

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 18.10.2013 г.
Формат 84x1081/16.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Сур
Печ. л. 4,9; усл. печ. л. 8,2; уч.-изд. л. 8,0.
Тираж 1000 экз. Заказ.

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 5(59)

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

Главный редактор –

Е.Л. Чойнзонов, *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., профессор*

Члены редколлегии:

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*

В.А. Новиков, *д.м.н.*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

И.Н. Одинцова, *д.м.н.*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

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

Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

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

Иностранные члены редколлегии:

И.Б. Щепотин (*Украина*)

Cheung Tak-Hong (*Гонконг, Китай*)

V. Kesic (*Хорватия*)

S. Iyer (*Индия*)

T. Kondo (*Япония*)

G. Margolin (*Швеция*)

J. Shah (*США*)

L. Ungar (*Венгрия*)

A. Yu (*Тайвань*)

M. Zhugashvili (*Испания*)

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)

М.В. Волков (*Владивосток*)

В.В. Дворниченко (*Иркутск*)

Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)

П.Д. Каратаев (*Якутск*)

В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)

С.А. Коломиец (*Кемерово*)

В.К. Косенок (*Омск*)

А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)

С.В. Лесков (*Чита*)

А.А. Модестов (*Красноярск*)

А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)

С.В. Сидоров (*Новосибирск*)

С.Н. Тараканов (*Магадан*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Кобяков Д.С., Климачев В.В., Авдалян А.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф.</i> Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов и антигена Ki-67 с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого -----	5
<i>Манцырев Е.О., Важенин А.В., Гладков О.А., Лукин А.А., Миронченко М.Н., Гнатюк Я.А., Тимофеев С.Н.</i> Влияние объема медиастинальной лимфодиссекции на результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого IIIA (N ₂) стадии -----	12
<i>Рухадзе Г.О., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А.</i> Риск развития метакронных злокачественных опухолей после хирургического и комбинированного (с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией) лечения больших раком желудка -----	17
<i>Сотников А.В., Поляков В.Г., Салтанов А.И.</i> Госпитальная грибковая пневмония у детей, перенесших полихимиотерапию -----	20
<i>Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Новикова Е.В., Дудникова Е.А., Подоплекин Д.М.</i> Микрофлора полости рта как индикатор дисбиотических расстройств у больных раком молочной железы -----	24

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Беспалов В.Г., Александров В.А., Семенов А.Л., Кованько Е.Г., Иванов С.Д.</i> Химиопрофилактика отдаленных онкологических последствий на модели радиационного канцерогенеза -----	27
<i>Добродеев А.Ю., Панкова О.В., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Черемисина О.В.</i> Влияние комбинированного лечения на морфофункциональное состояние бронхиального эпителия у больных раком легкого -----	34
<i>Кашинцев А.А., Янус Г.А., Коханенко Н.Ю., Моисеенко В.М., Ханевич М.Д., Роман Л.Д., Иевлева А.Г., Соколенко А.П., Суспицин Е.Н., Будовский А.И., Того А.В., Волков Н.М., Фадеев Р.В., Диникин М.С., Иванова А.К., Шостко К.Г., Имянитов Е.Н.</i> Встречаемость мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы -----	39
<i>Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А., Колегова Е.С.</i> Изменение химотрипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы -----	45

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Аксарин А.А.</i> Систематическая лимфодиссекция в хирургическом лечении рака лёгкого -----	50
---	----

ОБЗОРЫ

<i>Пак Д.Д., Болотина Л.В., Сухотько А.С.</i> Современные принципы комплексного лечения генерализованного рака молочной железы (обзор литературы и анализ собственного материала) -----	54
<i>Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Величко С.А., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р.</i> Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) -----	59

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Рябова А.И., Новиков В.А., Завьялов А.А., Добродеев А.Ю., Глуценко С.А., Перельмутер В.М., Фролова И.Г., Боберъ Е.Е., Суркова П.В., Меньшиков К.Ю.</i> Опыт лечения позднего церебрального метастаза рака легкого с применением фотодинамической терапии -----	66
---	----

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<i>Логвинов С.В., Некрылов С.А.</i> Основные вехи истории лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета -----	70
--	----

НЕКРОЛОГ

Памяти первого директора Томского НИИ онкологии СО РАМН, академика РАМН Анатолия Ивановича Потапова -----	73
---	----

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

-----	76
-------	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Kobyakov D.S., Klimachev V.V., Avdalyan A.M., Bobrov I.P., Lazarev A.F.</i> Relationship between argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions and antigen Ki-67 with clinical and morphological parameters and survival in lung adenocarcinoma -----	5
<i>Mantsyrev E.O., Vazhenin A.V., Gladkov O.A., Lukin A.A., Mironchenko M.N., Gnatyuk Ya.A., Timofeev S.N.</i> Effect of the extent of mediastinal lymphodissection on the results of combined modality treatment for stage IIIA (N ₂) non-small cell lung cancer -----	12
<i>Rukhadze G.O., Skoropad V.Yu., Berdov B.A.</i> Risk of developing metachronic carcinomas in gastric cancer patients treated with surgery alone and in combination with preoperative and intraoperative radiation therapy -----	17
<i>Sotnikov A.V., Polyakov V.G., Saltanov A.I.</i> Hospital-acquired fungal pneumonia in children who underwent polychemotherapy -----	20
<i>Bochkareva O.P., Krasnozhenov E.P., Goldberg V.E., Popova N.O., Novikova E.V., Dudnikova E.A., Podoplekin D.M.</i> Oral microflora as an indicator of disbiotic disorders in breast cancer patients -----	24

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Bespalov V.G., Alexandrov V.A., Semenov A.L., Kovanko E.G., Ivanov S.D.</i> Chemoprevention of long-term oncological consequences on the model of radiation carcinogenesis in female rats -----	27
<i>Dobrodeev A.Yu., Pankova O.V., Zavyalov A.A., Tuzikov S.A., Cheremisina O.V.</i> Effect of combined modality treatment on morphofunctional state of bronchial epithelium in lung cancer patients -----	34
<i>Kashintsev A.A., Yanus G.A., Kokhanenko N.Yu., Moiseenko V.M., Hanevich M.D., Roman L.D., Ievleva A.G., Sokolenko A.P., Suspitsin E.N., Budovskiy A.I., Togo A.V., Volkov N.M., Fadeev R.V., Dinikin M.S., Ivanova A.K., Shostko K.G., Imyanitov E.N.</i> Occurrence of BRCA1 and BRCA2 mutation in pancreatic cancer patients -----	39
<i>Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaya E.M., Glushenko S.A., Kolegova E.S.</i> Chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities in breast cancer -----	45

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Aksarin A.A.</i> Systematic lymphodissection in surgical treatment of lung cancer -----	50
--	----

REVIEWS

<i>Pak D.D., Bolotina L.V., Suhotko A.S.</i> Current aspects of comprehensive treatment for advanced breast cancer (literature review and analysis of original material) -----	54
<i>Bober E.E., Frolova I.G., Choinzonov E.L., Velichko S.A., Bystrova N.Yu., Mukhamedov M.R.</i> Current capabilities of thyroid cancer diagnosis (literature review) -----	59

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Ryabova A.I., Novikov V.A., Zavyalov A.A., Dobrodeev A.Yu., Glushenko S.A., Perelmuter V.M., Frolova I.G., Bober E.E., Surkova P.V., Menshikov K.Yu.</i> Experience of treating late cerebral lung cancer metastasis using photodynamic therapy -----	66
--	----

HISTORY OF MEDICINE

<i>Logvinov S.V., Nekrylov S.A.</i> Historical milestones of the Siberian State Medical University -----	70
--	----

NECROLOGES

In memory of the first Director of the Tomsk Cancer Research Institute, SB RAMS, Academician Anatoly I. Potapov -----	73
---	----

CHRONICLE. INFORMATION -----	76
-------------------------------------	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.24-006.66 -091.83-097.1:577.122

ВЗАИМОСВЯЗЬ АРГИРОФИЛЬНЫХ БЕЛКОВ ЯДРЫШКООБРАЗУЮЩИХ РАЙОНОВ И АНТИГЕНА KI-67 С КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ПАРАМЕТРАМИ И ВЫЖИВАЕМОСТЬЮ ПРИ АДЕНОКАРЦИНОМЕ ЛЕГКОГО

Д.С. Кобяков¹, В.В. Климачев², А.М. Авдалян³, И.П. Бобров³, А.Ф. Лазарев³

*МБЛПУ «Когалымская городская больница», г. Когалым¹
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²
Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул³
628480, Тюменская область, г. Когалым, ул. Молодежная, 19,
e-mail: dskob@yandex.ru¹*

Исследованы аргирофильные белки, ассоциированные с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белки) и антиген Ki-67 в аденокарциноме легкого. Определяли опухоли с низким и высоким содержанием Ag-ЯОР-белков и индекса метки (ИМ) Ki-67. Содержание Ag-ЯОР-белков имело связь с показателями T, N, размером опухоли до 3 см и более, стадией заболевания. Выживаемость больных аденокарциномой легкого лучше при опухолях с низким содержанием Ag-ЯОР-белков или ИМ Ki-67. Высокая выживаемость связана с низким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67, низкая – с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67, промежуточная – с противоположными значениями содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67. Размер опухоли, показатель N и содержание Ag-ЯОР-белков имели независимое влияние на прогноз выживаемости больных. При аденокарциноме легкого без метастазов в лимфатические узлы выживаемость связана с размером опухоли, при наличии метастазов – с содержанием Ag-ЯОР-белков. Взаимное исследование Ag-ЯОР-белков и антигена Ki-67 имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение при аденокарциноме легкого.

Ключевые слова: аргирофильные белки ядрышкообразующих районов, Ki-67, аденокарцинома легкого.

RELATIONSHIP BETWEEN ARGYROPHILIC PROTEINS OF NUCLEOLAR ORGANIZER REGIONS AND ANTIGEN KI-67
WITH CLINICAL AND MORPHOLOGICAL PARAMETERS AND SURVIVAL IN LUNG ADENOCARCINOMA

D.S. Kobayakov¹, V.V. Klimachev², A.M. Avdalyan³, I.P. Bobrov³, A.F. Lazarev³
*City Hospital, Kogalym¹, Altai Medical University, Barnaul²,
Altai branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul³
19, Molodyezhnaya Street, Kogalym-628480, Tyumen region, Russia,
e-mail: dskob@yandex.ru¹*

Argyrophilic proteins associated with nucleolar organizer regions (Ag-NOR proteins) and Ki-67 antigen were investigated in patients with lung adenocarcinoma. Tumors with low and high content of Ag-NOR proteins and proliferation index (PI) Ki-67 were determined. The relationship between the Ag-NOR content and T and N parameters, tumor size of 3 cm or more and stage of the disease was found. High survival rates in patients with lung adenocarcinoma were associated with the low content of Ag-NOR proteins and PI Ki-67 and low survival rates were related to the high content of Ag-NOR proteins and PI Ki-67. The intermediate survival rates were related to the opposite values of the content of Ag-NOR proteins and PI Ki-67. The tumor size, N parameter and the content of Ag-NOR proteins had an independent effect on survival of patients. Survival was related to the size of the tumor in lung cancer patients having no lymph node involvement and it was related to the content of Ag-NOR proteins in cases with the presence of metastases. Mutual study of Ag-NOR proteins and antigen Ki-67 has differential diagnostic and prognostic value in lung adenocarcinoma.

Key words: argyrophilic proteins of nucleolar organizer regions, Ki-67, lung adenocarcinoma.

Аденокарцинома легких составляет не менее трети от всех гистологических типов неоплазии этой локализации. Отдаленные результаты лечения больных аденокарциномой легкого остаются неудовлетворительными. В настоящее время поиску морфологических параметров, связанных с выживаемостью больных аденокарциномой легкого, посвящено небольшое число работ, что требует дальнейшего изучения и уточнения [2].

Пролиферация – основополагающий процесс в возникновении и развитии опухоли, а также фактор прогноза ее биологического поведения. Существуют определенные трудности в достоверной оценке пролиферативного потенциала опухоли, поскольку пролиферация включает в себя не только количество пролиферирующих клеток (пролиферативная активность, фракция роста), но и скорость прохождения клеткой фаз митоза (продолжительность клеточного цикла) [27]. Наиболее доступным тестом оценки пролиферативной активности является иммуногистохимическое определение уровня антигена Ki-67 [4, 23]. В многочисленных исследованиях показана связь этого маркера с определенными фазами митоза и прогнозом опухоли [6, 13, 27].

Исследование аргирофильных белков, ассоциированных с ядрышкообразующими районами (Ag-ЯОР-белков) является общепризнанным маркером скорости клеточного цикла. До 75 % окрашивания Ag-ЯОР-белков составляют два главных аргирофильных белка C23 (нуклеолин) и B23 (нуклеофозмин), играющих важнейшую роль в синтезе рибосомальной РНК [22]. Эти белки выявляются в ядрах клеток на протяжении всего клеточного цикла, количественно увеличиваясь в 1,5–3 раза в S- и G₂-фазы [24]. Показана обратная зависимость между количественным содержанием Ag-ЯОР-белков и длительностью клеточного цикла [7], временем удвоения опухоли [10, 17, 18, 26]. Анализ литературы показал противоречивый характер связи антигена Ki-67 и Ag-ЯОР-белков с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью больных злокачественными опухолями [3, 6, 8, 16, 19, 21]. Кроме того, отсутствуют работы, уточняющие взаимную связь антигена Ki-67 и Ag-ЯОР-белков в ядрах клеток с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Цель исследования – оценка уровня антигена Ki-67 и содержания Ag-ЯОР-белков во взаимосвязи

с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого.

Материал и методы

Исследованы 97 операционных материалов аденокарциномы легкого, полученных за период с 2007 по 2009 г. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с M₁ и множественными опухолями исключены из исследования). Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно критериям ВОЗ [25]. Средний возраст пациентов составил 60 лет (35–75 лет), 69 мужчин и 28 женщин.

Фрагменты ткани фиксировали 18–24 ч в 10 % нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином, ШИК-реактивом/альциановым синим, по Крейбергу. Иммуногистохимическим методом определяли антиген Ki-67 (клон MIB-1), цитокератины 7 (клон SP52) и 20 (клон SP33) в автоматическом стейнере Ventana XT. Определяли индекс метки (ИМ) Ki-67 – количество положительно окрашенных клеток от общего количества подсчитанных клеток (в процентах). В каждом случае исследовали 1000 клеток в 5–7 полях зрения, при ×400. Так как распределение ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого было непараметрическим, то меру центральной тенденции представляли в виде медианы, которая составила 20 % (интерквартильный интервал 11–38 %). Это значение считали пороговым, что согласуется с данными литературы [13]. Соответственно, случаи с ИМ Ki-67 20 % и более считались с высоким ИМ Ki-67 (+Ki-67), до 20 % – с низким (-Ki-67).

Для изучения Ag-ЯОР-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром по одностадийной методике [20]. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120 °С 20 мин, в 0,01 М цитратном буфере (рН – 6,0) [5]. Докрашивание ядер не проводили, срезы заключали в канадский бальзам. В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм²) в ядрах 100–120 случайно выбранных клеток с 10–15 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при ×1000 (объектив ×100, 1,25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Для исключения ошибки измерений гранулы размером менее 0,1 мкм² исключены из анализа.

В качестве внутреннего контроля окрашивания использовали площадь Ag-ЯОР-белков в ядрах малых лимфоцитов [11]. Находили индекс площади Ag-ЯОР-белков – частное от деления площадей Ag-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците. Так как распределение индекса площади Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого было параметрическим, то меру центральной тенденции представляли в виде среднего значения, которое составило 6,05 (стандартное отклонение 1,78). По аналогии с оценкой ИМ Ки-67 случаи с индексом площади Ag-ЯОР-белков 6,05 и более считались с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков (+Ag-ЯОР), до 6,05 – с низким (-Ag-ЯОР).

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

Результаты и обсуждение

В аденокарциноме легкого (АКЛ) найдена слабая корреляция между индексом площади

Ag-ЯОР-белков и ИМ Ки-67 ($r=0,32$, $p < 0,001$). Кросс-табулированное распределение случаев аденокарциномы легкого с высоким и низким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ки-67 в зависимости от морфологических параметров опухоли представлено в табл. 1.

Отмечалось значимое увеличение количества случаев с +Ag-ЯОР в группе опухолей с T_2 и T_3 по сравнению с T_1 – 34 (53 %) и 8 (24 %) случаев соответственно ($p=0,02$). Однако при исследовании ИМ Ки-67 статистически значимых отличий в этих группах не получено – 35 (54 %) и 16 (50 %) соответственно. В аденокарциноме легкого с размером первичной опухоли более 3 см количество случаев с +Ag-ЯОР больше, чем в опухоли менее 3 см, – 31 (61 %) и 11 (24 %) случаев соответственно ($p < 0,001$). Также количество случаев с +Ки-67 больше в опухолях размером более 3 см по сравнению с небольшими опухолями – 31 (61 %) и 20 (44 %) соответственно, однако различия статистически не значимы. Количество случаев с +Ag-ЯОР достоверно больше в группе опухолей с наличием метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолями без метастазов – 22 (61 %) и 20 (33 %) соответственно ($p=0,01$). Количество случаев с +Ки-67 достоверно не отличается между этими группами – 22 (61 %) и 29 (48 %) соответственно. При АКЛ II и III стадий количество

Таблица 1

Распределение случаев с высоким и низким содержанием Ag-ЯОР-белков и ИМ Ки-67 в аденокарциноме легкого

Характеристика	Количество случаев	-Ag-ЯОР		+Ag-ЯОР	
		-Ки-67	+Ки-67	-Ки-67	+Ки-67
Первичная опухоль					
T_1	32 (33 %)	12 (38 %)	12 (38 %)	4 (12 %)	4 (12 %)
T_2 и T_3	65 (67 %)	21 (32 %)	10 (15 %)	9 (14 %)	25 (39 %)
<3 см	46 (47 %)	20 (43 %)	15 (33 %)	6 (13 %)	5 (11 %)
>3 см	51 (53 %)	12 (23 %)	8 (16 %)	8 (16 %)	23 (45 %)
Лимфатические узлы					
N-	61 (63 %)	24 (39 %)	17 (28 %)	8 (13 %)	12 (20 %)
N+	36 (37 %)	9 (25 %)	5 (14 %)	5 (14 %)	17 (47 %)
Стадия заболевания					
I	54 (56 %)	23 (43 %)	14 (26 %)	6 (11 %)	11 (20 %)
II и III	43 (44 %)	10 (23 %)	8 (19 %)	7 (16 %)	18 (42 %)
Степень дифференцировки					
высокая	17 (18 %)	12 (70 %)	2 (12 %)	3 (18 %)	-
умеренная и низкая	80 (82 %)	21 (26 %)	20 (25 %)	10 (13 %)	29 (36 %)

случаев с +Ag-ЯОР достоверно больше, чем при I стадии, – 25 (58 %) и 17 (31 %) соответственно ($p=0,01$). Количество случаев с +Ki-67 достоверно не отличается между этими группами – 26 (61 %) и 25 (46 %) соответственно. Количество случаев с +Ag-ЯОР и +Ki-67 больше в группе умеренно- и низкодифференцированных АКЛ по сравнению с высокодифференцированными опухолями: для Ag-ЯОР-белков – 39 (49 %) и 3 (18 %), для ИМ Ki-67 – 49 (61 %) и 2 (12 %) случая соответственно. Однако сравнение этих данных статистическими методами не корректно ввиду единичных наблюдений.

Содержание Ag-ЯОР-белков в аденокарциноме легкого имело слабую корреляцию с показателем T ($r=0,31$, $p=0,01$), размером первичной опухоли до 3 см и более ($r=0,36$, $p<0,001$), показателем N ($r=0,34$, $p=0,006$) и стадией заболевания ($r=0,33$, $p=0,008$). ИМ Ki-67 не имел взаимосвязи с вышеперечисленными показателями. Степень дифференцировки АКЛ имела слабую корреляцию с содержанием Ag-ЯОР-белков ($r=-0,31$, $p=0,01$) и ИМ Ki-67 ($r=0,39$, $p<0,001$). На ранних стадиях аденокарциномы легкого (T₁, размер опухоли менее 3 см, N₀, стадия I) содержание Ag-ЯОР-белков в клетках опухоли меньше по сравнению с последующими стадиями процесса. Также в опухолях без солидизации (высокотифференцированные) по сравнению с опухолями с разной степенью солидизации (умеренно- и низкодифференцированные) минимально содержание Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67. Таким образом, имелась связь активности ядрышковых организаторов с клинико-

морфологическими параметрами аденокарциномы легкого (в отличие от антигена Ki-67, где связь отсутствовала), что указывает на связь опухолевой прогрессии с рибосомальным синтезом клетки.

На основании полученных данных выделены 4 типа аденокарциномы легкого в зависимости от содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 (табл. 2). С выделенными типами опухолей наблюдалась слабая корреляция основных морфологических параметров аденокарциномы легкого: показателя T ($r=0,31$, $p=0,01$), размера опухоли до 3 см и более ($r=0,36$, $p<0,001$), показателя N ($r=0,31$, $p=0,01$), стадии процесса ($r=0,30$, $p=0,03$) и отсутствие корреляции со степенью дифференцировки опухоли.

Общая скорректированная выживаемость больных аденокарциномой легкого за пятилетний период после операции составила $30,4 \pm 5,3$ %. Выживаемость больных аденокарциномой легкого имела статистически значимое отличие в зависимости от содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 (табл. 2, рис. 1а, б). Наблюдалось последовательное уменьшение выживаемости от 1-го типа опухолей ко 2, 3 и 4-му типу. Статистически значимые различия выживаемости больных получены только между 1 и 4-м, 1 и 3-м, 4 и 2-м типами (табл. 2, рис. 1в). Исходя из полученных данных 2-й и 3-й типы аденокарциномы легкого объединены в «промежуточный» тип, в котором содержание Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 имели противоположные значения (-Ag-ЯОР/+Ki-67 и +Ag-ЯОР/-Ki-67). Выживаемость больных с «промежуточным» типом опухолей статистически значимо отличалась от

Таблица 2

Содержание Ag-ЯОР-белков, ИМ Ki-67 и пятилетняя общая скорректированная выживаемость больных с аденокарциномой легкого

Характеристика	Количество случаев	Пятилетняя общая скорректированная выживаемость
Содержание Ag-ЯОР-белков		
Низкое	55 (57 %)	$39,0 \pm 8,2$ %
Высокое	42 (43 %)	$13,1 \pm 5,6$ %
Уровень ИМ Ki-67		
Низкий	46 (47 %)	$44,6 \pm 8,4$ %
Высокий	51 (53 %)	$16,7 \pm 6,1$ %
Тип опухоли по содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67		
1-й тип: -Ag-ЯОР/-Ki-67	33 (34 %)	$46,5 \pm 10,8$ %
2-й тип: -Ag-ЯОР/+Ki-67	22 (23 %)	$33,6 \pm 10,9$ %
3-й тип: +Ag-ЯОР/-Ki-67	13 (13 %)	$15,0 \pm 11,7$ %
4-й тип: +Ag-ЯОР/+Ki-67	29 (30 %)	$6,9 \pm 5,1$ %
«Промежуточный» тип	35 (36 %)	$24,9 \pm 9,0$ %

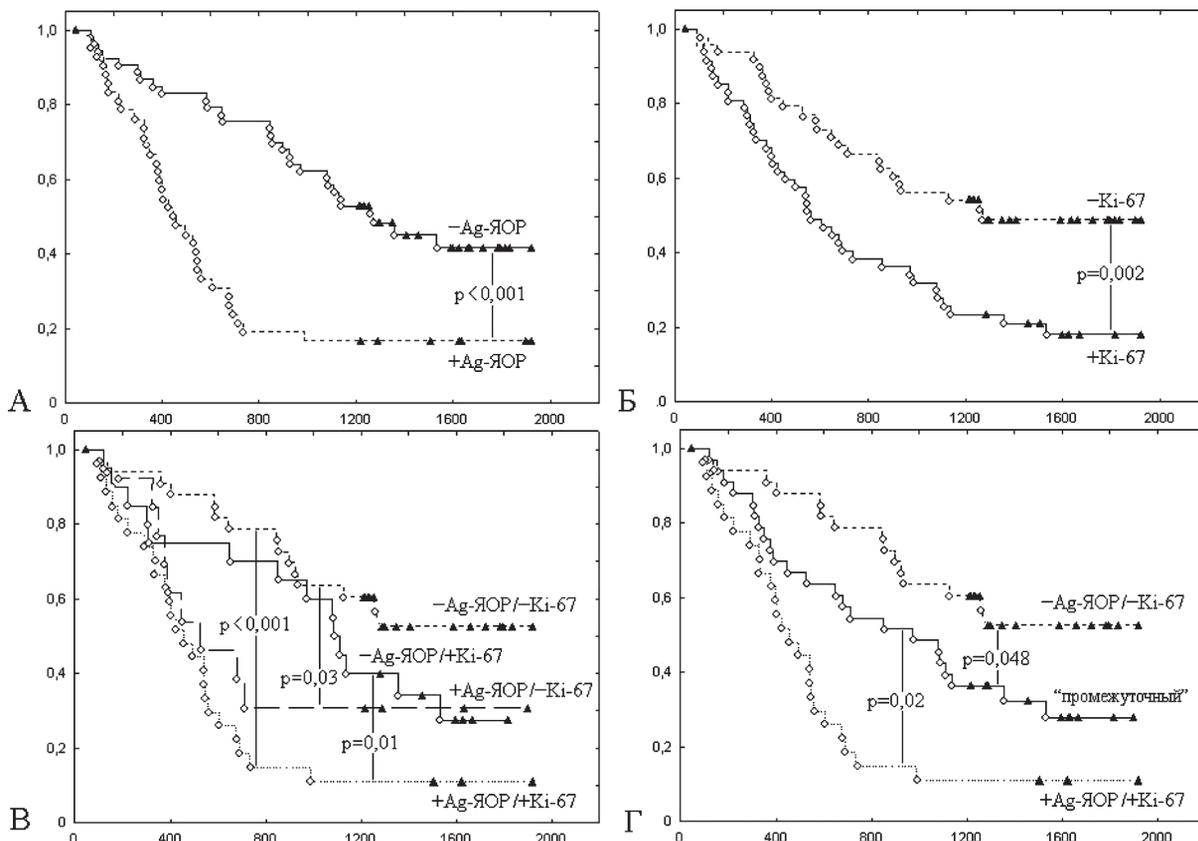


Рис. 1. Графики выживаемости по Каплану–Мейеру больных аденокарциномой легкого: А) с низким и высоким содержанием Ag-ЯОР-белков; Б) с низким и высоким ИМ Ki-67; В) четырех типов опухоли (по взаимному содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67); Г) трех типов опухоли (по взаимному содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67). По оси абсцисс – время жизни (в днях), по оси ординат – доля выживших больных

опухолей 1-го и 4-го типов и имела промежуточное значение (табл. 2, рис. 1Г).

При проведении многомерного регрессионного анализа показатель Т, степень дифференцировки, ИМ Ki-67, данные о выделении четырех или трех типов опухолей (по взаимному содержанию Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67) не имели влияния на выживаемость больных аденокарциномой легкого. Больше влияние на выживаемость имели размер опухоли по сравнению с показателем Т ($\chi^2=46,6$ и $\chi^2=42,8$ соответственно), а также сочетание размера опухоли и показателя N по сравнению со стадией процесса ($\chi^2=46,6$ и $\chi^2=45,2$ соответственно). Таким образом, три критерия – размер опухоли (до 3 см или более), показатель N (отсутствие или наличие лимфогенных метастазов), содержание Ag-ЯОР-белков (низкое или высокое) – имели

независимое влияние на выживаемость больных аденокарциномой легкого, из которых показатель N имел наибольшее значение (табл. 3). Исходя из этого, исследовано влияние на выживаемость размера опухоли и содержания Ag-ЯОР-белков в опухолях в зависимости от состояния лимфатических узлов. При АКЛ без метастазов в лимфоузлы (N-) выживаемость больных была связана с размером опухоли ($\chi^2=15,6$, $p<0,001$), и наоборот, при их поражении – только с содержанием Ag-ЯОР-белков ($\chi^2=8,2$, $p=0,02$) (табл. 3).

В исследовании найдена корреляция содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 в аденокарциноме легкого, что согласуется с данными изучения опухолей молочной железы [9], желудка [12], толстой кишки [1]. Однако только содержание Ag-ЯОР-белков в клетках аденокарциномы легкого было

связано с целым рядом клинико-морфологических параметров по системе TNM: показателями T, N, размером первичной опухоли до 3 см и более, стадией заболевания. S. Kaneko et al. получили аналогичные результаты при исследовании ядрышковых организаторов у больных раком легкого [14].

Выживаемость больных аденокарциномой легкого с -Ag-ЯОР или -Ki-67 достоверно выше, чем у пациентов с опухолями с +Ag-ЯОР или +Ki-67. Такая корреляция активности ядрышковых организаторов и количества Ki-67 положительных клеток с выживаемостью больных злокачественной опухолью прослежена и в других исследованиях [6, 8, 19, 21, 27]. Взаимосвязь активности ядрышковых организаторов с выживаемостью больных карциномой разных органов и гистогенеза значительно чаще прослеживается при определении площади Ag-ЯОР-белков с помощью компьютерного анализа изображений, чем при визуальном подсчете количества Ag-ЯОР-белков.

В зависимости от содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 выделены 4 типа аденокарциномы легкого и найдено последовательное уменьшение выживаемости в ряду: -Ag-ЯОР/-Ki-67, -Ag-ЯОР/+Ki-67, +Ag-ЯОР/-Ki-67, +Ag-ЯОР/+Ki-67. Сходные актуариальные кривые выживаемости, на основе взаимного содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67, получены при исследовании рака молочной железы [15]. Н.Т. Райхлин и др. [3] в исследовании 20 «малых» раков легкого (размером до 3 см) показали, что для больных с продолжительностью жизни 3–5 лет характерен тип -Ag-ЯОР/+Ki-67, а с продолжительностью жизни до 2 лет характерен тип +Ag-ЯОР/-Ki-67. В нашем исследовании не получено статистически значимых отличий

в выживаемости больных аденокарциномой легкого типов -Ag-ЯОР/+Ki-67 и +Ag-ЯОР/-Ki-67. Поэтому эти два типа были объединены в один (с противоположными значениями содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67), в котором выживаемость достоверно отличалась от -Ag-ЯОР/-Ki-67 типа и +Ag-ЯОР/+Ki-67 типа и имела промежуточное значение.

При проведении многомерного регрессионного анализа три фактора – размер опухоли, состояние лимфатических узлов, содержание Ag-ЯОР-белков – имели независимое влияние на показатель выживаемости больных. Многочисленные исследования, посвященные изучению активности ядрышковых организаторов в злокачественных опухолях, также указывают, что содержание Ag-ЯОР-белков является независимым фактором прогноза [9, 19]. В аденокарциноме легкого с отсутствием метастазов в лимфатические узлы выживаемость больных была связана с размером опухоли, а при наличии метастазов – с содержанием Ag-ЯОР-белков. Вероятно, показатели выживаемости больных АКЛ без лимфогенной диссеминации связаны со скоростью роста первичной опухоли (локальным увеличением размера), а с появлением поражения лимфоузлов – со скоростью клеточного цикла раковых клеток как в первичной опухоли, так и в метастазах.

Таким образом, взаимное определение содержания Ag-ЯОР-белков и ИМ Ki-67 имеет дифференциально-диагностическое и прогностическое значение при аденокарциноме легкого.

Выводы

1. В аденокарциноме легкого содержание Ag-ЯОР-белков связано с клинико-

Таблица 3

Регрессионный анализ по Коксу и факторы прогноза при аденокарциноме легкого

Фактор прогноза	β	Стандартная ошибка	p
Показатель N	1,06	0,26	0,00006
Размер опухоли	0,78	0,27	0,01
Содержание Ag-ЯОР-белков	0,71	0,29	0,03
Отсутствие лимфогенных метастазов (N-)			
Размер опухоли	1,36	0,40	0,0008
Содержание Ag-ЯОР-белков	0,33	0,39	0,40
Наличие лимфогенных метастазов (N+)			
Размер опухоли	0,26	0,36	0,47
Содержание Ag-ЯОР-белков	1,10	0,47	0,02

морфологическими параметрами по системе TNM: показателями T, N, размером первичной опухоли до 3 см и более, стадией заболевания.

2. Выживаемость больных аденокарциномой легкого с низким содержанием Ag-ЯОР-белков или ИМ Ki-67 лучше, чем у пациентов с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков или ИМ Ki-67.

3. Выживаемость больных аденокарциномой легкого высокая с типом -Ag-ЯОР/-Ki-67, низкая – с типом +Ag-ЯОР/+Ki-67, промежуточная с типами -Ag-ЯОР/+Ki-67 и +Ag-ЯОР/-Ki-67.

4. Размер опухоли, состояние лимфатических узлов, содержание Ag-ЯОР-белков – независимые факторы прогноза при аденокарциноме легкого. В аденокарциноме легкого с отсутствием метастазов в лимфатические узлы выживаемость больных связана с размером опухоли, а при наличии метастазов – с содержанием Ag-ЯОР-белков.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кобяков Д.С. Сравнительный анализ пролиферативной активности эпителиальных клеток аденомы и рака толстой кишки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2006.
2. Пономарева А.А., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В. и др. Сравнительный анализ эпигенетических и белковых маркеров в крови больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5 (47). С. 40–45.
3. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Смирнова Е.А. и др. Значение экспрессии ядрышковых аргирофильных белков и антигена Ki-67 в определении пролиферативной активности клеток и прогноза «малого» (T1) рака легкого // Архив патологии. 2008. Т. 70 (3). С. 15–18.
4. Шацева Т.А., Мухина М.С. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функция // Вопросы онкологии. 2004. Т. 50 (2). С. 157–164.
5. Aubele M., Biesterfeld S., Derenzini M. et al. Guidelines of AgNOR quantization // Zentralbl. Pathol. 1994. Vol. 140 (1). P. 107–108.
6. Brown D.C., Gatter K.C. Ki67 protein: the immaculate deception? // Histopathology. 2002. Vol. 40 (1). P. 2–11.
7. Canet V., Montmasson M.P., Usson Y. et al. Correlation between silver-stained nucleolar organizer region area and cell cycle time // Cytometry. 2001. Vol. 43 (2). P. 110–116.
8. Carvalho P.E., Antonangelo L., Bernardi F.D. et al. Useful prognostic panel markers to express the biological tumor status in resected lung adenocarcinomas // Jpn. J. Clin. Oncol. 2000. Vol. 30 (11). P. 478–486.
9. Ceccarelli C., Trere D., Santini D. et al. AgNORs in breast tumours // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 143–149.
10. Derenzini M., Sirri V., Trere D., Ochs R. The quantity of nucleolar proteins nucleolin and protein B23 is related to cell doubling time in human cancer cells // Lab. Invest. 1995. Vol. 73 (4). P. 497–502.
11. Derenzini M., Trere D. Standardization of interphase Ag-NOR measurement by means of an automated image analysis system using lymphocytes as an internal control // J. Pathol. 1991. Vol. 165 (4). P. 337–342.
12. Giuffrè G., Mormandi F., Barresi V. et al. Quantity of AgNORs in gastric endocrine carcinoid tumours as a potential prognostic tool // Eur. J. Histochem. 2006. Vol. 50 (1). P. 45–50.
13. Jakobsen J.N., Sorensen J.B. Clinical impact of Ki-67 labeling index in non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 2013. Vol. 79 (1). P. 1–7.
14. Kaneko S., Ishida T., Sugio K. et al. Nucleolar organizer regions as a prognostic indicator for stage I non-small cell lung cancer // Cancer Res. 1991. Vol. 51 (15). P. 4008–4011.
15. Lovenzato M., Abboud P., Lechki C. et al. Proliferation assessment in breast cancer: a double-staining technique for AgNOR quantification in MIB-1 positive cells especially adapted for image cytometry // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 151–159.
16. Matheus R.S., Bernardi F., Del C. et al. Nuclear markers (star volume, mitotic index, AgNOR and Ki-67) of the primary tumor and its metastasis in non-small cell lung carcinomas // Pathol. Res. Pract. 2004. Vol. 200 (1). P. 13–23.
17. Ofner D., Hittmair A., Marth C. et al. Relationship between quantity of silver-stained nucleolar organizer regions associated proteins (Ag-NORs) and population doubling time in ten breast cancer cell lines // Pathol. Res. Pract. 1992. Vol. 188 (6). P. 742–746.
18. Ogura S., Abe S., Sukoh N. et al. Correlation between nucleolar organizer regions visualized by silver staining and the growth rate of lung adenocarcinoma // Cancer. 1992. Vol. 70 (1). P. 63–68.
19. Pich A., Chiusa L., Margaria E. Prognostic relevance of AgNORs in tumor pathology // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 133–141.
20. Ploton D., Menager M., Jeannesson P. et al. Improvement in the staining and in the visualization of the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region at the optical level // Histochem J. 1986. Vol. 18 (1). P. 5–14.
21. Rodrigues O.R., Antonangelo L., Yagi N. et al. Prognostic significance of argyrophilic nucleolar organizer region (AgNOR) in resected non-small cell lung cancer (NSCLC) // Jpn. J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 27 (5). P. 298–304.
22. Roussel P., Hernandez-Verdun D. Identification of AgNOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity // Exp. Cell Res. 1994. Vol. 214 (2). P. 465–472.
23. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown // J. Cell Physiol. 2000. Vol. 182 (3). P. 311–322.
24. Sirri V., Roussel P., Hernandez-Verdun D. The AgNOR proteins: qualitative and quantitative changes during the cell cycle // Micron. 2000. Vol. 31 (2). P. 121–126.
25. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press: Lyon, 2004.
26. Trere D., Pession A., Montanaro L. et al. AgNOR protein expression and tumor growth rate of human carcinoma xenografts growing subcutaneously in nude mice // Eur. J. Histochem. 1997. Vol. 41 (suppl. 2). P. 153–154.
27. van Diest P.J., Brugal G., Baak J.P. Proliferation markers in tumours: interpretation and clinical value // J. Clin. Pathol. 1998. Vol. 51 (10). P. 716–724.

Поступила 22.04.13

ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIA(N₂) СТАДИИ

**Е.О. Манцырев, А.В. Важенин, О.А. Гладков, А.А. Лукин, М.Н. Миронченко,
Я.А. Гнатюк, С.Н. Тимофеев**

*ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск
454000, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, e-mail: dr.Mancirev@mail.ru*

Проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения 111 больных немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии с систематической (n=60) и выборочной (n=51) медиастинальной лимфодиссекцией с учетом локализации, гистологического строения опухоли, объема проведенной радикальной операции. При систематической медиастинальной лимфодиссекции выявлено значимое увеличение безрецидивной выживаемости у больных плоскоклеточным раком легкого по сравнению с выборочной, медиана безрецидивной выживаемости составила 31 мес и 14,5 мес, общей 5-летней выживаемости – 43,4 % и 16 % соответственно (p<0,05). Выявлено значимое увеличение безрецидивной и общей 5-летней выживаемости у пациентов с опухолью левого легкого у больных I группы, по сравнению со II группой. Селективная медиастинальная лимфодиссекция может быть операцией выбора у пациентов с неплюскоклеточным раком легкого IIIA(N₂) и при опухолевом поражении правого легкого при комбинированном лечении с применением адъювантной лучевой терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, выборочная медиастинальная лимфодиссекция, систематическая медиастинальная лимфодиссекция, комбинированное лечение.

EFFECT OF THE EXTENT OF MEDIASTINAL LYMPHODISSECTION ON THE RESULTS OF COMBINED MODALITY TREATMENT FOR STAGE IIIA (N₂) NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.O. Mantsyrev, A.V. Vazhenin, O.A. Gladkov, A.A. Lukin, M.N. Mironchenko, Ya.A. Gnatyuk, S.N. Timofeev
*Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk,
42, Blyukhera Street, 454000-Chelyabinsk, Russia, e-mail: dr.Mancirev@mail.ru*

Short-and long-term results of combined modality treatment with systematic (n=60) and selective (n=51) mediastinal lymphodissection were compared in 111 patients with IIIA(N₂) stage non-small lung cancer taking into account the tumor site, histological pattern of the tumor and the extent of radical surgery. The recurrence-free survival rate was significantly higher in patients with squamous cell lung cancer who underwent systematic lymphodissection than in patients who underwent selective lymphodissection. The median disease progression-free survival was 31 months and 14.5 months and the overall 5-year survival rates were 43,4 % and 16 %, respectively (p<0,05). A significant increase in recurrence-free and overall 5-year survival rates was observed in group I patients with cancer of the left lung as compared to that observed in group II patients. Selective mediastinal lymphodissection may be the operation of choice in patients with stage IIIA(N₂) non-small cell lung cancer and in patients with cancer of the right lung who received combined modality treatment including adjuvant radiation therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, selective mediastinal lymphodissection, systematic mediastinal lymphodissection, combined modality treatment.

Несмотря на более чем 20-летнюю историю изучения необходимого объема медиастинальной лимфодиссекции при операциях по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), до сих пор проводятся исследования, демонстрирующие противоречивые результаты. Так, данные, опубликованные сотрудниками Американского онкологического колледжа, показывают сопоставимость результатов лечения больных НМРЛ

при выполнении систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекции [6, 7]. Отечественные авторы отмечают увеличение безрецидивной и общей пятилетней выживаемости у больных раком легкого при выполнении систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной [2–4]. Однако большинство этих исследований посвящены анализу эффективности только хирургического компонента лечения.

Вместе с тем неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ IIIA(N₂) стадии обуславливают поиск новых методов комбинированного лечения с целью улучшения как безрецидивной, так и общей 5-летней выживаемости [1]. Послеоперационная лучевая терапия, проводимая на пути лимфооттока, направлена на эрадикацию микрометастазов во внутригрудных лимфатических узлах [5]. Таким образом, сопоставление результатов комбинированного лечения у больных НМРЛ IIIA(N₂) стадии с систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекцией позволяет не только оценить влияние объема удаляемых лимфоузлов на отдаленные результаты, но и определить показания для проведения наименее травматичного и более эффективного метода лечения.

Цель исследования – изучение влияния систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекции на непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии с проведением адьювантной лучевой терапией.

Материал и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере (ГБУЗ «ЧОКОД»). Выборка пациентов для анализа осуществлялась по следующим критериям: НМРЛ IIIa (T₁₋₃N₂M₀) стадии; морфологическое подтверждение диагноза; радикальная операция в объеме лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии; выполненная систематическая или выборочная медиастинальная лимфодиссекция; проведенная послеоперационная дистанционная гамма-терапия на пути лимфооттока. Не подлежали включению в исследование больные, которым была проведена адьювантная химиотерапия; с отдаленными метастазами, диа-

гностированными в раннем послеоперационном периоде

В исследование включены 111 пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии, получивших комбинированное лечение в ЧОКОД с 1995 по 2007 г. С учетом объема выполненной лимфодиссекции больные были разделены на две группы. Первую группу составили 60 пациентов с систематической медиастинальной лимфодиссекцией (СМЛД), вторую – 51 больной с выборочной медиастинальной лимфодиссекцией. Во всех случаях вторым этапом лечения являлась послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) на пути лимфооттока до СОД 46–50 Гр. По основным прогностическим факторам: размер опухоли, локализация, гистологическое строение, степень дифференцировки опухоли, объем проведенной операции – достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено (p>0,05).

Результаты и обсуждение

В связи с тем, что систематическая медиастинальная лимфодиссекция, по сравнению с выборочной, требует выполнения дополнительных вмешательств на структурах средостения, в первую очередь оценили влияние способа лимфодиссекции на непосредственные результаты лечения по следующим критериям: продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и количество отделяемого по дренажам в 1-е сут после операции (табл. 1).

При анализе полученных данных выявлено значимое снижение продолжительности операции при выполнении выборочной медиастинальной лимфодиссекции, по сравнению с системной (p=0,05). Несмотря на большую травматичность СМЛД, значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери не выявлено. При выполнении ВМЛД отмечена тенденция уменьшения количества отделяемого по дренажам в 1-е сут, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 1

Продолжительность операции и объем кровопотери в зависимости от варианта медиастинальной лимфодиссекции

Параметры	СМЛД	ВМЛД	p
Медиана времени операции	238 мин	210 мин	0,05
Медиана объема интраоперационной кровопотери	275 мл	250 мл	0,40
Медиана объема отделяемого по дренажам в 1-е сут	350 мл	285 мл	0,39

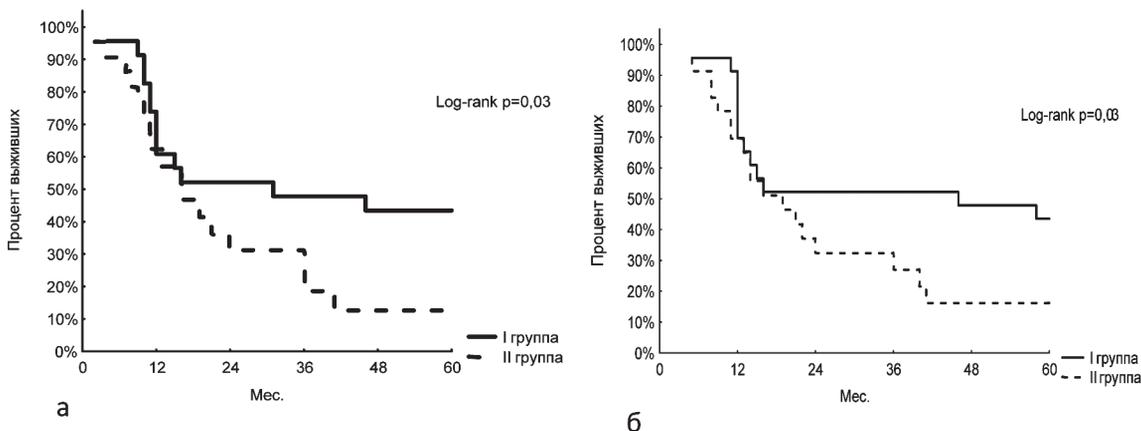


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости у больных плоскоклеточным раком легкого в зависимости от объема выполненной лимфодиссекции: а – безрецидивная выживаемость; б – общая выживаемость

Также были изучены особенности послеоперационного периода в сравниваемых группах (табл. 2). Всего послеоперационные осложнения наблюдались у 14 (12,6 %) пациентов, при этом в I группе они возникли у 7 (11,7 %) больных, во II группе – у 3 (6 %). Статистически значимых различий по частоте послеоперационных осложнений при выполнении систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной не отмечено ($p > 0,05$). Более часто послеоперационные осложнения возникали при выполнении СМЛД, по сравнению с ВМЛД. Только в I группе отмечены такие осложнения, как внутриплевральные кровотечения и ранения грудного лимфатического протока. Несостоятельность культи бронха после систематической медиастинальной лимфодиссекции у 2 (3,4 %) пациентов сопровождалась развитием эмпиемы плевры.

Анализ непосредственных результатов лечения позволяет заключить, что, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте послеоперационных осложнений, выполнение систематической по сравнению с выборочной медиастинальной лимфодиссекции может повышать риск развития

внутриплевральных кровотечений, ранения внутригрудного лимфатического протока, а также увеличивает время хирургического вмешательства.

Анализ отдаленных результатов лечения проводился с учетом основных прогностических факторов, таких как локализация, морфологическое строение опухоли и объем проведенной операции. Установлено, что у больных обеих групп с опухолями правого легкого не было различий в показателях 1- и 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). Тем не менее медиана БРВ была ниже у больных с СМЛД – 12,5 мес, по сравнению с ВМЛД – 17,5 мес, 5-летняя БРВ составила соответственно 26 % и 16 %. Отмечено увеличение медианы 5-летней общей выживаемости (ОВ) у больных после систематической медиастинальной лимфодиссекции (21 мес) по сравнению с ВМЛД (14 мес), при этом общая 5-летняя выживаемость равнялась 24 % и 18 % соответственно. Однако статистически значимых различий не выявлено, $p > 0,05$. У пациентов с опухолью левого легкого выявлено увеличение медианы общей и безрецидивной выживаемости у больных в I группе – 19 и 16 мес, против 13 и 12 мес – во II группе. Также отмечено значимое

Таблица 2

Частота хирургических осложнений в сравниваемых группах

Осложнения	СМЛД	ВМЛД	p
Внутриплевральное кровотечение	3 (5 %)	-	-
Несостоятельность культи бронха	3 (5 %)	3 (5,9 %)	>0,05
Ранение грудного лимфатического протока	1 (1,7 %)	-	-
Всего	7 (11,7 %)	3 (5,9 %)	>0,05

увеличение показателя 5-летней БРВ – 31 % и 10 %, общая 5-летняя выживаемость равнялась 29,7 % и 9 % соответственно.

Несмотря на объединение различных опухолей в одну группу немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточный и железистый рак легкого имеют разный прогноз, а также чувствительность к проводимому лечению, в том числе и к послеоперационной лучевой терапии. Проведено сравнение отдаленных результатов у больных с плоскоклеточным и неплюскоклеточным раком легкого в зависимости от объема выполненной медиастинальной лимфодиссекции (рис. 1).

Выявлено значимое увеличение БРВ у больных плоскоклеточным раком легкого I группы по сравнению со II группой, медиана составила 31 и 14,5 мес, 5-летняя выживаемость – 42 % и 12 % соответственно. Также отмечено увеличение общей 5-летней выживаемости у пациентов с систематической медиастинальной лимфодиссекцией по сравнению с выборочной, медиана общей выживаемости у больных с СМЛД – 46 мес, у пациентов с ВМЛД – 16 мес, 5-летняя ОВ в I группе – 43,4 %, во II – 16 %.

При сравнении отдаленных результатов комбинированного лечения больных неплюскоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии были получены менее удовлетворительные показатели. Так, медиана БРВ в I группе составила 12 мес, во II группе – 11,5 мес. Значимых различий общей 5-летней выживаемости у пациентов с неплюскоклеточным раком легкого в зависимости от объема лимфодиссекции не выявлено: в I группе медиана составила 13 мес, во II группе – 11 мес, 5-летняя выживаемость у больных с ВМЛД – 9 %, у пациентов со СМЛД – 8 %.

Полученные данные коррелируют с особенностями патогенеза этих двух подгрупп немелкоклеточного рака легкого. Плоскоклеточный рак характеризуется местной распространенностью и лимфогенным метастазированием, в то время как неплюскоклеточный рак легкого наиболее часто метастазирует гематогенным путем, естественно, что эта вероятность больше у больных с опухолями IIIA(N₂) стадии.

Известно, пневмонэктомия является более травматичной операцией по сравнению с лобэктомией и вызывает серьезные функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 3]. С

этих позиций представляет интерес оценка влияния объема операции и лимфодиссекции на безрецидивную и общую выживаемость. Оказалось, что при выполнении лобэктомии медиана времени до рецидива в I группе составила 15 мес, во II группе – 16 мес, 5-летняя БРВ – 29 % и 23 % соответственно. Медиана ОВ была меньше в I группе (19 мес), по сравнению с II группой – 24 мес, показатели общей 5-летней выживаемости не имели значимых различий: при лобэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией пятилетняя ОВ равнялась 28 %, при выборочной – 26 %.

У больных после пневмонэктомии на первом этапе комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого IIIA(N₂) стадии медиана времени до наступления рецидива заболевания составила 12 мес в обеих группах. Анализ данных по общей выживаемости показал несколько большую медиану выживаемости у больных после пневмонэктомии с СМЛД – 14 мес по сравнению с ВМЛД – 13 мес, общая 5-летняя выживаемость в I группе составила 28 %, во II группе – 18 %. Таким образом, при сравнении показателей БРВ и 5-летней ОВ после лобэктомии и пневмонэктомии значимых различий не выявлено.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности применения выборочной лимфодиссекции в комбинированном лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии. Данный вариант лимфодиссекции сокращает время операции на 28 мин и позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений. Селективная медиастинальная лимфодиссекция является операцией выбора при неплюскоклеточном раке легкого IIIA(N₂) стадии и его правосторонней локализации в условиях комбинированного лечения с применением адьювантной лучевой терапии. В то же время выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции при плоскоклеточном варианте опухоли достоверно увеличивает медиану безрецидивной выживаемости на 15,5 мес и общую 5-летнюю выживаемость на 27 %, а у больных с поражением левого легкого значимо увеличивает общую 5-летнюю выживаемость на 20 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добродеев А.Ю., Черемисина О.В., Самцов Е.Н. и др. Комплексный диагностический подход к оценке эффективности

предоперационной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6 (42). С. 26–31.

2. *Онкология*: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.

3. *Рак легкого* / Под ред. В.И. Чиссова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.

4. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого // Пульмонология. 2008. № 4. С. 5–7.

5. Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. *Терапевтическая радиология: руководство для врачей*. М.: ООО «МК», 2010. 252 с.

6. Darling G.E., Allen M.S., Decker P.A. et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 141 (3). P. 662–670.

7. Lardinois D., De Leyn P., Van Schil P. et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006. Vol. 30 (5). P. 787–792.

Поступила 10.07.13

РИСК РАЗВИТИЯ МЕТАХРОННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО (С ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ И ИНТРАОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ) ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

Г.О. Рухадзе, В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов

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

В сравнительном аспекте проанализирована частота развития и локализация метакронных опухолей в зависимости от метода лечения рака желудка: хирургического и комбинированного. Комбинированное лечение включало применение интенсивных курсов предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр, а также их сочетания с интраоперационной лучевой терапией в дозе 20 Гр. В целом, вторые опухоли были выявлены в 4 % случаев. Значимых различий между группами больных, получавших хирургическое (4,4 %) или комбинированное лечение (3,7 %), не выявлено. Применение интраоперационной лучевой терапии также существенно не изменило данные показатели. Таким образом, применение неoadъювантной и интраоперационной лучевой терапии не привело к увеличению частоты развития и изменению структуры метакронных новообразований.

Ключевые слова: рак желудка, комбинированное лечение, радиоиндуцированные метакронные опухоли.

RISK OF DEVELOPING METACHRONIC CARCINOMAS IN GASTRIC CANCER PATIENTS TREATED WITH SURGERY ALONE AND IN COMBINATION WITH PREOPERATIVE AND INTRAOPERATIVE RADIATION THERAPY

*G.O. Rukhadze, V. Yu. Skoropad, B.A. Berdov
Medical Radiological Research Center, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru*

The incidence of metachronic tumors in gastric cancer patients was analyzed depending on the treatment method (surgery alone and combination of surgery with preoperative and intraoperative radiotherapy). Combined modality treatment included the use of intensive preoperative radiation therapy at a total dose of 20–27 Gy and intraoperative radiotherapy at a single dose of 20 Gy. Secondary tumors were revealed in 4 % of cases. No significant differences in the incidence of metachronic tumors between the group of patients treated with surgery alone and group of patients treated with combination therapy were found (4,4 % versus 3,7 %). Thus, the use of neoadjuvant and intraoperative radiation therapy resulted no in the increased frequency of metachronic lesion development.

Key words: gastric cancer, combined modality treatment, radiation-induced metachronic tumors.

По данным ВОЗ, во всем мире среди онкологических заболеваний рак желудка занимает 4-е место у мужчин и 6-е место у женщин, оставаясь одной из важнейших проблем современной онкологии [8]. Распространенность рака желудка в России в 2011 г. составила 94,8 на 100 000 населения [3]. Нередко у больных раком желудка выявляются первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО). Согласно критериям Waren и Gates, к ПМЗО принято относить две и более опухоли, имеющие отличия по гистологической структуре, находящиеся на определенном расстоянии и не являющиеся метастазами по отношению друг к другу.

Количество ПМЗО имеет постоянную тенденцию к росту. Так, в 2011 г. в России было впервые выявлено 24 774 больных с первично-множественными опухолями, что составило 4,7 % от всех впервые выявленных злокачественных новообразований. В 2010 г. этот показатель был существенно ниже – 2,8 %, а в 2000 г. – 1,9 %. В нашей стране на конец 2011 г. контингент больных с ПМЗО составил 105 157 человек, что соответствует 3,6 % от общего числа онкологических пациентов, состоящих на учете [3].

По данным различных авторов, частота развития ПМЗО у больных раком желудка варьирует в

весьма широких пределах – от 1,3 до 11 %, при этом практически во всех публикациях отмечается преобладание метакронных новообразований [3, 4, 6, 10, 12]. Факторами риска развития ПМЗО являются как наследственные синдромы, так и различные факторы окружающей среды. Одним из факторов развития метакронных опухолей считается проведение потенциально генотоксических методов лечения первичных опухолей, в том числе лучевой терапии [1, 5]. Частота так называемых радиоиндуцированных первично-множественных злокачественных опухолей составляет 0,3–0,52 % от всех онкологических заболеваний [2, 7, 11]. В МРНЦ в течение более 40 лет накоплен обширный опыт как хирургического, так и комбинированного лечения рака желудка. В последнем случае оперативное вмешательство сочетали с различными вариантами предоперационной, а также интраоперационной лучевой терапии. В доступной литературе мы не обнаружили работ, специально посвященных вопросам влияния лучевой терапии на развитие метакронных опухолей у больных раком желудка.

Целью исследования явился анализ влияния адьювантной лучевой терапии на развитие метакронных новообразований у больных, радикально оперированных по поводу рака желудка.

Материал и методы

В исследование включены 970 больных раком желудка, радикально оперированных в МРНЦ с 1974 по 2010 г. Были исключены пациенты, умершие в раннем послеоперационном периоде, а также утерянные из-под наблюдения в течение полугода после операции. У 384 больных было применено хирургическое, у 586 – комбинированное лечение. Наиболее часто выполняемыми оперативными вмешательствами были дистальная субтотальная резекция желудка (544 операции) и гастрэктомия (375 операций). Объем лимфодиссекции у большинства больных соответствовал D1 + № 7 (836), в остальных случаях – D2. Комбинированные оперативные вмешательства были произведены в 170 случаях, преобладала спленэктомия. Предоперационная лучевая терапия проводилась в трех режимах. Интенсивно-концентрационный курс – 4 Гр ежедневно, СОД 20 Гр (299 больных). Методика динамического фракционирования дозы – размер фракций варьировал от 2,5 до 7 Гр, СОД 27 Гр (176 больных). Методика с дневным дроблением дозы – дневная доза 5 Гр подводилась за 2 фракции

с интервалом 4–5 ч, СОД 25 Гр (77 больных). Еще 34 больным были проведены различные интенсивные курсы предоперационной лучевой терапии, преимущественно на этапе развития метода.

Использовали гамма-излучение терапевтических установок «Рокус» и «Агат Р», а с 1999 г. – высокоэнергетическое фотонное излучение на ускорителе электронов «Philips SL 20». Облучение проводили в статистическом режиме с двух встречных (переднего – эпигастрального и заднего – паравертебрального) полей, в последние годы применяли трехпольное облучение. В зависимости от величины и локализации опухоли размеры полей облучения варьировали от 10–12 до 14–18 см. В зону облучения включали первичную опухоль и 4–5 см тканей от определяемой границы опухоли, перигастральные лимфатические узлы, лимфатические коллекторы в области чревного ствола и его ветвей. Как правило, в поле облучения попадал весь желудок. Оперативное вмешательство выполняли через 1–4 дня после завершения лучевой терапии. При интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) применяли электронное излучение ускорительного комплекса «Микротрон М». Объектом ИОЛТ были «ложе» опухоли и зона регионарного лимфогенного метастазирования. Использовали круглые и прямоугольные поля, размером от 6 до 10 см. Однократная доза составила 20 Гр, энергия пучка ускоренных электронов варьировала от 8 до 12 МэВ. Сочетание интенсивного курса предоперационного облучения и ИОЛТ применено у 68 больных, из них у 40 – в рамках рандомизированного исследования.

К метакронным, согласно общепринятому делению, относили опухоли, выявленные через 6 мес и позже после диагностики рака желудка. В работе использована классификация рака желудка TNM (7-е издание UICC, 2009).

Для статистической обработки был применен лицензионный коммерческий биомедицинский пакет Prism 3 (Graph Pad Software, Inc., США). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, использовали двусторонний тест. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст всех 970 больных варьировал от 19 до 83 лет (средний возраст составил 57 лет). Мужчин было 580, женщин – 390. Распределение больных

по стадии рака желудка было следующим: I стадия имела место у 458 (47 %) больных, II стадия – у 280 (28 %) больных, III стадия – у 232 (25 %) больных. Из 970 больных, при дальнейшем наблюдении через 6 мес и более, в 39 случаях были выявлены метакхронные злокачественные опухоли, что составило 4 %. По данным других авторов, частота развития метакхронных опухолей у больных раком желудка составляет от 0,2 до 3 % [4, 6, 9–12].

В группе больных, получавших хирургическое лечение (n=384), метакхронные опухоли выявлены в 17 (4,4 %) случаях. Вторые опухоли были представлены следующими локализациями и нозологиями: рак кожи (n=5), рак ободочной кишки (n=3), рак пищевода (n=2), рак поджелудочной железы (n=2), рак яичников (n=2); рак молочной железы, рак шейки матки и острый миелобластный лейкоз (по одному случаю).

В группе комбинированного лечения (n=586) развитие метакхронных опухолей наблюдалось у 22 больных, что составило 3,7 %. Рак ободочной кишки был диагностирован у 3 больных, рак поджелудочной железы – у 3, рак культи желудка – у 3, рак легкого – у 3, рак предстательной железы – у 3, опухоль головного мозга – у 2; рак щитовидной железы, рак прямой кишки, рак пищевода, рак мочевого пузыря и рак губы (по одному случаю). Различия в частоте развития метакхронных опухолей в обеих группах статистически не значимы, $p=0,62$.

У 518 больных, получивших интенсивные курсы предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр, метакхронные опухоли были выявлены в 18 случаях, что составило 3,5 %. У 68 больных, которым был проведен интенсивный курс предоперационной лучевой терапии в СОД 25 Гр в сочетании с интраоперационной лучевой терапией в дозе 20 Гр, метакхронные опухоли были выявлены у 4 (5,8 %) больных. Значимых различий между этими показателями также не выявлено ($p=0,31$).

Поскольку в литературе высказывались опасения по поводу возможности развития радиоиндуцированных опухолей при использовании высоких однократных доз излучения [1, 7], нами проанализированы в сравнительном аспекте частота, время развития и локализация метакхронных новообразований в группах больных, получавших пред- и интраоперационную лучевую терапию (n=68) и хирургическое лечение (n=37) в рамках рандомизированного исследования. В первом случае частота развития

вторых опухолей составила 5,9 %; были выявлены рак ободочной кишки (двое больных, через 4 года и 10 лет), рак пищевода (один больной, через 5 лет) и рак поджелудочной железы (один больной, через 10 лет). После хирургического лечения рака желудка были выявлены две метакхронные опухоли (5,4 %): рак поджелудочной железы, через 5 лет и рак пищевода, через 16 лет после операции. Соответственно, частота развития и локализация метакхронных опухолей после хирургического и комбинированного лечения оказались практически идентичными.

Таким образом, после радикального лечения рака желудка частота развития метакхронных злокачественных опухолей составила 4 %. Применение интенсивных курсов предоперационной лучевой терапии, а также их сочетания с интраоперационной лучевой терапией не привели к увеличению частоты развития и изменению структуры вторых опухолей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В., Бехтерева Е.И., Бехтерева С.А. и др. Очерки первичной множественности злокачественных опухолей. Челябинск, 2000. 169 с.
2. Ковалев Д.В. О некоторых особенностях терминов, описывающих злокачественные опухоли по хронологическому, топографическому и количественному признакам // Российский онкологический журнал. 1998. № 2. С. 59–61.
3. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 240 с.
4. Уханов А.П., Мергенов М.М., Игнатьев А.И., Малошенко И.В. Рак желудка при первично-множественных злокачественных опухолях у больных старших возрастных групп // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 40–43.
5. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А. К проблеме радиационного канцерогенеза после лечения лимфомы Ходжкина и острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4 (58). С. 62–65.
6. Chakrapan E., Weerapat S. Metachronous Second Primary Colorectal Cancer in Patients with Gastric Cancer: Two Cases Report and Literature Review // The Thai J. Surg. 2011. Vol. 32. P. 35–40.
7. Czesnin K., Wroukowski Z. Second malignancies of the irradiated area in patient treated for uterine cervix cancer // Gynecol. Oncol. 1978. Vol. 4. P. 309–315.
8. Dinis-Ribeiro M., Lomba-Viana H., Silva R. et al. Associated primary tumors in patients with gastric cancer // J. Clin. Gastroenterol. 2002. Vol. 34. P. 533–535.
9. Dong R.Z., Shi Y.Q., Ye Y.W. et al. Synchronous or metachronous primary cancers of other organs in 74 patients with gastric cancer // Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi. 2010. Vol. 13. P. 125–128.
10. Ikeda Y., Saku M., Kishihara F. et al. Effective follow-up for recurrence or a second primary cancer in patients with early gastric cancer // Br. J. Surg. 2005. Vol. 92. P. 235–241.
11. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002 // CA Cancer J. Clin. 2005. Vol. 55. P. 74–108.
12. Wu C.W., Lo S.S., Chen J.H. et al. Multiple primary cancers in patients with gastric cancer // Hepatogastroenterology. 2006. Vol. 53. P. 463–467.

Поступила 19.07.13

ГОСПИТАЛЬНАЯ ГРИБКОВАЯ ПНЕВМОНИЯ У ДЕТЕЙ, ПЕРЕНЕСШИХ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЮ

А.В. Сотников, В.Г. Поляков, А.И. Салтанов

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

У онкологических больных инфекционные осложнения являются главной причиной летальности. Грибковая инфекция, занимая одно из ключевых мест в развитии септических осложнений при проведении химиотерапии, встречается в 20–70 %, летальность достигает 40 % случаев. В исследовании проведена оценка эффективности противогрибковых препаратов у детей, перенесших полихимиотерапию.

Ключевые слова: грибковая инфекция, инфекционные осложнения, пневмония, нозокомиальная инфекция.

HOSPITAL-ACQUIRED FUNGAL PNEUMONIA IN CHILDREN WHO UNDERWENT POLYCHEMOTHERAPY

A.V. Sotnikov, V.G. Polyakov, A.I. Saltanov
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia,
e-mail: abc@mail.ru

Infectious complications are the leading cause of death in cancer patients. Fungal infection occurs in 20–70 % of patients undergoing chemotherapy with 40 % mortality rate. The efficacy of antifungal agents has been assessed in children undergoing chemotherapy.

Key words: fungal infection, infectious complications, pneumonia, nosocomial infection.

У больных с гемобластозами инфекционные осложнения являются главной причиной летальности [2, 6]. К факторам, способствующим развитию грибковой инфекции, относят длительное применение антибактериальных препаратов, нарушения иммунитета, применение кортикостероидов, нейтропению, центральные венозные катетеры. Встречаемость такой инфекции достигает 20 % [9]. По другим данным, грибковые инфекции наблюдаются у 70 % больных с гемобластозами, при этом летальность достигает 40 % [8]. Причины высокой летальности связаны с трудностью ранней диагностики грибковой инфекции и низкой эффективностью терапии генерализованных процессов. Число используемых в лечебной практике противомикотических препаратов невелико, и все они имеют те или иные недостатки (токсичность, узкий спектр действия, высокая стоимость). В течение многих лет проводятся работы по изучению возможности профилактического использования противогрибковых препаратов у пациентов с высоким риском грибковой инфекции.

Одними из основных возбудителей грибковой инфекции у детей с онкологическими заболеваниями после проведенной полихимиотерапии

являются грибы рода *Candida*, наиболее частым представителем которых является *Candida albicans*. Факторами, способствующими развитию инвазивных кандидозов, являются кортикостероиды, антибиотики широкого спектра действия, мукозиты, длительная нейтропения [4]. Смертность при инвазивных кандидозах достигает 60 % [10]. К группе больных, у которых высок риск развития инфекций, вызванных *Candida*, и подтверждена необходимость профилактического назначения антимикотиков, относятся пациенты с длительной, глубокой нейтропенией (менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$) и больные после трансплантации гемопоэтических клеток [9].

Значительная роль в развитии грибковой инфекции принадлежит *Aspergillus spp.*, являющейся одной из причин смерти больных с нейтропенией и чаще всего высеваемой у больных с длительной нейтропенией, при использовании глюкокортикоидов или других препаратов, обладающих иммуносупрессией, а также при хронической болезни РТПХ [7]. За возникновение инвазивных аспергиллезов чаще всего ответственны *Aspergillus fumigatus* и *flavus* [5]. В профилактике аспергиллезов показана высокая эффективность воздушных

фильтров, предотвращающих попадание грибов из окружающей среды к больному. Применение лекарственной профилактики не является общепринятым. Использование интраназального амфотерицина Б уменьшает колонизацию слизистой носа, но не влияет на частоту инвазивных аспергиллезов.

Препаратом, обладающим противоаспергиллезным действием, является итраконазол. Препарат эффективно воздействует как на представителей рода *Aspergillus*, так и на грибы рода *Candida*. Появление раствора итраконазола значительно увеличивает биодоступность препарата, и в настоящее время он может использоваться для первичной и вторичной профилактики аспергиллеза, кандидозов. В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном в 1999–2000 гг., сравнивалась эффективность перорального назначения амфотерицина Б и эмульсии итраконазола. Было показано, что в группе больных, получавших итраконазол, количество инвазивных микозов, случаев использования системных противогрибковых препаратов, а также летальность были ниже, чем в группе пациентов, получавших амфотерицин Б [3].

Aspergillus spp. — «вездесущие» грибы, споры которых могут ингаляционно попадать в дыхательные пути и вызывать опасные для жизни инфекции, преимущественно у людей с иммунодефицитами. *Aspergillus spp.* часто выделяют из почвы, внутри помещений, включая больницы и др. Болезни легких, вызываемые *Aspergillus spp.*, представлены целым спектром клинических синдромов [12]. Инвазивный аспергиллез легких (ИАЛ) возникает преимущественно у иммунокомпрометированных пациентов. Главными факторами риска для ИАЛ являются нейтропения, пересадка гемопоэтических стволовых клеток, длительная и высокодозная кортикостероидная терапия, гемобластозы, цитотоксическая терапия [11]. Аспергиллезная пневмония по своим клиническим признакам может протекать под маской тяжелой бактериальной пневмонии, рака либо гангрены легкого [1].

Целью исследования явилась оценка эффективности противогрибковых препаратов у детей, перенесших полихимиотерапию.

Материал и методы

В рамках данного исследования был проведен анализ частоты возникновения грибковой инфекции у детей с онкологическими заболеваниями после проведенного лечения. В анализ были включены

пациенты обоего пола – 46 мальчиков и 31 девочка; медиана возраста – 5 лет. Данные оценивались на основании положительных результатов микробиологических исследований у 77 больных.

При снижении уровня лейкоцитов менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$ больных переводили в боксированные палаты, где максимально соблюдался стерильный режим. На время нейтропении из рациона больных исключались фрукты, овощи, молочные продукты. При возникновении фебрильной нейтропении проводили эмпирическую антибактериальную терапию, выполнялось бактериологическое исследование крови, рентгенография или КТ органов грудной клетки. В первой линии антибиотикотерапии применялись цефепим или цефтазидим в расчетных дозах согласно возрасту, массе тела ребенка, нередко в комбинации с амикацином в дозе 15 мг/кг/сут. При сохранении признаков инфекции или ее рецидивах проводилась модификация терапии в соответствии с данными микробиологического исследования. С профилактической целью больным назначалась противогрибковая терапия флюконазолом.

При отсутствии микробиологического подтверждения инфекции к терапии эмпирически добавляли ванкомицин. При неэффективности модифицированной терапии, а также при выявлении микробиологических признаков грибковой инфекции к антибактериальной терапии добавляли каспофунгин или вариконазол. В случае неэффективности данной модифицированной терапии проводили замену антибактериальной терапии на карбопены в сочетании с линезолидом, а также при выявлении микробиологических признаков грибковой инфекции к антибактериальной терапии добавляли каспофунгин и/или вариконазол, в некоторых случаях добавляли амфотерицин В.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи пакета Statistica 6, Биостат 2008. Сравнение рядов данных проводилось по критериям Манна–Уитни. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$. Данные указываются с 95 % конфиденциальным интервалом.

Результаты и обсуждение

У всех 77 больных, получавших профилактически антибактериальную и противогрибковую терапию, развилась фебрильная нейтропения. Нормализация температуры и исчезновение клинических признаков инфекции не были отмечены

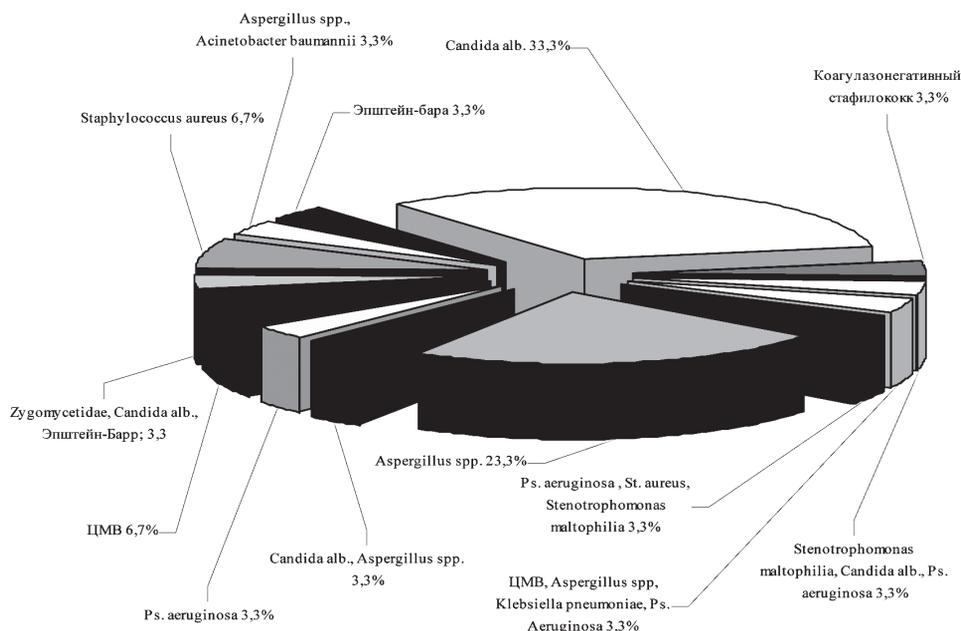


Рис. 1. Варианты сочетания микрофлоры, подтвержденные микробиологическими исследованиями

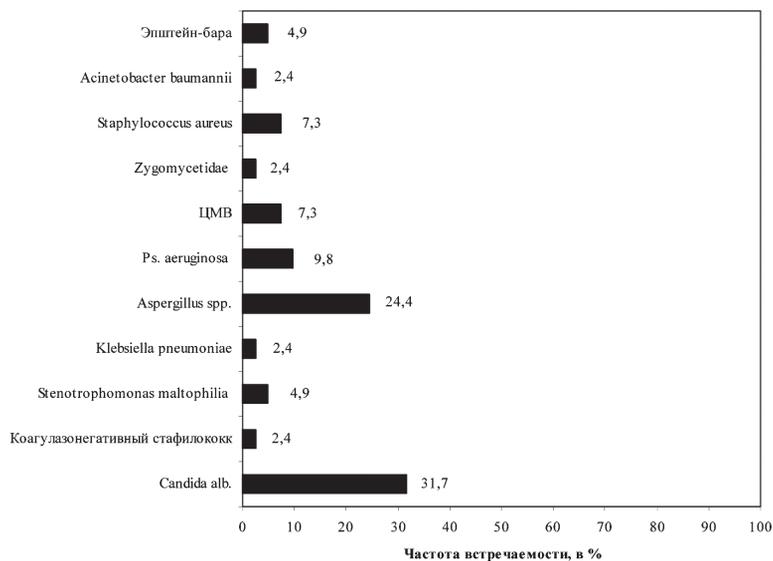


Рис. 2. Частота встречаемости микробной флоры, выявленная у больных с пневмониями

ни у одного пациента, у всех в последующем потребовалась модификация терапии.

Клинически документированная инфекция была отмечена у 30 больных. У них же была подтверждена пневмония рентгенологически либо по данным КТ легких, которая у 7 пациентов сопровождалась глубоким стоматитом, у 13 – мукозитом, у 3 – энте-

роколитом. У 4 из них отмечено сочетание мукозита и энтероколита, а у 3 – стоматита и энтероколита. Бактериальный характер поражения легких выявлен у 5 детей, грибковый – у 18, сочетание бактериального поражения с грибковой инвазией – у 4, с цитомегаловирусной инфекцией – у 3 больных (рис. 1). При микробиологическом исследовании

мокроты, полученной у больных с пневмонией, грибы рода *Candida alb.* были выделены в 10 случаях, *Aspergillus spp.* – в 7. У остальных больных было сочетание инфекции, в том числе бактериальной и вирусной. Всего грибковая инфекция диагностирована в 22 (73,3 %) наблюдениях (рис. 2).

Флюконазол с целью профилактики получали 30 больных. Фебрильная нейтропения была отмечена у всех больных на этапах лечения. Антибиотикотерапия первой линии не была эффективна. У этих же больных возникли повторные эпизоды фебрильной нейтропии, в которых модификация антибактериальной терапии оказалась неэффективной. Клинически документированная инфекция зафиксирована в 30 случаях.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациентов ухудшалось, как и описывалось ранее, диагностирована пневмония в сочетании с мукозитом, стоматитом, энтероколитом. Учитывая стремительно нарастающую клинику дыхательной недостаточности, произведена смена антибактериальной и противогрибковой терапии. Карбопенымы в сочетании с ванкомицином либо линезолидом получали все пациенты. Вариконазол был назначен 22 больным. Фебрильная нейтропения отмечалась у 9 больных, эффект от антибиотикотерапии первой линии отмечался у 9 пациентов. В 13 случаях возникли повторные эпизоды фебрильной нейтропии, при которых модификация антибактериальной терапии оказалась неэффективной. В дальнейшем ухудшение состояния привело к смерти 9 пациентов.

Каспофунгин получали 8 пациентов, в сочетании с модифицированной антибактериальной терапией. У 5 пациентов наблюдалось ухудшение состояния как клинически, так рентгенологически, что в дальнейшем привело к смерти 3 больных.

У 6 больных с неэффективной терапией при микробиологическом исследовании выявлена сохраняющаяся грибковая инфекция, что потребовало сочетанной терапии, включающей каспофунгин и вариконазол. Амфотерицин Б был назначен в 6 случаях. У 2 больных его назначение оказалось

неэффективным и, несмотря на продолжающуюся терапию, отмечалось ухудшение состояния, которое привело к смерти пациентов.

Все три препарата хорошо переносились. Из побочных действий можно отметить умеренную тошноту, не потребовавшую отмены препарата, у 4 пациентов, получавших вариконазол.

Таким образом, в исследовании выявлена значительная роль грибковой инфекции в развитии пневмонии. Вероятно, это связано с множеством факторов, одновременно влияющих на развитие последней. В первую очередь к ним относятся высокодозные курсы полихимиотерапии, неоднократные курсы антибактериальной терапии, длительные периоды аплазии костного мозга, нередко вынужденное применение кортикостероидов, возможно, несвоевременная диагностика инфекции. Летальность у пациентов с грибковой инфекцией остается значительной и достигает 60 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Винокурова И.О. Дифференциальная диагностика аспергиллезной пневмонии по данным клинико-лабораторно-рентгенологического исследования // Всероссийский междисциплинарный медицинский журнал. 2011. № 3–4 (66). С. 44–47.
2. Григорьевская З.В. Сравнительная эффективность моксифлоксацина и ципрофлоксацина при профилактике фебрильной нейтропии (ФН) у онкогематологических больных // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 5–9.
3. Adroque H.J., Tobin M.J. Respiratory failure. Cambridge (USA), Blackwell Science, 1997.
4. Cornistein W., Mora A., Orellana N. et al. Candida: Epidemiology and risk factors for non-albicans species // Enferm. Infecc. Microbiol. Clin. 2013. Vol. 31 (6). P. 380–384.
5. Davidson C., Treacher D. Respiratory Critical Care. London, Arnold, 2002.
6. Fauci A.S., Braunwald E., Isselbacher K.J. et al. Principles of Internal Medicine. 17th eds. New York, NY: McGraw-Hill, 2008.
7. Gazzoni F.F., Hochegger B., Severo L.C., Camargo J.J. Aspergillus fumigatus fungus ball in the native lung after single lung transplantation // J. Bras. Pneumol. 2013. Vol. 39 (3). P. 393–395.
8. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., eds. Principles and Practices of Infectious Diseases. 7th ed. New York: Churchill Livingstone, 2009.
9. Richardson M.D., Warnock W.D. Fungal Infection Diagnosis and Management, 3rd ed. Blackwell Publishing Ltd, 2003. 366 p.
10. Sampaio Camargo T.Z., Marra A.R., Silva C.V. et al. Secular trends of candidemia in a tertiary care hospital // Am. J. Infect. Control. 2010. Vol. 38 (7). P. 546–551.
11. Segal B.H., Walsh T.J. Current approaches to diagnosis and treatment of invasive aspergillosis // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. Vol. 173. P. 707–717.
12. Zmeili O.S., Soubani A.O. Pulmonary aspergillosis: a clinical update // QJM. 2007. Vol. 100 (6). P. 317–334.

Поступила 29.07.13

МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА КАК ИНДИКАТОР ДИСБИОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

О.П. Бочкарева¹, Е.П. Красноженов¹, В.Е. Гольдберг², Н.О. Попова²,
Е.В. Новикова¹, Е.А. Дудникова², Д.М. Подоплекин²

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

В качестве биотопа для оценки микроэкологических нарушений в организме онкологических больных рекомендована полость рта. Выделен набор индикаторных микроорганизмов. Показано, что для более точного и достоверного установления состояния дисбактериоза необходимы исследования функциональных свойств выделенных бактерий.

Ключевые слова: полость рта, микрофлора, рак молочной железы.

ORAL MICROFLORA AS AN INDICATOR OF DISBIOTIC DISORDERS IN BREAST CANCER PATIENTS

O.P. Bochkareva¹, E.P. Krasnozhenov¹, V.E. Goldberg², N.O. Popova², E.V. Novikova¹, E.A. Dudnikova², D.M. Podoplekin²
*Siberian State Medical University, Tomsk¹
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk²
2, Moskovsky Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: kepavl@mail.ru¹*

The oral cavity is recommended as a biotope for the evaluation of microecological disorders in cancer patients. The set of indicator microorganisms has been defined. Investigations of functional characteristics of bacteria are needed for more accurate diagnosis of disbacteriosis.

Key words: microflora, breast cancer.

Мукозит в полости рта – один из побочных эффектов химио- и/или лучевой терапии при лечении злокачественных новообразований. Обычно он проявляется воспалением и изъязвлением слизистой оболочки и подслизистого слоя. Частота патологии слизистой оболочки полости рта у онкологических больных достигает 90 % [1, 4]. Наиболее вероятной причиной возникновения мукозита является иммунодефицит и как следствие дисбиотические изменения в организме больных [2, 3, 5]. До сих пор диагностика дисбиоза является серьезной проблемой. Ведется поиск методов исследования, которые могли бы быть использованы не только для оценки состояния микрофлоры (МФ), но и позволили приблизить врача-клинициста к установлению причины нарушений МФ, а также применяться для индивидуального подбора лекарственных средств. Самым популярным в России методом верификации дисбаланса микрофлоры является посев испражнений на дисбактериоз, который отражает состояние

только просветной микрофлоры дистальных отделов толстой кишки.

Цель исследования – сравнительный анализ изменений микрофлоры полости рта и кишечника у больных раком молочной железы (РМЖ) и выделение индикаторных микроорганизмов дисбиотических изменений при РМЖ с учетом функциональной активности бактерий.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры микробиологии и вирусологии Сибирского государственного медицинского университета и отделения химиотерапии НИИ онкологии СО РАМН.

В группы больных включались пациентки с морфологически подтвержденным диагнозом рака молочной железы III–IV стадий, находившиеся на лечении в отделении химиотерапии.

В качестве исследуемого материала использовали мазки со слизистой оболочки полости рта и испражнения. В работе применялся бактериоло-

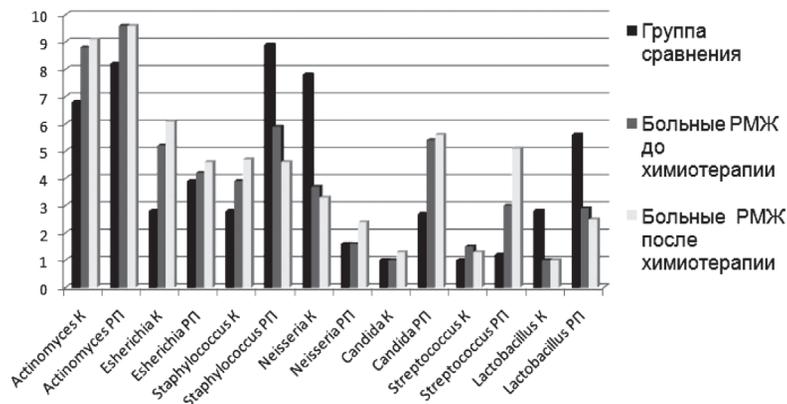


Рис. 1. Количество микроорганизмов в кишечнике и полости рта у больных раком молочной железы – IgKOE/г (M ± m)

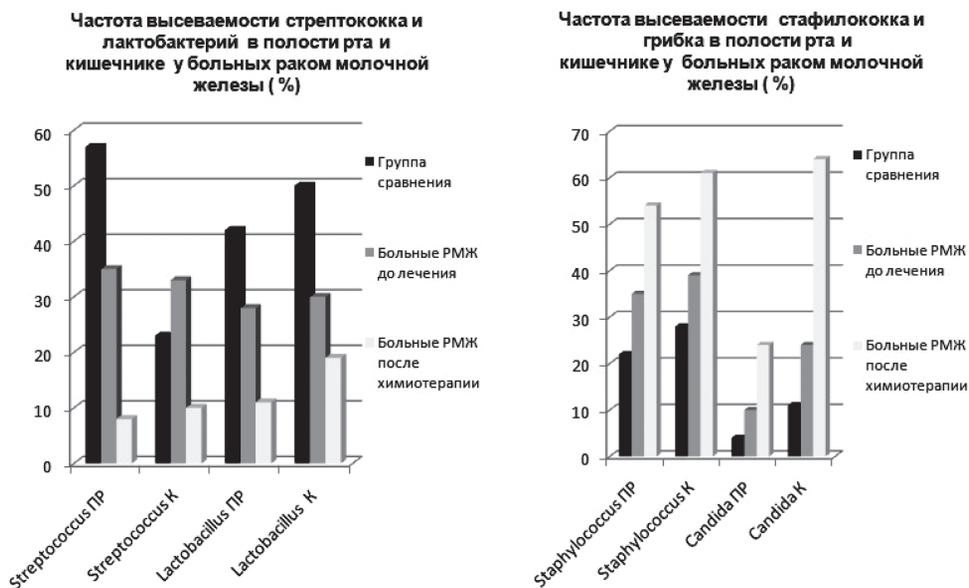


Рис. 2. Частота высеваемости индикаторных микроорганизмов в полости рта и кишечнике у больных раком молочной железы

гический анализ. Группу сравнения составили женщины без онкологической патологии.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у больных раком молочной железы обнаружены дисбиотические сдвиги различной степени выраженности, характеризующиеся уменьшением нормофлоры и заселением условно-патогенными бактериями. Так, при исследовании микрофлоры кишечника у больных основной группы выявлено значительное снижение количество лактобактерий (в 2 раза) и стрептококков (в 1,5 раза), при этом возрастает количество стафилококков и грибов

рода *Candida*. Аналогичные сдвиги наблюдались в изменении микрофлоры полости рта (рис. 1). При этом установлена корреляционная зависимость между показателями микробного статуса исследуемых биотопов. Наиболее показательными микроорганизмами дисбаланса микрофлоры полости рта можно считать лактобактерии, стрептококки, грибок *Candida*, стафилококки.

Анализ частоты высеваемости бактерий из исследуемых биотопов подтверждает, что нет необходимости определять весь спектр микробного состава полости рта. Наиболее показательными (индикаторными) микроорганизмами как в толстой

Таблица

Функциональная активность штамма кишечной палочки, выделенного от больных раком молочной железы, %

Функциональные свойства E. coli	До химиотерапии	После I курса химиотерапии	После II курса химиотерапии
Глюкоза – образование газа	90	44	12
Лактоза – образование кислоты	83	43	12
Образование индола	90	90	70
Подвижность	72	40	10

кишке, так и в полости рта являются молочно-кислые бактерии, стрептококки, стафилококки и *Candida* (рис. 2). При этом у больных РМЖ обнаруживается следующая закономерность: снижение высеваемости стрептококков и лактобактерий и увеличение частоты встречаемости стафилококков и грибка *Candida*, что указывает на дисбаланс микрофлоры.

При изучении функциональных свойств кишечной палочки, выделенной из испражнений больных раком молочной железы, были выявлены изменения фенотипических признаков бактерий: неспособность ферментировать глюкозу с образованием газа (10 %), вызывать гидролиз лактозы с образованием кислоты (17 %), осуществлять протеолиз с выделением индола (10 %), потеря подвижности (28 %). Данные явления резко усиливаются после проведения химиотерапии: снижение биохимических свойств выделенных штаммов (20–78 %), угнетение двигательной активности (62 %) бактериальных клеток (таблица).

Таким образом, результаты исследования позволяют рекомендовать полость рта в качестве биотопа для оценки микробиологических на-

рушений в организме онкологических больных, что повысит доступность и достоверность бактериологического метода. Выделение набора индикаторных микроорганизмов (молочнокислых бактерий, стрептококков, стафилококков и *Candida*) из общего микробного числа ротовой полости даст возможность упростить и ускорить диагностику дисбиозов у больного. Для более точного и достоверного установления состояния дисбактериоза необходимы исследования функциональных свойств выделенных штаммов бактерий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бобров А.П., Ткаченко Т.Б. Изменения слизистой оболочки полости рта у онкологических больных на фоне проводимой химиотерапии // *Стоматология*. 2006. Т. 85, № 6. С. 70–72.
2. 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.
3. Чубик М.В., Гольдберг В.Е., Красноженов Е.П., Карпинская Н.П. Некоторые показатели микроэкологии слизистой оболочки полости рта у больных раком легкого в условиях противоопухолевой химиотерапии // *Сибирский онкологический журнал*. 2008. № 3 (27). С. 38–42.
4. Brown C.G., Wingard J. Clinical consequences of oral mucositis // *Semin. Oncol. Nurs.* 2004. Vol. 20 (1). P. 16–21.
5. Patrick J., Stiff M.D. The Challenges of Oral Mucositis and Its Therapy // *J. Support. Oncol.* 2004. Vol. 2. Suppl. 2. P. 70–72.

Поступила 25.06.13

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616-006-022+612.014.482

ХИМИОПРОФИЛАКТИКА ОТДАЛЕННЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПОСЛЕДСТВИЙ НА МОДЕЛИ РАДИАЦИОННОГО КАНЦЕРОГЕНЕЗА

**В.Г. Беспалов¹, В.А. Александров¹, А.Л. Семенов^{1,2}, Е.Г. Кованько²,
С.Д. Иванов²**

*ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург²
197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: bespalov_nio@mail.ru¹*

Проведено сравнительное изучение антиканцерогенной активности синтетического ингибитора полиаминов α -диформетилорнитина (ДФМО) и трех растительных препаратов на модели радиационного канцерогенеза у 615 самок крыс Вистар, которых подвергали тотальному γ -облучению в дозе 4 Гр. Крысам после облучения в течение 16 мес давали с питьевой водой ДФМО в концентрации 2 г/л, настойку из биомассы культуры ткани корня женьшеня (биоженшень) – 20 мл/л, настойки корня элеутерококка или корневищ левзеи – по 10 мл/л. Оценивались частота и множественность злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов, прочих локализаций. Наибольшая антиканцерогенная активность выявлена у биоженшеня, который, по сравнению с облученным контролем, статистически значимо уменьшал общую частоту и множественность опухолей на 35 % и 58 %, в том числе злокачественных – на 60 % и 65 % соответственно. Антиканцерогенное действие ДФМО было слабее, чем у биоженшеня, элеутерококк проявил еще более слабую антиканцерогенную активность. Левзея не влияла статистически значимо на радиационный канцерогенез. Препараты женьшеня являются наиболее перспективными для химиопрофилактики отдаленных онкологических последствий облучения.

Ключевые слова: радиационный канцерогенез, крысы самки, α -диформетилорнитин, биоженшень, элеутерококк, левзея.

CHEMOPREVENTION OF LONG-TERM ONCOLOGICAL CONSEQUENCES ON THE MODEL OF RADIATION CARCINOGENESIS IN FEMALE RATS

V.G. Bespalov¹, V.A. Alexandrov¹, A.L. Semenov^{1,2}, E.G. Kovanko², S.D. Ivanov²

N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Russian Ministry of Health¹,

Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies of the Russian Ministry of Health, St. Petersburg²

68, Leningradskaya Street, 197758 St. Petersburg, Pesochny, Russia,

e-mail: bespalov_nio@mail.ru¹

A comparative study of the anticarcinogenic activity of synthetic polyamine inhibitor α -difluoromethylornithine (DFMO) and three plant drugs on the model of radiation carcinogenesis was carried out in 615 female Wistar rats subjected to total body γ -irradiation at a dose of 4 Gy. After the irradiation the rats were given for 16 months with drinking water DFMO at a concentration of 2 g/l, tincture from biomass of tissue culture of ginseng root (bioginseng) at a concentration of 20 ml/l, tincture of Siberian ginseng root, or tincture of maral root rhizome at a concentration of 10 ml/l each. The incidence and multiplicity of malignant and benign tumors of the mammary gland, endocrine and reproductive organs, and other localizations were assessed. Bioginseng had the strongest anticarcinogenic activity. In comparison with the irradiated control bioginseng significantly decreased the overall incidence and multiplicity of tumors by 35 % and 58 %, correspondingly, and also significantly decreased ones of malignant tumors by 60 % and 65 %, correspondingly. Anticarcinogenic efficiency of DFMO was weaker compared with bioginseng and Siberian ginseng had the most weak anticarcinogenic activity. Maral root did not influence significantly on the radiation carcinogenesis. The drugs of ginseng are the most promising for chemoprevention of late oncologic consequences of radiation exposure.

Key words: radiation carcinogenesis, female rats, α -difluoromethylornithine, ginseng, Siberian ginseng, maral root.

Одним из отдаленных последствий воздействия ионизирующего излучения может быть возникновение опухолей [10, 14]. Актуальной задачей является поиск факторов, предупреждающих развитие новообразований у людей, перенесших ионизирующее облучение в результате ядерных катастроф, лучевой терапии и других обстоятельств. К сожалению, практически не изучены возможности торможения радиационного канцерогенеза с помощью химио-профилактических средств, назначение которых в онкологии для предупреждения опухолей в настоящее время вполне обосновано не только в экспериментах, но и в клинике [1, 5, 8, 11].

Мы выбрали для сравнительного изучения в качестве ингибиторов радиационного канцерогенеза синтетический лекарственный препарат α -дифторметилорнитин (ДФМО) и три натуральных лекарственных препарата из группы так называемых классических фитоадаптогенов: настойки корня женьшеня, элеутерококка и левзеи. В экспериментах ДФМО [3, 12] препараты из корня женьшеня, элеутерококка и левзеи [2, 4, 6] предупреждали развитие опухолей различных локализаций, индуцированных химическими канцерогенами. В эпидемиологических и клинических исследованиях у людей препараты женьшеня снижали общий онкологический риск и отдельно риск возникновения рака органов желудочно-кишечного тракта, легких, яичников [16]; ДФМО снижал риск развития новых случаев рака кожи у больных с раком кожи в анамнезе [7], предупреждал появление новых аденоматозных полипов ободочной и прямой кишки у пациентов с удаленными колоректальными полипами в анамнезе [13], вызывал регрессию предраковых изменений кожи [9], уменьшал объем простаты у мужчин из группы риска рака данного органа [15]. В качестве возможных ингибиторов радиационного канцерогенеза все 4 данных препарата изучены нами впервые.

Цель исследования – изучить и сравнить антиканцерогенное действие ДФМО и растительных препаратов на модели канцерогенеза, вызванного у самок крыс гамма-облучением.

Материал и методы

В эксперименте использованы 615 крыс-самок Вистар, полученных из питомника «Рапполово» РАМН (Ленинградская область, Россия) с начальной массой тела 140–160 г. Эксперимент состоял из двух серий, которые проводились в разное

время. Животные содержались в соответствии с правилами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов и иных научных целей (Страсбург, 1986); получали сбалансированный корм из натуральных ингредиентов и питьевую воду без ограничений. Крысы в группе 1 (интактный контроль) не подвергались никаким воздействиям. Все другие животные обеих серий были подвергнуты однократному тотальному γ -облучению на установке ИГУР-1 (^{137}Cs , мощность дозы 1,34 Гр/мин) в дозе 4 Гр. В первой серии облученные крысы были разделены на четыре группы: группа 2 – облученный контроль и три группы с воздействием модифицирующих факторов, в которых животные с 10-го дня после облучения и до конца эксперимента получали с питьевой водой один из 4 препаратов: в группе 3 – спиртовую настойку корневищ левзеи сафлоровидной *Rhaponticum carthamoides* (Willd.) и *Pij* семейства Asteraceae (Томский химфармзавод, Россия) в концентрации 10 мл/л; в группе 4 – спиртовую настойку корня элеутерококка колючего *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. et Maxim.) Maxim. семейства Araliaceae (экспериментальный цех Горно-таежной станции Дальневосточного отделения РАН, Россия) 10 мл/л; в группе 5 – ДФМО (Merrel Dow Research Institute, США) 2 г/л. Во второй серии облученные крысы были разделены на 2 группы: группа 6 – облученный контроль и группа 7, в которой животным с 10-го дня после облучения и до конца эксперимента давали с питьевой водой спиртовую настойку из биомассы культуры ткани корня женьшеня обыкновенного *Panax ginseng* C.A. Mey. семейства Araliaceae (препарат биоженьшень производства Киришского биохимического завода, Россия) в концентрации 20 мл/л. Спиртовые настойки деалкоголизировали, а затем к остатку добавляли воду до первоначального объема. Использованы эффективные дозы препаратов, установленные в проведенных ранее экспериментах по торможению химического канцерогенеза [3, 4].

Крысы наблюдались в течение 16 мес, после чего оставшихся в живых животных забивали парами эфира. Всех павших и забитых крыс подвергали полной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10 % формалине, затем подвергали стандартной гистологической обработке и изучали при световой микроскопии. Для анализа опухоли были

сгруппированы в 3 группы: молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов, прочих локализаций.

Статистическая обработка результатов экспериментов осуществлялась на персональном компьютере с помощью программ EXCEL и STATISTICA. Вычисляли среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего (m). Для статистического анализа показателей частоты и множественности использовали тест χ^2 , точный метод Фишера, критерий t (Стьюдента). Для сравнительной оценки эффектов

препаратов частоту и множественность новообразований в группах облученного контроля принимали за 100 % и для дальнейшего сравнения брали относительные показатели опытных групп, полученные с использованием следующей формулы: $A = 100 - (C \times 100) / D$, где A (%) – показатель снижения частоты либо множественности новообразований в опытной группе; C (%) – частота либо множественность новообразований в опытной группе; D (%) – частота либо множественность новообразований в соответствующей группе об-

Таблица

Влияние левзеи, элеутерококка, ДФМО и биоженъшена на радиационный канцерогенез у крыс-самок

Параметры канцерогенеза	Группа						
	Первая серия				Вторая серия		
	1. Интактный контроль (n=91)	2. Облученный контроль (n=103)	3. Облучение + левзея (n=80)	4. Облучение + элеутерококк (n=87)	5. Облучение + ДФМО (n=80)	6. Облученный контроль (n=40)	7. Облучение + биоженъшень (n=44)
Опухоли всех локализаций							
Частота	20 (22 %) / 7 (8 %)	82 (80 %) / 45 (44 %) ^a	59 (74 %) / 33 (41 %) ^a	54 (62 %) / 24 (28 %) ^{ab}	47 (59 %) / 14 (17 %) ^{ab}	28 (70 %) / 18 (45 %) ^a	20 (45 %) / 8 (18 %) ^{ab}
Множественность	20 (0,22±0,02) / 7 (0,08±0,03)	152 (1,48±0,08) ^a / 52 (0,5±0,06) ^a	104 (1,3±0,12) ^a / 41 (0,51±0,08) ^a	95 (1,09±0,07) ^{ab} / 32 (0,37±0,08) ^a	84 (1,05±0,07) ^{ab} / 15 (0,19±0,05) ^{ab}	70 (1,75±0,27) ^a / 23 (0,58±0,12) ^a	32 (0,73±0,15) ^{ab} / 9 (0,2±0,07) ^b
Опухоли молочной железы							
Частота	4 (4 %) / 0	59 (57 %) / 20 (19 %) ^a	44 (55 %) / 17 (21 %) ^a	41 (47 %) / 14 (16 %) ^a	32 (40 %) / 4 (5 %) ^{ab}	21 (52 %) / 13 (32 %) ^a	13 (29 %) / 4 (9 %) ^{ab}
Множественность	4 (0,04 ± 0,02) / 0	84 (0,82±0,06) ^a / 21 (0,2±0,04) ^a	64 (0,8±0,1) ^a / 22 (0,28±0,07) ^a	60 (0,69±0,07) ^a / 20 (0,23±0,06) ^a	50 (0,62±0,07) ^{ab} / 4 (0,05±0,02) ^{ab}	36 (0,9±0,16) ^a / 15 (0,38±0,09) ^a	20 (0,45±0,13) ^{ab} / 5 (0,11±0,06) ^b
Опухоли эндокринных и репродуктивных органов							
Частота	7 (8 %) / 1 (1 %)	28 (27 %) / 6 (6 %) ^a	18 (22 %) / 3 (4 %) ^a	20 (23 %) / 2 (2 %) ^a	25 (31 %) / 3 (4 %) ^a	12 (30 %) / 2 (5 %) ^a	4 (9 %) / 0 ^b
Множественность	7 (0,08 ± 0,02) / 1 (0,01 ± 0,01)	34 (0,33±0,04) ^a / 6 (0,06±0,02)	19 (0,24±0,05) ^a / 3 (0,04±0,02)	23 (0,26±0,04) ^a / 2 (0,02±0,02)	25 (0,31±0,02) ^a / 3 (0,04±0,02)	20 (0,5±0,14) / 2 (0,05±0,03)	4 (0,09±0,04) ^b / 0
Опухоли прочих локализаций							
Частота	9 (10 %) / 6 (7 %)	30 (29 %) / 24 (23 %) ^a	17 (21 %) / 13 (16 %) ^a	10 (11 %) / 9 (10 %) ^b	8 (10 %) / 7 (9 %) ^b	10 (25 %) / 5 (12 %) ^a	7 (16 %) / 4 (9 %) ^b
Множественность	9 (0,1 ± 0,02) / 6 (0,07 ± 0,03)	34 (0,33±0,04) ^a / 25 (0,24±0,04) ^a	21 (0,26±0,06) ^a / 16 (0,2±0,06)	12 (0,14±0,04) ^b / 10 (0,11±0,04) ^b	9 (0,11±0,05) ^b / 8 (0,1±0,04) ^b	14 (0,35±0,1) ^a / 6 (0,15±0,06)	8 (0,18±0,07) / 4 (0,09±0,04)

Примечание: частота – абсолютное число крыс с опухолями (% по отношению к эффективному числу крыс); множественность – абсолютное количество опухолей (средняя величина по отношению к эффективному числу крыс, $M \pm m$), в верхней строчке – для всех опухолей, в нижней строчке – отдельно для злокачественных опухолей в соответствующей группе. Разница статистически достоверна (при $p < 0,05 - 0,001$): ^a – с группой интактного контроля, ^b – с группой своего облученного контроля.

лученного контроля. Данная методика расчета используется для оценки антиканцерогенной активности препаратов [3, 4].

Результаты и обсуждение

Некоторое количество крыс погибло от интеркуррентных заболеваний до появления первой опухоли, причем в облученных группах гибель была большей, чем в интактном контроле, как результат лучевой болезни. Все эти животные были исключены, и дальнейший анализ проводился только с эффективными крысами, пережившими срок появления первой опухоли в опыте. Результаты экспериментов с указанием эффективных крыс в каждой группе представлены в таблице.

Во всех 7 группах у крыс развивались злокачественные и доброкачественные опухоли молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов, прочих локализаций. По гистологическому типу диагностированы опухоли молочной железы злокачественные – аденокарциномы, реже фибросаркомы, доброкачественные – фиброаденомы, реже фибромы; эндокринных и репродуктивных органов злокачественные – аденокарциномы и лейомиосаркомы матки, злокачественные гранулезоклеточные опухоли и цистоаденокарциномы яичника, плоскоклеточные карциномы и лейомиосаркомы влагалища, доброкачественные – эндометриальные железисто-фиброзные и фиброзные полипы, аденомы гипофиза, аденомы щитовидной железы, ганглионевромы надпочечника, цистоаденомы яичника, папилломы влагалища; прочих локализаций злокачественные – аденокарциномы и мезенхимальные опухоли почки, фибросаркомы подкожные, легкого, преджелудка, стенки брюшной полости и забрюшинного пространства, злокачественные фиброзные гистиоцитомы брыжейки кишечника и забрюшинного пространства, аденокарциномы толстой кишки и желудка, плоскоклеточные карциномы кожи, лимфоретикулосаркомы легкого, лимфоидные и миелоидные лейкозы, злокачественные лимфомы тимуса, глиомы головного мозга и злокачественные невриномы периферических нервов, злокачественные мезотелиомы, доброкачественные – аденомы легкого, аденомы толстой кишки, гемангиомы подкожные, печени и брыжейки кишечника, папилломы преджелудка и мочевого пузыря, липомы забрюшинного пространства.

В 1-й группе интактного контроля новообразования диагностированы у 22 % крыс, большинство

опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов были доброкачественными, тогда как среди опухолей прочих локализаций преобладали злокачественные. Во 2-й и 6-й группах облученного контроля, по сравнению с интактным контролем, были значительно повышены общая частота и множественность как всех, так и злокачественных опухолей, а также частота и множественность опухолей всех трех групп локализаций. Несмотря на разное время начала экспериментов в первой и второй серии, показатели развития новообразований у крыс из групп облученного контроля были близки (таблица). Опухоли, зарегистрированные у интактных животных, характерны для спонтанного опухолевого фона самок крыс Вистар. Облучение значительно стимулировало развитие злокачественных и доброкачественных опухолей, характерных по гистологическому типу для спонтанного опухолевого фона самок крыс Вистар, особенно молочной железы, а также вызывало ряд новых злокачественных и доброкачественных новообразований эндокринных и репродуктивных органов и прочих локализаций, не характерных для спонтанного канцерогенеза.

По сравнению с облученным контролем (группа 6), биоженшень (группа 7) статистически значимо снижал общую частоту и множественность опухолей на 35 % и 58 % соответственно, всех злокачественных новообразований – на 60 % и 62 %; частоту и множественность опухолей молочной железы – на 44 % и 50 %, в том числе злокачественных новообразований – на 72 % и 71 %; частоту и множественность опухолей эндокринных и репродуктивных органов – на 70 % и 82 %, причем злокачественных новообразований данной локализации не было вообще; а также проявил тенденцию к торможению опухолей прочих локализаций. По сравнению с облученным контролем (группа 2), элеутерококк (группа 4) значимо снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 22 % и 26%, частоту всех злокачественных новообразований – на 37 %; частоту и множественность опухолей прочих локализаций – на 60 % и 56 %, в том числе злокачественных новообразований – на 57 и 54%; но проявил лишь тенденцию к снижению частоты и множественности опухолей молочной железы, эндокринных и репродуктивных органов. Левзея проявила только не значимую тенденцию к торможению радиационного канцерогенеза.

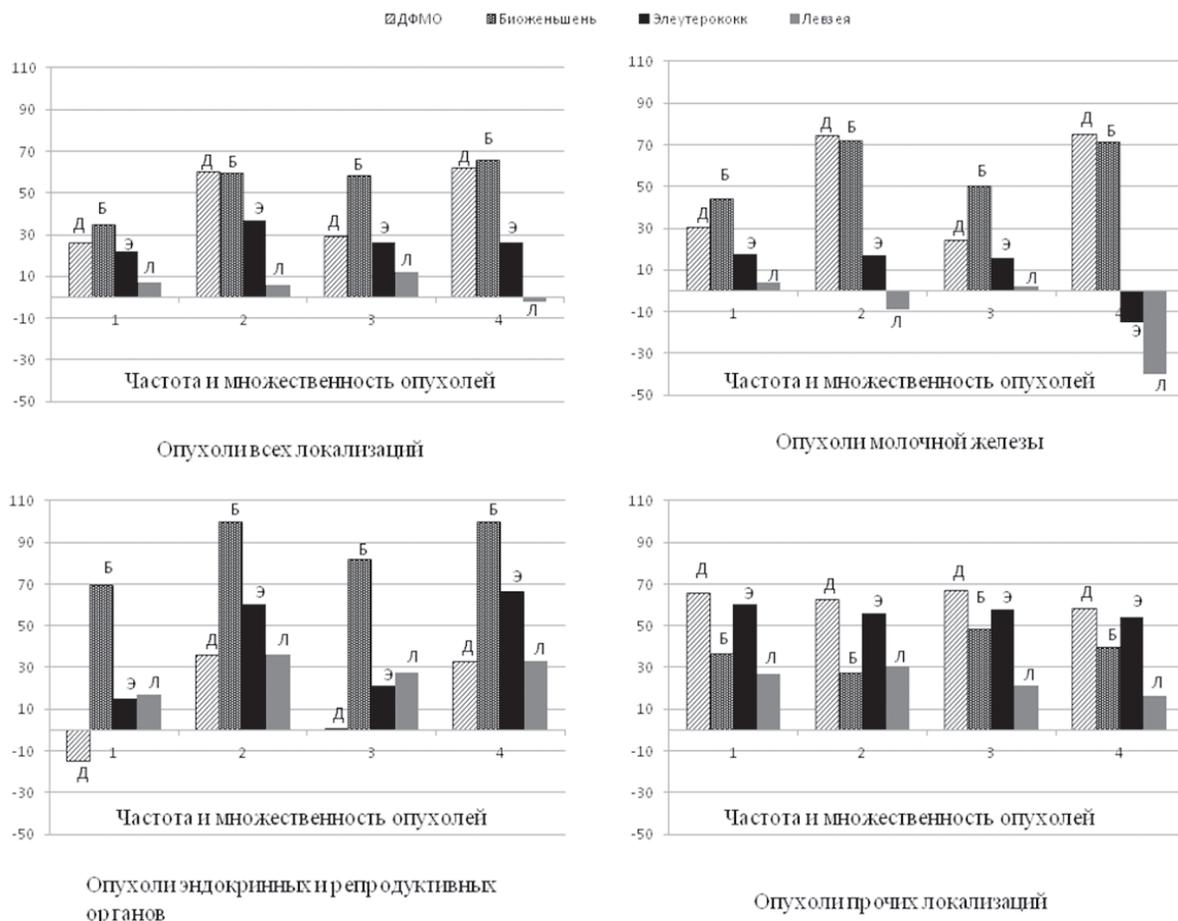


Рис. 1. Сравнительная эффективность ингибирования радиационного канцерогенеза у самок крыс ДФМО и растительными препаратами. Примечание: Д – ДФМО, Б – биоженьшень, Э – элеутерококк, Л – левзея; по оси ординат: изменение частоты или множественности опухолей в % (с положительным знаком – ингибирование) по отношению к соответствующей группе облученного контроля; по оси абсцисс: 1 – частота новообразований; 2 – частота отдельно злокачественных новообразований; 3 – множественность новообразований; 4 – множественность отдельно злокачественных новообразований

ДФМО проявил достаточно выраженное ингибирующее действие на радиационный канцерогенез. По сравнению с облученным контролем (группа 2), ДФМО (группа 5) значительно снижал общую частоту и множественность опухолей соответственно на 26 % и 29%, всех злокачественных новообразований – на 61 % и 62%; частоту и множественность опухолей молочной железы – на 30 % и 24%, в том числе злокачественных новообразований – на 74 % и 75%; частоту и множественность опухолей молочной железы – на 30 % и 24%, в том числе злокачественных новообразований – на 74 % и 75%; частоту и множественность опухолей

прочих локализаций – на 66 % и 67%, в том числе злокачественных новообразований – на 61 % и 58%; однако не влиял на параметры развития опухолей эндокринных и репродуктивных органов.

Сравнительная ингибирующая активность испытанных препаратов представлена на рис. 1. Как по частоте опухолей, так и по их множественности наибольшая эффективность выявлена у биоженьшеня. Близкая к биоженьшеню и достаточно высокая активность проявилась у ДФМО. Такое соотношение отмечено при сравнении наиболее важных параметров канцерогенеза: суммарно для всех опухолей и отдельно для опухолей молочной

железы как наиболее частой локализации. Развитие опухолей эндокринных и репродуктивных значимо ингибировал лишь биоженшень. Развитие опухолей прочих локализаций наиболее эффективно тормозили ДФМО и элеутерококк (рис. 1).

Нами выявлены существенные различия ингибирующих эффектов на радиационный канцерогенез между препаратами, относящимися к одной группе классических фитоадаптогенов. Более того, считается, что женьшень и элеутерококк имеют сходные по химической структуре основные действующие вещества – тритерпеновые гликозиды: гинзенозиды у женьшеня и элеутерозиды у элеутерококка [2, 6]; действующими веществами левзеи считаются стероидные вещества – фитостероиды [2, 6, 16]. Основоположник учения об адаптогенах Н.В. Лазарев, а также его последователи связывают антиканцерогенные эффекты фитоадаптогенов со способностью повышать неспецифическую сопротивляемость организма [2, 6]. Однако из трех растительных препаратов радиационный канцерогенез значимо тормозили только биоженшень и элеутерококк, причем биоженшень тормозил радиационный канцерогенез эффективнее, чем элеутерококк, как в общем, так и в отношении большинства органов, кроме группы прочих локализаций. Левзея вообще не влияла значимо на показатели развития каких-либо опухолей, индуцированных ионизирующим облучением. Следовательно, только повышения неспецифической сопротивляемости недостаточно для эффективного предупреждения радиационного канцерогенеза.

Механизмы профилактического действия биоженшеня на радиационный канцерогенез могут быть многообразными: экстракты корня женьшеня и гинзенозиды стимулируют реакции Т-клеточного иммунитета и активность естественных клеток-киллеров, тормозят ангиогенез, улучшают межклеточное взаимодействие, активируют гены супероксиддисмутазы и каталазы, тормозят перекисное окисление липидов, вызывают апоптоз путем активации генов p53 и p21/WAF1, ингибируют фосфодиэстеразную активность, индуцируют клеточную дифференцировку [2, 6, 16]. Антиканцерогенные механизмы элеутерококка близки к механизмам действия женьшеня: препараты элеутерококка стимулируют реакции макрофагов, повышают активность естественных клеток-киллеров, стимулируют выработку интерферона; обладают

антиоксидантными свойствами, нормализуют гормональные и метаболические нарушения, усиливают процессы репарации ДНК [2, 6].

ДФМО является синтетическим аналогом орнитина, который предотвращает образование полиаминов и тормозит клеточную пролиферацию путем ингибирования орнитиндекарбоксилазы – ключевого фермента превращения орнитина в путресцин [3, 12]. Важно подчеркнуть, что растительный препарат биоженшень тормозил радиационный канцерогенез более эффективно, чем синтетический препарат ДФМО, хотя антиканцерогенные эффекты элеутерококка были слабее, чем у ДФМО. Возможности применения ДФМО для химиопрофилактики рака ограничены, так как при длительном приеме высок риск побочных эффектов в виде диареи, болей в животе, тошноты и рвоты, гематологических расстройств, снижения слуха [12]. Препараты женьшеня и элеутерококка выгодно отличаются от ДФМО тем, что не имеют побочных и токсических эффектов [2, 6], и их длительный прием является безопасным, что делает перспективным применение данных растительных препаратов для химиопрофилактики отдаленных онкологических последствий облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.А., Беспалов В.Г. Принципы и перспективы химиопрофилактики рака // Вопросы онкологии. 1991. Т. 37, № 4. С. 387–393.
2. Барнаулов О.Д. Женьшень и другие адаптогены. СПб.: ЭЛБИ, 2001. 138 с.
3. Беспалов В.Г., Александров В.А., Петров А.С., Троян Д.Н. Влияние α -диформетилорнитина на развитие индуцированных N-метил-N-бензилнитрозамином опухолей пищевода, нервной системы и почек у крыс // Экспериментальная онкология. 1992. Т. 14, № 2. С. 26–30.
4. Беспалов В.Г., Александров В.А., Яременко К.В. и др. Тормозящий эффект фитоадаптогенных препаратов биоженшеня, элеутерококка колючего и левзеи сафлоровидной на развитие опухолей нервной системы, индуцированных N-нитроэтилмочевинной у крыс // Вопросы онкологии. 1992. Т. 38, № 9. С. 1073–1080.
5. Зорькина А.В., Скопин П.И. Влияние комбинации дистанционного гамма-облучения и антиоксидантного препарата на показатели эндогенной интоксикации в условиях экспериментального опухолевого роста // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 56–59.
6. Яременко К.В. Оптимальное состояние организма и адаптогены. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2008. 130 с.
7. Bailey H.H., Kim K., Verma A.K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 skin cancer prevention study of alpha-difluoromethylornithine in subjects with previous history of skin cancer // Cancer Prev. Res. (Phila). 2010. Vol. 3. P. 35–47.
8. Bonovas S., Tsantes A., Drosos T. et al. Cancer chemoprevention: a summary of the current evidence // Anticancer Res. 2008. Vol. 28. P. 1857–1866.
9. Einspahr J.G., Nelson M.A., Saboda K. et al. Modulation of biologic endpoints by topical difluoromethylornithine (DFMO) in subjects

at high-risk for nonmelanoma skin cancer // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8. P. 149–155.

10. *IARC Monographs on Evaluation of the Carcinogenic Risks to Human. Ionizing Radiation. Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons.* 2000. Vol. 75. 491 p.

11. *Kelloff G.J.* Perspectives on cancer chemoprevention research and drug development // *Adv. Cancer Res.* 2000. Vol. 78. P. 199–334.

12. *Meyskens F.L., Gerner E.W.* Development of difluoromethylornithine (DFMO) as a chemoprevention agent // *Clin. Cancer Res.* 1999. Vol. 5. P. 945–951.

13. *Meyskens F.L., McLaren C.E., Pelot D. et al.* Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas:

a randomized placebo-controlled, double-blind trial // *Cancer Prev. Res. (Phila).* 2008. Vol. 1. P. 9–11.

14. *Ozasa K., Shimizu Y., Sakata R.* Risk of cancer and non-cancer diseases in the atomic bomb survivors // *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2011. Vol. 146. P. 272–275.

15. *Simoneau A.R., Gerner E.W., Nagle R. et al.* The effect of difluoromethylornithine on decreasing prostate size and polyamines in men: results of a year-long phase IIb randomized placebo-controlled chemoprevention trial // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2008. Vol. 17. P. 292–299.

16. *Yun T.K., Zheng S., Choi S.Y. et al.* Non-organ-specific preventive effect of long-term administration of Korean red ginseng extract on incidence of human cancers // *J. Med. Food.* 2010. Vol. 13. P. 489–494.

Поступила 19.08.13

ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БРОНХИАЛЬНОГО ЭПИТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

А.Ю. Добродеев¹, О.В. Панкова¹, А.А. Завьялов^{1,2}, С.А. Тузигов^{1,2},
О.В. Черемисина¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: dobrodeev@sibmail.com¹

Изучено влияние комбинированного лечения на морфофункциональное состояние бронхиального эпителия у 29 больных раком легкого III стадии. Неоадъювантная химиотерапия (паклитаксел/карбоплатин) не оказывала отрицательного влияния на состояние бронхиального эпителия. Хирургическое лечение с интраоперационной лучевой терапией в дозе 10 или 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином вызывало повреждение слизистой оболочки в виде альтерации, дистрофии и десквамации покровного эпителия. Восстановление бронхиального эпителия происходило за счет наползания резервных клеток с краев дефекта и формирования эпидермоидного регенераторного пласта с последующей дифференцировкой клеток. Через год после лечения слизистая бронхов покрыта многоядным цилиндрическим эпителием, реснитчатый покров мерцательных клеток сохранен, в строме умеренные склеротические процессы.

Ключевые слова: рак легкого, комбинированное лечение, интраоперационная лучевая терапия, бронхиальный эпителий, морфология.

EFFECT OF COMBINED MODALITY TREATMENT ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF BRONCHIAL EPITHELIUM IN LUNG CANCER PATIENTS

A. Yu. Dobrodeev¹, O. V. Pankova¹, A. A. Zavyalov^{1,2}, S. A. Tuzikov^{1,2}, O. V. Cheremisina¹

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: dobrodeev@sibmail.com¹

Effect of combined modality treatment on morphofunctional state of the bronchial epithelium of 29 patients with stage III lung cancer was studied. Neoadjuvant chemotherapy (paclitaxel/carboplatin) had no negative effect on the state of the bronchial epithelium. Surgery with intraoperative radiation therapy at a single dose of 10 Gy or 15 Gy with cisplatin radiosensitization caused mucosal damage as alteration, dystrophy and desquamation of the covering epithelium. The damaged epithelium was regenerated due to the reserved cells coming from the damaged margins with the formation of an epidermoid regenerative layer and subsequent cell differentiation. In a year after treatment, the bronchial mucosa was covered by the multinuclear cylindrical epithelium and moderate sclerosis occurred in the stroma.

Key words: lung cancer, combined modality treatment, intraoperative radiation therapy, bronchial epithelium, morphology.

Рак легкого в России по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [2, 8], при этом около 75 % всех случаев составляет немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). Заметного улучшения результатов лечения НМРЛ III стадии можно достичь за счет использования комбинированной терапии, включающей различные сочетания хирургического, лучевого и лекарственного противоопухолевого методов лечения [1, 4, 10, 11].

Большой интерес вызывает изучение морфофункциональных особенностей бронхиального

эпителия у больных НМРЛ. Возрастающее количество проводимых исследований [7, 9] объясняется тем, что состояние бронхиального дерева во многом определяет течение и прогноз заболевания, а внедрение в клинику новых методов комбинированного лечения НМРЛ обуславливает необходимость изучения переносимости лечения. Так, в ряде работ выявлены особенности бронхиального эпителия в зависимости от клинико-анатомических форм и морфологических типов НМРЛ [5, 6], получены данные о состоянии слизистой оболочки бронхов в условиях комбинированного лечения [3].

В связи с этим для определения прогноза, течения заболевания и разработки адекватной лечебной тактики НМРЛ III стадии необходимы дальнейшие исследования по изучению бронхиального эпителия на этапах комбинированного лечения.

Цель исследования – изучить влияние комбинированного лечения на морфофункциональное состояние бронхиального эпителия у больных НМРЛ.

Материал и методы

В исследование включены 29 больных НМРЛ III стадии, которые находились на лечении в торакоабдоминальном отделении ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в период с 2006 по 2009 г. Всем больным было проведено комбинированное лечение, включающее 2 курса неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме паклитаксел/карбоплатин, радикальную операцию и интраоперационную лучевую терапию (ИОЛТ) в однократной дозе 10 или 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином.

Наибольшее число больных было в возрасте от 50 до 69 лет (88,5 %), соотношение мужчин и женщин составило 8:1. Преобладала центральная клиничко-анатомическая форма рака легкого – 18 (62,1 %) над периферической – 11 (37,9 %). По гистологической структуре чаще встречался плоскоклеточный рак – 19 (65,5 %), затем следовали аденокарцинома – 9 (31,0 %) и крупноклеточный рак – 1 (3,5 %).

Биопсийный материал забирался при фиброbronхоскопии дистальнее устья долевого бронха на стороне операции, а также из симметричного участка бронхиального дерева с противоположной стороны. Биоптаты фиксировали в 10 % нейтральном формалине, после стандартной обработки парафиновые срезы толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином, по Ван-Гизону, дополнительно использовалась окраска по методу Хейла и Самсонова. Морфологическое исследование осуществлялось с помощью светового микроскопа «AxioStar plus» фирмы «K. Zeiss», Германия.

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании биоптатов из бронхиального дерева практически у всех больных до лечения были диагностированы двусторонние бронхиты. Необходимо отметить, что патологические изменения слизистой оболочки бронхов даже в пределах одного препарата

носили мозаичный характер. Наряду с локальной, реже диффузной инфильтрацией слизистой оболочки лимфоцитами и плазматическими клетками, иногда с примесью нейтрофильных и эозинофильных лейкоцитов, выявлялась очаговая базальноклеточная гиперплазия бронхиального эпителия (рис. 1а). В ряде наблюдений обнаруживались плоскоклеточная метаплазия эпителия (рис. 1б), а также атрофически-склеротические изменения бронхиальной стенки различной степени выраженности.

После НАХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин морфофункциональное состояние бронхов оставалось стабильным. Эпителиальный пласт был неравномерно утолщен за счет очаговой базальноклеточной гиперплазии (рис. 1в), при этом базальная мембрана выглядела эозино- и фуксинофильной, с участками утолщений. В субэпителиальном слое отмечался очаговый отек. В составе инфильтрата преобладали лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, тучные клетки и полиморфноядерные лейкоциты.

Через 2 нед после радикальной операции с ИОЛТ в биоптатах отмечалась альтерация и очаговая десквамация эпителиальных клеток. Высота сохранившихся участков эпителиального пласта была неравномерна за счет очаговой базальноклеточной гиперплазии (рис. 1г, д). Бокаловидные клетки располагались в эпителии неравномерно. Как правило, бокаловидные клетки были уменьшены в размерах и лежали поверхностно. Реснички нерегулярны, угол наклона к клеточной поверхности изменен. Базальная мембрана была неравномерно утолщена и извита. В подэпителиальной зоне и строме желез отмечалась умеренная инфильтрация, постоянным компонентом которой являлись лимфоциты и плазматические клетки в различных соотношениях, эозинофильные и нейтрофильные лейкоциты, фибробласты. Увеличивалось число коллагеновых волокон в собственном слое слизистой оболочки. Сосуды стромы часто были полнокровны, стенки их утолщены, капилляры и лимфатические сосуды расширены. В ряде случаев в бронхобиоптатах обнаруживалась десквамация эпителия вплоть до оголения базальной мембраны (рис. 1е). Следует отметить, что такое выраженное отторжение клеток встречалось только в биоптатах и не наблюдалось в операционном материале, что может свидетельствовать об его артерициальном характере. Однако

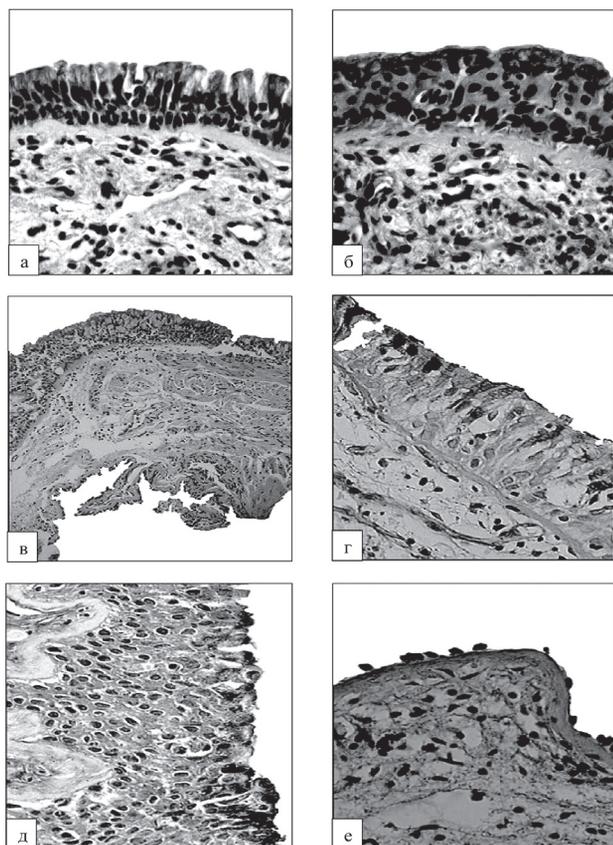


Рис. 1. Микрофото. Биоптаты долевого бронха до лечения (а, б), после НАХТ (в) и через 2 нед после операции с ИОЛТ (г, д, е); а) базальноклеточная гиперплазия, инфильтрация собственной пластинки; б) плоскоклеточная метаплазия, воспалительная инфильтрация с примесью эозинофильных лейкоцитов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; в) пласт бронхиального эпителия неравномерной высоты с участками десквамации эпителия и гиперплазии базальных клеток, умеренная воспалительная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; г) бронхиальный эпителий с очаговой гиперплазией базальных клеток. Бокаловидные клетки уменьшены в объеме, лежат поверхностно, базальная мембрана неравномерно утолщена, извита. Окраска по методу Хейла, $\times 600$; д) эпителиальный пласт с признаками выраженной базальноклеточной гиперплазии, участками десквамации, количество и объем бокаловидных клеток уменьшены. Окраска по методу Самсонова, $\times 600$; е) десквамация бронхиального эпителия вплоть до оголения базальной мембраны. Окраска по методу Ван-Гизона, $\times 600$

артефакт этот своеобразный: он обусловлен резким ослаблением контактов клеток.

По прошествии 1 мес после хирургического лечения слизистая оболочка бронха была покрыта мощным эпителиальным пластом с признаками регенераторной гиперплазии. Для регенери-

рующего эпителия была характерна мозаичность структурно-функционального состояния эпителиоцитов в пределах препарата. Отмечалась выраженная базальноклеточная гиперплазия (рис. 2а) с одновременной альтерацией и частичной десквамацией клеток поверхностных отделов покровного эпителия. На большей части слизистой оболочки эпителий имел вид переходного, состоящего из базальных и промежуточных клеток, дифференцировка на реснитчатые и бокаловидные клетки отсутствовала. В некоторых участках бронхиального эпителия выявлялись признаки начинающейся дифференцировки. Наряду с этим были видны участки трансформации бронхиального эпителия в многослойный плоский (рис. 2б). Базальная мембрана была неравномерно утолщена, в подэпителиальном слое определялся фиброз, скудная инфильтрация лимфоцитами, фибробластами, единичными плазматическими клетками и лейкоцитами (рис. 2в).

Через 3 мес после окончания комбинированного лечения сохранялись умеренно выраженные явления очаговой десквамации эпителия со слущиванием их в просвет бронхов. Эпителиальный пласт был неодинаков по высоте за счет очаговой базальноклеточной гиперплазии (рис. 2г). Реснитчатый покров клеток нарушен, встречались межэпителиальные лимфоциты и лейкоциты. Базальная мембрана была неравномерно утолщена, часто извита, с гомогенными участками. В субэпителиальном слое – рыхлая, волокнистая ткань, сосуды расширены, часто полнокровны. Инфильтрация умеренная, в составе инфильтрата преобладали лимфоциты, плазматические клетки, фиброциты и единичные лейкоциты. В строме встречались участки фиброзной ткани.

Через 6 мес после лечения у большинства больных эпителий бронха был многоярусный цилиндрический, реснички мерцательных клеток сохранены, инфильтрация стромы бронхов скудная, была представлена в основном лимфоцитами, фиброцитами, плазматическими клетками (рис. 2д). В единичных случаях наблюдалась гиперплазия базальных клеток. В строме много капилляров, часть их была с утолщенными стенками. Необходимо отметить, что направленность морфологических изменений в бронхиальной стенке при использовании различных однократных доз ИОЛТ была одинаковой. Однако степень выраженности склеротических

изменений при использовании однократной дозы 10 Гр была несколько ниже, чем при дозе 15 Гр, но достаточной, по нашему мнению, для надежного местного контроля за счет использования радиосенсибилизации и НАХТ.

После операции с ИОЛТ и радиосенсибилизации через 1 год покровный эпителий бронха имел вид многорядного цилиндрического с сохраненным реснитчатым окаймлением (рис. 2е). Базальная мембрана была неравномерно утолщена, в строме определялась скудная инфильтрация лимфоцитами, фиброцитами и плазматическими клетками, сохранялись участки фиброза.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что состояние бронхов у больных раком легкого характеризовалось стереотипными изменениями в собственной пластинке слизистой оболочки и мозаичностью изменений бронхиального эпителия, которые различались только по степени выраженности. Изменения эпителия в виде гиперплазии базальных и бокаловидных клеток, плоскоклеточной метаплазии и частичной десквамации эпителия свидетельствуют о нестабильности клеточных популяций в слизистой оболочке бронхов при раке легкого [5]. До начала лечения практически у всех больных раком легкого определялся диффузный бронхит. После 2 курсов НАХТ по схеме паклитаксел/карбоплатин состояние бронхиального эпителия оставалось неизменным. В послеоперационном периоде в культе бронха после ИОЛТ регистрировалось обострение хронического бронхита, что требовало проведения соответствующей медикаментозной коррекции. Через 1 мес после операции с ИОЛТ целостность эпителиального покрова слизистой оболочки культи бронха восстанавливалась за счет репаративной регенерации. Определяемые умеренные склеротические изменения слизистого и подслизистого слоя в бронхиобиоптатах из зоны проведения ИОЛТ были связаны, по нашему мнению, с воздействием большой однократной дозы электронного облучения, при этом они были более выражены при дозе ИОЛТ 15 Гр, чем при 10 Гр. Функциональная активность бронхиального эпителия в это время не достигала своего исходного уровня в связи с незавершенной дифференцировкой регенерировавшего эпителия. Окончательное восстановление бронхиального эпителия после комбинированного лечения с ИОЛТ заканчивалось только через год.

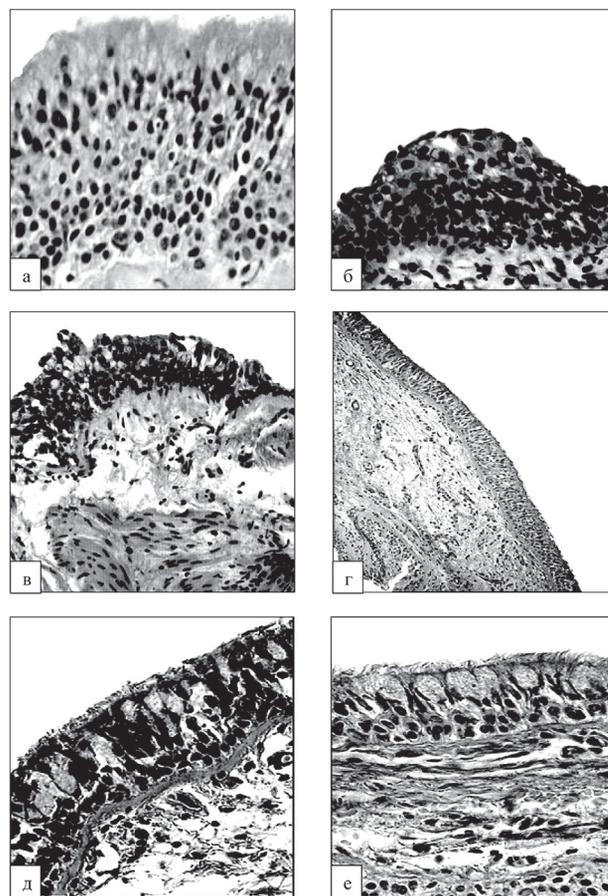


Рис. 2. Микрофото. Биоптаты долевого бронха через 1 мес (а, б, в), 3 мес (г), 6 мес (д) и 1 год (е) после операции с ИОЛТ: а) выраженная базальноклеточная гиперплазия; б) участок плоскоклеточной метаплазии; в) базальноклеточная гиперплазия, слабо выраженная лимфоидная инфильтрация собственной пластинки, фиброз. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; г) неравномерное увеличение высоты пласта бронхиального эпителия, утолщение базальной мембраны, умеренная воспалительная инфильтрация стромы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; д) многорядный цилиндрический реснитчатый эпителий с регулярным расположением ресничек по апикальной поверхности эпителиоцитов, неравномерное утолщение базальной мембраны, скудная инфильтрация стромы. Окраска по методу Ван-Гизона, $\times 600$; е) бронхиальный эпителий обычной структуры, в строме скудная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 600$

Заключение

Неoadьювантная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин отрицательного влияния на состояние бронхиального эпителия у больных НМРЛ III стадии не оказывала. Оперативное вмешательство с интраоперационной лучевой тера-

пией вызывало однонаправленное повреждение слизистой оболочки в виде альтерации, дистрофии и десквамации покровного эпителия. Общая картина структурных изменений в бронхах, несмотря на стереотипность, варьировала по степени выраженности и по времени, что может быть связано с исходным состоянием бронхов. Поврежденный эпителий восстанавливался путем репаративной регенерации, проходя стадию нормальной дифференцировки в многоядный реснитчатый эпителий, что является специфическим свойством эпителиальной ткани, и, в конечном итоге, вновь осуществляла свою специализированную функцию защитного барьера между организмом и внешней средой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Завьялов А.А., Мусабеева Л.И., Лусин В.А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3 (10–11). С. 75–84.
2. 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. 289 с.
3. Зырянов Б.Н., Крицкая Н.Г., Завьялов А.А. и др. Морфологические изменения бронхиального эпителия после проведения интраоперационной лучевой терапии // Вопросы онкологии. 2002. Т. 48, № 1. С. 63–67.
4. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е. и др. Неoadьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.
5. Непомнящих Г.И., Левицкий В.А., Долговых А.К., Наумова Л.А. Патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биоптатов крупных бронхов при раке легкого // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2002. Т. 134, № 8. С. 227–232.
6. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Литвяков Н.В. и др. Взаимосвязь неопластических изменений с базальноклеточной гиперплазией бронхиального эпителия при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5 (47). С. 57–60.
7. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Тузиков С.А., Савенкова О.В. Влияние неoadьювантной химиотерапии на спектр и экспрессионный профиль дисрегенераторных изменений в слизистой бронха при немелкоклеточном раке легкого // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 79–83.
8. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2010 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2012. 307 с.
9. Jacobsen B., Santoni-Rugiu E., Illemann M. et al. Expression of C4.4A in precursor lesions of pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 25. P. 10–12.
10. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F. et al. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (2). P. 172–178.
11. Zhou G., Zeng T., Wang L., Ma L. Analysis of the Long-term Effect of Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) // Chinese J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 4 (1). P. 65–70.

Поступила 30.07.13

ВСТРЕЧАЕМОСТЬ МУТАЦИЙ В ГЕНАХ BRCA1 И BRCA2 У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.А. Кашинцев¹, Г.А. Янус^{1,2}, Н.Ю. Коханенко¹, В.М. Моисеенко^{3,4}, М.Д. Ханевич⁵,
Л.Д. Роман⁶, А.Г. Иевлева^{1,2}, А.П. Соколенко^{1,2}, Е.Н. Суспицин^{1,2}, А.И. Будовский²,
А.В. Того^{1,2}, Н.М. Волков^{2,4}, Р.В. Фадеев⁵, М.С. Диникин⁵, А.К. Иванова⁵,
К.Г. Шостко⁶, Е.Н. Имянитов^{1,2,7}

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. С.-Петербург¹
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. С.-Петербург²
КНПЦСВМП (о), г. С.-Петербург³
ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина, г. С.-Петербург⁴
Городской онкологический диспансер, г. С.-Петербург⁵
Ленинградский областной онкологический диспансер, г. С.-Петербург⁶
Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. С.-Петербург⁷
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru²*

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 могут играть роль в формировании риска рака поджелудочной железы (РПЖ), однако критерии включения пациентов в BRCA-диагностику остаются неясными. Присутствие повторяющейся мутации BRCA1 5382insC анализировалось у 150 больных РПЖ, при этом выявлено 2 носителя упомянутого аллеля. Полный анализ кодирующей области гена BRCA2 выполнен у 8 пациентов, обнаружен 1 дефектный вариант (BRCA2 5197_5198delTC). Все 3 больных с мутацией имели собственный или семейный анамнез BRCA-ассоциированных онкологических заболеваний. Таким образом, BRCA-тестирование случаев РПЖ целесообразно ограничить только теми пациентами, у которых имеются клинические признаки наследственного характера заболевания.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, BRCA1, BRCA2, наследственный рак молочной железы и яичников.

OCCURRENCE OF BRCA1 AND BRCA2 MUTATION IN PANCREATIC CANCER PATIENTS

A.A. Kashintsev¹, G.A. Yanus^{1,2}, N.Yu. Kokhanenko¹, V.M. Moiseenko^{3,4}, M.D. Hanevich⁵, L.D. Roman⁶, A.G. Ievleva^{1,2},
A.P. Sokolenko^{1,2}, E.N. Suspitsin^{1,2}, A.I. Budovskiy², A.V. Togo^{1,2}, N.M. Volkov^{2,4}, R.V. Fadeev⁵, M.S. Dinikin⁵, A.K. Ivanova⁵,
K.G. Shostko⁶, E.N. Imyanitov^{1,2,7}

*St.-Petersburg Pediatric Medical University¹
N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg²
City Oncological Center, St.-Petersburg³
S.M. Beresin Clinical Center, St.-Petersburg⁴
City Oncological Hospital, St.-Petersburg⁵
Leningrad Regional Oncological Hospital, St.-Petersburg⁶
I.I. Mechnikov North-West Medical University, St.-Petersburg⁷
68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: evgeny@imyanyitov.spb.ru²*

BRCA1 and BRCA2 may contribute in pancreatic cancer (PC) risk, however the selection criteria for BRCA1 testing are poorly defined. The analysis of Russian founder mutation BRCA1 5382insC in 150 PC patients identified 2 carriers. BRCA2 full-length sequencing of 8 DNA samples revealed 1 mutated allele (BRCA2 5197_5198delTC). All 3 carriers of BRCA1/2 mutations reported personal or familial history of BRCA-related cancers. Thus, BRCA1/2 testing is particularly justified in those PC patients, who have clinical indicators of hereditary cancer disease.

Key words: pancreatic cancer, BRCA1, BRCA2, hereditary breast-ovarian cancer syndrome.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает восьмое место по частоте в структуре онкологической заболеваемости и выходит на пятое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации [11]. Риск развития РПЖ в течение жизни приближается к 1 %, причем в северных регионах он, как правило, несколько выше по сравнению с тёплыми странами мира [43]. Факторы риска РПЖ носят скорее экзогенный характер: к ним относят курение, нерациональное питание, возможно, недостаток витамина D (объясняющий географические закономерности распределения частоты РПЖ), а также избыточный вес, сахарный диабет и хронический панкреатит [31, 43]. Тем не менее около 10 % случаев РПЖ могут быть связаны с генетической предрасположенностью [28, 52].

Наследственные факторы риска РПЖ гетерогенны. Существуют широко распространенные низкопенетрантные аллели, ассоциированные с пограничным увеличением риска РПЖ. В качестве примера можно привести ассоциацию с группами крови системы АВ0: в частности, у лиц с В(III) группой крови риск РПЖ повышается в 1,7 раза по сравнению с обладателями 0(I) группы крови [60]. Известны также исключительно редкие генетические синдромы, ассоциированные с резким увеличением риска РПЖ. Например, к ним относятся наследственные формы хронического панкреатита, на фоне которого у 30–55 % пациентов развивается РПЖ. Основная часть таких случаев ассоциирована с гетерозиготными мутациями гена PRSS1; реже наблюдаются мутации (обычно гомозиготные) генов SPINK1, CTSC и PRSS2. Хронический панкреатит у больных муковисцидозом также повышает риск РПЖ, но, в силу сниженной продолжительности жизни таких пациентов, РПЖ у них встречается редко [37]. Собственно наследственный панкреатит наблюдается с частотой менее 1:100000 [31, 45]. Риск РПЖ достаточно высок при синдромах Пейтца–Егерса (ген STK11/LKB1) [33] и множественных диспластических невусов (ген p16/CDKN2A) [18]. В некоторых популяциях последний является одной из основных причин наследственного РПЖ [15]. Наконец, можно выделить частые раковые синдромы, для которых рак поджелудочной железы не относится к характерным локализациям, но тем не менее наблюдается с повышенной частотой – это семейный

полипоз толстой кишки [19], синдром Линча [5, 27] и наследственный рак молочной железы (РМЖ) и яичников (РЯ) [6, 17, 22, 56, 58].

Наследственный РМЖ и РЯ ассоциированы в основном с мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, меньшая часть случаев связана с мутациями в генах CHEK2, NBS1, PALB2, FANCI, ATM, BRIP, PTEN, P53 и др. [22, 58]. Большинство этих генов отвечает за репарацию двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК посредством гомологичной рекомбинации. Мутации в некоторых из них способствуют развитию РПЖ, что впервые было установлено для BRCA2 [17, 56], а затем для BRCA1 [6], PALB2 [26], ATM [47], FANCC и FANCG [8, 21], а также RAD50 [59].

Кратность увеличения риска развития РПЖ при мутациях BRCA2 составляет от 2,1 до 6,6 [2, 3, 24, 38–40, 46, 54, 56]. Особняком стоят исландское [57] и шведское [25] исследования, а также анализ BRCA2-носителей из Польши [35], не показавшие повышенного риска РПЖ. Частота мутаций BRCA2 среди семейных случаев РПЖ варьирует от 2,8 до 17,2 % в европейских популяциях, США и Израиле [9, 10, 12, 16, 20, 41, 49]. В случайной выборке больных РПЖ встречаемость поврежденных BRCA2 несколько меньше – 3 % в Канаде [30], 1,4 % – в Испании [44], 10–13 % среди евреев-ашкенази [13, 42]. Статистика в отношении евреев европейского происхождения должна рассматриваться отдельно, так как в этой этнической группе крайне высокая встречаемость мутации BRCA2 6174delT [56].

Сведения об относительном риске, связанном с дефектами BRCA1, неоднозначны, – по данным некоторых исследований, вероятность РПЖ у носителей мутаций этого гена увеличена примерно в 2–4 раза [6, 24, 38, 46, 55]. В то же время ряд работ не подтверждает взаимосвязи между BRCA1-гетерозиготностью и увеличением риска РПЖ [25, 32, 40]. Среди семейных случаев изолированного РПЖ мутации BRCA1, вероятно, встречаются редко; например, Axilbund et al. [4] не выявили повреждений этого гена в 66 родословных. Тем не менее если анализировать семьи, в которых помимо РПЖ наблюдались случаи РМЖ и РЯ, то на долю гена BRCA1 приходится более 10 % родословных [10, 16]. Исследования о вкладе BRCA1 в общую заболеваемость РПЖ немногочисленны; частота мутаций в случайных выборках больных колеблется в диапазоне 0–1 %,

однако эти данные в существенной мере зависят от встречаемости BRCA1-гетерозиготности в популяции в целом [12, 30, 32]. В пользу причастности BRCA1 к формированию предрасположенности к РПЖ свидетельствуют как эпидемиологические, так и молекулярно-генетические исследования [1, 29, 36, 38, 53, 55].

Так как радикальное хирургическое вмешательство можно выполнить лишь в 10–20 % случаев РПЖ, при этом у 80 % прооперированных больных возникает рецидив заболевания, поиск эффективных путей терапии РПЖ является важной задачей [48]. К сожалению, для РПЖ характерна низкая чувствительность к цитостатикам, из-за чего результаты лечения остаются неудовлетворительными. Злокачественные опухоли, возникшие в результате наследственных повреждений, зачастую отличаются от спорадических «фенокопий» особенностями биологического поведения и спектром чувствительности к химиотерапии. Ярким примером являются BRCA-ассоциированные новообразования: опухоль обычно развивается за счет дефекта системы репарации двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК, поэтому терапия агентами, вызывающими подобные повреждения генома (препараты платины, митомицин С), может оказаться исключительно успешной. Положительный эффект такого лечения был показан в основном для наследственного РМЖ и РЯ [23]. Данные о применении BRCA-специфической терапии РПЖ пока ограничиваются отдельными случаями или небольшими сериями пациентов [7, 14, 34]. Тем не менее поиск BRCA-ассоциированных разновидностей РПЖ приобретает практическое значение, ввиду потенциальной химиочувствительности этой редкой категории больных. В данном исследовании мы предприняли попытку проанализировать частоту носительства мутаций генов BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Материал и методы

В исследование вошли больные раком поджелудочной железы (таблица), проходившие лечение в стационарах г. Санкт-Петербурга (СПб ГУЗ «Городская Мариинская больница», НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, НИИ скорой помощи им. Ю.Ю. Джанелидзе, СПб ГУЗ «Городская Покровская больница», СПб ГУЗ «Городской клинический

онкологический диспансер», «Ленинградский областной онкологический диспансер» и ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина). Периферическая кровь для анализа ДНК была доступна от 150 пациентов; из них 116 больных были отобраны случайным образом (2009–2011 гг.), а последующие 34 человек были привлечены к исследованию в связи с наличием РМЖ или РЯ у самих пациенток либо у кровных родственников больных (2011–2012 гг.).

В нашей стране подавляющее большинство мутаций в гене BRCA1 представлено единственным вариантом – аллелем 5382insC [50, 51], что значительно упрощает процедуру массового BRCA1-тестирования. Напротив, мутации гена BRCA2 встречаются в России относительно редко, при этом их спектр не ограничивается повторяющимися повреждениями [51]. Упомянутые обстоятельства повлияли на подход к молекулярно-генетическому анализу пациентов с РПЖ. У всех обследуемых определялось наличие мутации BRCA1 5382insC. Помимо этого, у 22 больных, в отношении которых ставился вопрос о назначении химиотерапии, анализировалось наличие «еврейской» повторяющейся мутации BRCA2 6174delT, а в 8 случаях было выполнено секвенирование полной кодирующей последовательности гена BRCA2. Для контроля популяционной встречаемости аллеля BRCA1 5382insC использовались образцы ДНК, полученные от 1007 здоровых лиц среднего возраста.

Выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови проводилось с помощью модифицированного соль-хлороформного метода [51]. Анализ повторяющихся мутаций BRCA1 5382insC и BRCA2 6174delT осуществлялся посредством аллель-специфической ПЦР (рис. 1). Для постановки ПЦР использовались ПЦР-амплификаторы iCycler iQ Real-Time PCR Detection System и CFX-96 (Bio-Rad Laboratories, USA). Последовательности использовавшихся праймеров и методики детекции мутаций представлены в работе [51]. Исследование полной нуклеотидной последовательности BRCA2 проводили при помощи HRM-анализа (high-resolution melting analysis) с последующим секвенированием аномально плавящихся фрагментов. Последовательности праймеров и условия реакции предоставлены сотрудниками Медицинского центра г. Лейдена (Leiden University Medical Center, Dr. Ninke van der Stoep, персональное сообщение). Секвенирование осуществлялось на аппарате SEQ-8000 (Beckman-Coulter, США).

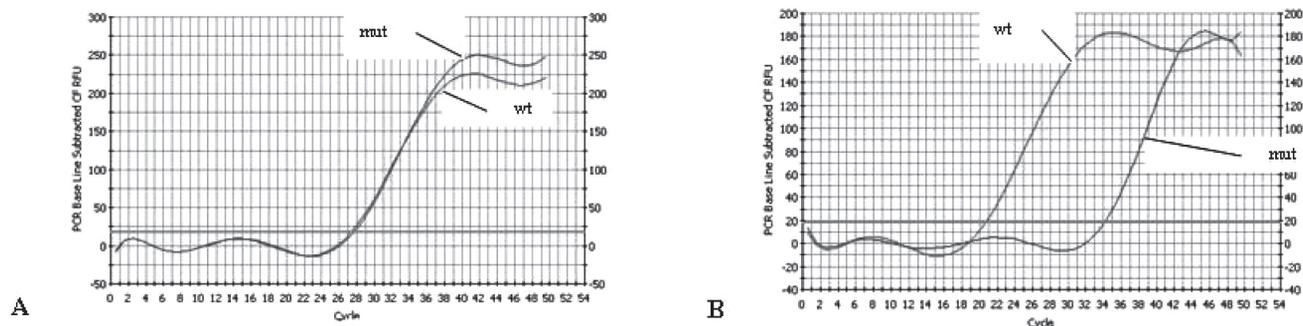


Рис. 1. Детекция мутации BRCA1 5382insC методом аллель-специфической ПЦР.
Примечание: А – наличие мутации; В – отсутствие мутации

Результаты и обсуждение

Анализ историй болезни и семейного анамнеза установил наличие в исследованной группе 6 (4 %) пациентов с первично-множественным раком и 56 – с семейным онкологическим анам-

незом. При этом 12 (8 %) больных сообщали о случаях РПЖ у родственников, а 15 (10 %) имели семейный анамнез РМЖ и/или РЯ. Нами были выявлены 2/150 (1,3 %) носителя мутации BRCA1 5382insC. Оба BRCA1-гетерозиготных пациента

Таблица

Клинико-патологические характеристики больных РПЖ

Характеристики	Количество пациентов
Пол	
Мужчины	55 (36,7 %)
Женщины	95 (63,3 %)
Возраст	
≥65 лет	92 (61,3 %)
< 65 лет	58 (38,7 %)
ECOG	
0	6 (4 %)
1	27 (18 %)
2	83 (55,3 %)
3	31 (20,7 %)
4	3 (2,0 %)
Стадия заболевания	
IB	4 (2,7 %)
IIA	11 (7,3 %)
IIB	25 (16,7 %)
III	47 (31,3 %)
IV	63 (42,0 %)
Степень дифференцировки опухоли	
Высокая	15 (16,3 %)
Умеренная	56 (60,9 %)
Низкая	21 (22,8 %)
Радикальная операция	
Да	33 (22,0 %)
Нет	117 (78,0 %)

имели наследственный онкологический анамнез. У одного BRCA1-носителя раком молочной железы были больны сестра и дочь; у другого двоюродные бабушки страдали РМЖ, а дед по материнской линии – РПЖ. Ни один из 22 пациентов, обследованных на присутствие мутации BRCA2 6174delT, не являлся её носителем. Анализ полной нуклеотидной последовательности экзонов гена BRCA2 у 8 больных выявил 1 случай патогенной мутации BRCA2, при этом был обнаружен новый аллель – 5197_5198delTC. У носителя мутации в гене BRCA2, помимо РПЖ, был диагностирован рак простаты; помимо этого, данный пациент сообщил о двух отдаленных родственниках, страдавших онкологическими заболеваниями – раком языка и раком желудка соответственно.

Таким образом, некоторые пациенты с РПЖ действительно являются носителями BRCA-мутаций. Примечательно, что обнаруженная нами частота аллеля BRCA1 5382insC превышает таковую в здоровой популяции (1/1007, 0,09%), что подтверждает роль дефектов BRCA1 в формировании предрасположенности к РПЖ. Тем не менее скрининг поврежденных генов BRCA1 и BRCA2 у больных РПЖ целесообразно ограничить теми пациентами, у которых имеется собственный или семейный анамнез BRCA-ассоциированных опухолей.

Данная работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки РФ (14.512.11.0041) и РФФИ (12-04-00535 и 12-04-00928).

ЛИТЕРАТУРА

1. Al-Sukhni W., Rothenmund H., Borgida A.E. et al. Germline BRCA1 mutations predispose to pancreatic adenocarcinoma // Hum. Genet. 2008. Vol. 124. P. 271–278.
2. Aretini P., D'Andrea E., Pasini B. et al. Different expressivity of BRCA1 and BRCA2: analysis of 179 Italian pedigrees with identified mutation // Breast Cancer Res. Treat. 2003. Vol. 81. P. 71–79.
3. van Asperen C.J., Brohet R.M., Meijers-Heijboer E.J. et al. Cancer risks in BRCA2 families: estimates for sites other than breast and ovary // J. Med. Genet. 2005. Vol. 42. P. 711–719.
4. Axilbund J.E., Argani P., Kamiyama M. et al. Absence of germline BRCA1 mutations in familial pancreatic cancer patients // Cancer Biol. Ther. 2009. Vol. 8. P. 131–135.
5. Barrow E., Robinson L., Alduaij W. et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations // Clin. Genet. 2009. Vol. 75. P. 141–149.
6. Brose M.S., Rebbeck T.R., Calzone K.A. et al. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program // Natl. Cancer Inst. 2002. Vol. 94. P. 1365–1372.
7. Chalasani P., Kurtin S., Dragovich T. Response to a third-line mitomycin C (MMC)-based chemotherapy in a patient with metastatic pancreatic adenocarcinoma carrying germline BRCA2 mutation // JOP. 2008. Vol. 9. P. 305–308.
8. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K. et al. Germ line Fanconi anemia complementation group C mutations and pancreatic cancer // Cancer Res. 2005. Vol. 65. P. 383–386.
9. Couch F.J., Johnson M.R., Rabe K.G. et al. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2007. Vol. 16. P. 342–346.
10. Dagan E. Predominant Ashkenazi BRCA1/2 mutations in families with pancreatic cancer // Genet. Test. 2008. Vol. 12. P. 267–271.
11. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 29/07/2013.
12. Ferrone C.R., Levine D.A., Tang L.H. et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. P. 433–438.
13. Figer A., Irmin L., Geva R. et al. The rate of the 6174delT founder Jewish mutation in BRCA2 in patients with non-colonic gastrointestinal tract tumours in Israel // Br. J. Cancer. 2001. Vol. 84. P. 478–481.
14. Fogelman D.R., Wolff R.A., Kopetz S. et al. Evidence for the efficacy of Iniparib, a PARP-1 inhibitor, in BRCA2-associated pancreatic cancer // Anticancer Res. 2011. Vol. 31. P. 1417–1420.
15. Ghiorzo P., Fornarini G., Sciallero S. et al. CDKN2A is the main susceptibility gene in Italian pancreatic cancer families // J. Med. Genet. 2012. Vol. 49. P. 164–170.
16. Ghiorzo P., Pensotti V., Fornarini G. et al. Contribution of germline mutations in the BRCA and PALB2 genes to pancreatic cancer in Italy // Fam. Cancer. 2012. Vol. 11. P. 41–47.
17. Goggins M., Sehutte M., Lu J. et al. Germline BRCA2 gene mutations in patients with apparently sporadic pancreatic carcinomas // Cancer Research. 1996. Vol. 56. P. 5360–5364.
18. Goldstein A.M., Chan M., Harland M. et al. High-risk melanoma susceptibility genes and pancreatic cancer, neural system tumors, and uveal melanoma across GenoMEL // Cancer Res. 2006. Vol. 66. P. 9818–9828.
19. Groen E.J., Roos A., Muntinghe F.L. et al. Extra-intestinal manifestations of familial adenomatous polyposis // Ann. Surg. Oncol. 2008. Vol. 15. P. 2439–2450.
20. Hahn S.A., Greenhalf B., Ellis I. et al. BRCA2 germline mutations in familial pancreatic carcinoma // J. Natl. Cancer Inst. 2003. Vol. 95. P. 214–221.
21. van der Heijden M.S., Yeo C.J., Hruban R.H., Kern S.E. Fanconi anemia gene mutations in young-onset pancreatic cancer // Cancer Res. 2003. Vol. 63. P. 2585–2588.
22. Hollestelle A., Wasielewski M., Martens J.W., Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes // Curr. Opin. Genet. Dev. 2010. Vol. 20. P. 268–276.
23. Imyanitov E.N., Moiseenko M.V. Drug therapy for hereditary cancers // Hered. Cancer Clin. Pract. 2011. Vol. 9. P. 1–16.
24. Iqbal J., Ragone A., Lubinski J. et al. The incidence of pancreatic cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 107. P. 2005–2009.
25. Johannsson O., Loman N., Möller T. et al. Incidence of malignant tumours in relatives of BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // Eur. J. Cancer. 1999. Vol. 35. P. 1248–1257.
26. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene // Science. 2009. Vol. 324. P. 217.
27. Kastrinos F., Mukherjee B., Tayob N. et al. Risk of pancreatic cancer in families with Lynch syndrome // JAMA. 2009. Vol. 302. P. 1790–1795.
28. Klein A.P. Genetic susceptibility to pancreatic cancer // Mol. Carcinog. 2012. Vol. 51. P. 14–24.
29. Kim D.H., Crawford B., Ziegler J., Beattie M.S. Prevalence and characteristics of pancreatic cancer in families with BRCA1 and BRCA2 mutations // Fam. Cancer. 2009. Vol. 8. P. 153–158.
30. Lal G., Liu G., Schmoeker B. et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 409–416.

31. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature // *Mutat. Res.* 2009. Vol. 681. P. 299–307.
32. Lawniczak M., Gawin A., Bialek A. et al. Is there any relationship between BRCA1 gene mutation and pancreatic cancer development? // *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2008. Vol. 118. P. 645–649.
33. van Lier M.G., Wagner A., Mathus-Vliegen E.M. et al. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations // *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105. P. 1258–1264.
34. Lowery M.A., Kelsen D.P., Stadler Z.K. et al. An emerging entity: pancreatic adenocarcinoma associated with a known BRCA mutation: clinical descriptors, treatment implications, and future directions // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. P. 1397–1402.
35. Lubinski J., Phelan C.M., Gadirian P. et al. Cancer variation associated with the position of the mutation in the BRCA2 gene // *Fam. Cancer.* 2004. Vol. 3. P. 1–10.
36. Lucas A.L., Shakra R., Lipsyc M.D. et al. High Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations with Loss of Heterozygosity in a Series of Resected Pancreatic Adenocarcinoma and Other Neoplastic Lesions // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 3396–3403.
37. Maisonneuve P., Marshall B.C., Lowenfels A.B. Risk of pancreatic cancer in patients with cystic fibrosis // *Gut.* 2007. Vol. 56. P. 1327–1328.
38. Mucci E., Milne R.L., Méndez-Villamil E.Y. et al. Risk of pancreatic cancer in breast cancer families from the breast cancer family registry // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2013. Vol. 22. P. 803–811.
39. Moiseyenko V.M., Volkov N.M., Suspistin E.N. et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med. Oncol.* 2013. Vol. 30. P. 54–57.
40. Moran A., O'Hara C., Khan S. et al. Risk of cancer other than breast or ovarian in individuals with BRCA1 and BRCA2 mutations // *Fam. Cancer.* 2012. Vol. 11. P. 235–242.
41. Murphy K.M., Brune K.A., Griffin C. et al. Evaluation of candidate genes MAP2K4, MADH4, ACVR1B, and BRCA2 in familial pancreatic cancer: deleterious BRCA2 mutations in 17% // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62. P. 3789–3793.
42. Ozcelik H., Schmocker B., Di Nicola N. et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients // *Nat. Genet.* 1997. Vol. 16. P. 17–18.
43. Raimondi S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an overview // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 6. P. 699–708.
44. Real F.X., Malats N., Lesca G. et al. Family history of cancer and germline BRCA2 mutations in sporadic exocrine pancreatic cancer // *Gut.* 2002. Vol. 50. P. 653–657.
45. Rebours V., Lévy P., Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* 2012. Vol. 44. P. 8–15.
46. Risch H.A., McLaughlin J.R., Cole D.E. et al. Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: a kin-cohort study in Ontario, Canada // *J. Natl. Cancer Inst.* 2006. Vol. 98. P. 1694–1706.
47. Roberts N.J., Jiao Y., Yu J. et al. ATM mutations in patients with hereditary pancreatic cancer // *Cancer Discov.* 2012. Vol. 2. P. 41–46.
48. Saufferlein T., Bachet J.B., van Cutsem E. et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23. P. 33–40.
49. Slater E.P., Langer P., Fendrich V. et al. Prevalence of BRCA2 and CDKN2a mutations in German familial pancreatic cancer families // *Fam. Cancer.* 2010. Vol. 9. P. 335–343.
50. Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Mitiushkina N.V. et al. Hereditary breast-ovarian cancer syndrome in Russia // *Acta Naturae.* 2010. Vol. 2. P. 31–35.
51. Sokolenko A.P., Rozanov M.E., Mitiushkina N.V. et al. Founder mutations in early-onset, familial and bilateral breast cancer patients from Russia // *Fam. Cancer.* 2007. Vol. 6. P. 281–286.
52. Solomon S., Das S., Brand R., Whitcomb D.C. Inherited pancreatic cancer syndromes // *Cancer J.* 2012. Vol. 18. P. 485–491.
53. Stadler Z.K., Salo-Mullen E., Patil S.M. et al. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish families with breast and pancreatic cancer // *Cancer.* 2012. Vol. 118. P. 493–499.
54. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1310–1316.
55. Thompson D., Easton D.F. Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers // *J. Natl. Cancer Inst.* 2002. Vol. 94. P. 1358–1365.
56. Tonin P., Weber B., Offit K. et al. Frequency of recurrent BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jewish breast cancer families // *Nat. Med.* 1996. Vol. 2. P. 1179–1183.
57. Tulinius H., Olafsdottir G.H., Sigvaldason H. et al. The effect of a single BRCA2 mutation on cancer in Iceland // *J. Med. Genet.* 2002. Vol. 39. P. 457–462.
58. Walsh T., King M.C. Ten genes for inherited breast cancer // *Cancer Cell.* 2007. Vol. 11. P. 103–105.
59. Wang X., Szabo C., Qian C. et al. Mutational analysis of thirty-two double-strand DNA break repair genes in breast and pancreatic cancers // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68. P. 971–975.
60. Wolpin B.M., Chan A.T., Hartge P. et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101. P. 424–431.

Поступила 1.08.13

ИЗМЕНЕНИЕ ХИМОТРИПСИНПОДОБНОЙ И КАСПАЗОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТЕЙ ПРОТЕАСОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Е. Шашова¹, И.В. Кондакова¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, С.А. Глущенко¹,
Е.С. Колегова²

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: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

Изучена химотрипсинподобная и каспазоподобная активность протеасом в тканях рака молочной железы от 74 больных РМЖ. Показано, что при РМЖ химотрипсинподобная и каспазоподобная активности протеасом в опухолевой ткани выше по сравнению с неизменной тканью. Выявлено, что при большей распространенности опухолевого процесса увеличивается активность протеасомной системы. В то же время при обширном лимфогенном метастазировании наблюдается значительное угнетение активности протеасом, что в дальнейшем может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака. Кроме того, выявленная динамика функционирования протеасомной системы в зависимости от распространенности онкологического процесса свидетельствует о важной роли внутриклеточного протеолиза в прогрессировании рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, активность протеасом, лимфогенное метастазирование.

CHYMOTRYPSIN-LIKE AND CASPASE-LIKE PROTEASOME ACTIVITIES IN BREAST CANCER

E.E. Shashova¹, I.V. Kondakova¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, S.A. Glushenko¹, E.S. Kolegova²

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹,
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: chaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

The chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities were studied in tumor tissues of 74 patients with breast cancer (BC) T₁₋₄N₀₋₃M₀ in association with tumor size and lymph node involvement. Chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities were higher in breast cancer tissue than in adjacent tissues. We showed that advanced BC is accompanied by increase in chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities. In tumors with lymph node dissemination, proteasome activity was significantly decreased, which may have prospective prognostic value. Taken together, our data indicate an important role of intracellular proteolysis in BC progression.

Key words: breast cancer, proteasome activity, lymph node metastasis.

Исследование молекулярного патогенеза рака молочной железы (РМЖ) является приоритетным направлением современной онкологии в связи с высокой распространенностью, смертностью и гетерогенностью этого заболевания. В настоящее время актуальным является поиск новых подходов к прогнозированию течения этого заболевания [2, 7]. Современные прогностические критерии должны отражать патогенетические особенности рака молочной железы и быть связаны с различными механизмами реализации терапевтического эффекта. С этих позиций показатели протеасомной системы являются важными компонентами, которые могут

оказывать влияние на исход рака молочной железы. Это обусловлено тем, что протеасомы играют ключевую роль в таких клеточных процессах, как регуляция апоптоза, пролиферации и клеточного цикла, противоопухолевого действия иммунной системы, неоангиогенеза, прогрессии, инвазии и метастазирования злокачественных опухолей [3, 4, 13, 19–21].

Протеасомы, обладая трипсинподобной, химотрипсинподобной и каспазоподобной активностями, обеспечивают разрезание связей после основных гидрофобных и кислых аминокислот, соответственно, обеспечивая модификацию структуры белков и

влияя, таким образом, на их функциональную активность [5, 22]. Кроме того, нарушение эффективной регуляции количества и функции многих белков, в том числе рецепторов факторов роста и половых стероидных гормонов, являющихся мишенями терапевтического воздействия при РМЖ, неразрывно связано с избирательной деградацией, которую в клетке осуществляет протеасомная система. В ряде работ показано, что протеасомы контролируют количество рецепторов эстрогенов, прогестерона и рецепторов эпидермального фактора роста [11, 15, 17, 18]. В экспериментальных исследованиях на модели РМЖ у животных продемонстрировано уменьшение размера опухоли молочной железы при применении ингибитора протеасом бортезомиба [10].

В настоящее время большинство работ по изучению протеасом проводятся на культурах опухолевых клеток [9, 18], что не всегда позволяет экстраполировать полученные данные на первичные опухоли человека. Практически отсутствуют сведения о связи активности протеасом с лимфогенным метастазированием. Ранее на клиническом материале не изучалась каспазоподобная активность протеасом, хотя в отдельных публикациях было показано, что применение ингибиторов протеасом, в том числе и Велкейда, способствует угнетению и химотрипсинподобной, и каспазоподобной активностей протеасом [12].

Цель исследования – изучение химотрипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом в тканях рака молочной железы при различной распространенности процесса.

Материал и методы

Исследовалась опухолевая ткань, взятая после выполненного радикального хирургического вмешательства от 74 больных РМЖ T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии, в возрасте 28–85 лет, не получавших неoadъювантную химиотерапию. Во всех случаях была проведена морфологическая верификация опухолевой и неизменной ткани молочной железы. Наиболее частой гистологической формой был инвазивный протоковый рак (78 %), в 14 % случаев выявлен инвазивный дольковый рак, в 8 % опухоли были представлены другими гистологическими типами (медулярный, слизистый).

Оценка состояния протеасомной системы проводилась путем определения химотрипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом. На первом этапе для определения активности про-

теасом из изучаемых тканей получали осветленные гомогенаты. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10000g и 4°C.

Химотрипсиноподобную активность протеасом (ХТП) и каспазоподобную активность протеасом (КП) определяли в осветленных гомогенатах опухолевых и неизменных тканей по гидролизу различных флуорогенных олигопептидов. Для определения химотрипсинподобной активности протеасом в качестве олигопептида использовали Suc-LLVY-AMC (Sigma, США), который расщепляется химотрипсинподобными центрами протеасом [8]. Для оценки каспазоподобной активности протеасом в качестве олигопептида использовали Cbz-LLG-AMC (Sigma, США). Реакцию проводили при 37°C в течение 20 мин. Для исключения вклада примесных протеолитических активностей в пробы добавляли 7 мкМ MG132 (Sigma, США), ингибитора активности протеасом. Образовавшийся продукт регистрировали на флуориметре «ФФМ-1» (Япония) при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии 440 нм. Окончательные расчеты проводили по разнице между полной и остаточной активностями в присутствии MG132. За единицу активности протеасом принимали количество фермента, при котором гидролизуются 1 нмоль соответствующего субстрата в течение 1 мин. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка. Содержание белка определяли по методу Лоури [16].

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 8.0. Для многомерного обобщения проводился дисперсионный анализ (критерий Краскела–Уоллиса (H)). При попарном сравнении групп использовался критерий Манна–Уитни. При проведении корреляционного анализа использовался метод Спирмена. В табл. 1 значения представлены как медиана, разброс значений – как 25–75 % квартиль. Различия считались значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что при РМЖ медианные значения химотрипсинподобной и каспазоподобной активности протеасом в опухолевой ткани выше в 2,29 и в 2,26 раза соответственно, по сравнению с неизменной тканью (p<0,05) (табл. 1). Кроме того, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между химотрипсин- и каспазоподобной активностью протеасом в опухоли (R=0,42; p=0,004). Анализируя

активность протеасом в опухолевой и неизменной ткани, следует отметить, что полученные результаты по изменению каспазоподобной активности протеасом уникальны, так как в литературе отсутствуют работы по изучению этой активности у онкологических пациентов.

Полученные результаты о химотрипсинподобной активности протеасом созвучны имеющимся в литературе данным не только при РМЖ, но и при других локализациях: рак эндометрия, плоскоклеточных карциномах головы и шеи [1, 6, 14]. Можно полагать, что увеличение активности протеасом в опухоли по сравнению с неизменными тканями обусловлено усилением процессов внутриклеточного протеолиза при опухолевом росте. Чтобы клетке продолжать свое существование, необходимо усилить систему, занимающуюся деградацией выполнившего свою функцию белкового и пептидного материала. При этом может происходить увеличение синтеза протеасомных субъединиц путем регуляции транскрипции генов, изменение на этапе их сборки или изменение качества и количества белков, принимающих участие в контроле протеасом-зависимого протеолиза

[23]. Кроме того, в опухолях возможно усиление и/или нарушение механизма обратной связи между активностью протеасом и транскрипцией их генов. Было показано, что после воздействия протеасомных ингибиторов в клетке усиливается биосинтез протеасом de novo, причем этот феномен сильнее выражен в опухолях по сравнению с нормальными тканями [24].

Важным критерием, влияющим на прогноз заболевания, является распространенность опухолевого процесса, включающая в себя размер новообразования и вовлеченность в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов. Распространенность косвенно отражает агрессивность опухолевого процесса и частично отражает биологические особенности самой опухоли. При оценке связи активности протеасом с размером новообразования было выявлено достоверное повышение как химотрипсинподобной, так и каспазоподобной активности протеасом при местнораспространенных формах рака (T_{3-4}) по сравнению с опухолями меньшего размера (табл. 2). Вероятно, высокая активность протеасом при опухолях большого размера вызвана

Таблица 1

Химотрипсинподобная (ХТП) и каспазоподобная (КАС) активность протеасом в опухолевой и неизменной ткани больных РМЖ

Тип ткани	Активность протеасом в опухолевой ткани, $\times 10^3$ Ед/мг	
	ХТП	КАС
Неизменная ткань	12,46 (6,9–22,3)	13,98 (7,65–26,88)
Опухолевая ткань	28,63 (14,94–56,73)*	31,73 (16,6–59,79)*
К=оп/неизм	2,29 (1,25–4,71)	2,26 (1,45–3,98)

Примечание: К – коэффициент соответствующей активности протеасом, который представляет их отношение в опухоли и в неизменной ткани; * – различия значимы по сравнению с неизменной тканью ($p < 0,05$).

Таблица 2

Химотрипсинподобная (ХТП) и каспазоподобная (КАС) активность протеасом в опухолевой ткани больных РМЖ в зависимости от стадии

Стадия	Активность протеасом в опухолевой ткани, $\times 10^3$ Ед/мг	
	ХТП	КАС
В зависимости от критерия T		
$T_{1-2}N_{0-3}M_0$, n=63	23,8 (12,58–45,4)	29,17 (11,23–45,2)
$T_{3-4}N_{0-3}M_0$, n=10	69,67 (34,9–134,7)*	63,34* (40,17–113,8)
В зависимости от критерия N		
$T_{1-4}N_{0-1}M_0$, n=57	27,45 (15,65–49,4)**	30,75 (11,9–53,25)**
$T_{1-4}N_{2}M_0$, n=12	43,05 (15,07–88)	78,8 (39–128,2)
$T_{1-4}N_{3}M_0$, n=4	24,67 (8,22–86,1)	20,58 (7,87–33,28)**

Примечание: * – различия значимы по сравнению с группой больных РМЖ $T_{1-2}N_{0-3}M_0$ стадии ($p < 0,05$); ** – различия значимы по сравнению с группой больных РМЖ $T_{1-4}N_{2}M_0$ стадии ($p < 0,05$).

активными процессами протеолиза обработанных и поврежденных белков, которые являются субстратом для усиленного опухолевого роста.

Также обнаружена волнообразная динамика изменения ХТП и КАС активностей протеасом в зависимости от степени вовлеченности в онкологический процесс регионарных лимфатических узлов. Методом дисперсионного анализа было показано, что каспазоподобная активность протеасом в опухолевой ткани значимо различалась в зависимости от вовлеченности в опухолевый процесс регионарных лимфатических узлов ($H(2)=7,7$; $p<0,05$). При более детальном рассмотрении внутригрупповых отличий активности протеасом показано, что в прогностически благоприятной группе по лимфогенной распространенности (N_{0-1}) были выявлены умеренные значения как ХТП, так и КАС активности. При N_2 наблюдалось максимальное повышение химо-трипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом в опухоли ($p<0,05$). В группе с наименее благоприятным прогнозом (N_3), при большом количестве лимфоузлов, вовлеченных в процесс метастазирования, наблюдалось выраженное снижение этих активностей, что, вероятно, можно рассматривать как неблагоприятный прогностический признак, характеризующий отсутствие адекватной регуляции протеасомной системы (табл. 2). Следует отметить, что наиболее выраженные изменения были выявлены для каспазоподобной активности протеасом. Это может быть связано с тем, что при ингибировании каспазоподобной активности протеасом происходит накопление убиквитинированных белковых конъюгатов [5], что, вероятно, может стимулировать лимфогенное метастазирование.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что при большей распространенности опухолевого процесса изменяется активация протеасомной системы. При обширном лимфогенном метастазировании наблюдается значительное угнетение активности протеасом, что в дальнейшем может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака. Кроме того, выявленная динамика функционирования протеасомной системы в зависимости от распространенности онкологического процесса свидетельствует о важной роли внутриклеточного протеолиза в прогрессировании рака молочной железы. Очевидно, что исход заболевания определяется не только распространенностью заболевания, но в большей мере биологическими

особенностями опухоли, этот аспект нуждается в дальнейшем, более углубленном изучении.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант 13-04-00169А).

ЛИТЕРАТУРА

1. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е. и др. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38, № 1. С. 106–110.
2. Середа Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. Ферменты метаболизма эстрогенов и рецепторы как факторы риска развития и прогноза при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 1 (9). С. 35–43.
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35). С. 49–52.
4. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А. и др. Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия протеасомной системой при метастазировании рака почки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 1. С. 27–32.
5. Цимоха А.С. Протеасомы: участие в клеточных процессах // Цитология. 2010. Т. 52, № 4. С. 277–300.
6. Чойнзонов Е.Л., Спирина Л.В., Кондакова И.В. и др. Роль внутриклеточных протеиназ в регуляции экспрессии транскрипционных факторов HIF-1, NF- κ B и фактора роста сосудов при лимфогенном метастазировании плоскоклеточных карцином головы и шеи // Бюллетень СО РАМН. 2012. № 6. С. 15–21.
7. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. и др. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в неизменной, опухолевой и метастатической тканях при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4 (28). С. 42–45.
8. Ben-Shahar S., Komlos A., Nadav E. et al. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274 (31). P. 21963–21972.
9. Ha N.-H, Nair V.S., Reddy D.N. et al. Lactoferrin-endothelin-1 axis contributes to the development and invasiveness of triple-negative breast cancer phenotypes // Cancer Res. 2011. Vol. 71. P. 7259–7269.
10. Jones M.D., Liu J.C., Thomas K. A Proteasome Inhibitor, Bortezomib, Inhibits Breast Cancer Growth and Reduces Osteolysis by Downregulating Metastatic Genes // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16. P. 4978–4989.
11. Kretzer N.M., Cherian M.T., Mao C. et al. A Noncompetitive small molecule inhibitor of estrogen-regulated gene expression and breast cancer cell growth that enhances proteasome-dependent degradation of estrogen Receptor- α // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285 (53). P. 41863–41873.
12. Kisselev A., Callard A., Goldberg A. Importance of the different proteolytic sites of the proteasome and the efficacy of inhibitors varies with the protein substrate // J. Biol. Chem. 2006. Vol. 281 (13). P. 8582–8590.
13. Landis-Piwowar K.R., Milacic V., Chen D. et al. The proteasome as a potential target for novel anticancer drugs and chemosensitizers // Drug Resist. Updat. 2006. Vol. 9. P. 263–273.
14. Lie C., Kiran M. Increased proteasome activity, ubiquitin-conjugating enzymes, and eEF1A translation factor detected in breast cancer tissue // Cancer Res. 2005. Vol. 65 (13). P. 5599–5606.
15. Li C., Li R., Grandis J.R., Johnson D.E. Bortezomib induces apoptosis via Bim and Bik up-regulation and synergizes with cisplatin in the killing of head and neck squamous cell carcinoma cells // Mol. Cancer Ther. 2008. Vol. 7 (6). P. 1647–1655.
16. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193. P. 265–275.
17. La Rosa P., Pesiri V., Leclercq G. et al. Palmitoylation regulates 17-estradiol-induced estrogen receptor-degradation and transcriptional activity // Mol. Endocrinol. 2012. Vol. 26. P. 762–764.

18. Marx C., Yau C., Banwait S. et al. Proteasome-Regulated ERBB2 and Estrogen Receptor Pathways in Breast Cancer // *Mol. Pharmacol.* 2007. Vol. 71. P. 1525–1534.
19. Milano A., Iaffaioli R.V., Caponigro F. The proteasome: a worth while target for the treatment of solid tumours? // *Eur. J. Cancer.* 2007. Vol 43. P. 1125–1133.
20. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V. et al. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Repor.* 2012. Vol. 39 (9). P. 8655–86.
21. Spirina L.V., Kondakova I.V., Choynzonov E.L. et al. Expression of vascular endothelial growth factor and transcription factors HIF-1, NF-κB expression in squamous cell carcinoma of head and neck; association with proteasome and calpain activities // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 139. P. 625–633.
22. Sharova N.P., Astakhova T.M., Karpova Y.D. et al. Changes in proteasome pool in human papillary thyroid carcinoma development // *Centr. Eur. J. Biol.* 2011. Vol. 6 (4). P. 486–496.
23. Xie Y. Structure, Assembly and Homeostatic Regulation of the 26S Proteasome // *J. Mol. Cell Biol.* 2010. Vol. 2 (6). P. 308–317.
24. Xu H., Ju D., Jarois T., Xie Y. Diminished feedback regulation of proteasome expression and resistance to proteasome inhibitors in breast cancer cells // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 107. P. 267–274.

Поступила 21.06.13

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616.24-006.6-089:616.42-089.87

СИСТЕМАТИЧЕСКАЯ ЛИМФОДИССЕКЦИЯ В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ЛЕГКОГО

А.А. Аксарин

*Сургутская окружная клиническая больница, г. Сургут
628408, г. Сургут, ул. Энергетиков, 14, e-mail: alexaa1971@mail.ru*

Проведён анализ результатов хирургического лечения 721 больного раком легкого. Радикальные операции с применением систематической лимфодиссекции СЛД статистически значимо увеличили 5-летнюю общую выживаемость до 60 %, без увеличения частоты послеоперационных осложнений (17,2 %) и послеоперационной летальности (3,5 %).

Ключевые слова: рак легкого, хирургическое лечение, систематическая лимфодиссекция.

SYSTEMATIC LYMPHODISSECTION IN SURGICAL TREATMENT OF LUNG CANCER

A.A. Aksarin

*Surgut District Clinical Hospital, Surgut
14, Energetikov Street, 628408-Surgut, Russia, e-mail: alexaa1971@mail.ru*

Results of surgical treatment of 721 lung cancer patients were analyzed. Radical surgeries with systematic lymphodissection led to a significant increase in the overall 5-year survival rate (up to 60 %) without increase in the postoperative complication rate (17,2 %) and postoperative lethality rate (3,5 %).

Key words: lung cancer, surgical treatment, systematic lymphodissection.

Актуальность проблемы рака хирургического лечения легкого (РЛ) обусловлена высоким уровнем заболеваемости, высокой смертностью и неудовлетворительными отдаленными результатами. Эта патология занимает первое место в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями среди мужского населения России. Выживаемость больных раком легкого не может считаться удовлетворительной, по разным оценкам, 5-летние показатели составляют 24,6–65 % [1–4]. Основным фактором, определяющим прогноз выживаемости, является степень распространенности опухоли, в первую очередь лимфогенной диссеминации, что указывает на необходимость выполнения медиастинальной лимфодиссекции. В литературе остается открытым вопрос как о целесообразности профилактической медиастинальной лимфодиссекции, так и о возможности ее использования в качестве «золотого стандарта» при хирургическом лечении рака легкого I–III стадий [1, 3].

Объемы оперативного вмешательства на лимфатических коллекторах при раке легкого оста-

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2013. № 5 (59)

ются дискуссионными. Сторонники уменьшения объема операции считают возможным применять индивидуальные схемы лимфодиссекции, ориентируясь на частоту метастазирования, размеры и локализацию первичной опухоли, а также форму роста и топографию лимфоузлов. По данным F. Ishiguro et al., систематическая медиастинальная лимфодиссекция не имеет преимуществ перед селективной медиастинальной лимфодиссекцией, которая, по мнению авторов, не ухудшает показатели 5-летней выживаемости при немелкоклеточном раке легкого – 76,0 % и 71,9 % [8]. Однако T. Maniwa et al. указывают на увеличение частоты локорегионарных рецидивов после дольспецифичной систематической лимфодиссекции, что свидетельствует в пользу выполнения систематической медиастинальной лимфодиссекции [9].

Кроме того, приверженцы обязательной лимфодиссекции указывают на невозможность точной интраоперационной идентификации микрометастазов в макроскопически не измененных лимфоузлах, наличие «прыгающих» метастазов [1, 3, 5]. А.В. Черных предложил расширить объем лим-

фодиссекции до систематической билатеральной лимфодиссекции. Это увеличивало пятилетнюю выживаемость до 59 % по сравнению с 9 % при «типичных» операциях, без существенного влияния на частоту послеоперационных осложнений [6]. Некоторые авторы для выполнения систематической двусторонней медиастинальной лимфодиссекции рекомендуют sternotomy доступ, что позволяет статистически значимо повысить показатели 5-летней выживаемости у больных раком левого легкого со статусом лимфоузлов N₂₋₃. При раке правого легкого результаты были статистически не значимы [5].

Цель исследования – определить влияние систематической лимфодиссекции на результаты хирургического лечения рака легкого.

Материал и методы

Клинический материал составили истории болезни 721 больного раком легкого, которым были выполнены радикальные операции в лечебных учреждениях Югры в период с 1999 по 2009 г. Среди пациентов преобладали представители мужского пола – 592 (84,6 %), женщин – 108 (15,4 %), гендерное соотношение – 5,5:1. Самому молодому пациенту было 22 года, самому пожилому – 79 лет, средний возраст составил 54,9 года. Специального отбора больных для выполнения исследования не проводилось.

Полученные сведения систематизированы в базе данных Microsoft Excel, статистическая обработка данных выполнена в программе SPSS 17.0. Выживаемость рассчитывалась по методу Kaplan–Meier.

Результаты и обсуждение

Всем больным были выполнены радикальные операции в объеме лоб-, билобэктомии или пневмонэктомии. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения рака легкого проведен с учетом характера выполненной лимфодиссекции, в зависимости от ее объема пациенты были разделены на три группы:

1. Медиастинальная лимфодиссекция (ЛД) не выполнялась.
2. Системная биопсия (выборочная лимфодиссекция – удалялись только пораженные лимфоузлы или трахеобронхиальные лимфоузлы).
3. Систематическая лимфодиссекция (СЛД) (ипсилатеральная радикальная лимфодиссекция – 1–10 группы лимфоузлов по классификации T. Naruke, 1997).

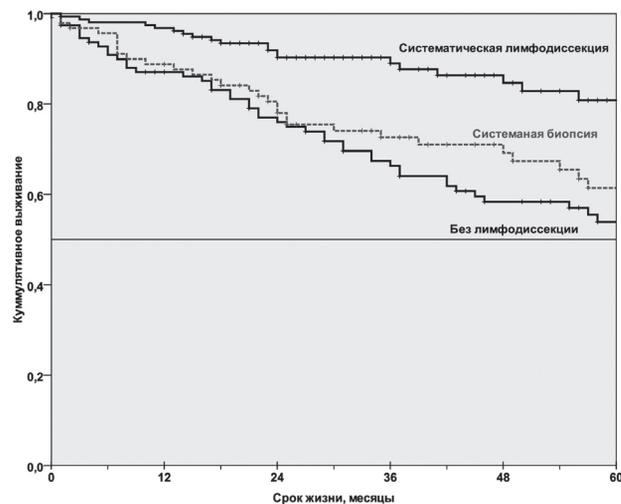


Рис. 1. Зависимость выживаемости больных раком легкого I стадии от объема лимфодиссекции

Сравнение проводилось в группах пациентов с одинаковой распространенностью опухоли.

По поводу рака легкого I стадии было прооперировано 373 больных, в том числе без лимфодиссекции – 116 пациентов, системная биопсия выполнена 96 больным, СЛД – 161 пациенту. При сравнении общей выживаемости, последняя была статистически значимо выше после операций с СЛД ($p < 0,05$, log rank test) (рис. 1). Так, показатели 3- и 5-летней общей кумулятивной выживаемости после операций с СЛД составили 88 % и 81 %. После других вариантов оперативных вмешательств – 73–66 % и 62–54 % соответственно. Медиана выживаемости после операций с СЛД не достигнута, при системной биопсии она составила 84 мес, у больных без ЛД – 89 мес. При этом увеличение степени хирургической агрессии при операциях по поводу РЛ I стадии не сказалось на течении послеоперационного периода, частота послеоперационных осложнений при СЛД по сравнению с системной биопсией и без лимфодиссекции равнялась 9,3, 18,7 и 12,1 %, уровень послеоперационной летальности – 0,6, 3,1 и 1,7 %.

Вероятнее всего, выявленные различия в отдаленных результатах лечения рака легкого IA и IB стадий при разных объемах лимфодиссекции при лечении обусловлены субклиническими микрометастазами в лимфатических структурах на стороне поражения, которые всегда удаляются при СЛД. Об этом также указывает ряд зарубежных авторов,

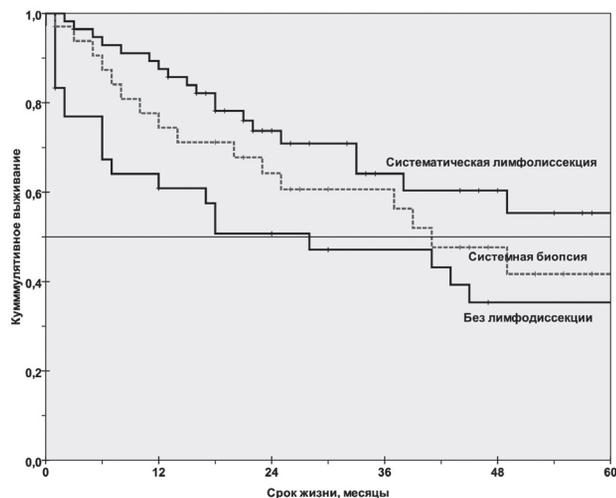


Рис. 2. Зависимость выживаемости больных раком легкого II стадии от объема лимфодиссекции

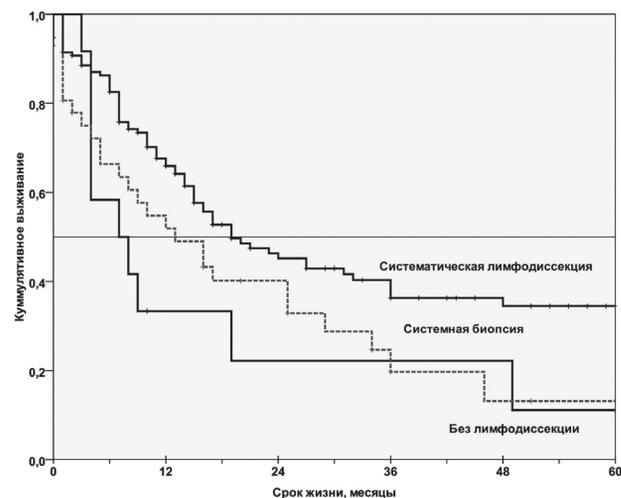


Рис. 3. Зависимость выживаемости больных раком легкого III стадии от объема лимфодиссекции

рекомендующих выполнять полную принципиальную медиастинальную лимфодиссекцию при I стадии заболевания [7].

По поводу РЛ II стадии хирургическое лечение проведено 130 пациентам, в том числе без лимфодиссекции прооперировано 36 пациентов, системная биопсия выполнена 34, СЛД – 60 пациентам. При этом получены следующие отдаленные результаты: 3- и 5-летняя выживаемость после операций с СЛД составила 64 % и 55 %, после операций с системной биопсией – 61 % и 42 %, без ЛД – 47 % и 35 % соответственно (рис. 2). Медиана выживаемости после операций с СЛД – 71 мес, при системной биопсии – 41 мес, без ЛД – 28 мес. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом улучшении отдаленных результатов хирургического лечения при применении методики СЛД ($p < 0,05$, log rank test). Выполнение операций с СЛД у больных РЛ II стадии по сравнению с системной биопсией и без лимфодиссекции не повлияло на частоту послеоперационных осложнений – 16,7, 8,8 и 22,2 % и показатели послеоперационной летальности – 0, 2,9 и 11,1 % соответственно ($p > 0,05$).

Количество больных раком легкого IIIA–IIIB стадий, оперированных с СЛД, системной биопсией и без лимфодиссекции, составило 152, 42 и 14 человек соответственно. При анализе уровня общей выживаемости в сравниваемых группах последняя была статистически значимо выше при операциях с СЛД ($p < 0,05$, log rank test) (рис. 3), в том числе

показатели 3- и 5-летней общей кумулятивной выживаемости равнялись 38 % и 34 %. После других вариантов хирургических вмешательств – 22 % и 11–13 %. При этом медиана выживаемости после операций с СЛД составила 19 мес, тогда как при системной биопсии она равнялась 13 мес, при отсутствии ЛД – 7 мес. Выполнение операций с СЛД у больных РЛ III стадии по сравнению с системной биопсией и без лимфодиссекции не повлияло на частоту послеоперационных осложнений (25,0, 28,6 и 21,4 %), но несколько увеличило послеоперационную летальность (7,9, 9,5 и 0 %), однако статистически значимых различий между этими показателями не наблюдалось ($p > 0,05$).

Полученные результаты позволяют утверждать, что применение СЛД независимо от стадии рака легкого позволяет добиться достоверно лучших отдаленных результатов лечения без увеличения частоты послеоперационных осложнений и летальности. Мы полагаем, что это обусловлено точной диагностикой стадии заболевания и удалением микрометастазов у пациентов, которым выполнялась СЛД.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Голдстроу П.* Систематическая лимфодиссекция – «золотой стандарт» оценки состояния внутригрудных лимфоузлов? // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2004. № 4. С. 56–59.
2. *Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е.* Рак легкого. М.: Радикс, 1994. 209 с.
3. *Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Аллахвердиев А.К.* Систематическая медиастинальная лимфодиссекция – стандарт в хирургическом

лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIA стадии // Пульмонология. 2007. № 3. С. 72–76.

4. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.

5. Хата Э., Икеда Ш., Кавано Р., Йокота Т. Систематическая двусторонняя медиастинальная лимфодиссекция по поводу рака легкого стернотомным доступом // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2004. № 4. С. 101–104.

6. Черных А.В. Расширение хирургического объема в лечении рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 1 (31). С.48–50.

7. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Minnich D.J. Complete Thoracic Mediastinal Lymphadenectomy Leads to a Higher Rate of Pathologically Proven N2 Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer // Ann. Thorac. Surg. 2012. Vol. 94 (3). P. 902–906.

8. Ishiguro F., Matsuo K., Fukui T. et al. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 139. P. 1001–1006.

9. Maniwa T., Okumura T., Isaka M. et al. Recurrence of mediastinal node cancer after lobe-specific systematic nodal dissection for non-small-cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2013. Vol. 44 (1). E. 59–64.

Поступила 30.05.13

ОБЗОРЫ

УДК: 618.19-006.6-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И АНАЛИЗ СОБСТВЕННОГО МАТЕРИАЛА)

Д.Д. Пак, Л.В. Болотина, А.С. Сухотко

*ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена», г. Москва
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: a.s.sykhotko@mail.ru*

Обзор посвящен основным методам комплексного лечения генерализованного рака молочной железы. Проведен анализ международных исследований, целью которых явилась оценка эффективности хирургического лечения как этапа комплексного лечения больных раком молочной железы IV стадии. Рассмотрена роль современной лекарственной терапии как фактора, увеличивающего общую выживаемость.

Ключевые слова: рак молочной железы, комплексное лечение.

CURRENT ASPECTS OF COMPREHENSIVE TREATMENT FOR ADVANCED BREAST CANCER
(LITERATURE REVIEW AND ANALYSIS OF ORIGINAL MATERIAL)

D.D. Pak, L.V. Bolotina, A.S. Suhotko

*P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology, Moscow
3, 2-nd Botkinsky pr., Moscow-125284, Russia, e-mail: a.s.sykhotko@mail.ru*

The review is devoted to the treatment methods for advanced breast cancer. The analysis of international studies aimed to assess the efficacy of surgical treatment for stage IV breast cancer patients was carried out. The role of the current drug therapy as a factor contributing to increase in the overall survival was studied.

Key words: breast cancer, comprehensive treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующее положение среди злокачественных заболеваний у женщин во всем мире. В первую очередь это затрагивает промышленно развитые страны Европы, США и Канаду. Статистика заболеваемости колеблется в широких пределах в разных странах, например, уровень заболеваемости в некоторых штатах США превышает 130 на 100 тыс. женщин. Средний уровень заболеваемости в России составляет 46 на 100 тыс. женщин. Удельный вес впервые выявленных больных с I–II стадией в России составляет 63 %, с III стадией – 26,1 %, с IV стадией – 10,0 % [2]. Гематогенное метастазирование рака молочной железы характеризуется многообразием поражения отдаленных органов и тканей: легких (6,3–31,8 %), печени (35–40 %), костей (5,2–27,6 %), режы яичников, кожи [34]. Лечение больных метастатическим раком молочной железы (МРМЖ) представляет одну из наиболее сложных проблем клинической онкологии. В СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2013. № 5 (59)

стоящее время не существует единого стандарта лечения РМЖ IV стадии. В середине прошлого века считалось, что удаление первичного очага у больных раком молочной железы IV стадии нецелесообразно, так как это не оказывает существенного влияния на общую выживаемость, а, наоборот, может стимулировать дальнейший рост метастазов [6, 13].

Однако со временем стало все больше появляться клинических исследований, доказывающих возможность повышения эффективности лечения МРМЖ путем включения хирургического метода в комплекс лечебных мероприятий. Хирургическое вмешательство и/или лучевая терапия (ЛТ), направленная на первичную опухоль, могут существенно улучшить общую выживаемость [8, 14, 23, 26–28, 32, 33].

Первым крупным исследованием в этом направлении был материал на основе базы данных National Cancer Data Base of Surgeons Commission

on Cancer [10]. Была проанализирована эффективность локального и системного лечения у 16000 пациентов с РМЖ, зарегистрированных в период с 1990 по 1993 г., и установлено, что удаление первичной опухоли значительно увеличивает общую выживаемость (5-летняя выживаемость составила 18 % против 7 % в группе, где хирургическое вмешательство не выполнялось, $p < 0,001$). Другое исследование включало 9734 больных РМЖ, наблюдавшихся с 1988 по 2003 г. Выявлено, что у пациенток (47 %), которым выполнялось хирургическое удаление первичного очага, медиана выживаемости оказалась значительно лучше и составила 36 мес по сравнению с 21 мес у больных без хирургического лечения ($p < 0,001$) [16].

Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном в Швейцарии [4], которое включало 300 пациенток, получавших лечение с 1977 по 1996 г. Изучались общая выживаемость, преимущества хирургического удаления первичного очага и состояния краев резекции. Пятилетняя выживаемость у группы женщин, подвергшихся хирургическому вмешательству, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции составила 27 %, при их наличии – 16 %, у женщин с неизвестным статусом краев резекции – 12 %, у неоперированных пациенток – 12 % ($p = 0,0002$). Авторы также оценили результаты операции в 2 группах женщин, подвергавшихся и не подвергавшихся подмышечной лимфаденэктомии. Наилучшие результаты были получены при мастэктомии с удалением подмышечных лимфатических узлов, хотя эти различия не были значимыми. У больных с различной локализацией отдаленных метастазов результаты лечения значимо не отличались. Тем не менее данные стратифицированного анализа свидетельствовали о более выраженном эффекте комплексного лечения у женщин с метастазами, на момент постановки диагноза локализующимися только в костях. Авторы делают вывод о том, что удаление первичной опухоли увеличивает общую выживаемость при РМЖ IV стадии, особенно с метастазами в костях.

Биологическое обоснование для удаления первичной опухоли в случае доказанной метастатической болезни было сформулировано некоторыми исследователями. При удалении первичной опухоли один из источников дальнейшего метастазирования может быть ликвидирован [4, 9, 10,

20, 33], что, в свою очередь, позволяет улучшить результаты последующего системного лечения [8]. Исследования, проводимые на животных, позволяют предположить, что удаление первичной опухоли восстанавливает объем иммунной системы, так как опухоль оказывает воздействие на иммунную систему путем выделения иммуносупрессивных факторов. Сокращение числа опухолевых клеток может привести к повышению эффективности системной терапии, уменьшая риск возникновения химиорезистентных клеток.

M. Retsky et al. [30] проанализировали некоторые потенциальные недостатки хирургического лечения первичной опухоли. В исследовании сообщается, что удаление первичной опухоли может непосредственно стимулировать фактор роста (трансформирующий фактор роста β), что, в свою очередь, приводит к ускоренному росту отдаленных метастазов. В пользу включения хирургического метода в общие лечебные мероприятия свидетельствуют такие положительные моменты, как лучший ответ опухоли на системное лечение, за счет уменьшения объема опухолевой массы и уменьшения опухолевой интоксикации. Однако вопрос в том, действительно ли при удалении первичной опухоли пациенты живут дольше? [16].

Тем не менее отдельные исследователи рассматривают хирургическое вмешательство как оптимальный метод местного лечения первичной опухоли. Так, при ретроспективном анализе было обнаружено значительное увеличение общей выживаемости у больных РМЖ IV стадии, перенесших, помимо консервативного лечения, хирургическое удаление первичного очага ($p = 0,003$). Сравнение проводилось между двумя группами: I группу составили пациентки, которым выполнялось хирургическое лечение, направленное на удаление первичной опухоли, II группу – пациентки, которым хирургическое лечение не проводилось. Из 147 пациенток у 61 произведена мастэктомия. Медиана выживаемости в данной группе составила 3,52 года. Из этой группы у 36 пациенток метастатическое поражение было диагностировано непосредственно после операции, у 25 – перед хирургическим лечением. Согласно полученным данным улучшение общей выживаемости было только у пациенток, прооперированных до выявления метастазов. Выживаемость среди оперированных

позже не отличалась от таковой в группе больных без хирургического лечения [5].

Нами проанализированы непосредственные и отдаленные результаты комплексного лечения 82 больных РМЖ IV стадии, проходивших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2005 по 2011 г., с метастатическим поражением различных органов. Изолированные метастазы в печени были выявлены у 16 (19,5 %) пациенток, в легких – у 17 (20,7 %), в костях – у 27 (33 %), множественные метастазы – у 22 (26,8 %). Средний возраст пациенток – 51 год (29–78 лет). Всем больным проводилось комплексное лечение, одним из этапов которого было хирургическое удаление первичного очага, в том числе радикальная мастэктомия по Маддену выполнена 47 (57,3 %), радикальная расширенная модифицированная мастэктомия – 23 (28,1 %), мастэктомия по Пирогову – 7 (8,5 %), реконструктивно-пластические операции – 5 (6,1 %) пациенткам. Предоперационное лечение получили 66 (80,5 %) больных: лекарственное лечение (химиотерапия, гормонотерапия, таргетная терапия) – 51 (62,2 %), лучевую терапию – 5 (6,1 %), сочетание лекарственной и лучевой терапии – 10 (12,2 %). У 16 (19,5 %) пациенток на первом этапе проводилось хирургическое удаление первичного очага в объеме радикальной расширенной модифицированной мастэктомии в связи с распадом опухоли и угрозой кровотечения. В послеоперационном периоде все больные получали дополнительное лечение. По данным планового морфологического исследования удаленных препаратов радикальный объем хирургического компонента в отношении первичного очага реализован во всех случаях (в краях резекции опухолевого роста не обнаружено), в отношении локорегионарного коллектора – у 75 (91,4 %) больных. Среднее количество удаленных регионарных лимфатических узлов – 13, среднее количество выявленных метастазов в регионарных лимфатических узлах – 3.

Эффективность проведенного предоперационного лечения оценивалась по следующим критериям: уменьшение первичного очага наблюдалось у 55 (67,1 %) больных, уменьшение пораженных лимфатических узлов – у 19 (23,2 %), уменьшение метастатических очагов – у 16 (19,5 %), исчезновение ранее определяемых метастатических очагов – у 3 (3,7 %). Стабилизация процесса достигнута у 11 (13,4 %), прогрессирование процесса наблюдалось

у 8 (9,7 %) пациенток. Медиана выживаемости, независимо от локализации метастазов, оказалась на 17 мес больше в группе больных, которым перед операцией проводили химио-, гормоно- или лучевую терапию, а также их комбинацию. В группе больных с метастатическим поражением костей, легких, печени, а также множественными метастазами медиана выживаемости составила 60, 34, 32 и 18,1 мес соответственно. Таким образом, паллиативная мастэктомия улучшает прогноз жизни больных раком молочной железы IV стадии. Лучший эффект от комплексного лечения, включающего хирургическое удаление первичного очага, отмечается у больных с метастатическим поражением костей, легких и/или плевры.

В целом, выживаемость больных с МРМЖ медленно, но неуклонно улучшается, а риск смерти снижается на 1–2 % в год [7, 24, 25, 36]. Скорее всего, это связано с развитием и применением методик современной системной терапии. Неуклонное улучшение результатов лечения может быть достигнуто при оптимизации системной терапии и возможности сочетания с различными методами локального лечения [22]. Целью лечения МРМЖ не обязательно должно быть уничтожение каждой раковой клетки. Эффективность лечения в течение длительного времени, без существенного отрицательного воздействия на организм в целом может быть достигнута путем использования менее токсичных препаратов, например гормональных средств, при наличии у больной гормонально зависимой опухоли [18].

Лекарственные разработки последних 10–20 лет, такие как внедрение новых цитотоксических препаратов (таксаны, винорельбин, капецитабин, гемцитабин и т.д.), гормональных препаратов второго-третьего поколений (ингибиторы ароматазы и фулвестрант) и таргетных препаратов (трастузумаб, лапатиниб и бевацизумаб) в широкую клиническую практику, привели к повышению эффективности лечения [1, 31, 35].

Современные принципы комплексного лечения МРМЖ значительно превосходят по эффективности результаты лечения 20-летней давности. В популяционном исследовании из British Columbia University, M. Buys et al. [12] оценили показатели выживаемости 2150 пациенток, которые получали комплексное лечение в 1999–2001 гг. Отмечено, что медиана общей выживаемости оказалась зна-

чительно лучше в данной группе по сравнению с пациентами, пролеченными в 1997–1998 гг. (в среднем 667 дней и 564 дня соответственно). Дополнительно к этому обе группы имели статистически достоверно лучшую выживаемость в сравнении с группой пациенток, получавших лечение в 1991–1992 и 1994–1995 гг. (в среднем 438 дней и 450 дней соответственно).

При МРМЖ, помимо хирургического удаления первичного очага, достаточно часто больные оперируются по поводу компрессии спинного мозга при метастатическом поражении позвоночника. Значительно реже производятся операции по удалению метастазов при поражении головного мозга, печени, лёгких. Подобные вмешательства производятся редко по причине множественного характера метастазирования, типичного для РМЖ. Однако существуют работы, посвященные анализу хирургического удаления метастазов в печени и легком. Предпосылкой к хирургическому лечению больных с отдаленными метастазами рака молочной железы послужила классическая работа E. Viadana et al. (1973), в которой детально изучены материалы аутопсии 647 женщин с отдаленными метастазами рака молочной железы. Выделено два возможных варианта: а) все метастатические очаги развиваются строго из первичной опухоли; б) метастатическое поражение происходит последовательно, т.е. «первичные» метастазы могут давать новые метастазы, так называемое каскадное метастазирование. Авторы выдвинули гипотезу о том, что, если метастазирование происходит последовательно через основные органы мишени (легкие, кости, печень), хирургическое удаление метастазов из этих органов может ослабить метастатический «каскад». То есть единичные метастазы РМЖ можно рассматривать как отдельную солидную опухоль с потенциалом к новому метастазированию. В этом случае хирургический подход при лечении больных с солитарным и единичными метастазами рака молочной железы является адекватной и оправданной лечебной тактикой, которая может привести к увеличению общей выживаемости [36].

Самое крупное исследование проведено в International Registry of Lung Metastases, оно включает 125 больных раком молочной железы с метастазами в легких, пролеченных в период с 1972 по 1998 г. Средний возраст пациенток составил 53 года. Всем больным была проведена комплексная

терапия МРМЖ, включающая следующие методы лечения: лекарственный, лучевой и хирургический, направленный на удаление первичной опухоли, в последующем решался вопрос о необходимости удаления метастатических очагов в легких [5]. Полная резекция метастатических очагов была возможна у 96 % пациентов. Медиана выживаемости составила 4,2 года, 5-летняя выживаемость – 45 %, 10-летняя выживаемость – 30 %. При размере очагов в легких более 20 мм отмечалось ухудшение отдаленных результатов. Резекция легкого у больных МРМЖ в случае солитарного очага позволяет исключить первичную опухоль легкого [29].

Хирургическое удаление метастазов в печени у больных МРМЖ остается спорным вопросом [3, 11]. При резекциях печени по поводу метастазов рака молочной железы медиана выживаемости колеблется от 14,5 до 63 мес, а 5-летняя выживаемость от 14 до 61 % [12, 15, 17, 19, 21].

R. Adam et al. [3] проанализировали результаты комплексного лечения 85 больных РМЖ IV стадии с метастатическим поражением печени в период с 1984 по 2009 г. Средний возраст пациенток – 47 лет (27–70 лет). На I этапе 70 пациенток получали лучевую терапию, 15 – системную терапию с последующей мастэктомией. Послеоперационную химиогормонотерапию получили 66 % больных. После лечения выполнялось дополнительное обследование органов брюшной полости. Солитарный очаг в печени диагностирован у 32 пациенток, множественные очаги (3 и более) – у 53. Резекция печени в объеме R0 выполнена у 50 % пациенток, R1 – у 18 %, R2 – у 17 %. У 12 пациенток возник рецидив рака, что потребовало выполнения повторной резекции печени, 5-летняя выживаемость составила 12 %.

Решение вопроса о целесообразности таких операций должно базироваться на анализе онкологической ситуации у пациентки в целом. Можно предложить следующую формулировку показаний к таким операциям: целесообразно удалять солитарный или единичные метастазы, если на протяжении не менее полугода системной терапии он (они) не исчезает при отсутствии других признаков прогрессирования болезни.

Таким образом, можно заключить, что лечение больных МРМЖ остается нерешенной проблемой. Представленные данные в целом указывают на возможность применения различных вариантов

противоопухолевых лечебных мероприятий с рациональным сочетанием методов системного и локального лечения, которые определяются индивидуально для каждой пациентки исходя из клинической ситуации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белохвостова А.С., Смирнова И.А., Енилеева А.А. Таргетная терапия в лечении HER2-позитивного рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2 (56). С. 84–88.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. М., 2012. 260 с.
3. Adam R., Aloia T., Krissat J. et al. Is liver resection justified for patients with hepatic metastases from breast cancer? // *Ann. Surg.* 2006. Vol. 244 (6). P. 897–907.
4. Andre F., Slimane K., Bachelot T. et al. Breast cancer with synchronous metastases: trends in survival during a 14-year period // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (16). P. 3302–3308.
5. Bafford A.C., Birstein H.J., Barkley C.R. et al. Breast surgery in stage IV breast cancer: impact of staging and patient selection on overall survival // *Breast Cancer Res. Treat.* 2009. Vol. 115 (1). P. 7–12.
6. Baum M., Demicheni R., Hrushesky W. et al. Does surgery unfavourably perturb the «natural history» of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? // *Eur. J. Cancer.* 2005. Vol. 41. P. 508–515.
7. Bathe O.F., Kaklamanos I.G., Moffat F.L. et al. Metastasectomy as a cytoreductive strategy for treatment of isolated pulmonary and hepatic metastases from breast cancer // *Surg. Oncol.* 1999. Vol. 8 (1). P. 35–42.
8. Blanchard D.K., Shety P.B., Hilsenbeck S.G. et al. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 732–738.
9. Blazer D.G., Kishi Y., Maru D.M. et al. Pathologic response to preoperative chemotherapy: a new outcome end point after resection of hepatic colorectal metastases // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (33). P. 5344–5351.
10. Burzykowski T., Buysse M., Piccart-Gebhart M.J. et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (12). P. 1987–1992.
11. Buzdar A.U., Blumenschein G.R., Smith T.L. et al. Adjuvant chemoimmunotherapy following regional therapy for isolated recurrences of breast cancer (stage IV NED) // *J. Surg. Oncol.* 1979. Vol. 12 (1). P. 27–40.
12. Buysse M., Piccart-Gebhart M.J., Burzykowski T. et al. Taxanes alone or in combination with anthracyclines as first-line therapy of patients with metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26 (12). P. 1980–1986.
13. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J. Excisional surgery for cancer cure. Therapy at a cost // *Lancet Oncol.* 2003. Vol. 4. P. 760–768.
14. Fields R.C., Jeffe D.B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site metastasis // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (12). P. 3345–3351.
15. Friedel G., Pastorino U., Ginsberg R.J. et al. Results of lung metastasectomy from breast cancer: prognostic criteria on the basis of 467 cases of the International Registry of Lung Metastases // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 22 (3). P. 335–344.
16. Gnerlich J., Jeffe D.B., Deshpande A.D. et al. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data // *Ann. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 14 (8). P. 2187–2194.
17. Greenberg P.A., Hortobagyi G.N., Smith T.L. et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (8). P. 2197–2205.
18. Hackshaw A., Knight A., Barrett-Lee P. et al. Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer // *Br. J. Cancer.* 2005. Vol. 93 (11). P. 1215–1221.
19. Hanrahan E.O., Broglio K.R., Buzdar A.U. et al. Combined-modality treatment for isolated recurrences of breast carcinoma: update on 30 years of experience at the University of Texas M.D. Anderson Cancer Center and assessment of prognostic factors // *Cancer.* 2005. Vol. 104 (6). P. 1158–1171.
20. Holmes F.A., Buzdar A.U., Kau S.W. et al. Combined-modality approach for patients with isolated recurrences of breast cancer (IV-NED): the M.D. Anderson experience // *Breast Dis.* 1994. Vol. 7. P. 7–20.
21. Jackisch C. HER-2-positive metastatic breast cancer: optimizing trastuzumab-based therapy // *Oncologist.* 2006. Vol. 11. Suppl. 1. P. 34–41.
22. Jakobs T.F., Hoffmann R.T., Schrader A. et al. CT-guided radiofrequency ablation in patients with hepatic metastases from breast cancer // *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2009. Vol. 32 (1). P. 38–46.
23. Le Scodan R., Stevens D., Brian E. et al. Breast cancer with synchronous metastases: survival impact of exclusive locoregional radiotherapy // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (9). P. 137–138.
24. Mahner S., Schirrmacher S., Brenner W. et al. Comparison between positron emission tomography using 2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose, conventional imaging and computed tomography for staging of breast cancer // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19 (7). P. 1249–1254.
25. Miksad R.A., Zietemann V., Gothe R. et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer // *Int. J. Technol. Assess. Health Care.* 2008. Vol. 24 (4). P. 371–383.
26. Olson J.A., Marcom P.K. Benefit or bias? The role of surgery to remove the primary tumor in patients with metastatic breast cancer // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 247 (5). P. 739–740.
27. O'Shaughnessy J. Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer // *Oncologist.* 2005. Vol. 10 (3). P. 20–29.
28. Rapti E., Verkooijen H.M., Vlastos G. et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24 (18). P. 2743–2749.
29. Rena O., Papalia E., Ruffini E. et al. The role of surgery in the management of solitary pulmonary nodule in breast cancer patients // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2007. Vol. 33 (5). P. 546–550.
30. Retsky M., Bonadonna G., Demicheli R. Hypothesis: induced angiogenesis after surgery in premenopausal node-positive breast cancer patients is a major underlying reason why adjuvant chemotherapy works particularly well for those patients // *Breast Cancer Res.* 2004. Vol. 6 (4). P. 372–374.
31. Rivera E., Holmes F.A., Buzdar A.U. et al. Fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide followed by tamoxifen as adjuvant treatment for patients with stage IV breast cancer with no evidence of disease // *Breast J.* 2002. Vol. 8 (1). P. 2–9.
32. Ruiterkamp J., Ernst M.F., van de Poll-Franse L.V. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with improved survival in patients with distant metastatic breast cancer at diagnosis // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2009. Vol. 35 (11). P. 1146–1151.
33. Shien T., Kinoshita T., Shimizu C. et al. Primary tumor resection improves the survival of younger patients with metastatic breast cancer // *Oncol. Rep.* 2009. Vol. 21 (3). P. 827–832.
34. Sinha P., Clements V.K., Miller S. et al. Tumor immunity: a balancing act between T cell activation, macrophage activation and tumor-induced immune suppression // *Cancer Immunol. Immunother.* 2005. Vol. 54 (11). P. 1137–1142.
35. Singletary S.E., Walsh G., Vauthey J.N. et al. A role for curative surgery in the treatment of selected patients with metastatic breast cancer // *Oncologist.* 2003. Vol. 8 (3). P. 241–251.
36. Viadana E., Bross J., Pickren J. Am Autopsy Study of Some Routes of Dissemination of Cancer of the Breast // *Br. J. Cancer.* 1973. Vol. 27 (4). P. 336–340.

Поступила 1.06.13

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Е.Е. Бобер¹, И.Г. Фролова¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, С.А. Величко¹, Н.Ю.Быстрова¹,
М.Р. Мухамедов^{1,2}

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

Рассматривается вопрос о современных возможностях комплексной диагностики рака щитовидной железы. Несмотря на большое число проведенных исследований, остается дискуссионным вопрос о роли магнитно-резонансной томографии в диагностических алгоритмах при опухолях щитовидной железы.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, ультразвуковое исследование, тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия, магнитно-резонансная томография.

CURRENT CAPABILITIES OF THYROID CANCER DIAGNOSIS (LITERATURE REVIEW)

E.E. Bober¹, I.G. Frolova¹, E.L. Choinzonov^{1,2}, S.A. Velichko¹, N.Yu. Bystrova¹, M.R. Mukhamedov^{1,2}

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 review deals with the problem of comprehensive diagnostic capabilities for thyroid cancer. In spite of the multiple studies, the question on the role of magnetic-resonance imaging in diagnostic algorithms for thyroid cancer remains disputable

Key words: thyroid cancer, ultrasound examination, fine needle aspiration biopsy, magnetic-resonance imaging.

Рак щитовидной железы (РЩЖ) является самой частой злокачественной опухолью эндокринных желез и составляет 1–1,5 % в общей структуре онкологической заболеваемости. Отмечаемый неуклонный рост заболеваемости раком щитовидной железы, особенно среди лиц молодого и среднего возраста, отсутствие программ скрининга, а также единой диагностической тактики ставят эту проблему в ряд актуальных в мировой онкологии [6, 30, 31]. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что диагностика РЩЖ связана с рядом трудностей. С одной стороны, на доклиническом этапе выявить опухоль традиционными методами весьма сложно, а в ряде случаев – невозможно. С другой стороны, при распространенном РЩЖ определить его истинную протяженность и взаимоотношение с окружающими органами шеи не всегда удается [13].

Среди больных раком щитовидной железы, оперируемых по поводу узловых образований в неонкологических стационарах, правильный дооперационный диагноз устанавливается в

54–61 % случаев, что приводит к выполнению нерадикальных операций [21]. Это обуславливает необходимость разработки более эффективных диагностических алгоритмов для выявления ранних форм злокачественных новообразований щитовидной железы. По информативности и доступности ультразвуковое исследование (УЗИ) занимает ведущее место в первичной диагностике опухолей щитовидной железы [34, 41]. Метод неинвазивен, обладает высокой разрешающей способностью, дает возможность оценить размеры, структуру опухолевого узла, оценить кровоток (ультразвуковая доплерография) [13, 30]. Современная ультразвуковая аппаратура обладает высокой разрешающей способностью, позволяя обнаруживать в щитовидной железе (ЩЖ) непальпируемые жидкостные образования размером от 2 мм, а солидные – от 4 мм, в результате чего частота выявления узловых образований у «здоровых» пациентов достигает 10–40 % [23].

До настоящего времени окончательно не разработаны сонографические критерии доброка-

чественности или злокачественности некоторых видов очаговых образований ЩЖ. В литературе описаны наблюдения так называемой карциноидной трансформации стенки кисты, кистозной дегенерации аденом, наличие изменений в ткани щитовидной железы при воспалительных и аутоиммунных процессах. Отмечено большое сходство между фолликулярной аденомой и РЩЖ, среди всех фолликулярных опухолей при гистологическом исследовании около 20 % оказываются фолликулярным РЩЖ [7, 8]. Разнообразие ультразвуковой картины РЩЖ диктует необходимость проведения более тщательной дифференциальной диагностики его с доброкачественными образованиями. Тем не менее ряд специалистов считают, что ультразвуковое сканирование и пункционная биопсия лучше, чем другие интраскопические методы, позволяют предположить не только рак, но и гистологический вариант опухоли с достоверностью до 73–93,5 % [49].

Несмотря на то, что УЗИ дает возможность оценить размеры, структуру и контуры опухолевого узла, определить наличие ободка и дорсального усиления эхосигнала, у этого метода есть свои ограничения. С его помощью сложно определить специфические критерии, характерные для РЩЖ [41]. В то же время УЗИ дает возможность оценить косвенные признаки злокачественности. Выраженность эхографических признаков новообразования зависит от его структуры и размеров, а также от характера морфологических изменений. Ультразвуковая картина злокачественной опухоли может быть различной: структура узла может быть гипозоногенной, изоэногенной или гиперэногенной, солидной, смешанной и кистозной. К наиболее типичным ультразвуковым признакам опухолей относят гипозоногенность, нечеткие контуры и наличие кальцинатов [1, 24, 25, 29, 47].

По мнению G. Messina, раковый узел в 60–70 % случаев имеет гипозоногенную структуру, гиперэногенная выявляется лишь в 2–4 % узлов, а в 15–25 % случаев опухоли оказываются изоэногенными. Им же отмечена редкая встречаемость смешанной структуры опухоли (5–10 %) [67]. Другие авторы считают, что гипозоногенная солидная структура не соответствует раку, при этом необходимо ориентироваться на наличие микрокальцинатов, как на основной признак злокачественности [56, 60]. R. Gorges утверждает, что из всех ультразвуковых

признаков микрокальцинаты обладают наибольшей точностью и специфичностью, достигая 76 % и 93 % [60]. Ряд авторов полагают, что картина РЩЖ не имеет патогномоничных ультразвуковых симптомов и может соответствовать любому доброкачественному узлу, поэтому характер его структуры, контуры, наличие кальцинатов в узлах не являются определяющими в диагностике злокачественности [1, 26, 27, 67]. В частности, неровность контура узла наблюдается в 58 %, слабая очерченность контура – в 62 % [69]. Микрокальцинаты выявляются в 36 % злокачественных опухолей [71]. В связи с этим гипозоногенные участки или узлы неправильной формы, отсутствие четких границ между участками с измененной эхоструктурой и окружающей здоровой тканью не могут быть достоверными критериями малигнизации узловых образований в железе, так как контуры злокачественной опухоли могут иметь четкие границы в 10–12 % [10].

В литературе встречаются описания ультразвуковой картины злокачественной опухоли в зависимости от её морфологической формы. Имеются сообщения о том, что папиллярный РЩЖ чаще представлен гипозоногенным образованием неоднородной структуры с нечетким контуром, при этой форме рака кальцинаты встречаются значительно чаще. Отмечено, что для папиллярного рака характерны многоочаговость и наличие кистозных полостей, а для фолликулярного рака – присутствие «хало», признаки инвазии в окружающие ткани, изоэногенность и отсутствие кальцинатов [44]. Однако большинство авторов не прослеживают какой-либо закономерности между эхоструктурой и гистотипом РЩЖ [50, 66].

Несмотря на то, что УЗИ является методом с высокой разрешающей способностью, многообразие ультразвуковой семиотики опухолей ЩЖ создаёт определённые трудности в их интерпретации [38]. В целом чувствительность УЗИ в диагностике РЩЖ составляет 46–93 %, специфичность – 50–92 %, точность – 74–87 % [7, 18, 26, 27, 40, 57].

Показана высокая диагностическая эффективность УЗИ в распознавании метастазов РЩЖ [33, 46, 53], в 95 % случаев увеличение регионарных лимфатических узлов при верифицированном РЩЖ связано с их метастатическим поражением. При этом чувствительность, специфичность и

точность метода, по данным различных авторов, составляют 90–96 %, 30–100 % и 88–95 % соответственно [14, 46].

Возможности использования эффекта Доплера создали предпосылки к изучению сосудов в неизмененных тканях и опухолях. Эхографическая оценка особенностей объемной насыщенности сосудов опухолевой ткани, хаотичности или системности распределения сосудистых структур в опухоли, определение различных параметров кровотока при РЩЖ явились альтернативой другим ангиографическим методам диагностики. Кровоснабжение узлов оценивают в зависимости от степени васкуляризации и выделяют гипер-, гипо-, аваскулярные образования, а также узлы со средней степенью васкуляризации. При этом выделяют нодулярный, интранодулярный и смешанный типы кровотока [15, 47, 67]. Кисты аваскулярны в 85,3 %, в коллоидных узлах преимущественно наблюдается перинодулярный, умеренной интенсивности кровотока, в аденомах – смешанный (интра- и перинодулярный) тип кровотока [3, 4, 9, 28]. В оценке васкуляризации злокачественных опухолей также не существует единого мнения. Так, большинством авторов отмечено, что для РЩЖ характерна гипervasкуляризация с интра- и перинодулярным типом кровотока [1, 4, 28]. Гипervasкуляризация и усиление кровотока при доплерографии выявляются в 80 % карцином. Сторонники иной точки зрения считают, что у злокачественного процесса нет характерных признаков в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), а усиленный сосудистый рисунок может быть характерен как для опухоли, так и для доброкачественного образования. Имеются наблюдения, что интенсивность васкуляризации во многом зависит от размера образования [2, 33].

Соноэластография – новая технология в реальном масштабе времени, основанная на фиксации определённого цветового спектра в различной по плотности ткани. При данном исследовании плотная ткань, включая злокачественную опухоль, имеет отображение синего цвета, мягкие ткани – красного и зелёного. Соноэластография рассматривается как весьма перспективный метод ультразвуковой оценки эластичности тканей. Существует ряд работ по использованию соноэластографии в диагностике и дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной

железы. Представлены предварительные данные исследования эластических свойств образований щитовидной железы [16, 39]. Таким образом, даже использование современных методов ультразвуковой диагностики не позволяет точно диагностировать РЩЖ, что обуславливает необходимость поиска наиболее информативных методов диагностики.

Важным дополнением сонографии, существенно повышающим ее информативность, является тонкоигольная пункционная аспирационная биопсия (ТПАБ) щитовидной железы [12, 38, 50, 59]. Это наиболее простой метод получения клеточного материала для цитологического и других видов исследований, который является обязательной диагностической процедурой при наличии узловых образований в ЩЖ и выявленных изменениях в регионарных лимфатических узлах. Методика ТПАБ-УЗИ позволяет получить адекватный цитологический материал как из непальпируемых образований в ЩЖ, так и из зон интереса в пальпируемых узлах. Отмечено, что ложноотрицательные заключения даются цитологом значительно реже при пункции под УЗИ-контролем, чем при «слепой» биопсии, при этом результативность цитологического заключения при пункции щитовидной железы колеблется в пределах 58,2–82 %, чувствительность ТПАБ-УЗИ превышает 78 %, специфичность – 62 % [13, 22, 48]. Риск развития серьезных осложнений после биопсии, выполненной под УЗИ-контролем, значительно ниже, чем после обычной игольной биопсии [45, 62].

Значение радиоизотопных методов исследования в диагностике узловых образований щитовидной железы за последние годы существенно снизилось. В первую очередь это связано с распространением ультразвуковых методов исследования, сочетающихся с ЦДК. Тем не менее тиреосцинтиграфия до сих пор является одним из самых частых рутинных исследований. Методика имеет меньшее разрешение и даёт менее чёткое изображение, чем УЗИ, однако именно скintiграфия является единственным лучевым методом (не считая ПЭТ, которой располагает далеко не каждое учреждение), дающим информацию о функциональной активности ткани щитовидной железы [17, 35–37]. Однако метод утратил значение скринингового в диагностике заболеваний

ЩЖ и активно используется для выявления рецидивов или метастазов высокодифференцированного рака [65].

Методика двухфазной сцинтиграфии щитовидной железы с ^{99m}Tc -пертехнетатом и технетрилом (^{99m}Tc -МИБИ) получила широкое распространение в медицинской практике, однако оценка ее диагностических возможностей неоднозначна. Наибольшая диагностическая эффективность двухиндикаторной сцинтиграфии установлена в выявлении папиллярного рака щитовидной железы. Наиболее низкая диагностическая эффективность показана при фолликулярном раке и макро-, микрофолликулярных аденомах. Чувствительность метода варьирует от 55 до 90 %, достигая 100 % в диагностике папиллярного рака. Специфичность при раке щитовидной железы составляет 87,3 %, точность – 71–93,4 % [32, 43, 55].

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является одним из наиболее перспективных направлений ядерной медицины, она является современным методом визуализации, позволяющим получить уникальную информацию о метаболизме и перфузии нормальных и патологически измененных тканей на клеточно-молекулярном уровне [54, 66]. В последние годы появились публикации о роли ПЭТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой (18-FDG) в обследовании пациентов с РЩЖ [19, 58, 63, 64, 66]. Чувствительность и специфичность ПЭТ в выявлении метастазов РЩЖ и местного рецидива составляют 72 % и 43 % соответственно [64]. ПЭТ, совмещенная с КТ (ПЭТ/КТ), применяется для диагностики рецидивов и метастазов РЩЖ у радикально оперированных больных при отсутствии накопления радиоизотопа, методика обладает высокой чувствительностью (85 %) и специфичностью (95 %) [68, 72].

При обследовании больных РЩЖ важной задачей является оценка распространенности опухолевого процесса, определения взаимоотношения опухоли с другими анатомическими образованиями шеи. Эхография и радиоизотопное исследование шеи не дают достаточной информации при очаговой патологии загрудинно расположенной ЩЖ. В этих случаях включение компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) в диагностический алгоритм исследования даёт более исчерпывающую информацию, кроме того, эти методы используются для оценки вовле-

чения в процесс органов верхнего средостения. Спиральная КТ по своей разрешающей способности существенно уступает УЗИ при выявлении небольших карцином щитовидной железы [70]. Вместе с тем она может дать ценные сведения о первичных и метастатических опухолевых узлах, располагающихся ретротрахеально, загрудинно и по ходу сосудисто-нервных пучков [11]. КТ-критериями метастатического поражения лимфатических узлов являются их размеры, аксиальный диаметр которых превышает 9 мм, приближение формы узла к сферической, наличие центрального некроза узла [42].

Магнитно-резонансная томография обладает рядом преимуществ перед другими видами методов лучевой диагностики – высокий межтканевой контраст и высокая пространственная разрешающая способность, исследование объекта в трех взаимоперпендикулярных плоскостях, отсутствие цито-, гепато-, нефротоксического и других отрицательных эффектов от введения контрастных препаратов, неинвазивность, отсутствие ионизирующего излучения и лучевой дозовой нагрузки [51, 52]. Внедрение в медицинскую практику высокопольных МР-томографов (1,5–3Т) с возможностью получения томограмм высокого разрешения и толщиной срезов 1–2 мм позволило выявлять мельчайшие структурные изменения и осуществлять градацию опухолевого процесса, начиная с T₁ стадии [52].

Магнитно-резонансная томография с успехом используется при исследовании области шеи и, в частности, щитовидной железы [20]. Тем не менее оценка роли МРТ в диагностике заболеваний ЩЖ, особенно при сравнении с другими методами лучевой диагностики, достаточно противоречива, что в определенной степени связано с наличием такого доступного и эффективного метода визуализации, как УЗИ. Поэтому остается дискуссионным вопрос о месте МРТ в диагностических алгоритмах при опухолях щитовидной железы, более того, ряд авторов отрицают необходимость ее применения при данной патологии. Другие исследователи указывают на возможность получения данных о морфологическом строении узлов ЩЖ и эффективность дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных очагов, рекомендуя оценивать состояние ЩЖ при любом МР-исследовании шеи, независимо от диагноза

направления. Кроме того, считается, что МРТ щитовидной железы следует проводить при узловых образованиях органа при загрудинном расположении. КТ из-за наличия в этой области близких по плотности структур хуже дифференцирует анатомические элементы, контрастное усиление может несколько улучшить ее эффективность, однако и в этом случае КТ уступает по информативности МРТ.

Магнитно-резонансная томография незаменима как метод мониторинга за состоянием ЩЖ в процессе лечения (консервативное лечение зоба или лучевое лечение РЩЖ), в послеоперационном периоде – для определения степени успешности хирургического вмешательства, выявления рецидивов (зоба или опухоли), в случаях, когда анатомо-топографические изменения не позволяют по данным УЗИ ориентироваться во взаимоотношениях структур шеи [20]. МРТ позволяет оценить ретротрахеальное и ретростернальное распространение РЩЖ и выявить клинически не определяемые метастазы в шейных и медиастинальных лимфатических узлах [61]. Главной причиной, препятствующей широкому внедрению МРТ в клиническую практику, является высокая стоимость исследования. Тем не менее МРТ заняла свое место в алгоритмах исследования ЩЖ, и ее роль будет все больше возрастать.

Таким образом, современные возможности диагностики опухолей щитовидной железы диктуют необходимость комплексного диагностического подхода, который основывается на клиническо-рентгенологических данных, результатах сканирования железы, ультразвукового исследования, КТ, МРТ, прицельной пункции опухоли и последующем цитологическом исследовании пунктата. При «скрытом раке» завершающим этапом диагностики нередко является широкое обнажение и ревизия щитовидной железы. Распространенность и рост тиреоидной патологии в целом и РЩЖ в частности, высокая вероятность озлокачествления доброкачественных образований, сложность диагностики ранних стадий в связи с отсутствием патогномных симптомов придают особую значимость рассматриваемой проблеме. Вопросы диагностической тактики постоянно совершенствуются в связи с появлением новых методов медицинской визуализации. В этом плане необходимо отметить целесообразность применения МРТ, которая об-

ладает приемлемой диагностической эффективностью в определении взаимоотношения опухоли с окружающими тканями и органами. Однако этот вопрос остается дискуссионным, что послужило основой настоящей публикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулхалимова М.М., Митьков В.В., Бондаренко В.О. и др. Диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием современных методов исследования // Ультразвуковая диагностика. 2002. № 2. С. 7–15.
2. Алиев З.О. Дифференциальная диагностика узловых эутиреоидных образований щитовидной железы и выбор оперативного вмешательства: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 26 с.
3. Багрова Е.Н., Сагдеева О.Н. Диагностика узловых форм зоба с использованием цветной доплерографии // Материалы I Всерос. научно-практ. конгресса эндокринологов «Актуальные проблемы заболеваний щитовидной железы». М., 2000. С. 14.
4. Белобородов В.А., Пинский С.Б., Мясников В.Г. Возможности УЗ-диагностики заболеваний щитовидной железы // Материалы IX Всерос. симп. по хирургической эндокринологии «Современные аспекты хирургической эндокринологии». Смоленск, 2002. С. 7–9.
5. Бояджан Г.Г., Тарджиманова Л.М. Магнитно-резонансная томография в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы // Материалы Всерос. научн. форума «Радиология 2005». М., 2005. С. 50–52.
6. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. СПб.: Питер. 2005. 368 с.
7. Ванушко В.Э., Кузнецов Н.С. Клинические рекомендации по хирургическому лечению узлового эутиреоидного зоба // Материалы III Всерос. тиреоидологического конгр. «Диагностика и лечение узлового зоба». М., 2004. С. 43.
8. Ветшев П.С., Чилингариди К.Е., Габаидзе Д.И. Аденомы щитовидной железы // Хирургия. 2005. № 7. С. 4–8.
9. Дедов И.И., Трошина Е.А., Юшков П.В. и др. Диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Видар, 2001. 70 с.
10. Демидчик Е.П., Цыб А.Ф., Лушинков Е.Ф. Рак щитовидной железы у детей. М., 1996. 152 с.
11. Денисова Л.Б., Воронцова С.В., Яурова Н.В. Возможности новых лучевых технологий (УЗИ, КТ, МРТ) в диагностике эндокринной патологии // Вестник рентгенологии и радиологии. 2006. № 1. С. 29–43.
12. Евдокимова Е.Ю., Жестовская С.И. Ультразвуковая диагностика очаговых образований щитовидной железы с помощью тонкоигльной аспирационной биопсии под контролем ультразвука // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 170.
13. Евтюхина А.Н. Комплексная лучевая диагностика очагового поражения щитовидной железы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2009. 20 с.
14. Заболотская Н.В. Применение ультразвукового исследования для оценки состояния поверхностных групп лимфатических узлов // Sonoace International. 1999. № 5. С. 42–45.
15. Зубарев А.В. Ультразвуковая диагностика сегодня // Радиология-практика. 2005. № 4. С. 30–32.
16. Зубарев А.Р., Федорова В.Н., Демидова А.К. и др. Ультразвуковая эластография как новая ступень в дифференциальной диагностике узловых образований щитовидной железы: обзор литературы и предварительные клинические данные // Медицинская визуализация. 2010. № 1. С. 11–16.
17. Зубовский Г.А., Тарарухина О.Б. Микросцинтиграфия в диагностике опухолей щитовидной железы // Материалы конференции, посвященной 80-летию РНЦРР МЗ РФ. 1924–2004. М., 2004. С. 92.
18. Ионова Е.А., Тамбовцева Н.М. Диагностическая значимость ультразвукового исследования у больных раком щитовидной железы

- // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 173.
19. *Кеон В.К., Сеок К.К., Хан С.К. и др.* Распространённость и риск малигнизации доброкачественных опухолей щитовидной железы, выявленных случайно при позитронно-эмиссионной томографии с ¹⁸F-фтордиоксиглюкозой // Клиническая эндокринология и метаболизм. 2003. Т. 88, № 9. С. 4100–4104.
 20. *Колокацидис И., Ахадов Т.А., Снегирева Р.Я.* Магнитно-резонансная томография в исследовании щитовидной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2000. № 4. С. 43–46.
 21. *Комбинированное* и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями: Руководство для врачей / Под ред. В.И. Чисова. М.: Медицина, 1989. 560 с.
 22. *Кондратьева Т.Т., Павловская А.И., Врублевская Е.А.* Морфологическая диагностика узловых образований щитовидной железы // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 1. С. 9–16.
 23. *Кононенко С.Н.* Ранняя диагностика и дифференцированное лечение рака щитовидной железы // Хирургия. 2000. № 3. С. 38–41.
 24. *Котляров П.М.* Ультразвуковые признаки злокачественности опухолей // Материалы I научного форума «Радиология 2000. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге 3-го тысячелетия». М., 2000. С. 336–338.
 25. *Котляров П.М., Канорская Г.А., Соловьёва С.В.* Рак щитовидной железы. Значимость вероятностной диагностики по данным УЗИ // Материалы III Всероссийского тиреоидологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». М., 2004. С. 127.
 26. *Максимова Н.А., Козель Ю.Ю.* Эхография в дифференциальной диагностике опухолей щитовидной железы у детей и подростков // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 177.
 27. *Маркова Е.Н., Башилов В.П.* Современные возможности ультразвукового исследования в предоперационной диагностике фолликулярных опухолей щитовидной железы // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 178.
 28. *Маркова Н.В., Зубарев А.В. и др.* Ультразвуковые методики исследования объёмных образований щитовидной железы // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2001. № 1. С. 67–71.
 29. *Мионов С.Б.* Новые технологии ультразвукового изображения в диагностике узловых образований щитовидной железы // Сб. материалов II регион. конф. молодых учёных им. академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». Томск, 2007. С. 61.
 30. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2005 г. СПб., 2006. 123 с.
 31. *Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В.* Злокачественные новообразования щитовидной железы в России (1989–2005 гг.) // Матер. межрегион. конф. с междунар. участием. Екатеринбург, 2007. С. 224–225.
 32. *Радионуклидная* диагностика для практических врачей / Под ред. Ю.Б. Лишманова, В.И. Чернова. Томск: СТТ, 2004. 394 с.
 33. *Романко С.И., Паришин В.С., Желонкина Н.В. и др.* Возможности эхографии с применением ангиографических технологий в диагностике рецидивов рака щитовидной железы у послеоперационных больных // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 183.
 34. *Румянцев П.О., Ильин А.А., Румянцева У.В., Саенко В.А.* Рак щитовидной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 448 с.
 35. *Семёнов В.Д., Алексеев С.В., Сверчкова Л.А. и др.* Сцинтиграфия в диагностике объёмных поражений щитовидной железы // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005. С. 399.
 36. *Семёнов В.Д., Павлова Ю.Н., Иванова Н.В.* Радиосцинтиграфия в диагностике автономно функционирующих узлов щитовидной железы // Материалы III Всероссийского тиреоидологического конгресса «Диагностика и лечение узлового зоба». М., 2004. С. 205.
 37. *Семёнов В.Д., Сверчкова Л.А., Павлова Ю.Н.* Клиническое значение радионуклидных методов исследования в диагностике тиреоидной автономии // Материалы Всероссийского научного форума «Радиология 2005». М., 2005. С. 402.
 38. *Семиков В.И.* Лечебно-диагностическая стратегия при узловых образованиях щитовидной железы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2004. 48 с.
 39. *Сенча А.Н., Могутов М.С., Беляев Д.В., Сергеева Е.Д.* Ультразвуковая эластография в диагностике рака щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2010. № 3. С. 8–17.
 40. *Сенча А.Н., Буйлов В.М., Бахтин А.Л. и др.* Место ультразвукового исследования в комплексной лучевой диагностике рака щитовидной железы // Материалы 5-го съезда Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине. М., 2007. С. 184.
 41. *Серов А.С., Попова Н.А., Жогова Л.Н.* Значение тонкоигольной аспирационной пункционной биопсии под контролем УЗИ в диагностике очаговых образований щитовидной железы // Материалы XXI межрегион. научно-практ. конф. Липецк, 2008. С. 158–160.
 42. *Сперанская А.А., Черемисин В.М.* Компьютерно-томографическая диагностика новообразований глотки, челюстно-лицевой области и гортани. СПб.: Элби, 2006. 118 с.
 43. *Тимофеева Л.А., Алешина Т.Н., Быкова А.В.* Применение радионуклидной сцинтиграфии в дифференциальной диагностике опухолевых образований щитовидной железы // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 538–541.
 44. *Тимофеева Л.А., Диомидова В.Н., Воропаева Л.А. и др.* Сравнение диагностической ценности лучевых методов визуализации при узловых образованиях щитовидной железы // Медицинский альманах. 2012. № 4. С. 120–123.
 45. *Трофимова Е.Ю.* Диагностическая пункция под контролем ультразвукового исследования // Визуализация в клинике. 1998. № 13. С. 46–49.
 46. *Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Боберь Е.Е. и др.* Диагностика рака щитовидной железы с применением высокопольной магнитно-резонансной томографии // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4 (58). С. 31–35.
 47. *Харченко В.П., Котляров П.М., Могутов М.С. и др.* Ультразвуковая диагностика заболеваний щитовидной железы. М.: Видар, 2007. 227 с.
 48. *Шойхет Я.Н., Баженова Е.А., Баженов А.А.* Диагностика микрокарцином щитовидной железы // Проблемы клинической медицины. 2005. № 2. С. 126–132.
 49. *Abboud B., Allam S., Chacra L.A. et al.* Use of fine-needle aspiration cytology and frozen section in the management of nodular goiters // Head Neck. 2003. Vol. 25 (1). P. 32–36.
 50. *Bakanidze L., Mardaleishvili K.* Diagnostic and tactic mistakes in thyroid cancer // Ann. Biomed. Res. Educ. 2002. Vol. 2 (2). P. 42–44.
 51. *Bard R.L.* Dynamic Contrast Enhanced MRI Atlas of Prostate Cancer // Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2009.
 52. *Barth M.M., Smith M.P., Pedrosa I.* Body MR Imaging at 3T: Understanding the opportunities and challengers // Radiographics. 2007. Vol. 27 (5). P. 1445–1461.
 53. *Chen F., Tatsumi A.* Metastatic thyroid cancer manifesting as a mediastinal mass in a man with an aberrant right subclavian artery // Jap. J. Thorac. Cardio. Surg. 2001. Vol. 49 (7). P. 470–472.
 54. *Chin B., Patel P., Cohade C. et al.* Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose Positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89 (1). P. 91–95.
 55. *Cooper D.S., Doberty G.M., Haugen B.R. et al.* Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce // Thyroid. 2006. Vol. 16 (2) P. 1–34.
 56. *Consorti F., Benvenuti C., Boncompagni A. et al.* A. Related Articles, Links Clinical significance of thyroid nodule calcification // J. Chir. 2003. Vol. 24 (3). P. 78–81.

57. Erdem S., Bashekim C., Kizilkaya E. et al. Clinical application of Tc-99m tetrofosmin scintigraphy in patients with cold thyroid nodules. Comparison with color Doppler sonography // *Clin. Nucl. Med.* 1997. Vol. 22 (2). P. 76–79.
58. Frilling A., Tecklenborg K., Gorges R., et al. Preoperative diagnostic value of [(18)F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma // *Ann. Surg.* 2001. Vol. 234. P. 804–811.
59. Gong Y., Krishnamurthy S. Fine-needle aspiration of an unusual case of poorly Differentiated insular carcinoma of the thyroid // *Diagn. Cytopathol.* 2005. Vol. 32 (2). P. 103–107.
60. Gorges R., Eising E.G., Fotescu D. et al. Diagnostic value of high resolution B-mode and power-mode sonography in the follow-up of thyroid cancer // *Eur. J. Ultrasound.* 2003. Vol.16 (3). P. 191–206.
61. Held P., Zilch H.G., Baumgartl W., Maccio A. Diagnosis of thyroid diseases using imaging procedures with reference to nuclear magnetic resonance tomography // *Acta Med. Austriaca.* 1986. Vol. 13 (3). P. 77–78.
62. Holm H.H., Skjoldbye B. Interventional ultrasound // *Ultrasound Med. Biol.* 1996. Vol. 22 (7). P. 773–789.
63. Hung M., Wu H., Kao C. et al. P18-fluorodeoxyglucose positron emission Tomography in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan // *Endocr. Pract.* 2003. Vol. 29 (2). P. 169–175.
64. Knittel A., Alexander C., Kirsch C.M. Compression of FDG-PET Tc-99m- tetrofosmin and iodine-131 in the detection of thyroid cancer metastases of recitivity of local carcinoma // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.* 2002. Vol.29 (1). P. 260–265.
65. Krausz Y. Nuclear endocrinology as a monitoring tool // *Semin. Nucl. Med.* 2001. Vol. 31 (3). P. 238–250.
66. Kwekkenboom D. J., Krenning E.P. Research of a thyroid gland in nuclear medicine // *Thyroid international.* 2002. Vol. 4. P. 34.
67. Messina G., Viceconti N., Trim B. Echography and color Doppler in the diagnosis of thyroid carcinoma // *Ann. Ital. Med. Int.* 1996. Vol. 11 (4). P. 263–267.
68. Nanni C., Rubello D., Fanti S. et al. Role of 18-FDG-PET/CT imaging in thyroid cancer // *Biomed. Pharmacother.* 2006. Vol. 60 (8). P. 409–413.
69. Okour K.J., Khalil I. Diseases of a thyroid gland. Comparison of ultrasonic of other methods // *Sonoace International.* 1999. Vol. 5. P. 51–59.
70. Shetty S.K., Maher M.M., Hahn P.F. et al. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology // *AJR.* 2006. Vol. 187 (5). P. 1349–1356.
71. Takashima S., Fukuda H., Nomura N. et al. Thyroid nodules: reevaluation with ultrasound // *J. Clin. Ultrasound.* 1995. Vol. 23 (3). P. 179–184.
72. Talbot J.N., Montravers F., Younsi N. et al. PET in thyroid cancers // *Presse Med.* 2006. Vol. 35 (9). P. 1377–1385.

Поступила 1.09.13

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 616.24.-006.6-033.2:616.831-02-08:615.849

ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ПОЗДНЕГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО МЕТАСТАЗА РАКА ЛЕГКОГО С ПРИМЕНЕНИЕМ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

**А.И. Рябова¹, В.А. Новиков¹, А.А. Завьялов^{1,2}, А.Ю. Добродеев¹,
С.А. Глушченко¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, И.Г. Фролова¹, Е.Е. Боберь¹,
П.В. Суркова¹, К.Ю. Меньшиков¹**

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: ranigor@mail.ru¹*

Представлены результаты клинического случая комбинированного лечения солитарного метастаза в головной мозг после длительного безрецидивного периода инвазивной карциномы легких. У больного через 10 лет после комбинированного лечения рака легкого II стадии диагностирован метастаз в головной мозг без других признаков прогрессирования онкологического процесса. Выполнено удаление внутримозгового метастаза с интраоперационной фотодинамической терапией. Гистологическая структура микропрепаратов первичной опухоли и метастаза – идентичны. По данным контрольного обследования через 9 мес признаков прогрессирования процесса в головном мозге не найдено. Приведенное наблюдение демонстрирует необходимость сохранения онкологической настороженности у пациентов при длительном безрецидивном периоде. Применение интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин в лечении церебральных метастазов позволяет добиться хорошего противоопухолевого эффекта, без снижения качества жизни пациента.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, метастаз в головной мозг, фотодитазин, рак легкого.

EXPERIENCE OF TREATING LATE CEREBRAL LUNG CANCER METASTASIS USING PHOTODYNAMIC THERAPY

A.I. Ryabova¹, V.A. Novikov¹, A.A. Zavyalov^{1,2}, A.Yu. Dobrodeev¹, S.A. Gluschenko¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, I.G. Frolova¹,
E.E. Bober¹, P.V. Surkova¹, K.Yu. Menshikov¹

*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: ranigor@mail.ru¹

Treatment outcomes for a patient with solitary brain metastasis after long-term relapse-free follow-up of invasive lung carcinoma were presented. Brain metastasis without other signs of disease progression was diagnosed 10 years after combined modality treatment for stage II lung cancer. Removal of intracerebral metastasis with intraoperative photodynamic therapy was performed. Histology microspecimens of the primary tumor and metastasis were similar. No signs of disease progression in the brain 9 months after surgery were found. This case demonstrates that it is important to increase cancer suspicion for patients with long-term relapse-free follow-up. The use of intraoperative photodynamic therapy with photoditazine as a sensitizer in the treatment of cerebral metastases results in a favorable anti-tumor effect, thus improving life quality of patients.

Key words: intraoperative photodynamic therapy, brain metastasis, photoditazine, lung cancer.

В настоящее время в большинстве стран рак легкого (РЛ) является одной из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей и одной из наиболее значимых медицинских и социальных проблем. В 2011 г. в структуре онкологической заболеваемости рак легкого в России среди мужского населения составил 18,9 % (1-е ранговое место),

среди женского – 3,8 % (8-е место). Среди причин смерти от опухолевого процесса РЛ у мужчин занял 1-е место (27,0 %), у женщин – 4-е место (6,4 %) [3, 18].

При первичной диагностике лишь у 20–25 % пациентов выявляется РЛ I–II стадий. У большинства больных диагностируется местно-

распространенный или метастатический процесс. При этом до 80–85 % первичных опухолей приходится на долю немелкоклеточного морфологического рака легкого (НМРЛ). Основным радикальным методом лечения НМРЛ I–II стадий является оперативное вмешательство, в этом случае 5-летняя выживаемость может достигать 68–90 % [4, 12, 15, 18]. У пациентов, проживших более пяти лет после радикального оперативного вмешательства, 10-летняя выживаемость достигает 78–90 %. Доказано, что наиболее часто рецидивы первичной опухоли и формирование отдаленных метастазов происходят в течение первых 2 лет после лечения. Отдаленные метастазы наиболее часто поражают печень, головной мозг, скелет, надпочечники, контралатеральное легкое [4, 6, 7, 14, 16].

Рак легких является наиболее частой причиной метастатического поражения головного мозга. Церебральные метастазы НМРЛ чаще выявляются синхронно, реже отмечается метастазирование, в сроки 6–12 мес от манифестации процесса [1, 5, 8, 11]. Пока в тактике лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга стандарты не определены и в основном применяются различные методики лучевой терапии. Однако доказано, что комплексный подход с осознанным проведением нейрохирургического вмешательства имеет преимущества, поскольку может как увеличить продолжительность жизни, так и повысить уровень социальной адаптации и качество жизни пациентов [1, 2, 5].

Нейрохирургическое вмешательство должно выполняться с четким соблюдением онкологических принципов абластичности – метастаз удаляется в едином блоке с прилегающей «интактной» мозговой тканью, поскольку инвазия опухолевых клеток в перифокальное мозговое вещество при церебральных метастазах НМРЛ может достигать 8 мм [2, 13]. При расположении удаляемых очагов в функционально значимых зонах и невозможности резекции прилегающей мозговой ткани необходимо дополнительное терапевтическое воздействие на ложе опухоли.

Одним из перспективных направлений локального воздействия на опухолевые клетки является метод фотодинамической терапии (ФДТ), который основан на способности фотосенсибилизаторов избирательно накапливаться в опухолевой ткани и вызывать фотореакции в биологических тканях

после облучения светом определенной длины волны. При воздействии кванта света фотосенсибилизатор переходит в возбужденное состояние и оказывает прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки за счет образования свободно-радикальных соединений. Важную роль в деструкции опухолевой ткани также играют нарушение кровоснабжения за счет повреждения эндотелия кровеносных сосудов опухолевой ткани; цитокиновые реакции, обусловленные стимуляцией продукции фактора некроза опухоли, активацией макрофагов, лейкоцитов и лимфоцитов [10, 17]. Высокая избирательность поражения опухоли при ФДТ позволяет максимально снизить повреждение окружающих здоровых тканей, что обеспечивает высокий функциональный результат лечения. Применение интраоперационной фотодинамической терапии при комбинированном лечении метастазов в головной мозг позволяет уменьшить количество локальных рецидивов при сохранении качества жизни больных [9].

Мы приводим случай комбинированного лечения солитарного метастаза в головной мозг после десятилетнего безрецидивного периода у больного с инвазивной карциномой легких.

Больной Г., 1958 г.р., находится под наблюдением в НИИ онкологии с весны 2002 г. В результате комплексного обследования был установлен диагноз: Периферический рак средней доли правого легкого II стадии ($T_3N_0M_0$). Проведено комбинированное лечение в объеме радикальной операции (15.05.02) – средней лобэктомии справа с интраоперационной лучевой терапией в РОД 15 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином 6 мг/м². Послеоперационный период протекал без осложнений, выписан на 10-е сут после операции. При гистологическом исследовании операционного материала (№№ 5420–25, 22.05.02): бронхоолоальвеолярный рак (рис. 2а).

*В течение 5 лет пациент регулярно проходил полноценное контрольное обследование, данных за прогрессирование процесса не обнаруживалось. В сентябре 2012 г. отметил появление головных болей и дискомфорта в затылочной области. Проведена МСКТ головного мозга с контрастированием (17.10.12), обнаружено объемное образование (с КТ-признаками *mts*) левой теменной области, со смещением срединных структур. При проведении МРТ с контрастированием (рис. 1а) в левой темен-*

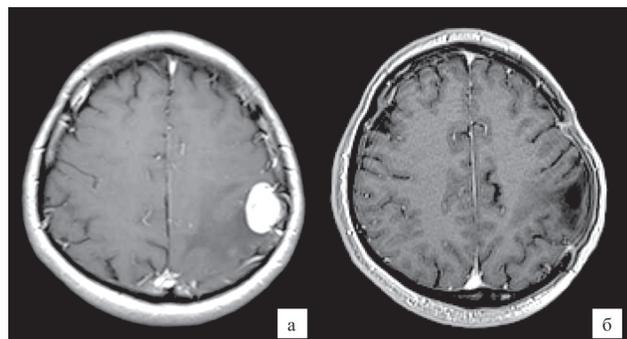


Рис. 1. МРТ головного мозга в режиме T1 с контрастированием: а – до оперативного лечения; б – через 9 мес после оперативного лечения

ной доле определялось объемное гипervasкулярное образование $28 \times 21 \times 23$ мм, окруженное зоной перифокального отека, более вероятно, метастатическое поражение головного мозга.

Учитывая десятилетний безрецидивный период и возможность развития метакронной опухоли, произведен поиск возможного нового первичного очага. Данных за наличие метакронной опухоли, локорегиональное прогрессирование и экстракраниальные метастазы не получено. Установлен диагноз: Состояние после комбинированного лечения по поводу периферического рака средней доли правого легкого II стадии ($T_3N_0M_0$) от 2002 г., прогрессирование процесса – метастаз в головной мозг. Получено согласие на комбинированное лечение.

В отделении опухолей головы и шеи выполнено комбинированное лечение: декомпрессивная трепанация черепа в теменной области справа, микрохирургическое удаление метастаза с интраоперационной фотодинамической терапией (14.11.12). Для ФДТ использовался отечественный фотосенсибилизатор хлоринового ряда – фотодитазин. Препарат вводился внутривенно капельно в дозе 0,9 мг/кг веса за 2 ч до вскрытия твердой мозговой оболочки. Фотодинамическая терапия проводилась с использованием лазера «Латус Т» с длиной волны 662 нм и световода с макролинзой. Плотность дозы лазерного излучения составила 150 Дж/см². После проведения фотодинамической терапии развился отек вещества головного мозга с пролабиранием в трепанационный дефект, выполнена пластика твердой мозговой оболочки, костный лоскут удален. Послеоперационный пе-

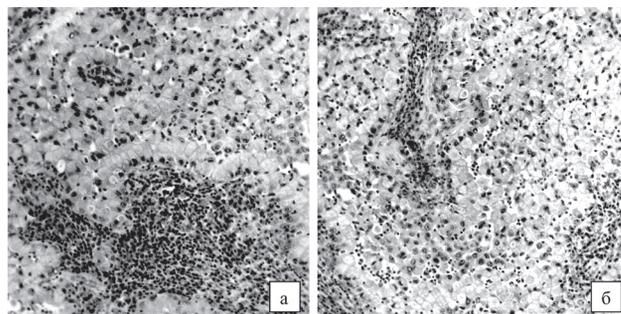


Рис. 2. Микрофото. Умереннодифференцированная инвазивная аденокарцинома, преимущественно солидного строения с продукцией муцина. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$. Примечание: а – опухоль легкого (2002 г.); б – метастаз в головной мозг (2012 г.)

риод протекал без осложнений. При контрольной КТ головного мозга, выполненной в 1-е сут после оперативного вмешательства, участков патологического накопления контраста не визуализируется. При гистологическом исследовании удаленного препарата и иммуногистохимическом исследовании (№ 28674–80/12, 03.12.12): гистологическая структура и иммунофенотип опухолевых элементов соответствуют метастазу аденокарциномы легкого преимущественно солидного строения с продукцией муцина, умеренной степени дифференцировки (рис. 2б). При пересмотре препаратов опухоли легкого от 2002 г. – инвазивная аденокарцинома, преимущественно солидная с продукцией муцина, умеренной степени дифференцировки (рис. 2а). Инвазии в сосуды и опухолевые эмболы не определяются.

Проведена консультация химиотерапевта, учитывая радикальный характер выполненного оперативного вмешательства по поводу солитарного метастаза в головной мозг, химиотерапия пациенту не показана. Больной находится под динамическим наблюдением в течение 9 мес. По данным контрольной МРТ головного мозга с контрастированием (рис. 1б) признаков продолженного роста метастатического очага не выявлено. Пациент социально и физически активен, продолжает работать по специальности.

Таким образом, комбинированный подход в лечении НМРЛ дает хорошие результаты. Несмотря на длительный безрецидивный период, отсутствие факторов риска позднего рецидива, возможно развитие метастазов и через 10 лет после радикального оперативного вмешательства.

Приведенное наблюдение демонстрирует необходимость длительного динамического наблюдения и онкологической настороженности у пациентов этой категории. Необходимо и возможно проведение эффективного лечения при наличии прогрессирующего процесса. Использование интраоперационной фотодинамической терапии с фотосенсибилизатором фотодитазин в плане комбинированного лечения метастатического поражения головного мозга позволяет добиться хорошего эффекта, не удлиняет послеоперационный период, не ухудшает состояние пациента и не снижает качество его жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В.А., Карахан В.Б., Бекяшев А.Х. и др. Церебральные метастазы рака легкого // Опухоли головы и шеи. 2011. № 4. С. 41–47.
2. Белов Д.М. Онкологические принципы хирургии церебральных метастазов рака: выбор тактики в зависимости от макроструктуры: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 26 с.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3 (прил. 1). С. 54–123.
4. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Миллер С.В. Рак легкого: 25-летний опыт хирургического и комбинированного лечения // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 2. С. 201–205.
5. Евзиков Г.Ю., Кобяков Г.Л. Диагностика и тактика комплексного лечения метастатического поражения головного мозга. Ч. I // Нейрохирургия. 2009. № 2. С. 64–70.
6. Рагулин Ю.А., Медведев В.Н., Каплан М.А. и др. Возможности фотодинамической терапии в лечении рецидивов рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 77–79.
7. Рукавичников В.М. Периферический немелкоклеточный рак легкого: современная диагностика и результаты лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2009. 24 с.
8. Рябуха Д.О., Горбунова Т.А., Емианов А.В., Григоров С.В. Особенности метастазирования рака легкого в головной мозг // Сибирский онкологический журнал. 2009. Прил. № 1. С. 167.
9. Чиссов В.И., Филоненко Е.В., Решетов И.В. и др. Интраоперационная флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия у больных с метастатическим поражением головного мозга // Российский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 4–7.
10. Celli J.P., Spring B.Q., Rizvi I. et al. Imaging and Photodynamic Therapy: Mechanisms, Monitoring and Optimization // Chem. Rev. 2010. Vol. 110 (5). P. 2795–2838.
11. Eichler A.F., Chung E., Kodack D.P. et al. The biology of brain metastases – translation to new therapies // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2011. Vol. 8 (6). P. 344–356.
12. Heuvers M.E., Hegmans J.P., Stricker B.H., Aerts J.G. Improving lung cancer survival; time to move on // BMC Pulm. Med. 2012. № 12. P. 77.
13. Kamp M.A., Dibué M., Santacrose A. et al. The tumour is not enough or is it? Problems and new concepts in the surgery of cerebral metastases // Ecanermedicalscience. 2013. Vol. 7. P. 306.
14. Maeda R., Yoshida J., Hishida T. et al. Late Recurrence of Non-Small Cell Lung Cancer More Than 5 Years After Complete Resection: Incidence and Clinical Implications in Patient Follow-up // Chest. 2010. Vol. 138 (1). P. 145–150.
15. Mollberg N., Surati M., Demchuk C. et al. Mind-Mapping for Lung Cancer: Towards a Personalized Therapeutics Approach // Adv. Ther. 2011. Vol. 28 (3). P. 173–194.
16. Okada M., Nishio W., Sakamoto T. et al. Long-term survival and prognostic factors of five-year survivors with complete resection of non-small cell lung carcinoma // J. Thor. Cardiovasc. Surg. 2003. Vol. 126 (2). P. 558–562.
17. Pizova K., Tomankova K., Daskova A. et al. Photodynamic therapy for enhancing antitumour immunity // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. 2012. Vol. 156 (2). P. 93–102.
18. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2012 // CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2012. Vol. 62 (1). P. 10–29.

Поступила 30.09.13

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК: 61(091)(571.1)

ОСНОВНЫЕ ВЕХИ ИСТОРИИ ЛЕЧЕБНОГО ФАКУЛЬТЕТА СИБИРСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

С.В. Логвинов, С.А. Некрылов

История лечебного факультета Сибирского государственного медицинского университета тесным образом связана с Императорским Томским университетом, основанным Указом Александра II от 16 мая 1878 г.

25 мая 1888 г. было принято решение об открытии Императорского Томского университета в составе одного медицинского факультета. Среди первых профессоров, возглавивших кафедры на медицинском факультете Томского университета, были Н.А. Гезехус, С.И. Залесский, Н.М. Малиев, А.С. Догель, А.М. Зайцев, С.И. Коржинский, Э.А. Леман, Н.Ф. Кащенко.

На первый курс осенью 1888 г. было зачислено 72 человека, из них 40 человек окончили духовные семинарии. Томский университет стал третьим в России, где разрешили прием выпускников духовных семинарий (при условии написания сочинения и сдачи экзамена по латинскому языку). Примечательно, что за первые 25 лет существования университета на медицинский факультет поступил 3181 студент, из них семинаристы составили 63%. В стенах Томского университета обучались питомцы практически всех семинарий России. Среди студентов, окончивших медицинский факультет в первом выпуске, были будущие профессора П.В. Бутягин, И.М. Левашев и С.М. Тимашев. Всего с 1893 по 1916 г. в Испытательной медицинской комиссии Томского университета были удостоены степени лекаря 1389 человек, 568 из них получили дипломы с отличием. Помимо этого, на медицинском факультете осуществлялась подготовка зубных врачей, дантистов, провизоров, аптекарских помощников и повивальных бабок.

С открытием медицинского факультета и ряда клиник значительно возросла специализированная медицинская помощь населению Томской губернии и других регионов Сибири. Неоценим вклад профессоров, преподавателей и студентов медицинского факультета Томского университета

в борьбу с эпидемиями холеры (1892, 1907 гг.), чумы (1910–1911 гг.), тифа в Гражданскую войну. Преподаватели медицинского факультета Томского университета оказывали помощь раненым во время Русско-японской, Первой мировой и Гражданской войн.

За дореволюционный период на медицинском факультете Томского университета сформировался ряд научных школ и направлений в области медицины. Среди них сибирская школа терапевтов, основателем которой является профессор М.Г. Курлов, школа патофизиологов, у истоков которой стояли профессора П.М. Альбицкий, А.В. Репрев, Д.И. Тимофеевский и П.П. Авроров, школа фармакологов, начало которой положили профессор П.В. Буржинский и Н.В. Вершинин. Исследованиями П.В. Бутягина были заложены основы школы микробиологов. С его именем связана деятельность Бактериологического института, открытого при Томском университете в 1906 г. В числе научных школ, сформировавшихся в первый период истории Томского университета, была и школа хирургов. На медицинском факультете работали профессора, проводившие уникальные операции. Среди них Э.Г. Салищев, Н.А. Рогович, П.И. Тихов, И.Н. Грамматикати, В.М. Мыш, Ф.А. Ерофеев, Н.И. Березнеговский, С.В. Лобанов, А.А. Введенский, В.Н. Саввин и др. Таким образом, Томскому университету, который до появления в начале XX века Томского технологического института являлся форпостом высшего образования и науки в азиатской части России, выпала почетная миссия подготовки первых врачей, столь необходимых на необъятных просторах Сибири.

Новый этап развития медицинского образования и науки в Сибири наступил после Октябрьской революции и Гражданской войны. В августе 1930 г. медицинский факультет был разделен на санитарно-профилактический и лечебно-профилактический факультеты.

Постановлением СНК РСФСР от 5 ноября 1930 г. лечебно-профилактический и санитарно-профилактический факультеты Томского университета были выделены в самостоятельный вуз – Томский государственный медицинский институт.

С началом Великой Отечественной войны была проведена перестройка преподавания и научных исследований в интересах обороны страны.

В послевоенное время и в 1960–1980-е гг. оформились новые научные направления в ТМИ. Академик И.В. Торопцев продолжил исследования по радиобиологии, занялся проблемами магнито-биологии. Сотрудники кафедры патофизиологии описали гематологию острой и острейшей лучевой болезни, патогенез цитостатической болезни и механизм развития побочных эффектов противоопухолевых препаратов, создали оригинальную теорию регуляции кроветворения в норме и при патологии (профессор Д.И. Гольдберг, академики РАМН Е.Д. Гольдберг, В.В. Новицкий, А.М. Дыгай). На кафедре и в клинике общей хирургии под руководством профессора, будущего академика РАМН, В.В. Пекарского занимались лечением нарушений ритма сердца методом электростимуляции. Представители томской школы кардиологов (академики Д.Д. Яблоков, Р.С. Карпов и их ученики) усовершенствовали методы ранней диагностики и лечения сердечной недостаточности, разработали и внедрили эффективные методы восстановления работоспособности пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Член-корреспондент РАМН А.А. Радионченко изучала эпидемиологию бесплодного брака в Западной Сибири и предложила физиотерапевтические методы лечения гинекологических заболеваний. В 1981 г. по инициативе члена-корреспондента РАМН А.К. Стрелиса было создано первое в стране научно-практическое фтизиатрическое объединение, включавшее областную туберкулезную больницу, кафедру фтизиатрии, 2 диспансера, 3 санатория. Создание объединения ускорило решение проблем ранней диагностики и лечения туберкулеза в Сибири.

О высочайшем авторитете медицинского факультета Томского университета свидетельствует тот факт, что два его бывших студента – Н.Н. Бурденко и В.Д. Тимаков – в разные годы были президентами Академии медицинских наук СССР.

Первым за Уралом членом-корреспондентом Санкт-Петербургской Академии наук (впоследствии АН СССР) был избран выдающийся нейроморфолог, заведующий кафедрой гистологии, профессор А.С. Догель. Среди воспитанников факультета – известные ученые и педагоги, действительные члены Академии медицинских наук Н.В. Вершинин, С.П. Карпов, А.Г. Савиных, А.Д. Тимофеевский, Г.М. Мухадзе, А.И. Нестеров, Н.Н. Приоров, Д.Д. Яблоков, А.А. Смородинцев, И.В. Торопцев, Л.Ф. Ларионов, А.Н. Магницкий, О.Д. Соколова-Пономарева, Л.Н. Федоров, В.В. Пекарский, Н.В. Васильев, Б.Н. Зырянов и другие. Одним из инициаторов создания и организаторов Томского научного центра Сибирского отделения РАМН был выпускник лечебного факультета, академик РАМН А.И. Потапов. Он был создателем и первым директором Сибирского филиала Всесоюзного онкологического научного центра РАМН. За короткий исторический срок в Томске были открыты и другие академические учреждения: институты кардиологии, психического здоровья, медицинской генетики и фармакологии. В 1986 г. А.И. Потапов был назначен министром здравоохранения РСФСР. До последнего времени он, возглавляя Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана в Москве, поддерживал тесные связи с родным вузом и Томским научным центром. Из сегодняшней томской академической группы большинство являются выпускниками лечебного факультета и работают в его составе либо преподают студентам лечебного факультета. Это академики РАМН Р.С. Карпов, М.А. Медведев, В.В. Новицкий, Е.Л. Чойнзонов, В.П. Пузырев, А.М. Дыгай; члены-корреспонденты РАМН Г.Ц. Дамбаев, Л.М. Огородова, Н.А. Бохан, В.В. Удут, С.В. Попов. Большую роль в жизни факультета, подготовке научно-педагогических кадров сыграл выдающийся организатор и ученый, академик РАМН Е.Д. Гольдберг.

Выпускники лечебного факультета успешно работают и в НИИ онкологии: это директор института академик РАМН Е.Л. Чойнзонов, зам. директора заслуженный деятель науки РФ, проф. В.Е. Гольдберг, руководители подразделений – заслуженные деятели науки РФ, профессора С.А. Величко и Л.Ф. Писарева, профессора Е.М.Слонимская, Л.А.Коломиец, С.А.Тузииков, С.В. Авдеев, В.И. Чернов, И.В. Кондакова, С.Г. Афанасьев и многие другие.

Сегодня лечебный факультет СибГМУ – это 28 кафедр, на которых работает 6 академиков и членов-корреспондентов РАМН, более 90 докторов и 160 кандидатов наук, около 100 аспирантов, докторантов и соискателей ученых степеней, обучается около 1700 студентов.

За 10 лет (с 2001 по 2011 г.) на лечебном факультете выполнено и защищено 108 докторских и 496 кандидатских диссертаций. Таким образом, в среднем за год на факультете готовится порядка 10 докторов и 50 кандидатов наук. Сотрудники факультета за десятилетие получили 510 патентов на изобретения, 57 зарубежных и 122 российских гранта, издали 158 монографий.

За последнее десятилетие кафедральными коллективами подготовлено и издано 2 учебника («Патофизиология» под редакцией В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой, 2009 г. и «Клиническая генетика», авторы Н.П. Бочков, В.П. Пузырёв, С.А. Смирнихина, 2011 г.) и около 100 крупных методических пособий с грифом УМО.

Лечебный факультет в настоящее время не только ведущий в Сибирском государственном медицинском университете, но по ряду таких

показателей, как количество докторов, кандидатов наук, членов государственных академий, кафедр, – самый крупный среди факультетов всех вузов Томска. Факультет уникален еще и тем, что обучение на нем ведется по двум самым престижным клиническим специальностям – «лечебное дело» и «стоматология». Благодаря инициативе и усилиям деканата лечебного факультета в декабре 2005 г. в Министерстве образования и науки России была получена лицензия на ведение образовательной деятельности по специальности «060105 – стоматология». Решением ученого совета СибГМУ от 14.03.2006 г. данная специальность была открыта в составе отделения лечебного факультета. В 2011 г. состоялся первый выпуск 19 стоматологов.

Выпускники лечебного факультета востребованы не только во всех уголках нашей страны, но и за рубежом. Подтвердив высокий статус и авторитет диплома лечебного факультета СибГМУ, они успешно работают в лечебных учреждениях Германии, Франции, Израиле, Норвегии, Австралии, США, Канаде и других странах.

Встречая 125-летний юбилей, замечательный, высококвалифицированный, сплоченный, заслуженный коллектив старейшего в азиатской части России факультета готов к новым достижениям.

НЕКРОЛОГ

ПАМЯТИ ПЕРВОГО ДИРЕКТОРА ТОМСКОГО НИИ ОНКОЛОГИИ СО РАМН, АКАДЕМИКА РАМН АНАТОЛИЯ ИВАНОВИЧА ПОТАПОВА



26 сентября 2013 года, на 79-м году жизни скоропостижно скончался крупнейший организатор отечественного здравоохранения и медицинской науки, почетный профессор Сибирского медицинского университета, Воронежской, Ивановской медицинских академий, ряда зарубежных научных и образовательных учреждений, первый руководитель Томского научного центра Сибирского отделения РАМН, академик РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ Анатолий Иванович Потапов.

А.И. Потапов родился 2 августа 1935 года в поселке Добринка Елань-Коленовского района Воронежской области. После окончания школы и службы в Вооруженных Силах СССР А.И. Потапов поступил на лечебный факультет Томского медицинского института. По окончании института в 1964 г., он в течение ряда лет работал главным врачом участковой, центральной районной, областной клинической больницы, затем заведующим Томским областным отделом здравоохранения. С 1979 по 1985 г. в г. Томске по инициативе А.И. Потапова создается первый в Сибири научный центр АМН СССР в составе 5 научных учреждений: НИИ онкологии, НИИ кардиологии, НИИ психиатрии, НИИ медицинской генетики, НИИ фармакологии. В эти годы ярко проявились свойственные Анатолию Ивановичу организаторские способности,

масштабность и перспективность практического и научного мышления, умение реализовать в конкретных жизненных обстоятельствах сложные проблемы охраны здоровья народа.

Деятельность Научного центра, возглавляемого А.И. Потаповым, была направлена на создание научной основы первичной профилактики заболеваний и оказание эффективной помощи органам практического здравоохранения Сибири и Дальнего Востока. Фундаментальные изыскания А.И. Потапова и его учеников, основанные на концепции изучения здоровья человека как целостного биосоциального объекта научного познания, явились основой при определении главных направлений развития и совершенствования медицинской науки в восточных регионах страны. В 1984 г. теоретические положения и практические результаты деятельности А.И. Потапова за время руководства Томским научным центром АМН СССР были обобщены в докторской диссертации «Организация крупного научного центра АМН СССР и его роль в разработке и реализации комплексных программ эффективной борьбы с сердечно-сосудистыми, онкологическими и другими заболеваниями в Сибири и на Дальнем Востоке».

Под руководством А.И. Потапова и при его непосредственном участии реализован масштабный цикл работ по изучению эпидемиологических

закономерностей заболеваемости на территории Сибири и Дальнего Востока, дана глубокая характеристика здоровья населения этих регионов. Итогом работ явился выход в свет 2 атласов: «Атлас основных психических заболеваний в Сибири и на Дальнем Востоке» (1988) и «Атлас заболеваемости злокачественными новообразованиями населения Сибири и Дальнего Востока» (1990), существенно расширивших и объективизирующих общие тенденции развития медицинской ситуации на востоке страны.

Для решения насущных проблем здравоохранения в России 80-х годов, связанных с совершенствованием организаторской работы по сохранению и укреплению здоровья населения, с переводом учреждений здравоохранения на новые условия хозяйствования, в 1985 г. Анатолий Иванович Потапов был назначен на пост министра здравоохранения РСФСР. Как руководитель новой формации, имевший большой профессиональный опыт работы как на административных должностях, так и в сфере практического здравоохранения и научной деятельности, Анатолий Иванович в короткий срок коренным образом перестроил работу министерства. В условиях сложных преобразований и тенденций в социально-экономической жизни страны министр со своим аппаратом стремился не только разрабатывать научно обоснованные планы совершенствования охраны здоровья населения, но и добиваться их успешной реализации. Был проведен ряд принципиально новых решений по совершенствованию государственной политики охраны здоровья населения, как общенациональной приоритетной проблемы, по переводу учреждений здравоохранения на новые условия хозяйствования, по развитию профилактического направления в медицине, по созданию крупных межтерриториальных лечебно-диагностических и реабилитационных центров и других мероприятий.

Присущие А.И. Потапову качества лидера, его высокие гражданские, профессиональные, нравственные, личностные качества, умение объединить и нацелить людей на решение поставленных задач особенно ярко проявились при ликвидации медицинских последствий стихийных бедствий в Читинской области, катастрофы на нефтепроводе в Башкирской АССР, аварий на железнодорожных станциях Арзамас Горьковской области, Свердловск-сортировочная, в Армении, катастро-

фы на Чернобыльской атомной электростанции, во время которой А.И. Потапов был заместителем председателя Правительственной комиссии по медицинской части.

В 1990 г. А.И. Потапов был назначен директором Московского НИИ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана Минздрава Российской Федерации. Под его руководством в деятельности института значительно усилились направления исследований, связанные с комплексным изучением проблем гигиены, научным обеспечением санитарно-эпидемиологического благополучия населения России, участием института в выполнении важнейших государственных программ. Взятый им курс на формирование новых комплексных подходов к решению проблем гигиены – обеспечение гигиенической безопасности населения, внедрение новых перспективных технологий оценки среды обитания и здоровья населения – стал поворотным моментом в гигиенической науке и практике. Все это послужило основанием для преобразования института в Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана в составе 3 институтов: НИИ комплексных проблем гигиены, НИИ гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности, НИИ общей и профессиональной патологии.

В числе основных научных направлений ФНЦ гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана решение крупномасштабных гигиенических проблем в промышленных регионах европейской части России, Сибири и Дальнего Востока, охрана окружающей среды от техногенного загрязнения, прогнозирование качества среды обитания и уровня популяционного здоровья, совершенствование социально-гигиенического мониторинга, предупреждение заболеваемости на основе первичной профилактики и неинвазивной донозологической диагностики, вопросы гигиены детей и подростков, медицины труда, здорового и безопасного питания, гигиены, токсикологии пестицидов и агрохимикатов, химической безопасности, разработка новых гигиенических технологий с оценкой риска для здоровья, актуальные проблемы профессиональной и общей патологии. Среди приоритетных задач Центра – научное сопровождение государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Большой вклад внес А.И. Потапов в развитие комплексирования научно-исследовательских учреждений гигиены и организаций системы Госсанэпиднадзора с це-

лю решения проблемных санитарных ситуаций на территориях России, создания научных основ социально-гигиенического мониторинга, подготовки кандидатов и докторов наук из числа практических работников службы.

Своим богатым научным и практическим опытом А.И. Потапов щедро делился со своими учениками и коллегами. Им создана отечественная школа гигиенистов, социал-гигиенистов и организаторов здравоохранения. Много внимания Анатолий Иванович уделял сохранению научных традиций отечественной медицины, подготовке и повышению квалификации специалистов профилактической и лечебной медицины. Итог научно-педагогической деятельности А.И. Потапова – подготовка и успешная защита 69 кандидатских и 70 докторских диссертаций сотрудниками Центра, руководителями научных и медицинских учреждений различного ранга, практическими врачами лечебно-профилактических учреждений.

Много внимания А.И. Потапов уделял научно-общественной деятельности. Он являлся главным редактором журнала «Здравоохранение Российской Федерации», членом бюро Отделения профилактической медицины РАМН, членом коллегии Роспотребнадзора, членом совета попечителей

Сибирского медицинского университета. Академик РАМН А.И. Потапов – автор 323 научных трудов, в том числе 17 монографий и 4 атласов. Под его редакцией было издано более 20 сборников научных статей.

Заслуги А.И. Потапова перед отечественной наукой и здравоохранением были высоко оценены государством и медицинской общественностью. В 1986 г. он был избран членом-корреспондентом РАМН, в 1995 г. – академиком РАМН. Анатолий Иванович Потапов был награжден орденами Ленина, Октябрьской Революции, Трудового Красного Знамени, Дружбы народов, «Знак почета», «За заслуги перед Отечеством», медалью им. Н.И. Пирогова и другими наградами и дипломами.

Боль утраты неизмеримо велика. Мы потеряли замечательного человека, профессионала своего дела. Его жизненный путь может служить примером для каждого из нас. Выражаем глубочайшие соболезнования родным и близким. Светлая память об Анатолии Ивановиче Потапове навсегда останется в сердцах его учеников, друзей и коллег.

*Коллектив ФГБУ «НИИ онкологии»
СО РАМН*

Редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала»

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

В Томске, в ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 3–4 октября 2013 года прошла научно-практическая конференция с международным участием «НЕЙТРОННАЯ ТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИИ: ПРОБЛЕМЫ, УСПЕХИ, ПЕРСПЕКТИВЫ».

На открытии конференции с приветственным словом выступил директор ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, академик РАМН, проф. Е.Л. Чойнзонов, который отметил, что в России пионерами нейтронной терапии были ученые и врачи Томска, на циклотроне политехнического университета применять этот метод противоопухолевого лечения.

В конференции приняли участие зарубежные гости: проф. Ф.М. Вагнер (Технический университет г. Мюнхена, Германия), который выступил с обзорным докладом «Терапия быстрыми нейтронами: данные о текущем состоянии», и проф. Я. Слабберт, руководитель iThemba LABS (Южно-Африканская Республика) – с докладом «Применение нейтронов с энергией 29 МэВ в лучевой терапии».

В работе конференции участвовали ведущие радиологи России – член-корр. РАМН, проф. Ю.С. Мардынский, заведующий отделом лучевой терапии ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России (г. Обнинск) с докладом «Лечение рака молочной железы реакторными нейтронами»; вице-президент Российской ассоциации радиационных терапевтических онкологов (РАТРО), д.м.н. С.И. Ткачев сделал сообщение о стандартах проведения лучевой терапии при метастатическом поражении головного мозга.

Гости из Челябинска во главе с главным врачом Челябинского окружного клинического онкологического диспансера, член-корр. РАМН, проф. А.В. Важениным приняли самое активное участие в работе конференции, они выступили с докладами по радиобиологии и клиническими сообщениями о результатах лечения больных в Уральском нейтронном центре.

П.В. Ижевский, ведущий научный сотрудник лаборатории разработки новых методов лучевой терапии Федерального медицинского биофизического центра им. А.И. Бурназяна, доложил о разработке бинарных технологий лучевой терапии злокачественных новообразований.

Организаторы конференции, ведущие ученые ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН д.т.н., проф. В.А. Лисин, д.м.н., проф. Л.И. Мусабаева, д.м.н. Ж.А. Старцева и другие, поделились большим опытом лечения больных с различными локализациями злокачественных новообразований на циклотроне U-120 и приняли непосредственное участие в заключительной дискуссии о перспективах нейтронной терапии в онкологии. Высокий уровень организации конференции был отмечен всеми ее участниками.

Главный научный сотрудник отделения радиологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, д.м.н., проф. Л.И. Мусабаева