_2 \times C^2$ (1), где Y_i – уровень экспрессии иммунофенотипического маркера (%), соответственно для Y_1 (CD1a⁺CD83⁺), Y_2 (CD1a⁺CD86⁺), Y_3 (CD1a⁺CD80⁺), Y_4 (CD1a⁺CD40⁺), Y_5 (CD1a⁺CD209⁺), Y_6 (HLA-DR⁺); A_0 , A_1 , A_2 – численные значения коэффициентов моделей; C – концентрация IL-4, нг/мл. Коэффициенты детерминации моделей (R^2) составили от 70,0 до 82,0. Это свидетельствует о возможности

корректного применения выражения (1) для определения зависимости изменений соответствующей величины (Y_i) от параметра (С).

На рис. 2А представлено наличие зависимостей экспрессии маркеров CD1a⁺CD83⁺; CD1a⁺CD40⁺ и CD1a⁺CD209⁺ от концентрации ИЛ-4 от 0 до 45 нг/мл. На рис. 2Б демонстрируется отсутствие существенных изменений уровня экспрессии маркеров CD1a⁺CD86⁺; CD1a⁺CD80⁺ и HLA-DR⁺. Расчеты показывают, что оптимальный интервал концентрации ИЛ-4 при дифференцировке ДК находится в пределах от 5 до 15 нг/мл. Дальнейшее увеличение этой концентрации не приводит к значимому повышению уровня экспрессии изучаемых маркеров.

Таким образом, незрелые и зрелые ДК, дифференцированные из моноцитов периферической крови в присутствии изученных концентраций ГМ-CSF и ИЛ-4, обладают выраженной функциональной активностью, определяемой по экспрессии молекул активации, миграции и костимулирующих сигналов.

Выводы

Применение для созревания ДК ростового фактора ГМ-КСФ отечественного производства (Фармсинтез, Россия) обеспечивает получение результатов, сопоставимых с таковыми при использовании ГМ-CSF импортного производства (CellGenix, Германия).

Оптимальный интервал концентрации ИЛ-4 для дифференцировки ДК находится в пределах от 5 до 15 нг/мл.

Для стандартизации технологического процесса получения вакцинных ДК рекомендуется исполь-

зовать оптимальную панель моноклональных антител: CD14, CD1a, CD83, CD86, CD80, CCR7, HLA DR, метод проточной цитометрии или иммуноцитохимическое окрашивание.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балдуева И.А., Новик А.В., Моисеенко В.М., Нехаева Т.Л. Клиническое исследование (II фаза) вакцины на основе аутологичных дендритных клеток с иммунологическим адъювантом у больных с меланомой кожи // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 212–221.
2. Леплина О.Ю., Насонова Г.В., Тихонова М.А. и др. IFN α -индуцированные дендритные клетки у больных множественной меланомой // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36). С. 37–43.
3. Моисеенко В.М., Балдуева И.А. Принципы создания и использования лечебных вакцин в онкологии // Российский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 49–53.
4. Медик В.А., Токмачев М.С., Фишман Б.Б. Статистика в медицине и биологии. М.: Медицина, 2000. Т. 1. 454 с.
5. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Вагнер П.И. Лечение больных первичной меланомой кожи. Современное состояние проблемы // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 71–77.
6. Ahn J.S., Agrawal B. IL-4 is more effective than IL-13 for in vitro differentiation of dendritic cells from peripheral blood mononuclear cells // Int. Immunol. 2005. Vol. 17 (1). P. 1337–1346.
7. Bohnenkamp H.R., Holl T. Development of a standardized protocol for reproducible generation of matured monocyte-derived dendritic cells suitable for clinical application // Cytotechnology. 2003. Vol. 42 (3). P. 121–131.
8. Chiang C.L., Maier D.A., Kandalafi L.E. et al. Optimizing parameters for clinical-scale production of high IL-12 secreting dendritic cells pulsed with oxidized whole tumor cell lysate // J. Transl. Med. 2011. Vol. 9. P. 198–230.
9. Draube A., Klein-Gonzalez N., Mattheus S. et al. Dendritic Cell Based Tumor Vaccination in Prostate and Renal Cell Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis // PLoS One. 2011. Vol. 6 (4). E. 18801. doi: 10.1371/journal.pone.0018801.
10. Hettihewa L.M. Prolonged expression of MHC class I - peptide expression in bone marrow derived retrovirus transfected matured dendritic cells by continuous centrifugation in the presence of IL-4 // Ind. J. Med. Res. 2011. Vol. 134 (5). P. 672–678.
11. Ning J., Morgan D., Pamphilon D. A Rapid Culture Technique Produces Functional Dendritic-Like Cells from Human Acute Myeloid Leukemia Cell Lines // J. Biomed. Biotechnol. 2011. Vol. 2011. 172965. doi: 10.1155/2011/172965. Epub. 2011. Dec 5.

Поступила 5.04.13

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БУККАЛЬНЫХ ЭПИТЕЛИОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

О.П. Бочкарева¹, Е.П. Красноженов¹, В.Е. Гольдберг², Н.О. Попова²,
Л.Р. Мустафина¹

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск¹
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: kepavl@mail.ru¹*

Проведен анализ параметров эпителиоцитов в мазках со слизистой оболочки щеки больных раком легкого. Результаты исследования показали нарушение нормального течения процесса созревания и дифференцировки эпителия слизистой оболочки полости рта, значительные структурные и функциональные изменения буккальных эпителиоцитов, более выраженные после химиотерапии.

Ключевые слова: полость рта, буккальные эпителиоциты, рак легкого.

MORPHOFUNCTIONAL STATE OF BUCCAL EPITHELIOCYTES IN LUNG CANCER PATIENTS

O.P. Bochkareva¹, E.P. Krasnozhenov¹, V.E. Goldberg², N.O. Popova², L.R. Mustafina¹

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk²

2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: kepavl@mail.ru¹

Parameters of epitheliocytes in buccal mucosal smears of lung cancer patients were analyzed. The study results showed disturbances in the process of maturation and differentiation of the oral mucosal epithelium, significant structural and functional changes in buccal epitheliocytes, which were more pronounced after chemotherapy.

Key words: oral cavity, buccal epitheliocytes, lung cancer.

Входными воротами для многих возбудителей инфекционно-воспалительных процессов является слизистая оболочка ротовой полости. Эпителию слизистой оболочки рта принадлежит важная роль в реализации ряда защитных механизмов, к которым относятся высокая ферментативная активность, наличие в эпителии большого количества гликогена, высокая интенсивность обменных процессов и их способность к быстрой перестройке. Мукозит в полости рта – опасное осложнение, отягощающее состояние онкологических больных [4–6]. Частота патологии слизистой оболочки полости рта у онкологических больных очень высока, даже в условиях стандартной химиотерапии (ХТ), колеблясь в очень широких пределах [1, 3]. В связи с этим изучение факторов противоинфекционной защиты полости рта у пациентов с онкологической патологией в условиях противоопухолевой химиотерапии является весьма актуальным.

Цель исследования – изучить морфофункциональное состояние буккальных эпителиоцитов как факторов колонизационной резистентности

слизистых оболочек полости рта у больных раком легкого.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры микробиологии и вирусологии Сибирского государственного медицинского университета и отделения химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Обследовали 39 мужчин и 5 женщин с морфологически подтвержденным диагнозом рака легкого II–IV стадии, находившихся на лечении в отделении химиотерапии для проведения цикловой противоопухолевой терапии. Группу сравнения составили здоровые добровольцы без онкологической патологии (n=20).

Материалом для исследования явились мазки со слизистой оболочки полости рта и нестимулированная смешанная слюна. Мазки фиксировали и окрашивали по методу Романовского–Гимза. Микроскопически вели учет клеток эпителия. В каждом мазке подсчитывали 200 клеток плоского эпителия с учетом степени дифференцировки и деструкции. В цитограмме мазков подсчитывали

индексы созревания – процентное соотношение в мазке поверхностных и промежуточных клеток, кератинизации – процент безъядерных клеток, определяли индекс колонизации буккального эпителия – среднее количество адгезированных бактериальных клеток на одном эпителиоците. Степень деструкции эпителиальных клеток оценивали с учетом следующих морфологических критериев:

0 класс деструкции – клетки с нормальной структурой ядра и цитоплазмы;

1-й класс – клетки с частичным (не более 1/2), деструктивным повреждением цитоплазмы и нормальной структурой ядра;

2-й класс – клетки со значительной (более 1/2), но не полной деструкцией цитоплазмы и частичным деструктивным повреждением ядра;

3-й класс – клетки с полной деструкцией цитоплазмы и значительным, но не полным деструктивным повреждением ядра;

4-й класс – клетки с полной деструкцией ядра и цитоплазмы.

Для оценки состояния местного иммунитета полости рта определяли коэффициент сбалансированности факторов местного иммунитета (Ксб), который является математически интегрированным показателем сбалансированности изучаемых параметров. Формула для определения Ксб составлена с учетом функциональных связей лизоцима с иммуноглобулинами:

$$K_{сб} = \frac{I_{гG} \times 40}{I_{гA} \times 0,6 \times Liz},$$

где $I_{гG}$ и $I_{гA}$ – концентрация иммуноглобулинов в г/л; Liz – активность лизоцима смешанной слюны в %; 40 % – условная норма активности лизоцима; 0,6 – соотношение $I_{гG}/I_{гA}$ у здоровых.

Количественное определение $I_{гG}$ и $I_{гA}$ в слюне проводили методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini, A.O. Carbonago, в модификации Е.В. Чернохвостовой, С.И. Гольдерман. Активность

лизоцима смешанной слюны определяли фотонейлометрическим методом В.Г. Дорофейчук.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ «Statistica for Windows 6,0».

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что индекс созревания буккальных эпителиоцитов (БЭ) был более чем в 2 раза выше у больных раком легкого ($39,35 \pm 15,2$) по сравнению с группой сравнения ($13,19 \pm 3,93$) и значительно возрастал у них после проведения курса химиотерапии ($50,04 \pm 3,95$). Изменения данного показателя связаны с уменьшением в этих группах процента поверхностных клеток и повышенным содержанием промежуточных клеточных форм (табл. 1). У больных раком легкого (РЛ) обнаружено увеличение числа безъядерных клеток ($3,32 \pm 0,87$), особенно после химиотерапии (индекс кератинизации $16,7 \pm 0,3$; в группе сравнения $2,1 \pm 0,38$). Среднее число бактерий, колонизирующих эпителиальную клетку – индекс колонизации, – у больных РЛ был в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения, и в дальнейшем увеличивался после химиотерапии ($79,06 \pm 3,01$).

Проведенные цитологические исследования показали, что количество эпителиальных клеток с 0 классом деструкции контрольной группы составило $64,4 \pm 1,3$ %, в то время как у больных раком легкого этот показатель был достоверно снижен – $45,0 \pm 2,40$ % (табл. 2). Количество эпителиальных клеток с 1-й классом деструкции у больных раком легкого составило $12,5 \pm 1,25$ %, тогда как в группе сравнения средние значения равнялись $16,9 \pm 0,8$ %. Содержание эпителиальных клеток со 2-м классом деструкции у больных раком легкого не отличалось от показателей в группе сравнения, а количество эпителиоцитов с 3-м классом деструкции находилось в пределах $15,0 \pm 0,8$ %, в контроле – $6,1 \pm 0,45$ %. Содержание БЭ с 4-м классом деструкции было высоким – $23,0 \pm 1,2$ %

Таблица 1

Цитологические параметры буккальных эпителиоцитов в сравниваемых группах ($M \pm m$)

Группы обследуемых	Индекс созревания	Индекс кератинизации	Индекс колонизации
Группа сравнения (n=20)	$13,19 \pm 3,93$	$2,1 \pm 0,38$	$36,75 \pm 4,56$
Больные РЛ до химиотерапии (n=19)	$39,35 \pm 15,2$; $p < 0,05$	$3,32 \pm 0,87$; $p > 0,05$	$52,32 \pm 2,534$ $p < 0,05$
Больные РЛ после химиотерапии (n=18)	$50,04 \pm 3,95$; $p^* < 0,05$	$16,7 \pm 0,3$; $p^* < 0,05$	$79,06 \pm 3,01$; $p^* < 0,05$

Примечание: p – уровень значимости различий результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого до лечения; p* – уровень значимости различий результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого после химиотерапии.

(контроль – $6,3 \pm 0,95 \%$). После проведения курса ХТ количество эпителиальных клеток с 0 классом деструкции достоверно снижалось по сравнению с группой больных до лечения и равнялось ($28,8 \pm 2,98 \%$). Количество эпителиальных клеток с 3-м и 4-м классами деструкции у больных раком легкого увеличивалось после ХТ – $23,69 \pm 2,10 \%$ и $36,98 \pm 2,31 \%$. Таким образом, для больных раком легкого характерно повышенное содержание БЭ с высокой степенью деструкции. После проведения противоопухолевой химиотерапии отмечается более выраженное снижение количества клеток с малой степенью деструкции (0, 1, 2-й классы) и увеличение количества клеток с максимальной степенью деструкции (3-й, 4-й классы).

В настоящее время признана координирующая роль мукозального эпителия, в том числе и буккальных эпителиоцитов, во взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета. Для оценки состояния мукозального иммунитета полости рта определяли в слюне уровень иммуноглобулина G, секреторного иммуноглобулина A, лизоцима и подсчитывали коэффициент сбалансированности факторов иммунитета. Отмечена более высокая

концентрация IgG в слюне у больных раком легкого ($0,045 \pm 0,001$) по сравнению с группой без онкологической патологии (табл. 3). Химиотерапия вызывала дальнейшее повышение IgG, при этом содержание секреторного иммуноглобулина, напротив, отчетливо снижалось ($0,038-0,022-0,018$). Лизоцимная активность слюны была менее выражена у онкобольных, чем в группе сравнения. Соответственно коэффициент сбалансированности показателей местного иммунитета приобретал высокие значения – 4,24 (норма до 2,0) у онкологических больных, особенно в условиях применения цитостатиков (6,93), что указывает на снижение защитной функции ротовой жидкости, вследствие уменьшения содержания лизоцима и секреторного иммуноглобулина.

Результаты исследования цитологического статуса буккальных эпителиоцитов у больных раком легкого указывают на нарушение нормального течения процесса созревания и дифференцировки эпителия слизистой полости рта. Эти нарушения могут возникать в качестве реакции на микробную колонизацию поверхности эпителия или на инвазию микроорганизмов в его пласт. Почти все

Таблица 2

Степень деструкции буккальных эпителиоцитов в сравниваемых группах (M ± m)

Группы	Степень деструкции эпителиальных клеток				
	0 класс	1-й класс	2-й класс	3-й класс	4-й класс
Группа сравнения (n=20)	64,4 ± 1,3 %	16,90 ± 0,8 %	6,30 ± 1,10 %	6,10 ± 0,45 %	6,30 ± 0,95 %
Больные РЛ до ХТ (n=19)	45,0 ± 2,40 % p<0,05	12,5 ± 1,25 % p<0,05	4,5 ± 1,1 % p>0,05	15,0 ± 0,80 p<0,05	23,0 ± 1,20 % p<0,05
Больные РЛ после ХТ (n=18)	28,80 ± 2,98 % p* < 0,05	7,70 ± 0,62 % p* < 0,05	2,83 ± 0,18 % p* < 0,05	23,69 ± 2,1 % p* < 0,05	36,98 ± 2,31 % p* < 0,05

Примечание: p – уровень значимости различий результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого до лечения; p* – уровень значимости различий результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого после химиотерапии.

Таблица 3

Показатели сбалансированности факторов местного иммунитета полости рта в сравниваемых группах (M ± m)

Группы обследуемых	Ig G, г/л	sIg A, г/л	Лизоцим, мкг/мл	Ксб
Группа сравнения (n=19)	0,028 ± 0,001	0,038 ± 0,001	45,37 ± 0,7	1,08 ± 0,05
Больные РЛ до ХТ (n=19)	0,045 ± 0,001; p<0,05	0,022 ± 0,001; p<0,05	32,78 ± 0,71; p<0,05	4,24 ± 0,21; p<0,05
Больные РЛ после ХТ (n=19)	0,053 ± 0,001; p* < 0,05	0,018 ± 0,001; p* < 0,05	29,05 ± 1,27; p* < 0,05	6,93 ± 0,414 p* < 0,05

Примечание: p – уровень значимости различий результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого до лечения; p* – уровень значимости различий результатов между группой сравнения и группой больных раком легкого после химиотерапии.

противоопухолевые препараты повреждают эпителиальную ткань [2], обладающую повышенной пролиферативной реакцией на повреждающие факторы.

Длительное воздействие повреждающих факторов приводит к значительным структурным изменениям слизистой оболочки, сущность которых сводится к нарушениям фаз клеточного обновления и замещению нормальных эпителиоцитов функционально неполноценными. Снижается способность БЭ к адгезивным взаимодействиям с микроорганизмами, постоянно находящимися в полости рта, что приводит к их накоплению. Нарушение регенерации клеток плоского эпителия ведет к угнетению сборки sIgA и синтеза его секреторного компонента. Длительное антигенное раздражение служит пусковым моментом для включения интенсивного синтеза IgG при подавлении пролиферации клона IgA-продуцирующих клеток. Угнетение процес-

сов регенерации слизистой оболочки полости рта больных раком легкого, усиление деструктивных процессов ведут к нарушению барьерных свойств эпителиального пласта.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Иванова О.В.* Прогнозирование, профилактика и лечение осложнений в полости рта у больных, получающих цитостатики и лучевую терапию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Астрахань, 2001. 22 с.
2. *Кузьмина Е.Г., Неприна Г.С., Ватин О.Е. и др.* Коррекция вторичных иммунодефицитных состояний индуцированных химиолучевой терапией у онкологических больных // Российский онкологический журнал. 2003. №2. С. 32 – 36.
3. *Токмакова С.И., Луницына Ю.В.* Клинико-морфологическая характеристика язвенно-некротического стоматита на фоне цитостатической терапии острого лейкоза // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4 (52). С. 30–34.
4. *Brown C.G., Wingard J.* Clinical consequences of oral mucositis // *Semin. Oncol. Nurs.* 2004. Vol. 20 (1). P. 16–21.
5. *Epstein J.B., Schubert M.M.* Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management // *Oncology (Huntingt).* 2003. Vol. 17 (12). P. 1767–1779.
6. *Sonis S.T.* Mucositis: The impact, biology and therapeutic opportunities of oral mucositis // *Oral Oncol.* 2009. Vol. 45(12). P. 1015–1020.

Поступила 29.03.13

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616-006.81-033.2-08

МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ МЕЛАНОМЫ БЕЗ ВЫЯВЛЕННОГО ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА

И.Г. Закурдяева

*ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
249036, Калужская обл., г. Обнинск, Королёва, 4, e-mail: zakur60@mail.ru*

Цель – разработка методики комбинированного лечения больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага с помощью современной лучевой и лекарственной терапии. Материал: метастазы меланомы без ВПО были диагностированы у 21 (6 %) из 346 больных. В лимфатические узлы – у 16, в мягкие ткани – у 4, в кости – у 1 больного. При выборе методики лечения учитывались общее состояние больного, локализации метастазов, распространенность опухолевого процесса, предполагаемая локализация первичного очага. Комбинированное лечение больных с метастазами меланомы без ВПО позволило 10 больным прожить более 3 лет без признаков прогрессирования заболевания. При этом полный эффект достигнут у 10 (47,6 %), частичный – у 8 (38,1 %), прогрессирование наблюдалось у 3 (14,3 %). Пятилетняя выживаемость составила $46,1 \pm 12,0$ %, медиана наблюдения $-52,0 \pm 11,2$ мес.

Ключевые слова: метастазы меланомы без выявленного первичного очага, комбинированное лечение.

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH METASTASES OF MELANOMA WITHOUT DETECTABLE PRIMARY TUMOR

I.G. Zakurdyeva
*Medical Radiological Research Center, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: zakur60@mail.ru*

The purpose of the study was to evaluate the method of combined modality treatment of patients with metastases of melanoma without detectable primary tumor. Metastases of melanoma of unknown primary origin were diagnosed in 21 (6 %) of 346 patients. Of them, 16 patients had metastases in lymph nodes, 4 in soft tissues and 1 in bones. To choose the treatment method, the general health status of the patient, location of metastases and the extent of tumor involvement were considered. The combined modality treatment of patients with metastases of melanoma with unknown primary site had allowed 10 patients to survive more than 3 years with no evidence of disease progression. The complete response was achieved in 10 (47,6 %) patients, partial response in 8 (38,1 %) patients and disease progression in 3 (14,3 %) patients. The 5-year survival rate was $46,1 \pm 12,0$ % and the median follow-up time was $52,0 \pm 11,2$ months.

Key words: metastatic melanoma of unknown primary origin, combined modality treatment.

Достаточно часто метастазы меланомы могут быть первыми обращающими на себя внимание признаками распространенности процесса и единственным проявлением заболевания. Тщательное клиническое и инструментальное обследование не всегда позволяет выявить источник метастазирования. Понятие «метастаз без выявленного первичного очага» (ВПО) появилось в 1970-х гг. прошлого столетия. Оно использовалось для харак-

теристики пациентов с наличием гистологически подтвержденных метастазов рака, у которых тщательное клиническое обследование не позволяло выявить источник метастазирования. С точки зрения патологоанатомов, о метастазах рака без выявленного первичного очага можно говорить во всех случаях, когда первичный очаг заболевания на момент морфологического исследования неизвестен [1, 3].

По данным различных авторов, такие пациенты при меланоме составляют от 0,5 до 8 % онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, причем среди мужчин диагноз метастаз злокачественной опухоли без выявленного первичного очага встречается несколько чаще, чем среди женщин [5, 7]. Доказано, что средняя продолжительность жизни пациентов, получавших специальное лечение, достоверно выше, чем лиц, лечение которых ограничилось симптоматической терапией. Ряд зарубежных авторов предлагают пациентам с изолированным поражением метастазами меланомы периферических лимфатических узлов проводить лимфаденэктомию и/или лучевую терапию на зону поражения с последующей химиотерапией [4, 6].

Цель исследования – разработать методики комбинированного лечения больных с метастазами меланомы, без выявленного первичного очага.

Материал и методы

Метастазы меланомы без выявленного первичного очага (ВПО) были диагностированы у 21 (6 %) из 346 больных. При этом метастазы в лимфатические узлы наблюдались у 16, в мягкие ткани – у 4, в кости – у 1 пациента. Под наблюдением находилось: мужчин – 11 (52,4 %), женщин – 10 (47,6 %), в возрасте от 16 до 69 лет, медиана – 52 года. Наибольшее количество больных – 10 (47,6 %) было в возрасте от 18 до 50 лет. Эти случаи были отнесены к первично-генерализованным процессам, выходящим за пределы органа. Более конкретного общепринятого определения метастазов злокачественной опухоли без выявленного первичного очага в настоящее время не существует, отсутствует и единая классификация метастазов без ВПО. В Европе наиболее часто применяются рекомендации Европейского общества медицинской онкологии [2].

Диагноз метастаз меланомы кожи без выявленного первичного очага у всех больных был поставлен цитологически на основании результатов пункционной биопсии и/или эксцизионной биопсии увеличенных лимфатических узлов и при необходимости был подтвержден иммуногистохимически. Поскольку первичный очаг остается неизвестным, любое проведенное лечение можно считать «радикальным» условно. Поэтому лечебная тактика у данной категории больных планировалась в каждом конкретном случае индивидуально.

Методика лечения определялась в первую очередь с учетом общего состояния больного, локализации метастазов, распространенности опухолевого процесса, предполагаемой локализации первичного очага и требовала углубленной разработки системных методов воздействия, направленных на борьбу с проявлениями опухолевой диссеминации. При метастазах в лимфатические узлы, мягкие ткани и кожу на верхней конечности в качестве зоны вероятностного метастазирования нами рассматривались шейно-, над- и подключичная области, при метастатическом поражении на нижней конечности – пахово-бедренная и подвздошная области. Обязательным компонентом разработанной схемы лечения (рис. 1) была полихимиотерапия по схеме: дакарбазин – 1000 мг/м² внутривенно, капельно в 1-й день; во 2-й – цисплатин – 100 мг/м² внутривенно, капельно и доксорубин – 30 мг/м² внутривенно, капельно. На следующий день начинали предоперационную лучевую терапию на поражённые лимфатические узлы укрупнёнными фракциями по 5 Гр, 5 раз в нед до суммарной очаговой дозы 25 Гр (ВДФ=67), что эквивалентно 40 Гр при классическом фракционировании. Ввиду того, что подмышечные и паховые лимфатические узлы расположены достаточно поверхностно, лучевая терапия на линейном ускорителе выполнялась только с передних полей. Размер полей колебался от 8×8 до 10×10 см. В объем облучаемых тканей попадали пораженные лимфатические узлы, в поле облучения включали здоровые ткани в радиусе на 2–3 см от видимых границ опухоли. В зону 90%-ной изодозы попадали все пораженные лимфатические узлы. Лимфаденэктомию выполняли на следующий день после окончания облучения. В подмышечной области стандартом была лимфаденэктомия единым блоком всех лимфатических узлов, включая лимфатические узлы I, II и III уровней. В паховой области иссекались лимфатические узлы, лежащие в пределах бедренного треугольника. Через 2–3 нед после заживления операционной раны возобновляли полихимиотерапию по следующей схеме: дакарбазин – 1000 мг/м² внутривенно, капельно в 1-й день; на 2-й – цисплатин – 100 мг/м² внутривенно, капельно и доксорубин – 30 мг/м² внутривенно, капельно. Как правило, на 23–25-е сут после операции начинали дистанционную гамма-терапию лимфатических узлов зон вероятностного барьера

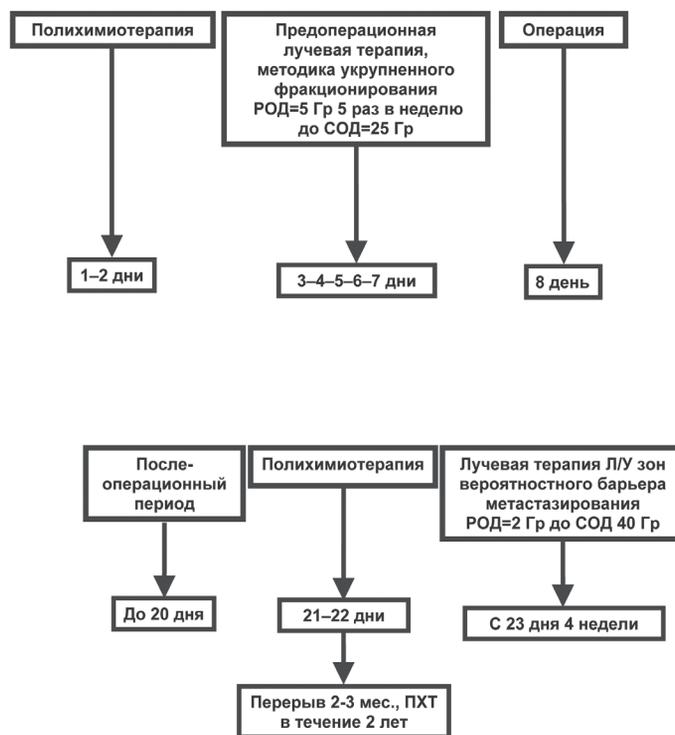


Рис. 1. Методика комбинированного лечения метастазов меланомы без ВПО в лимфатические узлы



Рис. 2. Методика комбинированного лечения метастазов меланомы без ВПО в мягкие ткани

метастазирования, по 2 Гр ежедневно до СОД 40 Гр в течение 3–4 нед.

При метастазах меланомы в мягкие ткани у всех 4 больных с целью повышения эффективности лучевого воздействия мы проводили полихимиотерапию (ПХТ) по схеме (рис. 2): дакарбазин – 1000 мг/м² внутривенно, капельно в 1-й день; на 2-й – цисплатин – 100 мг/м² внутривенно, капельно и доксорубин – 30 мг/м² внутривенно, капельно. На следующий день после окончания ПХТ начинали предоперационную лучевую терапию укрупнёнными фракциями по 4 Гр ежедневно, 6 раз до СОД 24 Гр (ВДФ=57), что эквивалентно 36 Гр классического фракционирования ускоренными электронами на линейном ускорителе SL–20. На следующий день больной оперировался. Исечение метастаза осуществляли отступя 3 см от видимых границ опухоли вместе с подлежащей мышечной фасцией и всегда за пределами зоны облучения. Дефект закрывали местными тканями. После оперативного вмешательства выполнялось обязательное гистологическое и иммуногистохимическое исследование препарата удаленной опухоли. В послеоперационном периоде через 2–3 нед после заживления операционной раны возобновляли ПХТ по прежней схеме. На следующий день после полихимиотерапии проводилось облучение лимфатических узлов зон вероятного барьера метастазирования, по 2 Гр ежедневно до СОД 40 Гр в течение 3–4 нед. Впоследствии, с целью консолидации результатов лечения назначалась лекарственная терапия каждые 2–3 мес в течение двух лет.

Лечение одной больной с метастазом меланомы в подвздошную кость проводили по схеме: химиотерапия дакарбазином – 1000 мг/м² внутривенно, капельно, однократно. Дистанционную гамма-терапию начинали на следующий день на аппарате «Агат – R-1», разовая очаговая доза составила 1,5 Гр, доза за сутки 3 Гр, 3 раза в нед, СОД 54 Гр (ВДФ=112). При облучении метастатического очага учитывался его возможный инфильтративный рост, поэтому в поле облучения включали ткани на расстоянии 4 см от его определяемых границ. По окончании лучевой терапии начинали курс химиотерапии дакарбазином. Интервал между курсами 3 нед, лекарственную терапию проводили в течение двух лет.

Результаты

Все пациенты удовлетворительно перенесли комбинированное лечение. Общая 6-летняя выжи-

ваемость больных составила $34,6 \pm 13,4\%$, медиана выживаемости $52,0 \pm 11,2$ мес. Причем выживаемость после первого года наблюдения – $85,7 \pm 7,6\%$; 2-летняя – $71,1 \pm 10,0\%$; 3-летняя – $65,2 \pm 10,8\%$; 5-летняя – $46,1 \pm 12,0\%$. В нашем исследовании комбинированное лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага позволило 10 из 21 больного прожить более 3 лет без признаков прогрессирования заболевания. При этом полный эффект достигнут у 10 (47,6%), частичный – у 8 (38,1%) больных, прогрессирование наблюдалось в 3 (14,3%) случаях. Полученные результаты лечения не противоречат данным литературы [1], в которых сообщается о 72 больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага, получавших специальное лечение. Из них у 39 (55%) отмечен полный эффект, частичный – у 3 (4%), стабилизация – у 6 (8%), прогрессирование – у 24 (33%) пациентов.

Сроки наблюдения за нашими больными с метастазами в мягкие ткани колебались от 12 мес до 5,5 года (3 из 4 больных были живы более 4-х лет). Один больной умер от прогрессирования основного заболевания (метастазы в головной мозг) через 4 года и 4 мес. Срок наблюдения за больной с метастазом в подвздошную кость составил 23 мес, при этом лечебный эффект в отношении метастаза после лучевой терапии сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. Прогрессирование заболевания было отмечено у 9 из 21 больного, в т.ч. метастазы в головной мозг отмечены у 4, в лёгкие – у 3, мягкие ткани – у 1, в кости – у 1.

Заключение

Лечение больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага должно быть направлено на борьбу с субклиническими метастазами опухоли, ответственными за дальнейшую генерализацию процесса. Комбинированное лечение, включающее предоперационную лекарственную и лучевую терапию в сочетании с оперативным вмешательством и послеоперационной химиотерапией, является эффективным методом, позволяющим улучшить отдаленные результаты лечения. Паллиативное лечение позволило 10 из 21 больного прожить более 3 лет без признаков прогрессирования заболевания, 5-летняя выживаемость составила $46,1 \pm 12,0\%$, медиана наблюдения – $52,0 \pm 11,2$ мес.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х, 2002. С. 88–89.

2. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Медицина, 2009. 287 с.

3. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш. и др. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1 (37). С. 64–67.

4. Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Лемехов В.Г. и др. Факторы риска рецидивов после радикального лечения меланомы кожи // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2 (50). С. 22–24.

5. Lortholary A., Abadie-Lacourtoisie S., Guerin O. et al. Cancers of unknown origin: 311 cases // Bull. Cancer. 2001. Vol. 88 (6). P. 619–627.

6. Medina-Franco H., Urist M.M. Occult breast carcinoma presenting with axillary lymph node metastases // Rev. Invest. Clin. 2002. Vol. 54 (3). P. 204–208.

7. Rubin B.P., Skarin A.T., Pisick E. et al. Use of cytokeratins 7 and 20 in determining the origin of metastatic carcinoma of unknown primary, with special emphasis on lung cancer // Eur. J. Cancer. Prev. 2001. Vol. 10 (1). P. 77–82.

Поступила 12.04.13

ПЕРВЫЙ ОПЫТ СКРИНИНГА РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

С.А. Красный¹, Д.Т. Тарендь², О.Г. Суконко¹, П.И. Моисеев¹

*РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск¹
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск²
223040, Беларусь, Минский р-н, РНПЦ ОМР им. Н.Н.Александрова,
e-mail: sergeykrasny@tut.by*

Представлены результаты проведения скрининга рака предстательной железы в трех районах Республики Беларусь за 2011 г. Было обследовано 13023 мужчины, у 835 (6,4 %) из них уровень ПСА превысил 4 нг/мл, у 490 пациентов на момент сбора данных была выполнена трансректальная биопсия простаты под ультразвуковым контролем. У 114 (23,3 %) пациентов выявлен рак предстательной железы. Доля пациентов с IV стадией заболевания уменьшилась в 2,7 раза (с 19 % до 7 %), частота применения радикального лечения увеличилась в 2,3 раза (с 30 % в среднем по республике до 70,3 % в регионах скрининга).

Ключевые слова: рак предстательной железы, скрининг.

FIRST EXPERIENCE IN SCREENING OF PROSTATE CANCER IN THE REPUBLIC OF BELARUS

S.A. Krasny¹, D.T. Tarend², O.G. Sukonko¹, P.I. Moiseev¹
*N.N. Alexandrov Republic Research Center for Oncology and Medical Radiology, Minsk¹
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk²
P/O Lesnoy-2, 223040 Minsk District, Minsk Region, Belarus Republic,
e-mail: sergeykrasny@tut.by*

Results of prostate cancer screening in 3 regions of the Republic of Belarus for 2011 were presented. A total of 13023 men were examined. Of them, 835 (6,4 %) patients had a PSA level above 4 ng/mL. Transrectal ultrasound-guided prostate biopsy was done in 490 patients. Prostate cancer was revealed in 114 (23,3 %) patients. The percentage of patients with stage IV prostate cancer was decreased from 19 % to 7 % and the frequency of radical treatments was increased from 30 % to 70,3 % in the regions of screening.

Key words: prostate cancer, screening.

В структуре онкопатологии мужчин Беларуси рак предстательной железы (РПЖ) в 1970 году составлял 3,2 % и занимал 6-е место после рака желудка, легкого, кожи, губы и мочевого пузыря [3]. В 2010 году рак предстательной железы вышел на второе место после рака легкого, а его доля составила уже 13,7 %. В структуре смертности мужского населения от злокачественных новообразований доля больных РПЖ составляет 7,7 % и занимает третье место после злокачественных новообразований легкого и желудка [2, 3]. В целом за 39-летний период в Беларуси число ежегодно заболевающих раком предстательной железы увеличилось в 15 раз и достигло 2900 в 2010 г. [2, 5], при этом наиболее выраженный рост отмечен за последние 10 лет (рис. 1).

Грубый интенсивный показатель заболеваемости раком предстательной железы (на 100 тыс. мужского населения) в 2010 г. составил 65,7, а

показатель смертности от него – 20,6. В 2010 г. количество больных с впервые установленным диагнозом РПЖ I стадии было всего 3,3 % от всех заболевших, III–IV стадий – 64,9 %. В течение года после установления диагноза умерло 14,3 % больных раком предстательной железы. Всего за год в республике от рака предстательной железы умирает около 900 мужчин [3].

В ряде развитых стран мира наблюдается снижение смертности от рака предстательной железы. Доказано, что подобная динамика напрямую связана с внедрением в 1986 г. в клиническую практику определения уровня простатспецифического антигена (ПСА). Кроме того, использование ПСА способствует выявлению рака на ранних стадиях, когда с успехом применимо радикальное лечение [8]. Установлено, что за счет этого объем диагностируемых злокачественных опухолей в простате значительно уменьшился. По данным Стэнфорд-

ского университета, размер выявляемой опухоли при биопсии за последние 20 лет снизился с 5,3 до 2,4 мл, только благодаря использованию ПСА [4, 5].

Основной целью скрининга рака предстательной железы с помощью ПСА является снижение смертности от этого заболевания. Данные крупных исследований, проведенных в США и Европе, показывают, что радикальное лечение значительно снижает смертность при локализованном раке простаты. Европейское рандомизированное исследование по скринингу рака простаты (ERSPC) продемонстрировало значительное снижение риска выявления метастатического рака, а также снижение риска смерти от РПЖ на 20–27 % при использовании скрининга с помощью ПСА [5, 9]. Опубликованные в 2010 г. данные Гётеборгского скринингового исследования, в котором участвовало 20 000 мужчин, продемонстрировали, что за 14 лет наблюдения среди индивидуумов, подвергнутых скринингу, риск смерти от рака снизился на 44 % по сравнению с группой контроля [6].

Несмотря на результаты подобных исследований, до сих пор ведутся дебаты по поводу проведения скрининговых программ [12]. Противники скрининга апеллируют к следующим фактам: в настоящее время проведено недостаточное количество рандомизированных исследований, доказывающих снижение смертности от рака простаты за счет проведения скрининга. ПСА в основном отражает объем предстательной железы, не являясь маркером рака данной локализации [1]. Частота гипердиагностики и проведения токсичного лечения пациентам с крайне низким риском умереть от прогрессирования РПЖ колеблется от 25 % до 40 %. Выявление малоагрессивных опухолей во время скрининга приводит к ложному увеличению продолжительности жизни за счет сокращения промежутка времени до развития клинических симптомов заболевания [11].

Сторонники скрининга апеллируют к факту уменьшения смертности от рака простаты в 1992 г., совпадающее по времени с широким внедрением ПСА в клиническую практику [10]. По их мнению, понятие «гипердиагностика» в отношении рака простаты неприемлемо. Скрининг позволяет выявить заболевание на ранней стадии, дающей возможность добиться полного излечения. В настоящее время более 25 % пер-

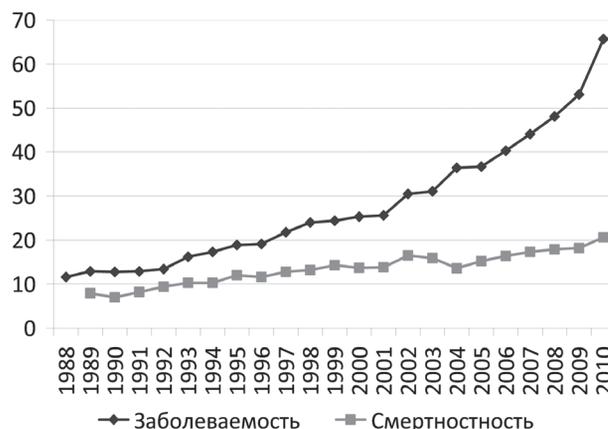


Рис. 1. Динамика заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Республике Беларусь (1988–2010 гг.)

вично выявленного рака простаты не является локализованным. У 20 % больных, подвергнутых радикальной простатэктомии, при морфологическом исследовании устанавливается стадия pT3 и/или имеются положительные хирургические края, а более 30 % пациентов нуждается в проведении дополнительной терапии после операции [4]. На основании этих фактов можно утверждать, что проведение скрининга целесообразно и в сочетании с рациональным определением показаний к лечению должно привести к снижению смертности от рака предстательной железы при приемлемой частоте токсичности. Однако требуется проведение большего количества рандомизированных исследований по данной проблеме, в том числе и в рамках отдельно взятых стран и систем здравоохранения, для определения четких рекомендаций и показаний к скринингу.

Предварительные результаты программы пилотного проекта скрининга РПЖ в Республике Беларусь

Диагностика рака предстательной железы в Республике Беларусь в настоящее время не удовлетворяет современным требованиям: большинство опухолей выявляется на стадии, когда радикальное лечение уже не применимо, а показатели 5-летней выживаемости значительно ниже, чем в других развитых странах. С целью улучшения диагностики и повышения выживаемости пациентов с РПЖ в нашей стране разработана Программа пилотного проекта скрининга рака простаты, утвержденная приказом Министерства здравоохранения Респу-



Рис. 2. Дизайн программы скрининга рака предстательной железы

блики Беларусь от 01.04.2011 №337 «О скрининге рака предстательной железы на 2011–2012 гг.». Данная программа предусматривает изучение эффективности скрининга РПЖ с использованием ПСА и мультифокальной трансректальной биопсии под ультразвуковым контролем при уровне маркера выше 4 нг/мл у мужчин 50–65 лет на ограниченном контингенте жителей Республики Беларусь в городах Солигорск и Молодечно Минской области и Первомайском районе г. Минска. Дизайн пилотного проекта скрининга представлен на рис. 2.

Первый год проведения проекта дал обнадеживающие результаты. За 2011 г. в регионах, подвергнутых скринингу, было обследовано 13023 мужчины, у 835 (6,4 %) из них уровень ПСА превысил 4 нг/мл, а у 490 пациентов на момент сбора данных была выполнена трансректальная биопсия простаты под ультразвуковым контролем. У 114 (23,3 %) пациентов биопсия выявила аденокарциному простаты, эти пациенты были направлены в онкоурологические стационары для специального лечения. Таким образом, из числа мужчин, включенных в скрининг, у 0,87 % был выявлен РПЖ. Практически у каждого сотого мужчины в возрасте 50–65 лет обнаружено злокачественное новообразование простаты, а это лица трудоспособного возраста без какой-либо иной тяжелой сопутствующей патологии.

Анализ выявленных случаев рака во время скрининга показал, что доля пациентов с I и II стадиями составила 54 %, при том, что в целом по стране данный показатель составляет около 37 %. Мы предполагаем, что по мере проведения скрининга доля пациентов с локализованным РПЖ будет

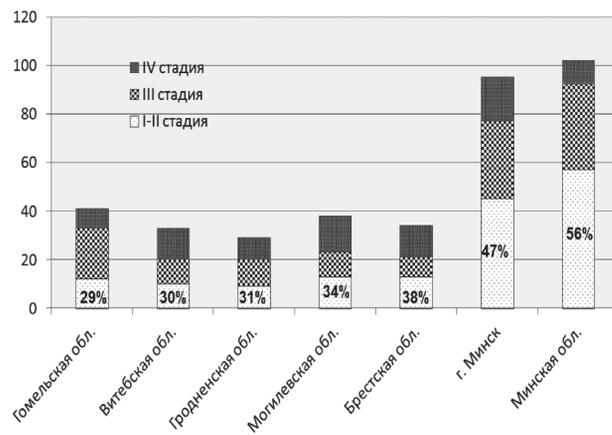


Рис. 3. Распределение вновь выявленных в 2011 г. случаев РПЖ по стадиям

увеличиваться. В структуре пациентов с РПЖ, выявленных в ходе скрининга, метастатический рак составил 7 %, в то время как в среднем по республике данный показатель превышает 19 %.

Первые результаты программы обеспечили существенные изменения в структуре выявляемых случаев РПЖ в регионах скрининга по сравнению с другими областями республики (рис. 3). Доля пациентов с локализованным раком в г. Минске и Минской области составила 47 % и 56 % соответственно, что существенно выше соответствующего показателя в областях, где скрининг РПЖ не проводился (29–38 %). Специальное лечение по радикальной программе (радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия) проведено 70,3 % пациентов с РПЖ, выявленным в ходе скрининга. В среднем по республике данный показатель составляет 30 %, большинство пациентов получают паллиативное лечение или симптоматическую терапию.

Заключение

Предварительные результаты пилотного проекта скрининга РПЖ в Республике Беларусь дают следующие результаты:

- увеличение выявляемости рака простаты в 2,5 раза в основном за счет пациентов с ранними стадиями опухоли;
- уменьшение относительной доли метастатического рака предстательной железы в 2,7 раза (с 19 % до 7 %);
- увеличение частоты применения радикального лечения в 2,3 раза (с 30 % в среднем по республике до 70,3% в регионах скрининга).

Целесообразность распространения скрининга РПЖ на всю территорию страны может быть определена только после окончания и оценки результатов пилотного проекта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова И.В., Максимов С.А., Дыхно Ю.А., Зуков Р.А. Диагностическое значение и оценка эффективности лечения рака предстательной железы по уровню концентрации простат-специфического антигена (ПСА) // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 39–42.
2. Смайлит Г., Аверкин Ю., Вейли И., Красный С., Улинскас К. Сравнение выживаемости пациентов с раком простаты в Беларуси и Литве // Центральнo-Европейский медицинский журнал. 2012. № 6. Р. 545–549.
3. Суконко О.Г. Состояние и перспективы развития онкологии в Республике Беларусь // Онкологический журнал. 2011. Т. 5, № 4 (20). С. 5–18.
4. Aus G., Abbou C.C., Bolla M. et al. EAU guidelines on prostate cancer // Eur. Urol. 2005. Vol. 48. P. 546–551.
5. De Koning H.J., Liem M.K., Baan C.A. et al. ERSPC. Prostate cancer mortality reduction by screening: power and time frame with complete enrollment in the European Randomised Screening for Prostate Cancer (ERSPC) trial // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 98. P. 268–273.
6. GLOBOCAN 2008 (МАИР), раздел информации Рака.
7. Hugosson J., Carlsson S., Aus G. et al. Mortality results from the Göteborg randomised population-based prostate-cancer screening trial // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (8). P. 725–732.
8. Schroder F.H. Biomarkers and screening for prostate cancer // Ann. Oncol. 2006. Vol. 17. Suppl. 10. P. 201–206.
9. Schroder F.H., Roobol M.J. editors. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC): rationale, structure and preliminary results 1994–2003 // BJU Int. 2003. Vol. 92. Suppl. 2.
10. Spapen S.J., Damhuis R.A., Kirkels W.J. Trends in the curative treatment of localized prostate cancer after the introduction of prostate-specific antigen: data from the Rotterdam Cancer Registry // BJU Int. 2000. Vol. 85. P. 474–480.
11. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 149. P. 185–191.
12. Wilt T.J., MacDonald R., Rutks I. et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer // Ann. Intern. Med. 2008. Vol. 148. P. 435–448.

Поступила 22.01.13

ОБЗОРЫ

УДК: 618.14-006.6-089-059:615.849

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ТЕЛА МАТКИ РАННИХ СТАДИЙ

В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, В.В. Кузнецов

*ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24; e-mail: drnechushkina@mail.ru*

Несмотря на большое число проведенных исследований, в том числе рандомизированных, показания к назначению адъювантной лучевой терапии при раке тела матки ранних стадий остаются предметом дискуссий. Проанализированы данные современной литературы и результаты собственных исследований, посвященные комбинированному лечению этой патологии.

Ключевые слова: рак тела матки, комбинированное лечение, адъювантная терапия, лучевая терапия.

COMBINED TREATMENT FOR EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER

V.M. Nechushkina, K.Y. Morkhov, V.V. Kuznetsov

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS

24, Kashirskoye sh., Moscow, 115478-Russia, e-mail: drnechushkina@mail.ru

In spite of number of studies, including randomized, there is lack of consent on adjuvant radiotherapy for early-stage endometrial cancer. The literature and the results of own studies on combined treatment of this pathology are presented in this paper.

Key words: endometrial cancer, combined treatment, adjuvant therapy, radiotherapy.

Хирургический метод является основой лечения рака тела матки (РТМ), однако большинству больных после операции проводят адъювантную терапию. Так, по данным 26-го ежегодного отчета о результатах лечения опухолей женских половых органов Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), адъювантная химио-, гормоно- или лучевая терапия проведена 4914 из 8070 больных (60,9 %), причем комбинированное лечение продолжает широко применяться при РТМ ранних стадий, несмотря на то, что в нескольких последних отчетах не показано его влияние на показатели общей выживаемости [6]. Для большинства больных РТМ, относящихся к группе риска прогрессирования заболевания, стандартом адъювантного лечения была и остается лучевая терапия (ЛТ). Комбинированному лечению РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований.

Первым из них является исследование J. Aalders et al. (1980) [1]. В него были включены 540 больных РТМ IB–IC стадий, которым была выполнена экстирпация матки с придатками (ЭМП) и проведена послеоперационная внутриволостная лучевая терапия (ВЛТ) в суммарной очаговой дозе 60 Гр.

Лимфаденэктомию больным не выполняли. После рандомизации одной группе пациенток (n=263) проводили дистанционное облучение малого таза (ДОМТ) до СОД 40 Гр, вторую группу больных (n=277) наблюдали. Период наблюдения составил от 3 до 10 лет. Общая 5-летняя выживаемость значительно не различалась, составив в группе ДОМТ – 81 %, в группе наблюдения – 85 % (p=0,31). В группе наблюдения значительно чаще наблюдались рецидивы и регионарные метастазы – в 6,9 %, против 1,9 % (p=0,01) и реже осложнения лечения – 6,0 % против 25 % (p=0,0001). Значимое повышение выживаемости при ДОМТ авторы отметили только при низкодифференцированных опухолях с глубокой инвазией миометрия [1].

В начале 2000-х гг. опубликованы результаты 2 рандомизированных исследований по сравнению послеоперационного ДОМТ и наблюдения у больных РТМ ранних стадий, которым не проводили ВЛТ. В одном из них (исследование PORTEC) лимфаденэктомию не выполняли [7], в другом (исследование GOG 99) – больным осуществляли селективную тазовую и поясничную лимфаденэктомию [10].

В исследование PORTEC (PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma – послеоперационная лучевая терапия при раке тела матки) были включены 714 больных умеренно- и низкокодифференцированным РТМ IB стадии, высоко- и умереннокодифференцированным РТМ IC стадии [7]. Больных низкокодифференцированным РТМ IC стадии в исследование не включали. После рандомизации 354 больным проводили ДОМТ до СОД 46 Гр, 360 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 52 мес. Адювантная ЛТ значимо снижала риск рецидивов и регионарных метастазов (4 % по сравнению с 14 %, $p=0,001$), но не влияла на 5-летнюю общую выживаемость (81 % по сравнению с 85 %, $p=0,31$) и статистически значимо повышала частоту осложнений лечения (25 % по сравнению с 6 %, $p=0,001$). Выживаемость после рецидива РТМ была значимо выше в группе наблюдения. К факторам риска прогрессирования РТМ отнесены глубокая инвазия миометрия, низкая степень дифференцировки и возраст старше 60 лет. При наличии 2 из 3 факторов больных относили к группе промежуточного и высокого риска прогрессирования заболевания. Отмеченная при анализе 5-летних результатов лечения тенденция к снижению общей выживаемости у больных, получавших ДОМТ (81 % по сравнению с 85 %, $p=0,31$) [7], возрастала при оценке 10-летних результатов (66 % по сравнению с 73 %, $p=0,09$) [16].

В исследование GOG 99 включены 392 больные РТМ IB–II стадий, которым были выполнены ЭМП и селективная тазовая и поясничная лимфаденэктомия [10]. После рандомизации 190 больным проводили ДОМТ до СОД 50,4 Гр, 202 больных наблюдали. Медиана периода наблюдения составила 69 мес. Как и в исследовании PORTEC, при лучевой терапии отмечено значимое снижение частоты рецидивов при сроке наблюдения 24 мес – 3 % против 12 % ($p=0,007$), еще более заметное в группе промежуточного и высокого риска прогрессирования – 6 % и 26 % (статистическая значимость не представлена). Четырехлетняя выживаемость без прогрессирования была выше в группе больных, которым проводили ДОМТ, – 92 % против 86 %, однако отмеченные различия не достигли статистической значимости. К группе промежуточного и высокого риска прогрессирования были отнесены больные умеренно- и низкокодифференцированным РТМ с инвазией наружной трети миометрия и

опухолевыми эмболами в лимфатических щелях, больные 50 лет и старше при наличии двух из перечисленных факторов риска, а также больные 70 лет и старше при наличии одного из перечисленных факторов.

В 2009 г. опубликованы результаты рандомизированного исследования MRC ASTEC, проведенного группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer – изучение результатов лечения рака тела матки) [2]. Участники этого исследования подвергались рандомизации дважды: в первой части исследования изучали влияние тазовой лимфаденэктомии, во второй – влияние адъювантной ЛТ на выживаемость больных РТМ. Во 2-ю часть исследования были включены 905 больных низкокодифференцированным РТМ IA–IB стадий, РТМ IC–IIA стадий независимо от степени дифференцировки, а также папиллярным серозным и светлоклеточным РТМ I–IIA стадий, которым была выполнена ЭМП. Выполнение тазовой лимфаденэктомии было необязательным, проведение ВЛТ оставляли на усмотрение лечащего врача. Из 452 больных, рандомизированных в группу ДОМТ (до СОД 40–46 Гр), ЛТ была проведена 92 % больных; из 453 больных, рандомизированных в группу наблюдения, 2 % – было проведено ДОМТ (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным лечением). Медиана периода наблюдения составила 58 мес. Не отмечено значимых различий 5-летней общей (84 % против 84 %) и безрецидивной (85,3 % против 84,7 %) выживаемости, а также 5-летней выживаемости, определяемой РТМ (89 % против 90 %), между группами больных, которым проводили ДОМТ и которых наблюдали. Выживаемость не различалась даже в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования. Авторы исследования пришли к заключению, что тазовая лимфаденэктомия не влияет на результаты адъювантного ДОМТ. Однако в группе ДОМТ существенно чаще наблюдались ранние (57 % против 27 %) и поздние (61 % против 45 %) осложнения лечения [2].

В 2007 г. опубликованы результаты метаанализа, в который были включены 7 рандомизированных исследований [9]. Согласно полученным данным, ДОМТ повышает риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннокодифференцированные опухоли IB стадии) [отношение рисков (ОР) смерти – 0,71;

95 % ДИ 0,52–0,96]. ДОМТ не влияет на общую выживаемость больных при промежуточном риске прогрессирования (высоко- и умереннодифференцированный РТМ IC стадии, низкодифференцированный РТМ IB стадии) (ОР 0,97; 95 % ДИ 0,69–1,35). ДОМТ статистически значимо (на 10 %) повышает 5-летнюю общую выживаемость больных при высоком риске прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IC стадии) (ОР 1,76; 95 % ДИ 1,07–2,89). Кроме того, ДОМТ меняет характер прогрессирования РТМ, значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,07–2,35).

Повышение риска смерти при длительном наблюдении за больными РТМ, которым проведено ДОМТ, демонстрируют и другие авторы. В 2012 г. были повторно проанализированы результаты лечения больных, включенных в исследование J. Aaldders et al. [1, 11]. Медиана периода наблюдения составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами сочетанной ЛТ и ВЛТ не выявлено (для общей выживаемости – ОР 1,12; 95 % ДИ 0,95–1,33; для безрецидивной выживаемости – ОР 0,88; 95 % ДИ 0,55–1,40). ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидива и регионарных метастазов ($p < 0,001$). Однако в возрасте моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышало риск смерти (ОР 1,36; 95 % ДИ 1,06–1,76), в первую очередь за счет значимо более частого развития метакронных опухолей (ОР 1,9; 95 % ДИ 1,23–3,03). В заключение авторы указали, что не следует рекомендовать ДОМТ больным РТМ I стадии, особенно в возрасте моложе 60 лет [11].

В последние десятилетия на показания к проведению комбинированного лечения сильно повлияла лимфаденэктомия, поскольку большинство прогностически неблагоприятных факторов, которые при РТМ ранних стадий можно назвать «внутриматочными», реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [4]. Согласно классическим работам, к таким факторам относятся гистологический тип, степень дифференцировки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки опухоли [3, 5, 15]. Если лимфаденэктомия исключила поражение регионарных лимфатических узлов, то прогрессирование при РТМ I стадии в виде регионарных метастазов наблюдается редко, а проявляется в большинстве случаев рецидивами

в культе влагалища и отдаленными метастазами [10, 17, 18]. По данным исследований GOG 99 и PORTEC, ДОМТ обеспечивало местнорегионарный контроль болезни в первую очередь за счет снижения частоты рецидивов в культе влагалища (в группах наблюдения на их долю приходилось 75 % случаев местнорегионарного прогрессирования РТМ) [7, 10].

Все это стимулировало исследования эффективности адьювантной ВЛТ при РТМ ранних стадий. Крайне важным стало рандомизированное исследование PORTEC-2, результаты которого опубликованы в 2010 г. [14]. В исследование были включены 427 больных РТМ, которым, как и в исследовании PORTEC, была выполнена ЭМП без лимфаденэктомии. Критериями включения были возраст старше 60 лет и высоко- или умереннодифференцированный РТМ IC стадии, возраст старше 60 лет и низкодифференцированный РТМ IB стадии, а также РТМ IIA стадии, за исключением низкодифференцированных опухолей с глубокой инвазией миометрия. Как и в первое исследование PORTEC, в PORTEC-2 не включали больных низкодифференцированным РТМ IC стадии. Медиана периода наблюдения составила 45 мес. Адьювантные ВЛТ и ДОМТ оказались одинаково эффективны в снижении риска рецидивов РТМ при более низкой частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении ВЛТ. Частота рецидивов в культе влагалища в группе ДОМТ составила 1,6 %, в группе ВЛТ – 1,8 % ($p = 0,74$); частота регионарных метастазов – 0,5 % и 3,8 % ($p = 0,02$); частота рецидивов и регионарных метастазов – 2,1 % и 5,1 % ($p = 0,17$); 5-летняя выживаемость в отсутствие проявлений РТМ – 78,1 % и 82,7 % ($p = 0,74$); 5-летняя общая выживаемость – 79,6 % и 84,8 % ($p = 0,57$) соответственно. Таким образом, по мнению авторов, ВЛТ следует считать методом выбора при проведении адьювантной терапии по поводу РТМ промежуточного и высокого риска прогрессирования.

В таблице представлены результаты хирургического и комбинированного лечения РТМ I–II стадий (FIGO, 1988 г.), полученные в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН. В качестве адьювантного лечения больным проводили только ЛТ (ДОМТ или сочетанную ЛТ). Показано, что у больных РТМ IIA стадии, получивших ЛТ, общая выживаемость была значимо ниже, чем у больных, которым ЛТ

после операции не проводили: 10-летняя общая выживаемость составила $45,5 \pm 15,0$ % и $87,4 \pm 2,5$ % соответственно. Значимое повышение 10-летней общей выживаемости при адьювантной ЛТ отмечено лишь при РТМ IC стадии ($70,0 \pm 4,2$ % против $54,3 \pm 9,1$ %, $p=0,035$). Стойкая тенденция к повышению общей выживаемости при проведении ЛТ отмечена также при РТМ IIB стадии ($62,4 \pm 7,1$ % против $34,1 \pm 15,0$ %), однако она не достигла статистической значимости. При IB и IIA стадиях различия общей выживаемости были статистически незначимы. Полученные результаты в целом согласуются с данными рандомизированных исследований и метаанализов [9, 11].

Обсуждение

Как же имеющиеся результаты рандомизированных исследований применяются на практике? Оказывается, что, как и многое в лечении РТМ, показания к назначению адьювантной ЛТ нередко определяются традициями. Мы проанализировали показания к адьювантному лечению больных РТМ ранних стадий при условии полноценного определения морфологической/хирургической стадии, применяемые в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга (MSKCC) и предложенные NCCN [12, 13]. В MSKCC активно при-

меняют ВЛТ. NCCN широко рекомендует ДОМТ, в том числе как вариант лечения, начиная с умереннодифференцированных опухолей IA стадии, несмотря на результаты всех рандомизированных исследований, даже тех, в которых определение морфологической/хирургической стадии не требовалось. Обращают на себя внимание и широкие возможности применения сочетанной ЛТ.

Между тем в 1998 г. было опубликовано исследование К.М. Greven et al. [8]. В это проспективное нерандомизированное исследование были включены 270 больных РТМ I–II стадий, которым выполнена ЭМП. Затем 173 больным было проведено ДОМТ, 97 – сочетанная ЛТ. Медиана периода наблюдения составила 64 мес. Авторы не выявили различий в частоте рецидивов и регионарных метастазов и выживаемости в отсутствие проявлений РТМ. Они пришли к заключению, что добавление ВЛТ не повышает эффективность ДОМТ при РТМ I–II стадий [8].

Согласно рекомендациям NCCN по лечению больных РТМ ранних стадий, у которых была выполнена только ЭМП, мы можем применять высокотоксичное адьювантное лечение – сочетанную ЛТ в комбинации с облучением поясничных лимфатических узлов и химиотерапией, – даже при

Таблица

Общая выживаемость больных РТМ I–II стадий (FIGO, 1988 г.) после хирургического и комбинированного лечения

Адьювантная ЛТ	Число больных	Общая выживаемость		p
		5-летняя	10-летняя	
IA стадия				
Да	13	$81,8 \pm 11,6$ %	$45,5 \pm 15,0$ %	0,001
Нет	188	$93,9 \pm 1,8$ %	$87,4 \pm 2,5$ %	
IB стадия				
Да	162	$87,0 \pm 2,7$ %	$77,7 \pm 3,4$ %	0,618
Нет	299	$83,4 \pm 2,2$ %	$74,8 \pm 2,6$ %	
IC стадия				
Да	132	$84,2 \pm 3,3$ %	$70,0 \pm 4,2$ %	0,035
Нет	32	$65,2 \pm 8,5$ %	$54,3 \pm 9,1$ %	
IIA стадия				
Да	30	$79,3 \pm 7,5$ %	$52,9 \pm 9,7$ %	0,662
Нет	8	$66,7 \pm 19,2$ %	$50,0 \pm 20,4$ %	
IIB стадия				
Да	52	$73,8 \pm 6,3$ %	$62,4 \pm 7,1$ %	0,065
Нет	11	$45,5 \pm 15,0$ %	$34,1 \pm 15,0$ %	

низкодифференцированных опухолях без инвазии миометрия, и это несмотря на результаты классического исследования GOG 33, согласно которым резкий прирост частоты метастазов в регионарных лимфатических узлах наблюдается при инвазии наружной трети миометрия [5, 13].

Таким образом, несмотря на большое число проведенных рандомизированных исследований, показания к комбинированному лечению РТМ ранних стадий остаются предметом дискуссий. Во всем мире продолжают широко назначать адъювантное лечение, не только не повышающее, но и в ряде случаев снижающее выживаемость больных. Эти тревожные факты активно обсуждаются на международных конференциях и в литературе. По-видимому, в ближайшем будущем это приведет к разработке более строгих рекомендаций по лечению РТМ ранних стадий.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aalders J., Abeler V., Kolstad P., Onsrud M.* Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients // *Obstet. Gynecol.* 1980. Vol. 56 (4). P. 419–427.
2. *ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M. et al.* Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // *Lancet.* 2009. Vol. 373 (9658). P. 137–146.
3. *Boronow R.C., Morrow C.P., Creasman W.T. et al.* Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study // *Obstet. Gynecol.* 1984. Vol. 63 (6). P. 825–832.
4. *Cowles T.A., Magrina J.F., Masterson B.J.* Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma // *Obstet. Gynecol.* 1985. Vol. 66 (3). P. 413–416.
5. *Creasman W.T., Morrow C.P., Bundy B.N. et al.* Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study // *Cancer.* 1987. Vol. 60 (8). Suppl. P. 2035–2041.
6. *Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P. et al.* Carcinoma of the Corpus Uteri // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006. Vol. 95. Suppl. 1. P. S105–144.
7. *Creutzberg C.L., van Putten W.L., Koper P.C. et al.* Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-I endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. Post Operative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma // *Lancet.* 2000. Vol. 355 (9213). P. 1404–1411.
8. *Greven K.M., D'Agostino R.B. Jr., Lanciano R.M., Corn B.W.* Is there a role for a brachytherapy vaginal cuff boost in the adjuvant management of patients with uterine-confined endometrial cancer? // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (1). P. 101–104.
9. *Johnson N., Cornes P.* Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG.* 2007. Vol. 114 (11). P. 1313–1320.
10. *Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L. et al.* A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 92 (3). P. 744–751.
11. *Lindemann K., Onsrud M., Tropé C.G., Kristensen G.B.* Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2012. Vol. 22 (8). Suppl. 3. P. E111.
12. *McMeekin D.S., Alektiar K.M., Sabbatini P.J., Zaino R.J.* Corpus: mesenchymal tumors. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology* / Eds. R.R. Barakat, M. Markman, M.E. Randall. 5th ed. Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins, 2009. P. 733–761.
13. *NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms.* Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).
14. *Nout R.A., Smit V., Putter H. et al.* Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // *Lancet.* 2010. Vol. 375 (9717). P. 816–823.
15. *Schink J.C., Lurain J.R., Wallemark C.B., Chmiel J.S.* Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis // *Obstet. Gynecol.* 1987. Vol. 70 (2). P. 216–219.
16. *Scholten A.N., van Putten W.L., Beerman H. et al.* Postoperative radiotherapy for Stage I endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005. Vol. 63 (3). P. 834–838.
17. *Straughn J.M. Jr., Huh W.K., Kelly F.J. et al.* Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging // *Gynecol. Oncol.* 2002. Vol. 84 (2). P. 194–200.
18. *Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr. et al.* Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 89 (2). P. 295–300.

Поступила 14.05.13

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ЛУЧЕВЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Г. Григорьев, И.Г. Фролова, Е.А. Усынин, С.А. Величко, В.В. Окунев

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634028, г. Томск, ул. Савиных. 12/1, e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru*

Представлены современные возможности мономодальной и комплексной лучевой диагностики в оценке степени инвазии и местной распространенности рака мочевого пузыря.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, ультразвуковое исследование, урография, спиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография.

BLADDER CANCER: ROLE OF DIAGNOSTIC IMAGING TECHNIQUES (LITERATURE REVIEW)

*E.G. Grigoryev, I.G. Frolova, E.A. Usynin, S.A. Velichko, V.V. Okunev
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
12/1-Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia,
e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru*

The review describes the role of the modern mono-modal as well as multi-modal imaging modalities in the assessment of the extent of local invasion for bladder cancer.

Key words: bladder cancer, ultrasound examination, urography, spiral computed tomography, magnetic resonance imaging.

В структуре онкологической заболеваемости опухоли мочевого пузыря составляют от 2 до 5 % всех новообразований, занимая среди онкоурологических заболеваний в России второе место и третье – по смертности от них [5, 7, 16]. При этом смертность от рака мочевого пузыря (РМП) в России превышает мировой показатель на 19,8 %. Ежегодно в мире раком мочевого пузыря заболевают 335,8 тыс. человек и 132,4 тыс., то есть каждый третий умирает от этого тяжелого заболевания. У мужчин опухоли мочевого пузыря встречаются в 3–4 раза чаще, чем у женщин [11]. По данным официальной статистики Минздрава, заболеваемость раком мочевого пузыря постоянно растет, за период с 2006 по 2010 г. прирост больных раком мочевого пузыря в России составил 8,3 %, поднявшись в относительных цифрах с 8,9 до 9,7 на 100 000 населения. По абсолютному приросту РМП занимает третье место, уступая раку предстательной железы и почки [8, 16].

Следует отметить, что в настоящее время только у 45 % больных РМП диагностируется на ранней стадии. В нашей стране частота выявления поверхностной формы РМП (I стадия) составляет 20–30 %, в то время как в зарубежных странах этот показатель достигает 80 %. При этом частота оши-

бок при определении стадии заболевания равняется 73 % [2]. Поэтому своевременная диагностика опухолей и лечение больных раком мочевого пузыря остаются актуальной проблемой современной онкологии.

Новообразования мочевого пузыря в подавляющем большинстве случаев представлены переходноклеточным раком. Более 95 % опухолей мочевого пузыря имеют эпителиальное происхождение, включая переходноклеточную карциному (более 90 %), плоскоклеточный рак (6–8 %), аденокарциному (2 %) [1, 4, 40]. Недифференцированный рак встречается менее чем в 1 % случаев.

Возникновение рака мочевого пузыря у мужчин многие связывают с застоем мочи в пузыре, особенно в пожилом возрасте [11, 16]. Основным звеном патогенеза РМП считается прямой длительный контакт уротелия с мочой, содержащей экскретируемые канцерогенные вещества. Этот факт отражается в склонности уротелиального рака к множественному поражению, с синхронным или метакронным вовлечением мочевого пузыря и верхних мочевых путей. Приблизительно в 25–35 % наблюдаются множественные образования мочевого пузыря. У пациентов, которые первоначально имеют поражение верхних мочевых путей, в

11–13 % случаев есть вероятность возникновения дополнительных образований верхнего мочевого тракта, в то время как до 50 % из них заболевают РМП [26, 33, 39]. Один из известных факторов риска для развития рака мочевого пузыря – курение, так как химические канцерогенные вещества усваиваются и экскретируются в мочу, где в качестве канцерогенов воздействуют на уротелий [43]. Важным фактором риска после курения является работа на вредных производствах. Повышенный риск существует у рабочих (в том числе бывших), занятых в окраске материалов, резиновой и химической промышленности, в кожевенном и сапожном производстве, среди живописцев [23, 29]. Кроме того, роль в канцерогенезе мочевого пузыря могут играть гормональные факторы [23]. Хотя лишь у небольшой части пациентов есть члены семьи, также заболевшие раком мочевого пузыря, есть информация, что наследственность также может играть роль в развитии заболевания, так, отмечен почти двукратный рост риска, если близкий родственник имеет диагноз рак мочевого пузыря [22]. Цитогенетические и молекулярные генетические исследования в данной категории семей могут способствовать лучшему пониманию патогенеза опухоли на молекулярном уровне.

Некоторые авторы отмечают, что рак мочевого пузыря, являясь агрессивным заболеванием, склонен к метастазированию уже на ранних стадиях. Частота метастазирования при поверхностном РМП достигает 5 %, при carcinoma in situ – 20 %, у 50 % пациентов с инвазивной опухолью метастатическое поражение обнаруживается при первичном обращении [9].

Несмотря на стремительное развитие методов лучевой диагностики, одним из ведущих методов в установлении диагноза рака мочевого пузыря остается цистоскопия. Она позволяет выявить наличие опухоли, определить анатомическую форму роста и размеры новообразования, а также уточнить состояние неповрежденной слизистой оболочки и степень вовлечения в патологический процесс наиболее важных структур мочевого пузыря. В случае множественных очагов поражения каждый из них может быть охарактеризован в отдельности. Важный аспект цистоскопии – это обеспечение визуального контроля при выполнении биопсии, основной целью которой является морфологическое подтверждение диагноза [4].

Существенное улучшение визуализации мелких папиллярных опухолей и очагов рака *in situ* достигается применением метода флюоресцентной цистоскопии, разработанного в Германии в конце XX века [15]. Однако, несмотря на многочисленные исследования, фотодинамическая цистоскопия не является стандартным методом диагностики, и её применение носит статус клинического эксперимента. В последние десятилетия ведётся интенсивный поиск опухолевых маркеров РМП [23].

Комплекс методов лучевой диагностики при РМП включает ультразвуковое исследование, рентгенологические методики, компьютерную и магнитно-резонансную томографию [5, 30]. Трансабдоминальная ультразвуковая томография является одним из основных компонентов обследования по поводу рака мочевого пузыря. Это связано с безопасностью метода, способностью отчетливо визуализировать большинство опухолей, расположенных в области боковых стенок мочевого пузыря, а также оценивать состояние почек, верхних мочевых путей и зон метастазирования. Значительно хуже при трансабдоминальном исследовании выявляются опухоли, расположенные в области передней стенки, шейки мочевого пузыря и треугольника Льюто [6, 23].

Режим доплерографии в рамках проводимого УЗИ помогает установить факт кровотока в пределах опухоли и дифференцировать ее от возможного осадка или сгустка крови. При трансабдоминальном исследовании степень инвазии стенки мочевого пузыря и экстравезикулярное распространение не могут быть оценены с высокой степенью точности [23]. Отек подлежащей стенки пузыря, наличие внутривезикулярных кровяных сгустков, иногда – кальциноз опухоли могут приводить к завышению стадии процесса [32]. Чувствительность УЗИ при определении стадии опухолевого процесса составляет при T_1 – 80,6 %, при T_2 – 91,2 %, при T_{3-4} – 93,3 % [17]. При этом выявляемость опухолей менее 0,5 см не превышает 38 %, что может быть связано с малой емкостью мочевого пузыря [5]. При всех видах ультрасонографии возможны ошибки в оценке местного распространения РМП. Они могут быть вызваны рубцовыми изменениями стенок мочевого пузыря вокруг опухоли, их трабекулярностью, наличием цистита и многими другими причинами. Неправильная интерпретация данных, полученных при УЗИ мочевого пузыря,

а также наличие выраженной дизурии в 15–30 % являются причиной диагностических ошибок в выявлении опухоли и, как следствие, выбора неправильной тактики лечения.

С внедрением в практику внутрисполостных датчиков значительно повысились диагностические возможности выявления ранних стадий РМП. Трансуретральная ультрасонография (цистоэндосонография) достаточно достоверно позволяет диагностировать поражение мышечного слоя. Применение высокочастотных полостных датчиков (трансректально, трансвагинально и трансуретральное) позволяет дифференцировать различные слои стенки мочевого пузыря [21]. Трансуретральное ультразвуковое сканирование мочевого пузыря является наиболее достоверным методом, особенно для определения глубины инвазии стенки пузыря, рака *in situ* и степени истончения стенки пузыря после трансуретральной резекции мочевого пузыря. По сравнению с трансабдоминальным исследованием при трансректальном УЗИ значительно легче удается визуализировать опухоли в шейке мочевого пузыря и треугольнике Льюто. Данная методика при опухолях мочевого пузыря >0,5 см имеет точность 82 %, при опухолях <0,5 см – 38 %. В отношении стадии T_{1-2} точность метода составила 55 %, T_3 – 83 % и T_4 – 100 %. Общая точность оценки стадий не превышает 67 % [5, 21]. Многие авторы считают ТРУЗИ лучшим диагностическим инструментом для уточнения возникновения рецидивов РМП, особенно после цистэктомии [44].

Одним из часто используемых методов диагностики, в том числе при обследовании больных РМП, остается экскреторная урография [1, 6]. В сочетании с нисходящей цистографией данная методика позволяет оценить состояние верхних мочевых путей, косвенно определить степень инвазии при наличии или отсутствии пиелэктазии, выявить опухоли лоханки и мочеточника, которые могут являться первоисточником и давать имплантационные метастазы в мочевой пузырь [3, 6, 20]. До 95 % опухолей мочевого пузыря являются эпителиальными и обычно формируют экзофитный компонент. При цистографии опухоль может выявляться в виде дефекта наполнения, асимметрии мочевого пузыря, деформации стенки. В ряде случаев цистография, при разной степени заполнения пузыря, позволяет оценить подвижность его стенки и косвенно – степень инвазии [13]. В связи

с низкой чувствительностью при малых размерах (до 1 см) опухолей цистография не имеет самостоятельного значения в диагностике РМП [6]. У больных РМП стадии T_a – T_1 нарушение пассажа мочи не выявляется. В то же время неровные контуры и асимметрия тени мочевого пузыря на стороне опухоли встречаются в 20 %, а дефект наполнения с неровными контурами – в 30 %. Стадия T_{2a-3a} дает признак асимметрии тени мочевого пузыря на стороне поражения и дефект наполнения в 97,4 %. При РМП T_{3b} – T_4 стадии асимметрия мочевого пузыря и дефект наполнения с неровными контурами определяются в 100 % [5]. Нарушение пассажа мочи (локализация в области шейки мочевого пузыря и уретральных устьев) выявляется при экскреторной урографии в 95 % [12]. В целом, чувствительность экскреторной урографии в выявлении опухоли МП не превышает 54 % [5], частота ложноотрицательных результатов достигает 30 % [23]. Использование рентгеноконтрастных препаратов сопряжено с риском развития побочных эффектов, что ограничивает возможности их применения. При ретроградных рентгеноконтрастных исследованиях велик риск осложнений, связанных с повреждением уретры при катетеризации, развитии пузырно-мочеточникового рефлюкса, что нередко наблюдается при опухолях за счет резкого подъема давления в мочевом пузыре малой емкости [14, 23]. За последние годы схема рентгенологического исследования больных РМП претерпела значительные изменения, но экскреторная урография является обязательным компонентом обследования больных [6, 14, 18].

Спиральная компьютерная томография (СКТ) занимает одно из ведущих мест в диагностике РМП, отмечается высокий уровень чувствительности метода – до 80% [23, 36]. Некоторые авторы указывают на низкую эффективность компьютерной томографии при выявлении инвазивного компонента опухоли – до 35 %. Использование КТ эффективно: при поражении регионарных лимфатических узлов точность варьирует от 73 до 97 %; при распространении процесса на соседние органы – до 87 %; при выявлении опухолей T_{3a-6} когда есть возможность оценить толщину и плотность стенки мочевого пузыря, так как отсутствие четкости между наружным контуром стенки пузыря и паравезикальной клетчаткой является признаком внепузырной инфильтрации [31]. КТ-урография по-

зволяет оценить состояние паренхимы и чашечно-лоханочных систем обеих почек, мочеточников и мочевого пузыря, наличие образований и конкрементов. Болюсная КТ-урография в комплексе с нативной СКТ позволяет получить более полную информацию о состоянии всего мочевого тракта [25, 45].

Дифференцировать послеоперационное воспалительное утолщение пузырной стенки или мышечную гипертрофию и небольшую инфильтративную опухоль с помощью СКТ достаточно трудно, патологической может считаться толщина стенки более 5 мм [23, 34]. Современное оборудование позволяет выполнять болюсное внутривенное контрастирование, с оценкой степени накопления контраста стенкой мочевого пузыря в разные фазы. Опухоль имеет тенденцию к раннему накоплению контраста, с максимальной степенью повышения плотности приблизительно к 60–80 сек после периферического внутривенного введения контраста, со скоростью инъекции 4 мл/сек [36]. После ТУР-биопсии, а также после трансуретральной резекции часто возникает линейное или центральное повышение плотности при контрастировании вдоль слизистой оболочки мочевого пузыря или стенки мочевого пузыря в целом, за счет участков фиброза, что ограничивает специфичность КТ [31]. Точность метода в определении стадии РМП составляет примерно 60 %, с тенденцией к завышению стадии [31]. Точное выявление перивезикальной инвазии также является достаточно трудным. Согласно данным J.K. Kim et al., точность КТ при диагностике перивезикальной инвазии достигает 83 % [36]. Для улучшения результатов СКТ были исследованы различные методики; в том числе с использованием ретроградного заполнения мочевого пузыря контрастом (точность до 91 %), а также воздухом (до 95 %) [27]. Считается, что при поражении шейки мочевого пузыря применение УЗИ предпочтительнее КТ. При рецидиве в области треугольника Льео чувствительность КТ – 79,3 %, а УЗИ – до 82,7% [5, 23].

В оценке вовлечения лимфатических узлов точность СКТ колеблется от 73 до 92 %. При этом отмечается тенденция к завышению причастности увеличенных лимфоузлов к опухолевому процессу, особенно если берется за основу критерий увеличения их по короткой оси более 10 мм [31]. Трудно дифференцировать реактивно увеличенные лимфа-

тические узлы от увеличения их при метастатическом поражении, даже если они имеют округлую форму и интенсивно контрастируются. Поэтому интенсивно изучаются специфичные контрастные препараты, выступающие в качестве маркеров вторичного поражения лимфоузлов, что в дальнейшем позволит улучшить чувствительность и специфичность в определении стадии опухолевого процесса опухолей мочеполовой системы [28, 32].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является диагностическим методом, сочетающим в себе преимущества пространственного и контрастного разрешения с отсутствием лучевой нагрузки. МРТ позволяет локализовать, оценить количество и размеры образований мочевого пузыря, состояние перивезикальной клетчатки, окружающих структур, брюшной стенки и лимфоузлов. МРТ позволяет помочь в разграничении инвазивной и неинвазивной форм рака мочевого пузыря [5, 47], уточняя распространенность опухоли и вовлеченность в процесс окружающих органов. Отмечается высокая точность метода – до 85 % [47]. Методом выбора для первичной диагностики РМП, оценки эффективности лечения и выявления рецидивов является МРТ с поверхностными фазированными катушками, позволяющая добиться высокого пространственного разрешения в сочетании с большим полем обзора и визуализацией структур менее 1–2 мм [19]. Кроме высокой разрешающей способности, важным преимуществом МРТ является применение почечно-экскретируемых контрастных веществ, не имеющих нефротоксического воздействия. Внедряются быстрые импульсные последовательности, которые позволяют проводить качественные исследования с динамическим контрастированием.

При обширном спектре возможностей современных сканеров протокол МРТ в оценке опухоли мочевого пузыря в большинстве случаев сводится к применению следующих последовательностей: T2 взвешенные изображения в двух перпендикулярных проекциях, как правило аксиальной и сагиттальной [42, 46]; T2 взвешенные изображения с программой «подавления» сигнала от жировой ткани для оценки распространения опухоли за пределы стенки пузыря [5, 23]; T1 взвешенные изображения всего таза, предпочтительно в аксиальной плоскости, которые помогают выявить экстравезикальную инфильтрацию, лимфоаденопатию, вовлечение

костной ткани [42, 48]. Внутривенное контрастирование препаратами гадолиния с оценкой динамики накопления парамагнетика помогает в оценке инвазивного компонента опухоли. После введения контраста последовательность T1 используется в двух проекциях.

До 80 % первично выявленных уротелиальных опухолей располагается в основании мочевого пузыря, в 30–40 % случаев они носят множественный характер, и более чем половина имеет размер менее 25 мм [48]. На T1 взвешенных изображениях интенсивность МР-сигнала опухоли варьирует от низкой до средней, подобной сигналу стенки мочевого пузыря на фоне гипоинтенсивной мочи и гиперинтенсивной перивезикальной клетчатки [45, 46]. На T2 взвешенных изображениях опухоль имеет изоинтенсивный сигнал, чуть более яркий, чем мышечный слой мочевого пузыря, соответственно, более низкий относительно гиперинтенсивной мочи. При сохранной низкой интенсивности мышечного слоя предполагается наличие неинвазивной опухоли (стадии T_a или T₁). Исследователи сходятся во мнении, что по данным МРТ нет возможности дифференцировать эти две смежные стадии [45]. Когда нормальный низкий сигнал мышечной стенки мочевого пузыря прерывается сигналом промежуточной интенсивности, предполагается мышечно-инвазивная опухоль (стадия T₂) [45]. Сообщается о высокой точности МРТ в оценке глубины интрамуральной инвазии, до 96 % при использовании надлежащей техники, что выше возможностей СКТ [36, 37].

Распространение сигнала мягкотканной интенсивности в перивезикальную клетчатку может быть выявлено по T1- и T2-взвешенным изображениям, что позволяет предположить стадию T₃ заболевания. При этом микроскопическое экстрапузырное распространение (T_{3a}) не может быть идентифицировано [10]. Поражение стенки мочевого пузыря с нечеткой, неровной внешней границей и наличием продолговатых участков интенсивности, идентичной сигналу опухоли в перивезикальной клетчатке, является признаком стадии T_{3b} [45]. В литературе отмечается распространенная ошибка в оценке местного распространения РМП, с завышением стадии заболевания из-за наличия признаков воспаления (при постбиопсийных изменениях), фиброза и грануляций, имитирующих перивезикальную инвазию, особенно после трансуретральной резекции [37].

При контрастировании на динамических сканах опухоль демонстрирует более интенсивное повышение МР-сигнала, чем нормальная стенка мочевого пузыря или постбиопсийные изменения [48]. Мышечный слой стенки мочевого пузыря дольше, чем ткань опухоли, остается гипоинтенсивным на T1-ВИ, что позволяет с большой точностью определять опухолевую инфильтрацию слизистого и мышечного слоев стенки органа [5, 23]. МРТ является предпочтительной методикой в оценке вовлечения близлежащих органов и структур, включая простату у мужчин, матку и влагалище у женщин, брюшную стенку. При этом мультиплоскостные T2-ВИ и постконтрастные T1-ВИ обеспечивают самые информативные сканы [23].

Относительно четкого разделения РМП по стадиям (T₁ или T_{2a}) с помощью МРТ мнения исследователей расходятся, точность определения стадии процесса, по разным данным, составляет от 75 до 85 %. Эффективность МРТ увеличивается при размерах опухоли более 1,0 см в диаметре. Таким образом, возможности МРТ при диагностике рака с признаками инвазии выше, чем при КТ и трансабдоминальном УЗИ. Информативность МРТ не столь высока при малых размерах РМП, не распространяющихся на мышечный слой [5]. Тем не менее, хотя компьютерная томография, особенно в сочетании с СКТ-урографией, обладает высокими возможностями в оценке опухолей верхних мочевых путей из-за более высокого пространственного разрешения, МРТ является хорошим методом для диагностики опухоли мочевого пузыря (чувствительность и положительная прогностическая ценность >90 %). Большинство авторов признаются более широкие возможности МРТ в стадировании рака мочевого пузыря, точность варьирует в пределах 62–85 % против 50–55 % по данным КТ [37, 41, 45, 46]. В оценке запущенных случаев методы СКТ и МРТ считаются примерно равноценными [37].

Распространение опухоли в перивезикальную клетчатку сопровождается уменьшением интенсивности сигнала клетчатки на T1-ВИ. При оценке распространения опухоли за пределы стенки пузыря используются протоколы с подавлением сигнала от жировой ткани [5]. Послеоперационные изменения могут в течение длительного времени симулировать или, наоборот, маскировать рецидив опухоли. При использовании контрастного усиления возрастает точность диагностического исследования

при определении минимального роста рецидивной опухоли в послеоперационном периоде [48].

Точность МРТ в определении поражения лимфоузлов, основанная на критерии размера, колеблется от 73 до 90 % и сопоставима с КТ [23, 37]. При выявлении во время МРТ регионарных лимфатических узлов важным критерием является не только размер лимфоузла, измеренный по короткой оси, но и его форма. При округлой форме лимфатического узла заподозрить метастатический характер изменений можно при размере узла 0,8 см и более, при овоидной форме – от 1,0 см и более. Однако и при нормальных размерах лимфоузлов не исключается их микроскопическое метастатическое поражение. О лучших результатах сообщили W.M. Deserno et al. [28], применявшие внутривенное введение ferumoxtran-10 с микрочастицами железа, которые захватываются макрофагами, что приводит к потере сигнала в нормальных лимфатических узлах на T2-ВИ изображениях. Чувствительность метода составила 96 %; специфичность – 95 %; отрицательная прогностическая ценность – 98 %.

Большое значение приобретает применение диффузионно-взвешенных изображений. При диффузионной МРТ можно определить количественный показатель – измеряемый коэффициент диффузии (ИКД). Величина ИКД участка стенки мочевого пузыря, пораженного раком, ниже, чем у неизменной стенки пузыря [35]. Получают развитие методики магнитно-резонансной урографии и цистоскопии, которые чувствительны к выявлению опухолей более 1,0 см [38, 49].

Хотя у МРТ есть определенные преимущества перед СКТ, включая возможность исследования пациентов с нарушенной почечной функцией, отсутствие лучевой нагрузки, у магнитно-резонансной томографии также существуют недостатки в оценке мочевой системы. МРТ имеет ограниченные возможности в обнаружении кальцинатов и воздуха, затруднено ее применение при гематурии, метод обладает более низким пространственным разрешением и имеет большую длительность исследования по сравнению с СКТ [26]. Однако с появлением новых, более быстрых МР-последовательностей, с высокой скоростью и лучшим пространственным разрешением качество МРТ и вспомогательных методик (МР-урографии) значительно улучшается.

Стоит отметить преимущество ультразвукового исследования и МРТ в связи с отсутствием лучевой нагрузки и достаточной точностью в диагностике поверхностного РМП. Применение МРТ при инвазивных формах рака мочевого пузыря позволяет более точно, чем СКТ, УЗИ и цистоскопия, определить прорастание мышечного слоя мочевого пузыря и вовлечение околопузырной клетчатки [5, 24]. Относительным недостатком МРТ является длительность методики. Ультразвуковое исследование имеет такие преимущества, как простота исполнения, доступность и низкая стоимость, поэтому на первом этапе лучевой диагностики целесообразно использовать именно УЗИ.

Таким образом, подтверждение наличия опухоли в мочевом пузыре – это необходимое, но не достаточное условие для планирования лечения. Применение комплекса методов лучевой диагностики обеспечивает наиболее полную информацию о структуре и анатомической форме роста опухоли, глубине инвазии стенки мочевого пузыря, наличии регионарных и/или отдаленных метастазов. Однако, несмотря на развитие новых методик лучевой диагностики, проблема ранней диагностики опухоли, определения стадии РМП и, соответственно, выбора метода лечения остается актуальной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аль-Шукри С.К., Ткачук В.Н. Опухоли мочеполовых органов: руководство для врачей. СПб.: Питер, 2000. 320 с.
2. Аполихин О.И., Сивков А.В., Бешлиев Д.А. Анализ уронефрологической заболеваемости в РФ по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. 2010. № 1. С. 4–11.
3. Буйлов В.М., Сенча А.Н., Патрунов Ю.Н., Старишова И.А. Лучевая диагностика нарушений уродинамики верхних мочевых путей // Невский радиологический форум «Новые горизонты». СПб., 2007. С. 308–310.
4. Воробьев А.В. Классификация и диагностика рака мочевого пузыря, вопросы дифференциальной диагностики // Практическая онкология. 2003. Т. 4, № 4. С. 196–203.
5. Глыбочко П.В., Зуев В.В., Попков В.М. и др. Возможности лучевых методов исследования в диагностике рака мочевого пузыря // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 148–151.
6. Громов А.И., Буйлов В.М. Лучевая диагностика и терапия в урологии: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 544 с.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2006. № 3 (Приложение 1).
8. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 288 с.

9. Каприн А.Д., Костин А.А. Современные возможности диагностики и лечения больных раком мочевого пузыря // Лечащий врач. 2003. № 3.
10. Классификация злокачественных опухолей TNM. 6-е изд. / Под ред. Н.Н. Блинова. СПб.: Эскулап, 2003.
11. Коробкин А.С., Терновой С.К., Пушкарь Д.Ю. Комплексная диагностика рака мочевого пузыря // REJR. 2012. Т. 2, № 4. С. 74–78.
12. Матвеев Б.П. Рак мочевого пузыря. М.: Вердана, 2003. 406 с.
13. Мудрая И.С., Кирпатовский В.И. Нарушения уродинамики и сократительной функции верхних мочевыводящих путей при урологических заболеваниях и методы их диагностики // Урология и нефрология. 2003. № 3. С. 66–71.
14. Насникова И.Ю. Новые ультразвуковые технологии в диагностике опухолей почек и мочевого пузыря: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 42 с.
15. Переверзев А.С., Петров С.Б. Опухоли мочевого пузыря. Харьков: Факт, 2002. 301 с.
16. Пушкарь Д.Ю., Говоров А.В., Матвеев В.Б. Эпидемиология рака мочевого пузыря // Пленум правления Российского общества урологов. Нижний Новгород, 2009. С. 280–286.
17. Самсонов Ю.В. Состояние проблемы диагностики и лечения рака мочевого пузыря // Материалы семинара «Современные методы диагностики рака мочевого пузыря». М., 2008.
18. Строчкова Л.А. Лучевая диагностика рака мочевого пузыря: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 38 с.
19. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Возможности МРТ в диагностике и оценке эффективности лечения рака прямой кишки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5 (53). С. 74–80.
20. Харченко В.П., Котляров П.М., Каприн А.Д. Рак мочевого пузыря – основные принципы и возможности лучевой диагностики // Невский радиологический форум «Новые горизонты». СПб., 2007. С. 332–335.
21. Шолохов В.Н. Ультразвуковая томография в комплексной диагностике и оценке эффективности лечения злокачественных новообразований мочевого пузыря и предстательной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 32 с.
22. Aben K.K., Witjes J.A., Finocchi M.P. et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 98 (2). P. 274–278.
23. Bassi P.-F., Pagano F. Invasive Bladder Cancer. Springer-Verlag London Limited. 2007. 303 p.
24. Beyersdorff D., Zhang J., Sehofer H. Bladder cancer: can imaging change patient management? // Curr. Opin. Urol. 2008. Vol. 18 (1). P. 98–104.
25. Caoili E.M., Cohan R.H., Inampudi P. et al. MDCT urography of upper tract urothelial neoplasms // AJR. 2005. Vol. 184 (6). P. 1873–1881.
26. Browne R.F., Meehan C.P., Colville J. et al. Transitional cell carcinoma of the upper urinary tract: spectrum of imaging findings // Radiographics. 2005. Vol. 25 (6). P. 1609–1627.
27. Caterino M., Giunta S., Finocchi V. et al. Primary cancer of the urinary bladder: CT evaluation of the T parameter with different techniques // Abdom. Imaging. 2001. Vol. 26 (4). P. 433–438.
28. Deserno W.M., Harisinghani M.G., Taupitz M. et al. Urinary bladder cancer: preoperative nodal staging with ferumoxtran-10-enhanced MR imaging // Radiology. 2004. Vol. 233 (2). P. 449–456.
29. Gaertner R.R., Theriault G.P. Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis // Occup. Environ. Med. 2002. Vol. 59 (10). P. 655–663.
30. Grossfeld G.D., Litwin M.S., Wolf J.S. Jr. et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy – part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up // Urology. 2001. Vol. 57 (4). P. 604–610.
31. Hall T.B., MacVicar A.D. Imaging of bladder cancer // Imaging. 2001. Vol. 13 (1). P. 1–10.
32. Hricak H. New horizons in genitourinary oncologic imaging // Abdom. Imaging. 2006. Vol. 31 (2). P. 182–187.
33. Huguet-Perez J., Palou J., Millan-Rodriguez F. et al. Upper tract transitional cell carcinoma following cystectomy for bladder cancer // Eur. Urol. 2001. Vol. 40 (3). P. 318–323.
34. Jemal A., Murray T., Ward E. et al. Cancer statistics, 2005 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55 (1). P. 10–30.
35. Kilickesmez O., Cimilli T., Inci E. Diffusion-weighted MRI of urinary bladder and prostate cancers // Diagn. Interv. Radiol. 2009. Vol. 15. P. 104–110.
36. Kim J.K., Park S.Y., Ahn H.J. et al. Bladder cancer: analysis of multidetector row helical CT enhancement pattern and accuracy in tumor detection and perivesical staging // Radiology. 2004. Vol. 231 (3). P. 725–731.
37. Kim B., Semelka R.C., Ascher S.M. et al. Bladder tumor staging: comparison of contrast-enhanced CT, T1- and T2-weighted MR imaging, dynamic gadolinium-enhanced imaging, and late gadolinium-enhanced imaging // Radiology. 2004. Vol. 193 (1). P. 239–245.
38. Lammle M., Beer A., Settles M. et al. Reliability of MR Imaging-Based Virtual Cystoscopy in the Diagnosis of Cancer of the Urinary Bladder // AJR. 2002. Vol. 178. P. 1483–1488.
39. Millan-Rodriguez F., Chechile-Toniolo G., Salvador-Bayarri J. et al. Upper urinary tract tumors after primary superficial bladder tumors: prognostic factors and risk groups // J. Urol. 2000. Vol. 164 (4). P. 1183–1187.
40. Murphy W.M., Grignon D.J., Perlman E.J. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. American Registry of Pathology Washington, DC. 2004. 394 p.
41. Reimer P., Parizel P., Meaney J. et al. Clinical MR Imaging. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
42. Reiser R.F., Semmler W., Hricak H. et al. Magnetic Resonance Tomography. Springer, 2008.
43. Rosser C.J., Liu L., Sun Y. et al. Bladder cancer-associated gene expression signatures identified by profiling of exfoliated urothelia // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2009. Vol. 18 (2). P. 444–453.
44. Shanks J.H., Iczkowski K.A. Divergent differentiation in urothelial carcinoma and other bladder cancer subtypes with selected mimics // Histopathology. 2009. Vol. 54 (7). P. 885–900.
45. Tekes A., Kamel I., Imam K. et al. Imaging Features of Transitional Cell Carcinoma of the Urinary Bladder // AJR. 2003. Vol. 180. P. 771–777.
46. Tekes A., Kamel I., Imam K. et al. Dynamic MRI of bladder cancer: evaluation of staging accuracy // AJR. 2005. Vol. 184 (1). P. 121–127.
47. Tillou X., Grardel E., Fourmarier M. et al. Can MRI be used to distinguish between superficial and invasive transitional cell bladder cancer? // Prog. Urol. 2008. Vol. 18 (7). P. 440–444.
48. Wong-You-Cheong J.J., Woodward P.J., Manning M.A., Sesterhenn I.A. From the Archives of the AFIP: neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation // Radiographics. 2006. Vol. 26 (2). P. 553–580.
49. Yekeler E., Suleyman E., Dursun M. et al. Bladder tumors: virtual MR cystoscopy // Abdom. Imaging. 2006. Vol. 31. P. 483–489.

Поступила 29.05.13

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 616.344-006.66

РЕДКИЙ СЛУЧАЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ

**Г.Ц. Дамбаев, М.М. Соловьев, С.В. Вторушин, В.В. Скиданенко,
О.А. Фатюшина, Ю.Ф. Быкова**

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздравоохранения РФ, г. Томск
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12, e-mail: yulia.bk.f@Gmail.com*

Проблемы диагностики и лечения злокачественных новообразований тонкой кишки связаны с редкостью заболевания, а также скудностью и неспецифичностью клинической симптоматики. Представленное клиническое наблюдение аденокарциномы подвздошной кишки демонстрирует сложности диагностики данной патологии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли тонкой кишки.

A RARE CASE OF ADENOCARCINOMA OF THE ILEUM

G.Ts. Dambaev, M.M. Solovyev, S.V. Vtorushin, V.V. Skidanenko, O.A. Fatyushina, Yu.F. Bykova
*Siberian State Medical University, Tomsk
12-Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: yulia.bk.f@Gmail.com*

Problems in diagnosis and treatment of small intestine cancer are related to the rarity of the disease as well as to the non-specificity of clinical signs and symptoms. This case report describes difficulties in diagnosis of adenocarcinoma of the ileum.

Key words: small intestine cancer.

Опухоли тонкой кишки – редкая патология. Их доля в структуре онкологической заболеваемости составляет 1,1–2,4 % от всех злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта [6, 7]. По результатам гистологических исследований наиболее часто встречается аденокарцинома – в 24–52 %, затем нейроэндокринные опухоли – в 17–41 % случаев, и далее в 12–29 % и 11–20 % – лимфома и саркома соответственно [5, 8]. Частота локализации аденокарциномы тонкой кишки убывает по мере продвижения в дистальном направлении: 64,5 % – в ДПК, 20,5 % – в тощей кишке и 15 % – в подвздошной кишке [1, 3]. Аденокарцинома является наиболее злокачественной по своему течению из всех представленных гистотипов [4, 9]. После постановки диагноза выживаемость в течение одного года при аденокарциноме ДПК составляет 42 %, пятилетняя – 15 %, при аденокарциноме тощей кишки – 60 % и 26 %, подвздошной кишки – 57 % и 25 % соответственно [5, 10].

Ранняя диагностика злокачественных новообразований тонкой кишки проблематична из-за скудности и неспецифичности клинической сим-

птоматики, а также обусловлена трудностями в исследовании тонкой кишки. Нередко первыми симптомами заболевания становятся осложнения: кровотечение или кишечная непроходимость. В настоящее время нет специфических лабораторных маркеров данной онкологической патологии. Из инструментальных методов наиболее значимыми в дооперационной диагностике рака тонкой кишки являются видеокапсульная энтероскопия и инструментально-ассистированная энтероскопия. Капсульная энтероскопия позволяет получить высококачественное изображение слизистой, но обладает рядом существенных недостатков – невозможностью получить биоптат, точно определить локализацию выявленной патологии, возможной задержкой капсулы в тонкой кишке, высокой стоимостью. Более информативным и безопасным методом является инструментально-ассистированная энтероскопия, диагностическая ценность которой близка к интраоперационной и составляет 75–96,4 % [2]. Однако данные методы являются дорогостоящими и еще не получили широкого распространения в России. Все вышеперечисленное

обуславливает позднюю диагностику рака тонкой кишки, которая зачастую происходит интраоперационно, случайно, как в представленном случае.

Больная Е., 46 лет, доставлена в госпитальную хирургическую клинику Сибирского государственного медицинского университета 19.12.11 в порядке скорой помощи с диагнозом: Острая кишечная непроходимость. Из анамнеза: в конце сентября 2011 г. возник эпизод кратковременных схваткообразных болей в животе, который самостоятельно купировался. С 28.11.11 по 05.12.11 пациентка госпитализирована в порядке скорой помощи в дежурный хирургический стационар с явлениями частичной кишечной непроходимости. В течение 2 сут на фоне консервативного лечения явления частичной кишечной непроходимости купированы. Пациентка выписана с диагнозом: Спаечная болезнь. Частичная кишечная непроходимость. Через неделю после выписки приступ повторился, и пациентка была повторно госпитализирована. В анамнезе: аппендэктомия в 1974 г., онкологические заболевания у родственников отрицает.

При поступлении состояние средней степени тяжести. АД 115/70 мм рт. ст., температура 36,7°C, ЧСС 88 ударов в 1 мин. Кожные покровы бледные, влажные. Язык влажный, обложен бело-желтым налетом. Лимфатические узлы не увеличены, безболезненны. Живот округлой формы, симметричен, равномерно участвует в акте дыхания, несколько увеличен, вздут; при пальпации мягкий, умеренно болезненный во всех отделах без четкой локализации; перитонеальные симптомы не определялись; в правой подвздошной области послеоперационный рубец (аппендэктомия). Перкуторно в отлогих местах живота притупления не выявлено. Печень по краю реберной дуги. При ректальном исследовании перианальная область без особенностей, в просвете прямой кишки каловые массы. Диурез в норме.

При поступлении в клиническом анализе крови гипохромная анемия (Hb 110 г/л, Эр 3,6x10¹²/л). Биохимические показатели, свертывающая система и общий анализ мочи без особенностей.

На обзорной рентгенограмме органов брюшной полости: Вздутие петель тощей кишки с горизонтальными уровнями жидкости. По ходу толстой кишки газ. Заключение: Кишечная непроходимость.

УЗИ органов брюшной полости, почек и органов малого таза: Выраженный метеоризм. Печень не выступает из-под края реберной дуги, ткань обычной эхогенности, структура однородная. Желчный пузырь 74x35 мм, форма его правильная, стенки уплотнены, содержимое неоднородное, с наличием солидных гиперэхогенных пристеночных включений до 6 мм. Поджелудочная железа не видна. Между петлями кишечника небольшое количество свободной жидкости. Заключение: Полипы желчного пузыря. Жидкость в брюшной полости.

Учитывая жалобы, анамнез, результаты обследований, поставлен диагноз: Острая тонкокишечная непроходимость. Пациентке назначена консервативная терапия. В целях определения уровня обструкции использовано водорастворимое контрастное вещество. Пассаж контраста через 4 ч после приема бария – петли тонкой кишки атоничны, растянуты, уровни сохраняются, пролеживается газ по толстой кишке. Заключение: Частичная тонкокишечная непроходимость.

На фоне консервативной терапии отмечена положительная динамика: болевой синдром практически купирован, после стимуляции кишечника получен стул в небольшом количестве. Однако, учитывая сохраняющиеся рентгенологические признаки острой тонкокишечной непроходимости принято решение о выполнении оперативного вмешательства. При лапаротомии в брюшной полости небольшое количество прозрачной жидкости, петли тонкой кишки резко вздуты, перерастянуты от связки Трейца до места препятствия. На расстоянии 15 см от илеоцекального угла определяется опухолевидное образование размером 2x3 см, циркулярно суживающее просвет органа в виде «кольца», дистальнее кишка в спавшемся состоянии (рис. 1). Выполнена мобилизация тонкой кишки дистальнее опухоли на 10 см и проксимальнее на 50 см, с резекцией 60 см тонкой кишки и формированием межкишечного анастомоза по типу «бок в бок».

Макропрепарат: резецированный фрагмент подвздошной кишки, протяженностью 60 см, в просвете которого определяется опухолевидное образование, размером 2x3 см. Опухоль, полностью обтурирующая просвет кишки, хрящевидной консистенции, на разрезе белого цвета и прорастающая стенку кишки до серозной оболочки, брыжейка не поражена (рис. 2).

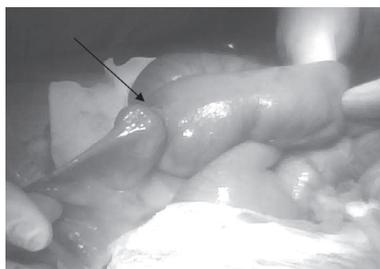


Рис. 1. Макропрепарат. Подвздошная кишка с опухолевидным образованием, суживающим просвет кишки в виде «кольца» (указана стрелкой)

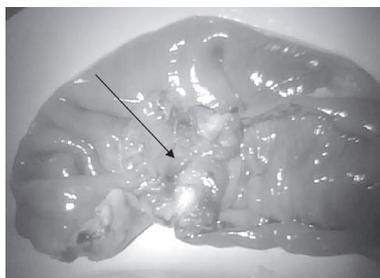


Рис. 2. Макропрепарат на разрезе. Циркулярная опухоль, полностью обтурирующая просвет тонкой кишки

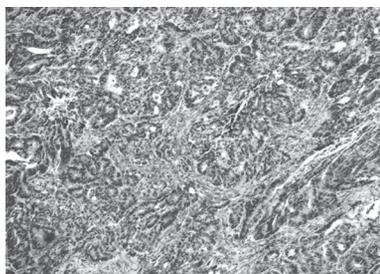


Рис. 3. Микрофото. Аденокарцинома тонкой кишки умеренной степени дифференцировки, представленная железистоподобными и криброзными структурами. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

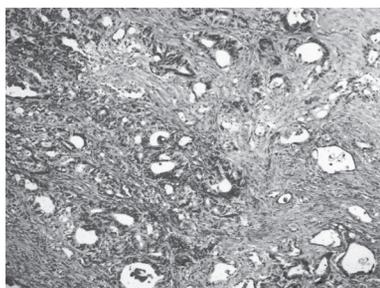


Рис. 4. Микрофото. Инвазия опухолевыми железами мышечного слоя стенки тонкой кишки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Для проведения гистологического исследования операционный материал фиксировали в 10 % нейтральном растворе формалина. Материал проводили по стандартной методике. Срезы толщиной 4–5 мкм окрашивали водным раствором гематоксилина и эозина. При микроскопическом исследовании опухоль представлена клетками с нормо- и гиперхромными ядрами с наличием атипических митозов. Опухолевые клетки образовывали железистоподобные и криброзные структуры различной величины. Строма новообразования выражена слабо, неравномерно инфильтрирована лимфоцитами и плазмócитами (рис. 3). Имеется инвазия опухолевой ткани в мышечный слой стенки кишки (рис. 4). По проксимальной и дистальной границам резекции кишки опухолевой ткани не обнаружено. Заключение: Аденокарцинома тонкой кишки умеренной степени дифференцировки с инвазией в мышечный слой кишки.

В послеоперационном периоде швы сняты на 12-е сут, заживление первичным натяжением, пациентка выписана в удовлетворительном состоянии. Заключительный диагноз: Аденокарцинома подвздошной кишки II ст. ($T_3N_0M_0$). Острая обтурационная тонкокишечная непроходимость. В настоящее время пациентка находится под наблюдением онколога.

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует сложности диагностики опухолевого поражения тонкой кишки, которое чаще всего проявляется в виде тонкокишечной непроходимости. Особенности данного наблюдения являются трудности в установлении дооперационного диагноза, связанные с несоответствием клинических проявлений и рентгенологической картины. Истинную природу заболевания удалось установить только при интраоперационной ревизии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Войцеховский В.В., Хаустов А.Ф., Пивник А.В. Опухоли тонкой кишки как причина хронической железодефицитной анемии // Терапевтический архив. 2011. № 10. С. 11–18.
2. Иванова Е.В., Федоров Е.Д., Юдин О.И. и др. Роль энтероскопии в диагностике опухолей и предопухолевых заболеваний тонкой кишки // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2011. № 5. С. 66–74.
3. Соколов В.В., Павлов П.В., Чиссов В.И. и др. Методы реканализации при стенозирующем раке пищевода, желудка и 12-перстной кишки (Обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5 (53). С. 64–73.

4. Яццкий Н.А., Седов В.М. Опухоли кишечника. СПб.: АНТ-М, 1995. 376 с.

5. *Atlas of Gastroenterology*, 4th Edition / Ed. T. Yamada. Blackwell Publishing Ltd., 2009.

6. Chow J.S., Chen C.C., Ahsan H. et al. A population-based study of the incidence of malignant small-bowel tumors: SEER 1973-1990 // *Int. J. Epidemiol.* 1996. Vol. 25. P. 722-728.

7. DiSario J.A., Burt R.W., Vargas H. et al. Small bowel cancer: epidemiological and clinical characteristics from a population-based registry // *Am. J. Gastroenterol.* 1994. Vol. 89. P. 699-701.

8. North J.H., Pack M.S. Malignant tumors of the small intestine: a review of 144 cases // *Am. Surg.* 2000. Vol. 66. P. 46-51.

9. Pan S.Y., Morrison H. Epidemiology of cancer of the small intestine // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2011. Vol. 15. P. 33-42.

10. Pashayan N., Lepage C., Rachet B. et al. Survival trends for small intestinal cancer in England and Wales, 1971-1990: national population-based study // *Br. J. Cancer.* 2006. Vol. 95 (9). P. 1296-1300.

Поступила 10.01.13

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ



АКАДЕМИКУ ТРАПЕЗНИКОВУ НИКОЛАЮ НИКОЛАЕВИЧУ – 85 ЛЕТ (1928-2001)

Николай Николаевич Трапезников родился 21 мая 1928 г. в городе Горьком. Детские и юношеские годы были неразрывно связаны с этим городом на Волге. Сам Н.Н. Трапезников считал, что выбор им врачебной профессии был в определенной мере случайным. Его отец, Трапезников Николай Иванович, был выпускником Томского политехнического института и с 1940 г. работал главным инженером по коммунальному хозяйству на строительстве Куйбышевского авиационного завода. Мог связать свою жизнь с авиацией и Николай Николаевич. В 1943 г., его, окончившего 7-й класс, направили в Куйбышевскую военно-воздушную авиационную школу, в которой он проучился до конца войны. Однако путь военного не привлек молодого курсанта, и он переводится в общеобразовательную школу. В 1946 г. Николай окончил с золотой медалью горьковскую школу № 14 и в том же году поступил на лечебно-профилактический факультет Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова. Интерес к медицине оказался настолько сильным, что уже через два года имя Николая Трапезникова знали все в институте. Преподаватели – как отличника, студенты – как активного члена комитета ВЛКСМ института, спортсмены – как капитана баскетбольной команды, выигравшей чемпионат г. Горького. В 1952 г. Н.Н. Трапезников с отличием окончил лечебный

факультет Горьковского государственного медицинского института им. С.М. Кирова.

В 1952 г. по приглашению Н.Н. Блохина он поступил в клиническую ординатуру при Институте экспериментальной и клинической онкологии Академии медицинских наук СССР (ныне – Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН). Именно здесь под руководством замечательного ученого, академика Н.Н. Блохина прошло его становление как врача и ученого. В институте он прошел путь от младшего научного сотрудника до директора центра. В 1956 г. Н.Н. Трапезниковым была защищена кандидатская диссертация «Сравнительная оценка материалов для хирургических швов и лигатур».

Именно в эти годы Н.Н. Трапезников заинтересовался областью онкологии, развитию которой была посвящена вся его дальнейшая научная деятельность, – под его руководством началась работа по поиску новых подходов к комбинированному лечению злокачественных опухолей костей и мягких тканей. Он был разработчиком принципов применения внутриартериальной химиотерапии при саркомах конечностей, что позволило значительно увеличить выживаемость больных.

После защиты докторской диссертации «Лечение первичных опухолей костей», в которой были подведены итоги его комплексной клинико-

экспериментальной работы, Николай Николаевич в 1965 г. возглавил отделение общей онкологии ВОНЦ АМН СССР.

Коллективом, руководимым Н.Н. Трапезниковым, были разработаны принципы применения регионарной внутриаартериальной химиотерапии при саркомах конечностей, что позволило значительно улучшить результаты выживаемости больных. В 1967 г. Н.Н. Трапезникову было присвоено ученое звание профессора по специальности «онкология». В 1974 г. его избрали членом-корреспондентом, а в 1978 г. – действительным членом Академии медицинских наук СССР.

В 1977 г. Н.Н. Трапезникову с группой соавторов за работу по экспериментальному обоснованию, клинической разработке и внедрению в практику метода крупных костных аллотрансплантатов человека была присуждена Государственная премия СССР. В дальнейшем успешное развитие этого направления онкологии было дважды отмечено премиями АМН СССР имени Н.Н. Петрова (в 1980 и 1987 гг.)

Николаю Николаевичу Трапезникову, по мнению его коллег, всегда было свойственно стремление к проведению широкомасштабных и мультидисциплинарных исследований в области онкологии. В конце 1970-х – начале 1980-х гг. создан цикл работ в области иммунодиагностики, иммунотерапии и иммунохимиотерапии опухолей. К наиболее важным разделам этого направления относятся специфическая и неспецифическая иммунотерапия злокачественных опухолей, иммунохимиотерапия и профилактика метастазирования при меланоме кожи, иммунотерапия активированными лимфоцитами больного. Николай Николаевич возглавил кооперированное изучение эффективности различных методов лечения меланомы кожи и сарком. Эти достижения стали основанием для избрания Н.Н. Трапезникова в 1997 г. действительным членом Российской академии наук по Отделению физиологии. В 1999 г. за работу «Разработка и внедрение в клиническую практику комбинированных методов лечения остеогенной саркомы» авторскому коллективу под руководством Н.Н. Трапезникова была присуждена Государственная премия РФ в области науки и техники.

В 1988 г. академик Н.Н. Блохин, уходя с поста директора Всесоюзного онкологического научно-

го центра, предложил Н.Н. Трапезникова на эту должность. Такое решение было не случайным, так как Н.Н. Трапезников был не только ближайшим учеником и продолжателем дела Н.Н. Блохина, но и талантливым организатором и администратором. Руководство онкоцентром стало годами испытаний для Н.Н. Трапезникова, так как пришлось на тяжелые 1990-е гг. По мнению учеников и коллег Н.Н. Трапезникова, ему пришлось совершить настоящий гражданский подвиг для того, чтобы сохранить уникальный Российский онкологический центр.

Николай Николаевич Трапезников был талантливым научным руководителем. Под его руководством выполнено 40 докторских и более 50 кандидатских диссертаций. Н.Н. Трапезников – автор около 400 научных публикаций, в том числе 10 монографий, опубликованных в нашей стране и за рубежом, и учебника по онкологии для студентов медицинских вузов. Он являлся вице-президентом Международного противоракового союза (UICC), одним из создателей международного Меланомного комитета ВОЗ, руководителем Координационного центра по онкологии СЭВ. Н.Н. Трапезников был инициатором создания сначала Совета директоров, а в январе 1994 г. – Ассоциации онкологических и рентгенорадиологических институтов стран СНГ. Более 1000 участников I-го съезда онкологов стран СНГ, состоявшегося в декабре 1996 г., избрали Н.Н. Трапезникова президентом этого научного форума.

Заслуги Н.Н. Трапезникова были отмечены советскими и российскими наградами – орденами Трудового Красного Знамени (1981 г.), Октябрьской Революции (1989 г.), Дружбы народов (1994 г.), «За заслуги перед Отечеством» III степени (1998 г.).

21 мая 2013 г. в РОНЦ имени Н.Н. Блохина состоялся Ученый совет, посвященный памяти академика Н.Н. Трапезникова.

Источники: 85 лет со дня рождения академика Н.Н. Трапезникова. Режим доступа: <http://www.ronc.ru/struktura-ronc/371-akademik-trapeznikov-nikolajnikolaevich.html> (дата обращения 20.05.2013); Трапезников Николай Николаевич. Режим доступа: http://www.biograph.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=1254:trapeznikovnn&catid=11:medicine&Itemid=29 (дата обращения 20.05.2013).

НЕКРОЛОГ



ПАМЯТИ КОЛЛЕГИ (проф. С.А. Максимова)

17 апреля 2013 г. на 52-м году жизни скоропостижно скончался профессор кафедры онкологии и лучевой терапии Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, доктор медицинских наук Сергей Анатольевич Максимов.

Сергей Анатольевич Максимов с отличием окончил лечебный факультет Красноярского государственного медицинского института в 1984 г. В дальнейшем он повышал свои знания, обучаясь в интернатуре, клинической ординатуре и очной аспирантуре по специальности «лучевая диагностика и лучевая терапия». В 1994 г. защитил кандидатскую диссертацию «Контактная нейтронная терапия рака красной каймы губ с использованием источников из Калифорния-252». В своем исследовании Сергей Анатольевич показал, что внутритканевая нейтронная терапия источниками из Калифорния-252 является эффективным методом лечения первичных и рецидивных форм рака данной локализации. Метод позволяет сохранить функциональную и косметическую полноценность органа. В 2004 г. Сергей Анатольевич Максимов защитил докторскую диссертацию «Мегавольтная лучевая терапия рака ротоглотки». Лечение этих больных затруднено сложностью и неоднородностью анатомического строения данной области. Различная радиочувствительность тканей ротоглот-

ки предполагает использование сочетанного радиационного воздействия с применением нейтронного и фотонного облучения, при которых определение оптимальных суммарных эквивалентных доз, мощности дозы и некоторых других параметров имеет наибольшее значение.

С.А. Максимов в 1986 г., первым в регионе Сибири и Дальнего Востока, внедрил и с успехом использовал в лечении онкобольных метод контактной нейтронной терапии источником ^{252}Cf . Внедрение этого метода потребовало больших усилий, связанных с разработкой системы защиты от лучевых повреждений медицинских работников. Техническое решение – создание металлических ширм, заполненных парафином, было успешно реализовано Красноярским НИИ промавтоматики.

Сергей Анатольевич опубликовал более 75 работ в отраслевых, центральных и зарубежных изданиях, в материалах конференций и съездов. Он автор двух монографий – «Лучевая терапия рака ротоглотки» (2003) и «Рак шейки матки» (2010).

С.А. Максимов увлеченно занимался педагогической работой. Он имел второе высшее образование по специальности «педагог высшей школы». Совместно с сотрудниками кафедры им впервые в КрасГМУ было подготовлено учебно-методическое пособие «Основы лучевой терапии и радионуклидной диагностики» для самостоятельной работы

студентов, получившее одобрение УМО и признанное лучшим пособием КрасГМУ 2009 г. Сергей Анатольевич в соответствии с современными задачами высшей школы создал образовательное электронное издание (ОЭИ) «Основы лучевой терапии и радионуклидной диагностики», существенно расширенное и дополненное в сравнении с предыдущим учебным пособием и не имеющее аналогов в медицинских вузах Российской Федерации.

Профессором С.А. Максимовым был подготовлен курс лекций по радиологии, который он читал студентам, сопровождая каждую лекцию мультимедийными материалами. Он разработал учебно-методический комплекс по лучевой терапии, включающий методические рекомендации для преподавателей и студентов, использующих их в аудиторной работе и при внеаудиторной подготовке. Второй методический комплекс дисциплины был создан им для ординаторов и слушателей ДПО КрасГМУ, он позволяет приобрести должный уровень знаний и умений молодым ординаторам по лучевой терапии и значительно пополнить их у врачей-радиологов. С.А. Максимов сумел методически правильно организовать преподавание курса лучевой терапии, где теоретическое изложение материала обязательно сопровождалось клиниче-

скими примерами, демонстрацией пациентов. Сергей Анатольевич знакомил студентов, интернов и ординаторов, слушателей ДПО с новыми методами лечения, современным радиологическим оборудованием Красноярского клинического онкологического диспансера и его возможностями.

С.А. Максимов имел высшую категорию врача-радиолога, владел всеми методиками лучевой терапии, был удостоен почетного звания «Отличник здравоохранения РФ». Являлся членом краевых обществ онкологов и рентгенологов, РАТРО, работал в аттестационной комиссии врачей Минздрава Красноярского края.

Сергей Анатольевич Максимов был внимательным и требовательным к студентам, пользовался доверием и уважением в коллективе кафедры и вуза, добрым и внимательным сыном и отцом. Люди, знакомые с ним как по работе, так и в жизни, надолго сохраняют память об этом прекрасном, большой души человеке.

Заведующий кафедрой клинической онкологии и лучевой терапии с курсом ПО Красноярского государственного медицинского университета имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор Ю.А. Дыхно