

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

Учредитель:
Учреждение РАМН
Научно-исследовательский
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

www страница:
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

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

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

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



Подписано в печать 11.12.2013 г.
Формат 84x108/16.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 5,6; усл. печ. л. 9,5; уч.-изд. л. 9,2.
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

№ 6(60)

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.*

И.Н. Одинцова, *д.м.н., профессор*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

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

Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

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

Иностранные члены редколлегии:

И.Б. Щепотин (*Украина*)

Cheung Tak-Hong (*Гонконг, Китай*)

S. Iyer (*Индия*)

V. Kesic (*Хорватия*)

T. Kondo (*Япония*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Германия*)

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*)

Editor-in-chief –

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

Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*

N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*

Editorial members:

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*

I.V. Kodakova, *DSc, Professor*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*

V.A. Novikov, *DSc*

I.N. Odintsova, *DSc, Professor*

V.M. Perelmutter, *DSc, Professor*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*

Zh.A. Startseva, *DSc*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*

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

L.N. Urazova, *DSc, Professor*

I.G. Frolova, *DSc, Professor*

O.V. Cheremisina, *DSc*

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

Foreign editorial members:

I.B. Shchepotin (*Ukraine*)

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

S. Iyer (*India*)

V. Kesic (*Croatia*)

T. Kondo (*Japan*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Germany*)

G. Margolin (*Sweden*)

J. Shah (*USA*)

L. Ungar (*Hungary*)

A. Yu (*Taiwan*)

M. Zhugashvili (*Spain*)

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)

M.V. Volkov (*Vladivostok*)

V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)

Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)

P.D. Karataev (*Yakutsk*)

V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)

S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)

V.K. Kosenok (*Omsk*)

A.F. Lazarev (*Barnaul*)

S.V. Leskov (*Chita*)

A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)

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

S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)

S.N. Tarakanov (*Magadan*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И., Кропотов М.А., Алиева С.Б., Язубов А.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки	5
Гуменецкая Ю.В., Попов А.М., Карякин О.Б., Гулидов И.А. Результаты химиолучевого лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	9
Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-позитивного рака яичников	14
Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения Красноярского края от смертности, обусловленной раком почки	20

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В., Тузиков С.А., Миллер С.В., Васильев С.А., Скрябин Н.А. Связь рецидивирования плоскоклеточной и железистой карциномы легкого с характером дисрегенераторных изменений в респираторном эпителии бронхов вблизи опухоли	26
Ирьянов Ю.М., Филимонова Г.Н. К вопросу об экспериментально-морфологических исследованиях заболеваний щитовидной железы, индуцированных радиогенным фактором	31
Волощук О.Н., Марченко М.М. Энзиматическая активность компонентов системы энергообеспечения митохондрий лейкоцитов крови в динамике роста карциномы Герена	36

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Волков М.Ю., Афанасьев С.Г., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты	40
Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В., Цыбульский А.Д., Исаев Т.К. Роль и место Дегареликса в комбинированном лечении больных раком предстательной железы в комплексе с сочетанной лучевой терапией	44

ОБЗОРЫ

Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака лёгкого: клинические аспекты	48
Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринёва Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей	56
Скрябин Н.А., Кашеварова А.А., Денисов Е.В., Лебедев И.Н. Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологии	64

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Раджапова М.У., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Полькин В.В., Агабабян Т.А. Метастатическое поражение костей таза с мягкотканым образованием гигантских размеров у больной низкодифференцированным фолликулярным раком щитовидной железы	70
Миллер С.В., Козлов Б.Н., Добродеев А.Ю., Тузиков С.А., Юмов Е.Л., Панфилов Д.С., Кузнецов М.С., Сондуев Э.Л. Случай симультанной операции у больной раком легкого в сочетании с ишемической болезнью сердца	73

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Тюкалов М.Ю., Некрылов С.А. Андрей Григорьевич Савиных (1888–1963): из переписки ученого	77
--	----

ЮБИЛЕИ

К 85-летию со дня рождения В.Л. Ивасенко	81
--	----

НЕКРОЛОГ

Памяти академика РАМН Анатолия Федоровича Цыба	82
--	----

Содержание «Сибирского онкологического журнала» в 2013 г.	84
---	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Pustynskiy I.N., Paches A.I., Tkachev S.I., Kropotov M.A., Alieva S.B., Yagubov A.S., Bazhutova G.A., Slanina S.V.</i> Cryoradiotherapy for patients with locally advanced buccal skin cancer -----	5
<i>Gumenetskaya Yu.V., Popov A.M., Karyakin O.B., Gulidov I.A.</i> Results of chemoradiotherapy for muscle-invasive bladder cancer -----	9
<i>Maximov S.Ya., Imyaninov E.N., Guseinov K.D., Gorodnova T.V.</i> Clinical features of brca-positive ovarian cancer -----	14
<i>Zukov R.A., Dykhno Yu.A., Shulmin A.V., Kozlov V.V.</i> Evaluation of medico-demographic deaths of population in Krasnoyarsk region caused by renal cancer -----	20

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Pankova O.V., Perelmuter V.M., Denisov E.V., Tuzikov S.A., Miller S.V., Vasilyev S.A., Skryabin N.A.</i> Relationship between the development of lung squamous cell and granular carcinoma recurrences and the character of dysregenerative changes in bronchial epithelium near the tumor -----	26
<i>Iryanov Yu.M., Filimonova G.N.</i> To the problem of experimental-morphological studies of radiation-induced thyroid diseases -----	31
<i>Voloschuk O.N., Marchenko M.M.</i> Enzymatic activity of components of energy supply system of mitochondries of peripheral blood leukocytes in dynamics of Gerena's carcinoma growth -----	36

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M.</i> Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects -----	40
<i>Pavlov A.Y., Ivanov S.A., Gafanov R.A., Fastovets S.V., Tsybulsky A.D., Isaev T.K.</i> Degarelix role and place in the combined treatment of patients with prostate cancer in combination with concurrent radiotherapy -----	44

REVIEWS

<i>Polyakov I.S., Imyaninov E.N.</i> Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects -----	48
<i>Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva E.N.</i> Nuclear medicine technology for diagnosis of neuroendocrine tumors -----	56
<i>Skryabin N.A., Kashevarova A.A., Denisov E.V., Lebedev I.N.</i> Methods of DNA methylation analysis: possibilities and limitations of their application in oncology -----	64

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Gordon K.B., Polkin V.V., Agababayan T.A.</i> Metastases in pelvic bones with large soft tissue component in a patient with poorly differentiated follicular thyroid cancer -----	70
<i>Miller S.V., Kozlov B.N., Dobrodeev A.Yu., Tuzikov S.A., Yumov E.L., Panfilov D.S., Kuznetsov M.S., Sonduev E.L.</i> A case of simultaneous operation for cardiac disease and lung cancer -----	73

HISTORY OF MEDICINE

<i>Tyukalov M.J., Nekrylov S.A.</i> Andrey G. Savinykh (1888–1963): From the correspondence of the scientist ----	77
---	----

JUBILEES

<i>V.L. Ivashenko</i> (to the 85-th birthday) -----	81
---	----

NECROLOGES

<i>Memory of academician RAMS A.F. Tsyb</i> -----	82
---	----

Contents of Siberian Journal of Oncology in 2013 year -----	84
--	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.318:616.5]-006.6:615.849.1

КРИОЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ КОЖИ ЩЕКИ

**И.Н. Пустынский, А.И. Пачес, С.И. Ткачев, М.А. Кропотов, С.Б. Алиева,
А.С. Ягубов, Г.А. Бажутова, С.В. Сланина**

*ФБГУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: inpustynskij@yandex.ru*

Разработан способ лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи щеки, включающий сочетанное криолучевое воздействие, показания и противопоказания к его применению. Проведен комплексный анализ результатов криолучевого лечения у 21 больного базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи щеки T₂₋₄ и местнораспространенными рецидивами опухоли. В результате криолучевого лечения отмечены хорошие отдаленные, эстетические и функциональные результаты при отсутствии местных и общих осложнений, в том числе у лиц пожилого возраста и больных с тяжелой сопутствующей патологией.

Ключевые слова: криолучевое лечение, местнораспространенный рак кожи щеки.

CRYORADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BUCCAL SKIN CANCER

I.N. Pustynskiy, A.I. Paches, S.I. Tkachev, M.A. Kropotov, S.B. Alieva,

A.S. Yagubov, G.A. Bazhutova, S.V. Slanina

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS, Moscow

24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: inpustynskij@yandex.ru

The new method of combined cryogenic and radiation therapy for patients with locally advanced buccal skin cancer was devised. The comprehensive analysis of results of cryoradiotherapy for 21 patients with basal cell and squamous cell buccal skin cancer (T₂₋₄) and local recurrence was carried out. The treatment resulted in favorable long-term, cosmetic and functional results without local and general complications in these patients including elderly patients and patients with severe concomitant diseases.

Key words: cryoradiotherapy, locally advanced buccal skin cancer.

Базальноклеточный и плоскоклеточный рак являются наиболее распространенными морфологическими формами злокачественных эпителиальных опухолей кожи. В 74–91 % случаев новообразования поражают область головы и лица, при этом кожа щеки является одной из наиболее частых локализаций [1, 8, 10, 12, 25]. Несмотря на наружную локализацию, нередко встречаются распространенные, запущенные формы заболевания [2, 13, 17]. Местнораспространенные формы рака кожи щеки тесно прилежат или вовлекают в опухолевый процесс органы и анатомические структуры средней зоны лица: нос, нижнее веко, угол глаза, губы и угол рта, имеющие особое эстетическое и функциональное значение.

Лечение больных с местнораспространенными формами рака кожи лица, как правило, включает

выполнение сложных реконструктивных хирургических вмешательств, непосредственные и отдаленные результаты которых не всегда бывают удовлетворительными [11, 15, 18, 20]. Близость жизненно важных органов может лимитировать возможности отступа от края опухоли в пределах здоровых тканей при хирургическом иссечении, что сопряжено с повышенным риском рецидива [1]. В то же время в связи с большой функциональной и эстетической значимостью органов и анатомических образований лица любые нарушения их формы и функций, заметные рубцовые деформации существенно отражаются на качестве жизни и реабилитации пациентов после лечения [22, 24].

Лучевая терапия (ЛТ) больных раком кожи лица позволяет сохранять форму местных тканей, однако в самостоятельном плане она эффективна при

ограниченных, начальных формах заболевания. У больных с распространенным базальноклеточным или плоскоклеточным раком кожи ЛТ используется в плане комбинированного лечения или в случае невозможности хирургического удаления опухоли [7, 9, 21, 23, 26, 27]. Самостоятельное лучевое лечение больных с местнораспространенным раком кожи приводит к полной и стойкой регрессии опухоли менее чем в половине наблюдений [15, 18, 19]. Одним из путей повышения эффективности лучевого лечения является использование радиомодификаторов, повышающих чувствительность новообразования к лучевому воздействию [5, 14].

В экспериментальных и клинических исследованиях отмечено, что локальное охлаждение способно повышать чувствительность клеток новообразования к лучевой терапии [3, 5, 16]. Данные экспериментальных исследований показали, что в механизмах ответа клеток на охлаждение играют роль изменения биохимических процессов, уменьшение выработки антиоксидантов [5], изменения клеточных мембран [4]. Также показано, что стимуляция местного иммунитета при раке кожи оказывает положительное влияние на результаты лечения [5, 6].

С целью повышения эффективности лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи нами был разработан криолучевой способ, включающий сочетание локального охлаждения опухоли с последующим лучевым воздействием. Непосредственно перед каждым сеансом лучевой терапии производится локальное криовоздействие до достижения температуры замораживания тканей на границе опухоли и здоровых тканей, что соответствовало температуре $0 \dots -5^\circ\text{C}$. При разработанных режимах охлаждения не возникало необратимых криогенных повреждений в окружающих опухоль тканях и не развивался их отек, границы новообразования оставались доступными для клинического контроля в процессе лечения.

Материал и методы

Локальное охлаждение опухоли производили с помощью отечественных медицинских криогенных аппаратов («КРИО-02», «КРИО-05», «КРИО-01 Еламед») паром азота с регулируемой температурой криогенного воздействия. Температура тканей на поверхности опухоли составляла от -70 до -100°C , что регистрировалось игольчатыми термомодатчиками. Облучение опухоли производилось

непосредственно вслед за охлаждением разовой очаговой дозой 2–2,5 Гр с использованием фотонного или электронного излучения, генерируемого линейными ускорителями. Энергия фотонов была 6 мВ, а электронов – в пределах 8–12 мВ. Криолучевое воздействие проводили 5 дней в неделю, при этом осуществляли контроль регрессии новообразования. В случае полной регрессии опухоли при дозе облучения 45–50 Гр лечение продолжали по радикальной программе до общей дозы 64–68 Гр.

С 1998 по 2011 г. криолучевое лечение было проведено 21 больному с местнораспространенными формами базальноклеточного ($n=15$) и плоскоклеточного ($n=6$) рака кожи щеки. Среди больных было 12 мужчин и 9 женщин в возрасте от 52 до 86 лет, средний возраст пациентов составил 65 лет. Во всех случаях диагноз был верифицирован морфологическим исследованием опухоли. По распространенности новообразования распределялись следующим образом: у 8 больных опухоль соответствовала по размерам символу T_2 (TNM классификация злокачественных опухолей, 6-я редакция). Однако следует отметить, что во всех случаях опухоль имела выраженный инфильтративный рост, в связи с чем невозможно было полностью исключить поражение мышц лица. Опухоли, соответствующие символу T_3 , были у 4 пациентов, T_4 – у 6, в 3 случаях имелись местнораспространенные рецидивы рака кожи.

Показаниями к проведению криолучевого лечения являлись местнораспространенные формы рака кожи с выраженным инфильтративным компонентом, нечеткими клиническими границами опухоли. Во всех случаях новообразование поражало 2 и более анатомических областей. Так, у 8 больных рак кожи щеки распространялся на область наружного носа, в 7 наблюдениях были поражены ткани подглазничной области и нижнего века, у 4 пациентов опухоль распространялась на угол рта и кожу нижней губы, в 2 случаях опухоль распространялась на кожу подчелюстной области.

Криолучевой метод лечения не применяли в случаях, если ранее больному проводилась лучевая терапия по поводу данной опухоли, после чего возник продолженный рост или рецидив новообразования. Это связано с тем, что, по нашим наблюдениям и данным литературы, повторное лучевое лечение при раке кожи не только не приводит к полной регрессии опухоли, но способствует ее метастазированию.

в более агрессивные формы с упорным рецидивированием заболевания, несмотря на последующее широкое иссечение. Также не проводили криолучевое лечение при поражении костной ткани и при наличии инфильтративного компонента опухоли в области основания черепа, недоступного для контролируемого локального охлаждения.

Первично-множественные злокачественные опухоли наблюдались у 5 (23,8 %) больных. У 2 пациенток отмечались синхронные очаги распространенного рака кожи лица, которые одновременно подвергались криолучевому лечению. У одного больного базальноклеточный рак кожи бедра возник через 5 лет после лечения по поводу базальноклеточного рака кожи щеки и был подвергнут криодеструкции. Во всех случаях первично-множественного рака после лечения была достигнута полная и стойкая регрессия новообразований. Один пациент поступил на лечение рака кожи через 7 лет после операции по поводу рака легкого без признаков рецидива заболевания, и у одного больного рак пищевода возник через 5 лет после криолучевого лечения по поводу распространенного рецидива базальноклеточного рака кожи щеки.

Результаты и обсуждение

После криолучевого лечения полная регрессия новообразований была зарегистрирована у 20 пациентов, что позволило закончить лечение по радикальной программе без операции. При частичной регрессии опухоли у одного больного с базальноклеточным раком кожи II стадии была выполнена криодеструкция остаточной опухоли с полной регрессией новообразования. При последующем наблюдении за пациентами в сроки от 2 до 14 лет (медиана – 6 лет) рецидивы рака кожи были диагностированы у 3 (14,3 %) больных. В 2 случаях рецидивная опухоль была удалена хирургически, и один больной получал химиотерапию в связи с категорическим отказом от хирургического вмешательства. У одной больной с распространенным рецидивом плоскоклеточного рака возникли регионарные и отдаленные метастазы в печени и костях скелета, по поводу чего проводилось химиотерапевтическое лечение.

В результате криолучевого лечения 21 больного с местнораспространенным базальноклеточным и плоскоклеточным раком кожи высокого риска рецидива в 95 % случаях была достигнута полная регрессия новообразований, при этом у 80,9 % пациентов уда-



Рис. 1. Больной А., 80 лет. Диагноз: базальноклеточный рак кожи T2N0M0 правой щеки до лечения. Опухоль поражает угол рта



Рис. 2. Тот же больной через 3 года после криолучевого лечения. Полная регрессия опухоли. Имеется малозаметный рубец на правой щеке, форма и функции губ и угла рта полностью сохранены

лось достичь стойкого излечения без хирургических вмешательств. Одному больному потребовалось выполнение криодеструкции остаточной опухоли, в 2 случаях были выполнены хирургические вмешательства по поводу рецидивов заболевания.

Во всех наблюдениях после криолучевого лечения отмечалась полноценная регенерация тканей в зоне поражения с сохранением индивидуального анатомического рельефа и функций органов лица. Ни у одного из 10 больных среднего возраста (до 65 лет) заболевание не стало причиной инвалидности или значительных нарушений трудовой активности. Все пациенты, у которых криолучевое лечение привело к полной регрессии опухоли, оценивали эстетические и функциональные результаты как хорошие и отличные.

Криолучевое лечение с успехом проводилось лицам преклонного возраста и пациентам с вы-

раженными сопутствующими заболеваниями, при этом 10 больных были в возрасте старше 70 лет и 4 – старше 80 лет. В процессе криолучевого лечения, а также при последующем наблюдении за больными не было отмечено местных и общих осложнений со стороны общего состояния пациентов.

Применение криолучевого способа по разработанной методике у пациентов с местнораспространенными формами базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи щеки создало ряд новых возможностей, позволяя достигать полной и стойкой регрессии новообразований при длительных сроках последующего наблюдения за пациентами (рис. 1, 2). Последующее стойкое излечение наблюдалось у 19 из 21 больного (90,5 %). Неблагоприятные исходы заболевания (n=2) были связаны с категорическим отказом больного от хирургического вмешательства и метастазированием опухоли.

Относительно большое число (23,8 %) первично-множественных злокачественных новообразований в группе больных с местнораспространенным раком кожи свидетельствует о необходимости постоянного наблюдения и обследования пациентов у онколога после проведенного лечения. В случае возникновения новообразований другой локализации своевременная диагностика и лечение позволяют достигать хороших лечебных результатов.

Таким образом, использование сочетания криогенного и лучевого воздействий по разработанной методике явилось эффективным методом лечения больных с местнораспространенными формами рака кожи щеки, позволяющим достигать полной регрессии новообразований с хорошими эстетическими и функциональными результатами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блохин Н.Н., Трапезников Н.Н., Алиев Д.А. Пластические операции при злокачественных опухолях кожи. М.: Медицина, 1979. 207 с.
2. Докур А.С. Лечение распространенного базальноклеточного рака комбинированными методами // Материалы II съезд онкологов стран СНГ. Киев, 2000. С. 123.
3. Календо Г.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. и др. Динамика восстановления популяции опухолевых клеток после применения слабого криогенного воздействия в качестве радиомодифицирующего фактора // Материалы III Международного симпозиума «Механизмы действия сверхмалых доз». М., 2002. С. 47.
4. Кацен А.Д. Морфологические изменения поверхности опухолевых клеток при низкотемпературном воздействии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1991. 20 с.
5. Кнышевская А.Г., Иванцкая В.И., Шантырь В.И. Лучевое лечение рака кожи. Киев: Здоровье, 1985. 86 с.
6. Коган М.Г., Беренбейн Б.А., Белецкая Л.В. и др. Особенности иммунологических нарушений при базалиомах кожи и их терапевтическая коррекция // Вестник дерматологии и венерологии. 1986. № 2. С. 14–18.
7. Королева Л.П., Молочков А.Н., Хлебникова В.А. К эффективности околоопухолевой и внутриопухолевой интерферонотерапии базалиом // Российский журнал кожных и венерических болезней. 2007. № 5. С. 54–58.
8. Кубанова А.А., Мартынов А.А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации // Клиническая дерматология и венерология. 2007. № 5. С. 10–23.
9. Медведева Е.П. Влияние облучения электронами высоких энергий в зоне низких температур на свойства опухолевых клеток и процессы перекисного окисления: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1988. 26 с.
10. Молочков В.А., Хлебникова А.Н. Рак кожи: диагностика, профилактика, лечение // Вместе против рака. 2005. № 2. С. 23–27.
11. Овчинников Д.В., Залуцкий И.В., Жуковец А.Г. Хирургическое и комбинированное лечение больных с местно-распространенными первичными и рецидивными злокачественными опухолями кожи и мягких тканей головы // Российский онкологический журнал. 2002. № 2. С. 14–17.
12. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М.: Практическая медицина, 2013. 478 с.
13. Позднякова В.В., Дашкова И.Р. Комплексное лечение больных местно-распространенным и рецидивным плоскоклеточным раком кожи // Сибирский онкологический журнал. 2009. Прил. № 1. С. 158–159.
14. Поляков П.Ю., Быченков О.А., Розаткин Д.А., Олтаржевская Н.Д. Результаты лучевого лечения рака кожи T2–3N0M0 с использованием радиомодификаторов // Онкохирургия. 2009. Т. 1, № 2. С. 28.
15. Попович В.И. Современные методы лечения больных раком орофарингеальной области, кожи и нижней губы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 48 с.
16. Приходько С.Г., Мартынюк В.В. Криохирургия злокачественных опухолей полости рта и кожи // Достижения криомедицины: Сб. науч. тр. СПб.: Наука, 2001. С. 50–52.
17. Удинцов Д.Б., Кропотов М.А., Соболевский М.А., Доброхотова В.З. Комбинированное и комплексное лечение рака слизистой оболочки щеки // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 69–78.
18. Al-Othman M.O., Mendenhall W.M., Amdur R.J. Radiotherapy alone for clinical T4 skin carcinoma of the head and neck with surgery reserved for salvage // Am. J. Otolaryngol. 2001. Vol. 22. P. 387–390.
19. Cooper J.S. Radiation therapy for cancers of the skin // Dermatol. Clin. 1991. Vol. 9 (4). P. 683–687.
20. Edgerton M.T. Advanced basal cell cancer. Prognosis and treatment philosophy // Amer. J. Surg. 1982. Vol. 144 (4). P. 392–400.
21. Hulyalkar R., Rakkhit T., Garcia-Zuazaga J. The role of radiation therapy in the management of skin cancers // Dermatol. Clin. 2011. Vol. 29 (2). P. 287–296.
22. Lawson V.G. Management of advanced and recurrent facial carcinoma // Arch. Otolaryngol. 1979. Vol. 105 (8). P. 471–474.
23. Pompucci A., Rea G., Farallo E. et al. Combined treatment of advanced stages of recurrent skin cancer of the head // J. Neurosurg. 2004. Vol. 100 (4). P. 652–658.
24. Poulsen M., Burmeister B., Kennedy D. Preservation of form and function in the management of head and neck skin cancer // World J. Surg. 2003. Vol. 27 (7). P. 868–874.
25. Sartore L., Lancerotto L., Salmaso M. Facial basal cell carcinoma: analysis of recurrence and follow-up strategies // Oncol. Rep. 2011. Vol. 26 (6). P. 1423–1429.
26. Stulberg D.L., Crandell B., Fawcett R.S. Diagnosis and treatment of basal cell and squamous cell carcinomas // Am. Fam. Physician. 2004. Vol. 70. P. 1481–1488.
27. Westgate S.J. Radiation therapy for skin tumors // Otolaryngol. Clin. North. Am. 1993. Vol. 26 (2). P. 295–309.

Поступила 18.09.13

РЕЗУЛЬТАТЫ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Ю.В. Гуменецкая, А.М. Попов, О.Б. Карякин, И.А. Гулидов

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

Представлены результаты химиолучевой терапии (ХЛТ) у 108 больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (РМП) с противопоказаниями к хирургическому лечению. Исследована эффективность и токсичность трёх вариантов ХЛТ: группа 1 (n=31): неоадъювантная полихимиотерапия (ПХТ): 2–3 цикла цисплатин-содержащей ПХТ с последующим непрерывным курсом дистанционной лучевой терапии (ДЛТ); группа 2 (n=35): одновременное химиолучевое лечение (цисплатин, внутривенно 70–100 мг/м²) в первую и последнюю недели непрерывного курса ДЛТ; группа 3 (n=42): последовательное применение неоадъювантной ПХТ (2–3 цикла) и одновременного химиолучевого лечения. Анализ отдалённых результатов свидетельствовал об улучшении выживаемости у больных 3-й группы: 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость составила 42,3 ± 8,8 % и 31,3 ± 9,4 % соответственно; по сравнению с группой 1: 28,6 ± 9,7 % и 28,6 ± 9,7 % и группой 2: 29,5 ± 8,5 % и 14,8 ± 7,4 % соответственно (p=0,093). Отмечено увеличение частоты возникновения лучевых реакций I–II степени тяжести (RTOG/EORTC) при одновременном проведении лучевой и химиотерапии: в 40,0 % и 40,5 % случаев соответственно в группах 2 и 3 против 25,9 % – в группе 1 (p<0,2). Поздние осложнения II степени тяжести в группах 2 и 3 наблюдали в 11,4 % и 11,9 % соответственно против 3,2 % – в группе 1; осложнения III степени тяжести наблюдали у больных 2-й и 3-й групп – в 5,7 % и 2,4 % соответственно. Результаты исследования свидетельствуют об улучшении результатов химиолучевого лечения с применением неоадъювантной и сопутствующей химиотерапии у больных мышечно-инвазивным РМП с противопоказаниями к хирургическому вмешательству, на фоне приемлемого уровня клинически значимых осложнений лечения.

Ключевые слова: мышечно-инвазивный рак мочевого пузыря, химиолучевая терапия.

RESULTS OF CHEMORADIO THERAPY FOR MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

Yu.V. Gumenetskaya, A.M. Popov, O.B. Karyakin, I.A. Gulidov

*Federal State Budget Institution «Medical Radiological Research Center» of the RF Health Ministry, Obninsk
4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: GumenetskayaYul@yandex.ru*

This study presents the results of chemoradiotherapy (CRT) in 108 patients with muscle-invasive bladder cancer in whom surgery was contraindicated. The efficacies and toxicities of three variants of CRT were evaluated. Group 1 (neoadjuvant chemotherapy): 2–3 cycles of cisplatin-containing combination chemotherapy followed by a continuous course of external beam radiation therapy (EBRT). Group 2: concurrent CRT – cisplatin i.v., 70–100 mg/m² during the first and last weeks of continuous-course EBRT. Group 3: sequential neoadjuvant chemotherapy, 2–3 cycles and concurrent CRT. The comparative analysis of long-term outcomes following CRT indicated an improvement in survival rates in group 3 in which the 5- and 10-year cancer-specific survival rates were 42,3 ± 8,8 % and 31,3 ± 9,4 %, respectively, compared with 28,6 ± 9,7 % and 28,6 ± 9,7 % in group 1, and 29,5 ± 8,5 % and 14,8 ± 7,4 % in group 2, respectively (p=0,093). Acute toxicity (GU) Grade 1 or 2 arose more often from concurrent radiation and chemotherapy: in 40,0 % and 40,5 % of cases in groups 2 and 3, respectively, whereas in group 1 it occurred in 25,9 % of cases (p<0,2). Late radiation toxicity (GU) Grade 2 occurred more often in the concurrent CRT groups: 11,4 % and 11,9 % versus 3,2 % in the neoadjuvant chemotherapy group; Grade 3 was noted in 5,7 % and 2,4 % of patients in groups 2 and 3, respectively. The results indicated that chemoradiotherapy including neoadjuvant and concomitant chemotherapy improved the outcomes in patients with muscle-invasive bladder cancer in whom surgery was contraindicated. There was an acceptable rate of clinically significant complications.

Key words: muscle-invasive bladder cancer, chemoradiotherapy.

Рак мочевого пузыря (РМП) – онкоурологическое заболевание, имеющее тенденцию к постоян-

ному росту. Распространённость РМП в России в 2002 г. составила – 40,6 на 100 000, в 2012 г. – 60,9

на 100 000 населения [3]. В связи с наблюдаемой тенденцией по заболеваемости РМП возрастает актуальность исследований, направленных на улучшение результатов лечения данной патологии. Стандартом радикального лечения мышечно-инвазивного РМП является цистэктомия [5, 12]. Однако в последние годы активно развивается направление органосохраняющего лечения РМП, предусматривающего выполнение трансуретральной резекции (ТУР) опухоли с последующей химиолучевой терапией. По литературным данным, соблюдение критериев отбора больных РМП для выполнения органосохраняющего лечения позволяет достичь результатов, сопоставимых с таковыми после радикальной цистэктомии [4, 5, 8–11, 14, 17].

Вместе с тем РМП – болезнь людей пожилого возраста, значительная часть которых имеет противопоказания к любому виду хирургического вмешательства из-за наличия сопутствующих соматических заболеваний, некоторые пациенты отказываются от операции. Определение тактики лечения таких больных РМП представляет сложную проблему, и одним из способов её решения может быть проведение химиолучевой терапии. Основанием для использования лекарственных противоопухолевых препаратов при химиолучевом лечении РМП является как возможность непосредственного воздействия на первичную опухоль, так и потенцирования эффекта лучевого лечения и, одновременно, профилактика развития регионарных и отдалённых метастазов. Применяются различные режимы полихимиотерапии (ПХТ) в комбинации с лучевой терапией мышечно-инвазивного РМП [1, 2, 6, 7, 12, 13, 15, 16]. Однако определение оптимальной последовательности сочетания химиотерапии (неoadъювантной, сопутствующей, адъювантной) и дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) остаётся актуальным предметом исследований.

Целью исследования явилась оценка эффективности и токсичности нескольких вариантов химиолучевой терапии (ХЛТ) мышечно-инвазивного РМП у больных с противопоказаниями к хирургическому лечению.

Материал и методы

В период с 1989 по 2010 г. в ФГБУ МРНЦ Минздрава России химиолучевое лечение проведено 108 больным мышечно-инвазивным РМП. Мужчин было 98 (90,7 %), женщин – 10 (9,3 %).

Возраст больных варьировал от 27 до 82 лет (медиана – 60,5 лет). Во всех случаях получено морфологическое подтверждение диагноза: у 106 (98,1 %) пациентов выявлен переходноклеточный рак (G_1 – у 16 (14,8 %), G_2 – у 27 (25,0 %), G_{3-4} – у 40 (37,0 %), G_x – у 23 (21,3 %) больных), у 2 (1,9 %) пациентов – плоскоклеточный рак. Характеристики первичной опухоли у больных, включенных в исследование, соответствовали критериям T_2 – у 21 (19,4 %), T_3 – у 62 (57,4 %), T_4 – у 21 (19,4 %), T_x – у 4 (3,7 %) пациентов. Клинико-инструментальных данных о вовлечении регионарных лимфатических коллекторов и/или наличии отдаленных метастазов (N_0M_0) получено не было. У большинства (71/65,7 %) пациентов размеры опухоли до начала лечения превышали 5 см; мультифокальное поражение мочевого пузыря диагностировано у 24 (22,2 %); нарушение функции почек, обусловленное наличием опухоли мочевого пузыря, выявлено у 42 (38,9 %) пациентов. У значительного числа больных РМП наблюдали выраженную сопутствующую соматическую патологию, которая в большинстве случаев препятствовала выполнению радикального (или органосохраняющего) хирургического вмешательства, а часть больных отказались от операции.

Таким образом, в группу исследования вошли пациенты с мышечно-инвазивными формами РМП, большинство из которых имели неблагоприятные прогностические факторы в отношении течения основного заболевания, а также сопутствующую соматическую патологию, препятствующую проведению хирургического лечения.

В зависимости от последовательности применения лучевой и химиотерапии в объеме химиолучевого лечения РМП было сформировано три группы больных:

1-я группа ($n=31$); ПХТ+ДЛТ: неoadъювантная платиносодержащая ПХТ (2–3 цикла М-VAC, CMV, G/C, таксотер/цисплатин) с последующим непрерывным курсом ДЛТ;

2-я группа ($n=35$); ХЛТ: одновременное химиолучевое лечение – 2 цикла монохимиотерапии цисплатином в первую и последнюю недели непрерывного курса ДЛТ (цисплатин внутривенно однократно, в дозе 70–100 мг/м²);

3-я группа ($n=42$); ПХТ+ХЛТ: сочетание двух предыдущих методик – неoadъювантной ПХТ и одновременной химиолучевой терапии.

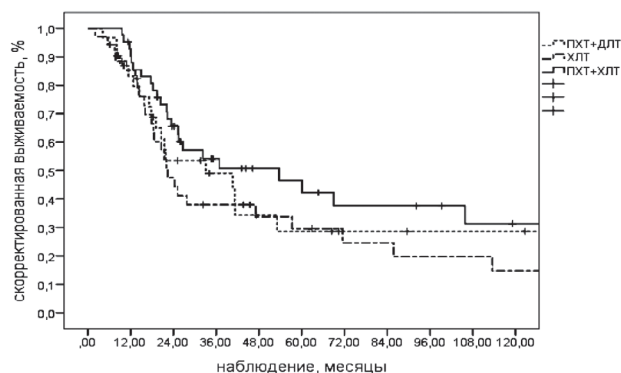


Рис. 1. Показатели скорректированной выживаемости больных РМП при использовании различных комбинаций химиолучевого лечения

Непрерывный курс ДЛТ проводили преимущественно тормозным излучением линейных ускорителей (Philips SL-20, SL-75; $E=6-18$ MV). В объём облучения включали мочевой пузырь и паравезикальную клетчатку. Применяли методики подвижного облучения (двух- и трёхсекторной ротации по 120° и 60° соответственно). Суммарная очаговая доза (СОД) при всех вариантах химиолучевого лечения составила 60–66 Гр.

Сравниваемые группы больных РМП были сопоставимы между собой по основным характеристикам (полу, возрасту, стадии заболевания, степени дифференцировки опухоли, её размерам и характеру роста, а также состоянию функции почек до начала ДЛТ).

Результаты и обсуждение

Оценка результатов химиолучевого лечения больных РМП, проведённого в различных комбинациях, осуществлялась через 12 мес после его завершения (табл. 1). Показано, что применение химиотерапии в неoadъювантном и сопутствующем с ДЛТ режиме позволяло в большем числе случаев достичь полной регрессии опухоли мочевого пузыря. Так, в группе ПХТ + ХЛТ частота локального контроля составила 57,1 %, что было больше, чем в группе с одновременной ХЛТ, – 45,7 % и значимо чаще, чем в группе с неoadъювантной ПХТ, – 35,5 % ($p<0,1$). Аналогичная тенденция отмечена и в отношении положительного объективного ответа (полные и частичные регрессии опухоли) – в 69,0, 62,8 и 48,4 % случаев соответственно ($p<0,1$).

С целью оценки эффективности различных комбинаций химиолучевого лечения мышечно-

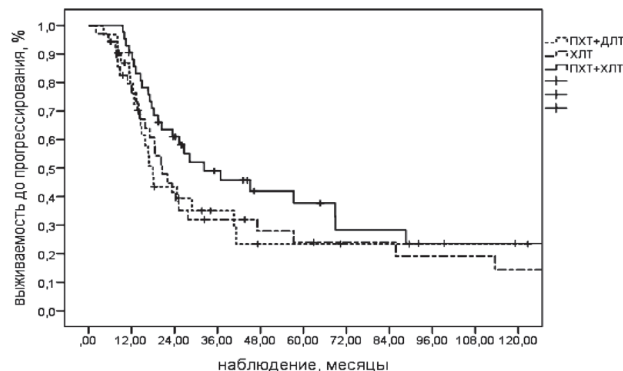


Рис. 2. Показатели выживаемости до прогрессирования у больных РМП при использовании различных комбинаций химиолучевого лечения

инвазивного РМП проведен сравнительный анализ отдалённых результатов (рис. 1). Более высокие показатели выживаемости были отмечены в группе больных, которым проводили неoadъювантную ПХТ с последующим одновременным химиолучевым лечением (ПХТ + ХЛТ). Так, 5- и 10-летняя актуарияльная скорректированная выживаемость в этой группе составила $42,3 \pm 8,8$ % и $31,3 \pm 9,4$ %, в группе неoadъювантной ПХТ и ДЛТ – $28,6 \pm 9,7$ % и $28,6 \pm 9,7$ %, в группе одновременной ХЛТ – $29,5 \pm 8,5$ % и $14,8 \pm 7,4$ % соответственно. Однако данные различия не имели статистической значимости, отмечено лишь наличие тенденции к улучшению скорректированной выживаемости у больных в группе ПХТ + ХЛТ в сравнении с группой ХЛТ ($p=0,093$; $\chi^2=2,825$).

Несмотря на отсутствие значимых различий показателей выживаемости у больных в исследуемых группах, следует отметить, что так же, как и в отношении непосредственной эффективности, просматривается тенденция к улучшению результатов химиолучевого лечения в группе, сочетавшей неoadъювантную и сопутствующую химиотерапию. Эти данные свидетельствуют о положительном влиянии химиотерапии на эффективность лечения больных мышечно-инвазивным РМП.

Выживаемость до прогрессирования у больных РМП после проведения химиолучевого лечения в различных комбинациях представлена на рис. 2. Наблюдается тенденция к улучшению 5-летней выживаемости до прогрессирования у больных в группе, где применяли неoadъювантную и сопутствующую химиотерапию (ПХТ + ХЛТ) –

Таблица 1

**Результаты лечения больных мышечно-инвазивным РМП (n=108)
через 12 мес после проведения химиолучевой терапии в различных комбинациях**

Критерий (ВОЗ)	Группа 1 ПХТ + ДЛТ	Группа 2 ХЛТ	Группа 3 ПХТ + ХЛТ
Полная регрессия	11 (35,5 %)	16 (45,7 %)	24 (57,1 %)
Частичная регрессия	4 (12,9 %)	6 (17,1 %)	5 (11,9 %)
Стабилизация	3 (9,7 %)	2 (5,7 %)	1 (2,4 %)
Прогрессирование	13 (41,9 %)	11 (31,4 %)	12 (28,6 %)

Таблица 2

**Частота развития и степень тяжести лучевых реакций и осложнений
при проведении химиолучевого лечения в различных комбинациях**

Лучевые реакции и осложнения		Группа 1 ПХТ + ДЛТ	Группа 2 ХЛТ	Группа 3 ПХТ + ХЛТ
Острый цистит	I ст.	6 (19,4 %)	9 (25,7 %)	11 (26,2 %)
	II ст.	2 (6,5 %)	5 (14,3 %)	6 (14,3 %)
Острый ректит I ст.		2 (6,5 %)	3 (8,6 %)	3 (7,1 %)
Перерывы в лечении		3 (9,7 %)	6 (17,1 %)	5 (11,9 %)
Поздний цистит	I ст.	6 (19,4 %)	6 (17,1 %)	10 (23,8 %)
	II ст.	1 (3,2 %)	4 (11,4 %)	5 (11,9 %)
	III ст.	-	2 (5,7 %)	1 (2,4 %)
Поздний ректит I ст.		1 (3,2 %)	1 (2,9 %)	1 (2,4 %)

37,7 ± 8,5 %, в то время как в группах ПХТ + ДЛТ и одновременной ХЛТ этот показатель равнялся 23,4 ± 9,1 % и 24,0 ± 7,9% соответственно (p<0,2).

При анализе частоты и степени тяжести лучевых реакций и осложнений применяли классификации, разработанные радиотерапевтической онкологической группой (RTOG) и Европейской организацией по исследованию и лечению рака (EORTC). Оказалось, что при одновременном проведении лучевой и химиотерапии чаще отмечали возникновение острых циститов I–II степени тяжести – в 40,0 % и 40,5 % случаев соответственно в группах 2 и 3 (табл. 2), в то время как в 1-й группе эти побочные явления наблюдались в 25,9 % случаев (p<0,2). Поздние лучевые циститы II степени тяжести также чаще были отмечены в группах, где проводилось одновременное химиолучевое лечение, – 11,4 % и 11,9 % против 3,2 % – в группе с неoadъювантной ПХТ. Поздние лучевые циститы III степени тяжести встречались лишь во 2-й и 3-й группе – в 5,7 % и 2,4 % случаев соответственно. Осложнений

IV степени не наблюдалось. Необходимо отметить, что все осложнения химиолучевого лечения корректировались назначением традиционной консервативной терапии.

Заключение. Таким образом, результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют об улучшении результатов химиолучевого лечения с использованием неoadъювантной и сопутствующей химиотерапии у больных мышечно-инвазивным РМП с противопоказаниями к хирургическому вмешательству, на фоне приемлемого числа клинически значимых осложнений лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болотина Л.В., Русаков И.Г. Неoadъювантная и адъювантная химиотерапия в комбинированном лечении инвазивного рака мочевого пузыря // Российский онкологический журнал. 2007. № 2. С. 47–51.
2. Винтизенко С.И., Слонимская Е.М., Усынин Е.А. и др. Неoadъювантная химиотерапия в органосохранном лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 2 (32). С. 21–24.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с.
4. Карякин О.Б. Органосохранная тактика при инвазивном раке мочевого пузыря: «за» и «против» / Практическая онкоурология:

избранные лекции / Под ред. А.В. Воробьева, С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр TOMM, 2008. С. 177–182.

5. *Abazeed M.E., Efstathiou J.A., Heney N.M. et al.* Bladder preservation strategies for invasive bladder cancer / Comprehensive textbook of genitourinary oncology / Ed. P.T. Scardino, W.M. Linehan, M.J. Zelefsky, N.J. Vogelzang. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2011. P. 451–469.

6. *Balar A., Bajorin D.F., Milowsky M.I.* Management of invasive bladder cancer in patients who are not candidates for or decline cystectomy // *Ther. Adv. Urol.* 2011. Vol. 3 (3). P. 107–117.

7. *Caffo O., Fellin G., Graffer U. et al.* Gemcitabine and radiotherapy plus cisplatin after transurethral resection as conservative treatment for infiltrating bladder cancer: Long-term cumulative results of 2 prospective single-institution studies // *Cancer*. 2011. Vol. 117 (6). P. 1190–1196.

8. *Caffo O., Veccia A., Fellin G. et al.* Trimodality treatment in the conservative management of infiltrating bladder cancer: a critical review of the literature // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2013. Vol. 86 (2). P. 176–190.

9. *Choudhury A., Cowan R.* Bladder preservation multimodality therapy as an alternative to radical cystectomy for treatment of muscle invasive bladder cancer // *BJU International*. 2011. Vol. 108 (9). P. E313.

10. *Dall'Era M.A., Cheng L., Pan C.X.* Contemporary management of muscle-invasive bladder cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012. Vol. 12 (7). P. 941–950.

11. *Efstathiou J.A., Spiegel D.Y., Shipley W.U. et al.* Long-term outcomes of selective bladder preservation by combined-modality therapy for invasive bladder cancer: the MGH experience // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61 (4). P. 705–711.

12. *Foster W., Lee B., Speight J.L.* Bladder cancer / Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology. Second Edition / Ed. E.K. Hansen, M. Roach III. USA: Springer, 2010. P. 419–429.

13. *James N.D., Hussain S.A., Hall E., Tremlett J. et al.* Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366 (16). P. 1477–1488.

14. *Krause F.S., Walter B., Ott O.J. et al.* 15-year survival rates after transurethral resection and radiochemotherapy or radiation in bladder cancer treatment // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (3). P. 985–990.

15. *Lagrange J.L., Bascoul-Mollevi C., Geoffrois L. et al.* Quality of life assessment after concurrent chemoradiation for invasive bladder cancer: results of a multicenter prospective study (GETUG 97-015) // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79 (1). P. 172–178.

16. *Rene N.J., Cury F.B., Souhami L.* Conservative treatment of invasive bladder cancer // *Curr. Oncol.* 2009. Vol. 16 (4). P. 36–47.

17. *Zapatero A., Martin de V.C., Arellano R. et al.* Updated results of bladder-sparing trimodality approach for invasive bladder cancer // *Urol. Oncol.* 2010. Vol. 28 (4). P. 368–374.

Поступила 27.08.13

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ BRCA-ПОЗИТИВНОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

С.Я. Максимов, Е.Н. Имянитов, К.Д. Гусейнов, Т.В. Городнова

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

Проведена оценка клинической значимости носительства мутаций в гене BRCA1 в формировании ответа на химиотерапию, а также на продолжительность жизни у больных распространенным РЯ.

Из архива института (с января 2000 г. по январь 2008 г.) была отобрана 21 больная распространенным РЯ с наследственной мутацией в гене BRCA1. Контрольную группу составили 42 (1:2) случая распространенного ненаследственного РЯ, сопоставимые по стадиям, гистологическому типу, возрасту и объему первичной циторедукции — известные прогностические факторы. Все BRCA-позитивные пациентки ответили на неоадьювантную платиносодержащую химиотерапию, в то время как в группе ненаследственного РЯ общий ответ был зафиксирован у 36 % (8/8 (100 %) vs 9/25 (36 %); OR 14,8; 95 % CI 1,78-100; p=0,002). По сравнению с больными контрольной группы BRCA-позитивные больные характеризовались более высокой частотой общего ответа (81 % vs 33,4 %; OR 8,50; 95 % CI 2,52- 34,89; p=0,001) на первую линию платиносодержащей химиотерапии и на вторую (62 % vs 21,4 % OR 5,96; 95 % CI 1,76-22,50; p=0,004). После третьей линии химиотерапии у BRCA-позитивных больных отмечалась выраженная тенденция к лучшим результатам (18,8 % vs 5,6 %; p=0,233). У больных с BRCA1 мутациями, по сравнению с контрольной группой, наблюдалось статистически значимое улучшение среднего значения безрецидивного периода после первой линии химиотерапии (20,05 vs 7,21 мес; p=0,005). Продолжительность жизни у BRCA-позитивных больных была значимо больше по сравнению с больными с ненаследственным РЯ (медиана 9,3 vs 3,4 года; p=0,001).

Ключевые слова: BRCA-позитивные больные, платиночувствительный рак яичников, наследственные мутации в гене BRCA1, длительность безрецидивного периода, общая выживаемость.

CLINICAL FEATURES OF BRCA-POSITIVE OVARIAN CANCER

S.Ya. Maximov, E.N. Imyaninov, K.D. Guseinov, T.V. Gorodnova
*N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg
68, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, Russia,
e-mail: t.gorodnova@mail.ru*

It has been recently proved that cells with impaired BRCA1 function demonstrate high sensitivity to platinum-containing derivatives because they are not able to eliminate DNA disorders caused by these agents. Early studies showed that BRCA carriers had better odds of surviving ovarian cancer than do women without these mutations.

The purpose of the study was to evaluate clinical significance of BRCA1 mutation carriage in response to chemotherapy as well as to life span in patients with advanced ovarian cancer.

Treatment outcomes of 21 patients with advanced ovarian cancer with inherited BRCA1 gene mutation, who were treated from January 2000 to January 2008, were analyzed. The control group consisted of 42 (1:2) cases with advanced non-inherited ovarian cancer matched by stage, histological type, age and the extent of primary cytoreductive surgery. All BRCA-positive patients responded to neoadjuvant platinum-containing chemotherapy. In non-inherited ovarian cancer patients, complete response was observed in 36 % (8/8 (100 %) vs 9/25 (36 %); OR 14,8; 95 % CI 1,78–100; p=0,002). In comparison with the control group patients, BRCA-positive patients had higher rates of complete response to the first-line platinum-containing chemotherapy (81 % vs 33,4 %; OR 8,50; 95 % CI 2,52–34,89; p=0,001) and to the second-line chemotherapy (62 % vs 21,4 %; OR 5,96; 95 % CI 1,76–22,50; p=0,004). After the third line chemotherapy, BRCA-positive patients had a tendency to better results (18,8 % vs 5,6 %; p=0,233). A statistically significant improvement in the median relapse-free survival time was observed in patients with BRCA1 mutations after the first-line chemotherapy as compared to that observed in the control group patients (20,05 vs 7,21 months; p=0,005). Life span in BRCA-positive patients was significantly longer than in patients with non-inherited ovarian cancer (median 9,3 years vs 3,4 years; p=0,001).

Key words: BRCA-positive patients, platinum-sensitive ovarian cancer, inherited mutations in the BRCA1 gene, recurrence-free survival time, overall survival.

Семейный наследственный рак яичников (РЯ) – результат мутаций генов BRCA1 и BRCA2. Каждая седьмая больная РЯ в России – это пациентка с наследственной мутацией в гене BRCA1 [1, 2, 7]. Гены-супрессоры опухолевого роста BRCA1 и BRCA2 участвуют в регуляции пролиферации клеток и репарации молекулы ДНК посредством механизмов гомологичной рекомбинации [9, 10]. Клетки с нарушенной функцией генов BRCA1/2 не способны восстанавливать разрывы двойной цепи ДНК и демонстрируют высокую чувствительность к препаратам платины, точкой приложения которых и является молекула ДНК опухолевых клеток. Таким образом, «недостаточные» функциональные возможности систем репарации в клетке опухоли могут служить поводом для выделения группы пациентов с повышенной чувствительностью к определенной цитостатической терапии. Многочисленные работы убедительно демонстрируют, что у BRCA-позитивных больных РЯ протекал более благоприятно, это, вероятно, связано с сохраняющейся чувствительностью к препаратам платины на протяжении нескольких рецидивов заболевания [3, 4, 8].

Цель исследования – оценить клиническую значимость носительства мутаций в гене BRCA1 в формировании ответа на химиотерапию (ХТ), а также их влияние на продолжительность жизни у больных распространенным РЯ.

Материал и методы

Все больные с распространенным РЯ, наблюдавшиеся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург) с января 2000 г. по январь 2008 г., были протестированы на носительство 3 мутаций в гене BRCA1. В группу BRCA-позитивного РЯ вошла 21 пациентка с распространенным РЯ, в том числе 17 (81 %) женщин с мутацией BRCA1 5382insC и 4 (19 %) – с мутациями BRCA1 4153delA. Из них 9 (43 %) пациенток имели клинические признаки наследственного рака: 5 (24 %) – отягощенный семейный онкологический анамнез, 4 (19 %) – случаи метакронного первично-множественного рака.

В контрольную группу были включены 42 (1:2) пациентки с ненаследственным распространенным РЯ, сначала по точному совпадению стадии и гистологического типа, затем по соответствию возраста на момент постановки диагноза, объему произведенной первичной циторедукции – известные прогностические факторы для РЯ. Случаи ненаследственного РЯ определяли по следующим критериям: отсут-

ствие мутаций в гене BRCA1; отсутствие у больной рака молочной железы (РМЖ) и/или РМЖ и РЯ в семейном анамнезе. Преобладающим гистотипом опухоли у пациенток в обеих группах был серозный рак. Важно отметить, что в настоящее исследование включены 3 (14 %) BRCA-позитивных больных с низкодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой; им соответствовали 3 (7 %) случая ненаследственного РЯ с аналогичным гистотипом, 2 (5 %) случая с умеренно дифференцированной и 1 (2 %) случай с высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой. У 10 больных в контрольной группе был серозно-папиллярный, светлоклеточный рак, а также смешанные формы опухоли. Одной BRCA-позитивной больной с низкодифференцированным РЯ соответствовало 2 случая ненаследственного РЯ с тем же морфологическим описанием (табл. 1).

Медиана возраста на момент постановки диагноза для BRCA-позитивных больных РЯ составила 51 год (диапазон от 39 до 74 лет) и была близкой к медиане возраста в контрольной группе больных ненаследственным РЯ (медиана – 50 лет, диапазон – от 35 до 72 лет).

Все больные в составе ХТ первой линии как неoadъювантной, так и адъювантной получали препараты платины. Хирургическую стадию определяли по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) после анализа анамнеза и данных, полученных в ходе операции и патоморфологического исследования. При оценке объема первичной циторедукции за оптимальную операцию принимали ту, при которой максимальные размеры оставшихся опухолевых образований не превышают 1 см; субоптимальной циторедукции соответствовал размер оставшейся опухоли 1–2 см. При размерах оставшихся опухолевых масс более 2 см объем операции считался неоптимальным.

Показатели эффективности лечения устанавливали по Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST). За полный ответ принимали исчезновение всех измеряемых очагов; за неполный ответ – уменьшение на 30 % суммы наибольших диаметров измеряемых очагов; за прогрессирование заболевания – увеличение на 20 % суммы наибольших диаметров измеряемых очагов; стабилизация заболевания определялась как изменения, не соответствующие ни одному из перечисленных выше критериев. Дату рецидива заболевания определяли по первому при-

знаку прогрессирования заболевания на основании данных КТ, либо МРТ, либо УЗИ, оцениваемых по шкале RECIST, а также по повышению уровня маркера СА-125.

Статистической обработке подвергались показатели ответа после предоперационной, 1, 2, 3-й линий ХТ (χ^2), а также безрецидивный период и интервал без лечения после первой, второй, третьей линий

Таблица 1

Характеристика пациенток

Показатель	BRCA-позитивный РЯ (n=21)	Ненаследственный РЯ (n=42)
Возраст на момент постановки диагноза, годы		
Медиана	51	50
Диапазон	39–74	35–72
Год постановки диагноза		
Диапазон	2000–2008	2001–2008
Стадия		
IIС	3 (14 %)	6 (14 %)
III	10 (48 %)	21 (50 %)
IV	8 (38 %)	15 (36 %)
Гистологический тип		
G3 серозная аденокарцинома	9 (43 %)	18 (43 %)
G2 серозная аденокарцинома	2 (10 %)	4 (9,5 %)
Эндометриоидная аденокарцинома	3 (14 %)	6 (14 %)
Светлоклеточная карцинома	1 (5 %)	2 (5 %)
Серозно-папиллярная аденокарцинома	3 (14 %)	6 (14 %)
Смешанная, преимущественно серозная аденокарцинома	2 (9 %)	4 (9,5 %)
Низкодифференцированная карцинома	1 (5 %)	2 (5 %)
Объем циторедукции		
Оптимальная циторедукция	11 (52 %)	20 (48 %)
Субоптимальная циторедукция	8 (38 %)	17 (40 %)
Неоптимальная циторедукция	2 (10 %)	4 (10 %)
Без операции	–	1 (2 %)
Мутация BRCA1		
BRCA1 5382insC	17 (81 %)	–
BRCA1 4153delA	4 (19 %)	–
BRCA1 185delAG	–	–

Таблица 2

Общий ответ (полный ответ + частичный ответ) у больных с BRCA-позитивным и ненаследственным раком яичников в зависимости от срока рецидива

Время возникновения рецидива	Кол-во пациентов с рецидивом		Кол-во пациентов с общим ответом на любую химиотерапию 2-й линии		Кол-во пациентов с общим ответом на платиновую химиотерапию 2-й линии	
	BRCA-позитивный РЯ	Ненаследственный РЯ	BRCA-позитивный РЯ	Ненаследственный РЯ	BRCA-позитивный РЯ	Ненаследственный РЯ
<6 мес	4 (19 %)	30 (72 %)	2 (50 %)	1 (3 %)	2 (100 %)	0 (0 %)
6–12 мес	4 (19 %)	6 (14 %)	2 (50 %)	3 (50 %)	2 (67 %)	3 (50 %)
12–24 мес	9 (43 %)	3 (7 %)	6 (67 %)	2 (67 %)	6 (75 %)	2 (67 %)
>24 мес	4 (19 %)	3 (7 %)	4 (100 %)	2 (67 %)	4 (100 %)	2 (67 %)

ХТ (t-критерий, U-критерий), общая выживаемость (метод Каплана–Мейера). Для всех статистических анализов использовался пакет SPSS (версия 13).

Анализ мутаций в гене BRCA1 проводился методом аллель-специфической полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (iCycler iQ5 Real Time Detection System (Bio-Rad)). Учет результатов производился при оценке графиков амплификации и кривых плавления. В качестве источника ДНК использовалась ткань из парафиновых блоков.

Результаты и обсуждение

Предоперационную платиносодержащую ХТ получали 37 % пациенток с BRCA-позитивным РЯ и 63 % – с ненаследственным РЯ. Все BRCA-позитивные пациентки ответили на неоадьювантную ХТ, тогда как в группе ненаследственного РЯ общий ответ был зафиксирован у 36 %, отличия статистически значимы (8/8 (100 %) vs 9/25 (36 %); OR 14,8; 95 % CI 1,78–100; p=0,002). В 12 % случаев ненаследственного РЯ при предоперационной

платиносодержащей ХТ наблюдалось увеличение размера опухоли.

В клинической практике выбор терапии рецидивов РЯ основан на том, что общий ответ на повторное применение платиносодержащих программ четко пропорционален длительности безрецидивного периода: при сроках <6 мес частота объективного ответа составляет около 5 %, при 6–12 мес – 26–30 %, при 12–24 мес – 30–60 %, более 24 мес – 77–80 % [5, 6]. Мы проанализировали частоту ответа на платиносодержащую ХТ при первом рецидиве заболевания в зависимости от срока возникновения рецидива. BRCA-позитивные больные характеризовались более высокой частотой общего ответа даже при сроке <6 мес: у 4 из 21 (19 %) BRCA-позитивные пациентки возникли рецидивы в этом интервале, при этом у двух из них наблюдался полный ответ на ХТ по схеме цисплатин + циклофосфан, а две другие не ответили на монохимиотерапию таксанами. В группе ненаследственного

Таблица 3

Общая частота ответов при рецидивах у больных с BRCA-позитивным и ненаследственным раком яичников

Химиотерапия	Ответ на химиотерапию (ПР + ЧР)	p	Отношение шансов для ответа	95 % допустимый интервал
Вторая линия				
Любая химиотерапия				
BRCA-позитивный РЯ (n=21)	13 (62 %)	0,004 ¹	5,96	1,76–22,50
Ненаследственный РЯ (n=28)	6 (21 %)			
Платиносодержащая химиотерапия				
BRCA-позитивный РЯ (n=17)	13 (76 %)	>0,001 ¹	12,35	3,02–62,26
Ненаследственный РЯ (n=24)	5 (21 %)			
Неплатиновая химиотерапия				
BRCA-позитивный РЯ (n=4)	–	–	–	–
Ненаследственный РЯ (n=4)	1 (25 %)			
Третья линия				
Любая химиотерапия				
BRCA-позитивный РЯ (n=16)	3 (19 %)	0,285 ²	3,46	0,39–74,81
Ненаследственный РЯ (n=16)	1 (6 %)			
Платиносодержащая химиотерапия				
BRCA-позитивный РЯ (n=8)	1 (12 %)	0,716 ²	1,71	0,06–8,16
Ненаследственный РЯ (n=13)	1 (8 %)			
Неплатиновая химиотерапия				
BRCA-позитивный РЯ (n=8)	2 (25 %)	–	–	–
Ненаследственный РЯ (n=3)	–			

Примечание: ¹ – критерий (χ^2), ² – критерий Фишера.

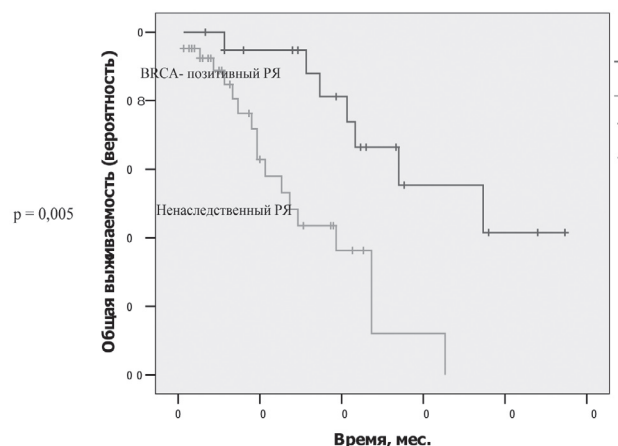


Рис. 1. Общая продолжительность жизни для BRCA-положительных больных по сравнению с больными ненаследственным РЯ

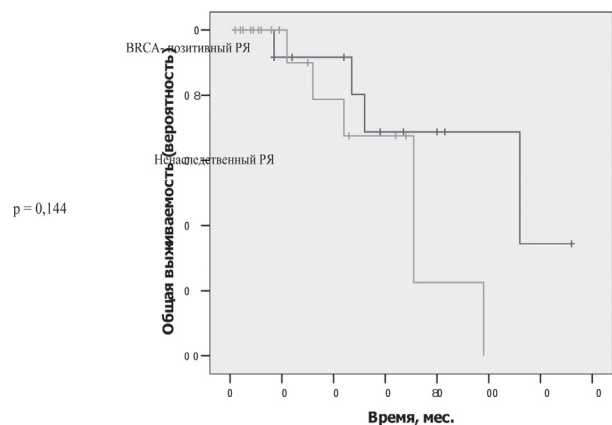


Рис. 2. Общая продолжительность жизни для BRCA-положительных больных по сравнению с больными ненаследственным РЯ в группах только с оптимальной циторедукцией

Таблица 4

Интервал без лечения при BRCA-положительном и ненаследственном раке яичников

Интервал без лечения	Медиана интервала без лечения, мес	Диапазон, мес	p (t-критерий)
Интервал между 1-й и 2-й линиями химиотерапии			
Платиносодержащая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=21)	15,0	1,0–85,0	0,001
Ненаследственный РЯ (n=42)	3,0	1,0–69,0	
Интервал между 2-й и 3-й линиями химиотерапии			
Любая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=15)	11,0	3,5–17,5	0,003
Ненаследственный РЯ (n=23)	1,5	0,2–17,0	
Платиносодержащая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=13)	11,5	3,5–17,5	0,003
Ненаследственный РЯ (n=19)	1,4	2,0–9,0	
Неплатиновая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=2)	15,8	10,0–21,5	0,002
Ненаследственный РЯ (n=4)	2,3	1,2–4,5	
Интервал между 3-й и 4-й линиями химиотерапии			
Любая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=14)	2,5	1,0–5,0	0,085
Ненаследственный РЯ (n=15)	1,1	0,2–6,5	
Платиносодержащая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=8)	3,8	1,5–5,0	0,080
Ненаследственный РЯ (n=12)	1,2	0,2–6,5	
Неплатиновая химиотерапия			
BRCA-позитивный РЯ (n=6)	2,0	1,0–3,5	0,090
Ненаследственный РЯ (n=3)	1,0	0,5–1,0	

РЯ болезнь рецидивировала у 30 из 40 (72 %) больных при сроке <6 мес, при этом общего ответа на платиновую терапию не наблюдалось (табл. 2).

По сравнению с больными контрольной группы BRCA-позитивные больные характеризовались более высокой частотой общего ответа на первую линию платиносодержащей ХТ (81 % vs 33,4 %; OR 8,50; 95 % CI 2,52–34,89; $p=0,001$), а также на вторую (62 % vs 21,4 %; OR 5,96; 95 % CI 1,76–22,50; $p=0,004$). После третьей линии ХТ у BRCA-позитивных больных отмечалась выраженная тенденция к улучшению результатов (18,8 % vs 6,2 %; $p=0,285$) (табл. 3).

Сопоставление эффективности цитостатической терапии только по показателю общего ответа не вполне оправдано. При несомненном выигрыше в частоте общего ответа его продолжительность при последующих рецидивах не отличается от таковой у больных с ненаследственным РЯ. В нашем исследовании уже после второго рецидива заболевания статистически значимой разницы между группами не наблюдается – медиана интервала без лечения после завершения 3-й линии ХТ в группе BRCA-позитивных больных составила 2,5 мес против 1,1 мес ($p=0,085$) в группе ненаследственного РЯ (табл. 4).

У больных с BRCA1 мутациями, по сравнению с пациентками контрольной группы, наблюдалось статистически значимое улучшение среднего значения безрецидивного периода после ХТ первой линии (20,05 vs 7,21 мес; $p=0,005$). При анализе в группах сравнения только с оптимальной первичной циторедукцией безрецидивный период достигал больших значений у носительниц мутаций (21,5 vs 9,5 мес; $p=0,083$), однако значимых различий не было. Оценка выживаемости по методу Каплана–Мейера с момента постановки диагноза выявила статистически значимое улучшение показателей общей продолжительности жизни для больных с BRCA-позитивным РЯ (медиана продолжительности жизни – 9,3 года) по сравнению с больными ненаследственным РЯ (медиана продолжительности жизни – 3,4 года; $p=0,001$) (рис. 1). Общая продолжительность жизни в группе ненаследственного РЯ с оптимальной первичной циторедукцией была лучше, чем в общей, но в сравнении с BRCA-позитивными пациентками значимых различий не получено (медиана 9,3 vs 5,9 мес; $p=0,144$) (рис. 2).

Выводы

Все BRCA-позитивные пациентки ответили на неоадьювантную платиносодержащую

ХТ, в то время как в группе ненаследственного РЯ общий ответ был зафиксирован у 36 % (8/8 (100 %) vs 9/25 (36 %); OR 14,8; 95 % CI 1,78–100; $p=0,002$). В результате анализа групп сравнений, подобранных по гистологическому типу, стадии, возрасту, объему первичной циторедукции, было выявлено, что BRCA-позитивные больные характеризуются более высокой частотой общего ответа (81 % vs 33,4 %; OR 8,50; 95 % CI 2,52–34,89; $p=0,001$) на первую линию платиносодержащей ХТ и на вторую (62 % vs 21,4 %; OR 5,96; 95 % CI 1,76–22,50; $p=0,004$). После третьей линии ХТ у BRCA-позитивных больных отмечалась выраженная тенденция к лучшим результатам (18,8 % vs 5,6 %; $p=0,233$). У больных с BRCA1 мутациями, по сравнению с пациентками контрольной группы, наблюдалось статистически значимое улучшение среднего значения безрецидивного периода после первой линии ХТ (20,05 vs 7,21 мес; $p=0,005$). Продолжительность жизни у BRCA-позитивных больных составила 9,3 года и была достоверно больше по сравнению с больными с ненаследственным РЯ (медиана 9,3 vs 3,4 года; $p=0,001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисименко М.С., Афанасьева Н.А., Часовникова О.Б. и др. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене *BRCA1* у больных раком яичников в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4 (52). С. 39–42.
2. Соколенко А.П., Иевлева А.Г., Митюшкина Н.В. и др. Синдром наследственного рака молочной железы и яичников в Российской Федерации // Acta naturae. 2010. Т. 2, № 4 (7). 35–39.
3. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G. et al. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // JAMA. 2000. Vol. 283 (17). P. 2260–2265.
4. Cass I., Baldwin R.L., Varkey T. et al. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma // Cancer. 2003. Vol. 97 (9). P. 2187–2195.
5. Gore M.E., Atkinson R.J., Thomas H. et al. A phase II trial of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer // Eur. J. Cancer. 2002. Vol. 38 (18). P. 2416–2420.
6. Markman M. Trends in treatment of advanced epithelial ovarian cancer in the Medicare population // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 125 (1). P. 278.
7. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N. et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hered. Cancer in Clin. Prac. 2009. Vol. 10. P. 86–97.
8. Tan D.S., Rothermundt C., Thomas K. et al. «BRCAness» syndrome in ovarian cancer: a case-control study describing the clinical features and outcome of patients with epithelial ovarian cancer associated with BRCA1 and BRCA2 // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (34). P. 5530–5536.
9. Tutt A., Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition // Trends Mol. Med. 2002. Vol. 8 (12). P. 571–576.
10. Yoshida K., Miki Y. Role of BRCA1 and BRCA2 as regulators of DNA repair, transcription, and cell cycle in response to DNA damage // Cancer Sci. 2004. Vol. 95 (11). P. 866–871.

Поступила 30.08.13

ОЦЕНКА МЕДИКО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ ПОТЕРЬ НАСЕЛЕНИЯ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ ОТ СМЕРТНОСТИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ РАКОМ ПОЧКИ

Р.А. Зуков, Ю.А. Дыхно, А.В. Шульмин, В.В. Козлов

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

Дана характеристика медико-демографических потерь от рака почки среди населения Красноярского края. Отражены результаты исследования с использованием современных подходов определения потерь здоровья. Произведена оценка медико-демографических потерь населения Красноярского края за период 2010–2012 гг. по методике DALY, обусловленных раком почки. Наибольшая разница в значениях показателя *DALY* между мужским и женским населением отмечалась в 2011 г. – в 4,7 раза. Максимальный разрыв в показателях *DALY* между мужским и женским населением отмечен в группе 55–59 лет. Более половины потерь *DALY* среди мужчин приходится на трудоспособный возраст.

Ключевые слова: рак почки, критерий *DALY*, смертность, медико-демографические потери.

EVALUATION OF MEDICO-DEMOGRAPHIC DEATHS OF POPULATION IN KRASNOYARSK REGION CAUSED BY RENAL CANCER

R.A. Zukov, Yu.A. Dykhno, A.V. Shulmin, V.V. Kozlov

*Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Ministry of Health of Russian Federation,
1, P. Zheleznyaka str., 660022-Krasnoyarsk, Russia,
e-mail: zukov_rus@mail.ru*

In the article the characteristic of medico-demographic deaths caused by renal cancer among the population of Krasnoyarsk region is given. There are results of research with use of modern approaches of losses of health definition. The evaluation of medico-demographic deaths caused by renal cancer among the population of Krasnoyarsk region for the period 2010–2012 with using DALY method was produced. The largest difference in values of the indicator DALY was observed between male and female population in 2011 by a factor of 4,7. The maximum gap in DALY indicator between male and female population was observed in the group of 55–59 years. More than half of DALY deaths among male involve working age.

Key words: renal cancer, criterion of DALY, mortality, medico-demographic deaths.

Организацию медицинской помощи больным злокачественными новообразованиями следует отнести к одной из наиболее острых проблем современной медицины. Ее актуальность обусловлена ростом онкологической заболеваемости, снижением возраста заболевших, высоким уровнем летальности и инвалидизации населения, а также экономическими потерями, связанными с этими факторами [2]. Помимо затрат на медицинское и социальное обслуживание граждан, временно или стойко нетрудоспособных по причине онкологических заболеваний, следует принимать во внимание потери общества от непроеизведенной продукции и нереализованной трудовой деятельности в результате смертности и инвалидизации [3, 5].

Ежегодно в мире диагностируется более 270 тыс. новых случаев заболеваний раком почки и около 116 тыс. пациентов умирают от данного заболевания, при этом показатели смертности у мужчин практически в 2 раза превышают данные показатели у женщин [10]. Абсолютное число умерших от почечно-клеточного рака (ПКР) в России в 2010 г. составило 8526 человек. Стандартизованный показатель смертности от ПКР – $3,68 \pm 0,04$ на 100 тыс. населения («грубый» показатель – 6,01). Прирост смертности от ПКР у обоих полов за 10-летний период составил 17,38 %, среднегодовой темп прироста – 1,62 % [4]. По данным государственного доклада о состоянии здоровья населения Красноярского края в 2012 г., доля рака почки в

общей структуре онкологической заболеваемости населения региона составляет 4 % [6, 7].

Повышение распространенности, прогрессирующее течение, инвалидизация, низкий уровень ранней диагностики рака почки определяют высокую медико-социальную значимость данного заболевания, значительный уровень связанных с ним прямых и непрямых затрат здравоохранения и негативные экономические последствия для общества. По прогнозам, распространенность рака почки и ущерб от данной патологии в ближайшие десятилетия будут увеличиваться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска и изменением возрастной структуры населения (вследствие увеличения средней продолжительности жизни все большее число людей достигают возраста, при котором повышается степень риска развития онкологической патологии) [9, 10, 14].

Цель исследования: изучение медико-демографических потерь населения Красноярского края вследствие смертности от рака почки.

Материал и методы

Медико-демографические потери населения Красноярского края от рака почки вследствие смертности были рассчитаны по методике *DALY* (*Disability Adjusted Life Years*) за период 2010–2012 гг. В соответствии с данной методикой потери здоровья, вызванные различными причинами (заболеваемостью, инвалидизацией, смертностью), измеряются на единой основе и представляются в одних и тех же единицах – годах утраченной здоровой жизни [3].

Показатель *DALY* рассчитывается как разница между реальным состоянием здоровья населения на данный момент и ситуацией, когда каждый человек доживает до возраста средней продолжительности жизни в состоянии полного здоровья. Метод *DALY*-анализа в последние годы все чаще используется при разработке комплексных методик оценки потерь здоровья [1, 13]. Применяемая методика позволяет учитывать случаи смерти во всех традиционных для демографического анализа возрастных группах. В то время как общий и стандартизованный показатели смертности смещают значимость проблем здоровья населения в сторону старших возрастов, при расчете показателя *DALY* используется понижающие коэффициенты для оценки потерь в возрастах, старше трудоспособного.

В качестве источника информации о численности и половозрастной структуре населения использовались данные Территориального органа государственной статистики по Красноярскому краю. Объект исследования – смертность населения Красноярского края от рака почки. Единица наблюдения – случай смерти жителя Красноярского края от рака почки. Учетные признаки: пол, возраст умершего, дата смерти, причина смерти.

Величина *DALY* складывается из двух составляющих: лет жизни, потерянных в связи с преждевременной смертностью (*YLL*), и лет, прожитых в состоянии нетрудоспособности (*YLD*) [13]:

$$DALY = YLL + YLD$$

Для единичного случая смерти ВОЗ предлагает использовать следующую формулу расчета потерь [13]:

$$YLL = \frac{KCe^{ra}}{(r + \beta)^2} \cdot \{e^{-(r+\beta)a} \cdot [1 + (r + \beta)a] - e^{-(r+\beta)(L+a)} \cdot [1 + (r + \beta)(L + a)]\} + \frac{1 - K}{r} \cdot (1 - e^{-rL}), \quad [2]$$

где *a* – возраст смерти, в годах,

L – количество недожитых лет (разность стандартной ожидаемой продолжительности жизни и возраста смерти), в годах,

r – ставка дисконтирования (обычно принимается равной 3 %),

K – возрастная весовая модулирующая константа (изменяется в пределах от 0 до 1),

β – возрастная весовая константа ($\beta=0,04$),

C – поправочная возрастная весовая константа ($C=0,1658$).

Введение ставки дисконтирования *r* обусловлено тем, что люди в целом предпочитают год здоровой жизни в данный момент году здоровой жизни в будущем [12]. В связи с этим ВОЗ предложено использовать трехпроцентное уменьшение стоимости каждого последующего года в будущем по сравнению с настоящим [13].

Кроме дисконтирования, ВОЗ в своих расчетах медико-демографических потерь предлагает учитывать различный вес возрастов. По исследованию ВОЗ, посвященному изучению глобального бремени болезней, год здоровой жизни, прожитый

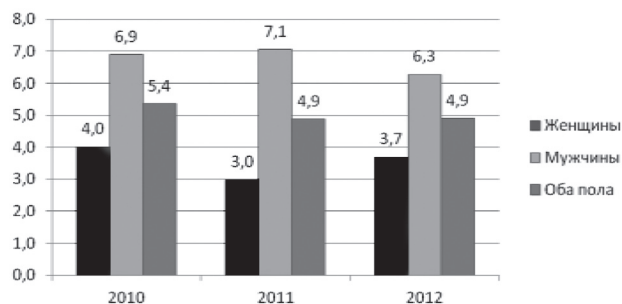


Рис. 1. Динамика смертности населения Красноярского края от рака почки за 2010–2012 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего пола)

в юном и пожилом возрастах, имеет меньшую стоимость (вес), чем остальные возрасты [11].

Описательная статистика в статье представлена в виде относительных коэффициентов. В исследовании использовались абсолютные и интенсивные показатели смертности и потерь *DALY* от рака почки, рассчитанные на 100 тыс. населения соответствующего возраста и пола. Изучались данные по г. Красноярску и Красноярскому краю. Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа Microsoft Office Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Поскольку показатель *DALY* свидетельствует о потерях здоровья за счет преждевременной смертности, охарактеризуем динамику, гендерные особенности и возрастную структуру смертности от рака почки. За период 2010–2012 гг. в Красноярском крае умерло от рака почки 432 человека, из них 163 женщины и 269 мужчин (рис. 1). В г. Красноярске умерло 83 человека и 349 человек – на остальной территории края. Смертность среди мужского населения превышает соответствующие показатели смертности среди женщин в 1,7–2,3 раза. Данная тенденция складывается за счет разницы в смертности между мужчинами и женщинами в крае без учета г. Красноярска. В г. Красноярске абсолютное количество умерших мужчин и женщин за период наблюдения находилось примерно на одном уровне, причем в 2010 и 2011 гг. было зафиксировано большее количество смертей среди женского населения. В то же время смертность от рака почки среди мужчин в районах края каждый год превышала смертность среди женщин более чем в 2 раза, максимально в 2,8 раза

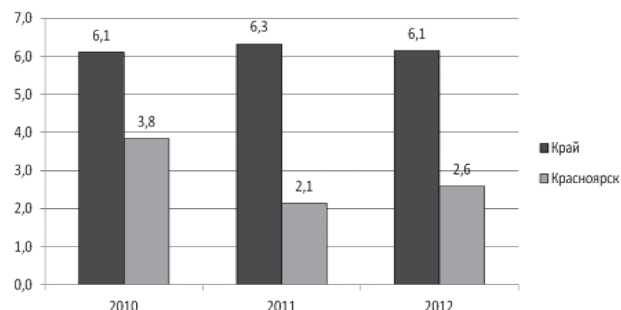


Рис. 2. Сравнение динамики смертности от рака почки в г. Красноярске и Красноярском крае (без г. Красноярска) за 2010–2012 гг. (на 100 тыс. населения)

в 2011 г. – 9,6 на 100 тыс. мужчин против 3,4 на 100 тыс. женщин (рис. 1).

Отмечается существенная разница показателей смертности от рака почки населения по г. Красноярску и по краю (рис. 2). Обращает на себя внимание существенно более высокий уровень смертности в крае. В 2011 г. уровень смертности в крае превысил показатель г. Красноярска в 2,9 раза, в 2010 г. – в 1,6 раза, в 2012 г. – в 2,4 раза. В указанной разнице показателей смертности от рака почки находит свое отражение поздняя диагностика и более низкая доступность специализированной онкологической помощи в районах края.

Аналогичная тенденция отмечена и при сравнении уровней смертности по половому признаку между городом и районами края. В среднем смертность среди мужского населения районов края за период наблюдения была выше в 3 раза, чем среди мужчин г. Красноярска. Максимальная разница отмечена в 2011 г. – 9,6 случаев смерти от рака почки в крае против 2 случая на 100 тыс. мужчин среди городского населения. Среди женщин различия были несколько меньше – в среднем в 1,8 раза. Наибольшая разница отмечена в 2012 г. – в 2,8 раза (4,8 случая в крае против 1,7 в городе на 100 тыс. женского населения).

При оценке повозрастных показателей смертности для обоих полов за исследуемый период выявлено, что они максимальны в старших возрастных группах независимо от пола (рис. 3). В 2010 г. наибольший уровень повозрастной смертности пришелся на возрастную группу 80–84 года и составил 30,7 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста. В 2012 г. данный показатель был наибольшим среди больных в возрасте 75–79

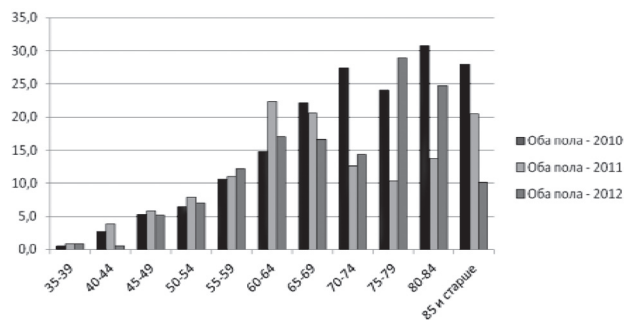


Рис. 3. Повозрастные показатели смертности населения Красноярского края от рака почки за 2010–2012 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего возраста)

лет и составил 28,9 на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Наиболее неблагоприятная картина повозрастной смертности была отмечена в 2011 г., когда максимальная смертность была отмечена в более ранних возрастных группах: 60–64 года (22,4 случая на 100 тыс. населения данной возрастной группы) и 65–69 лет (20,6 случая).

Повозрастная смертность также характеризовалась более высокими показателями среди мужского населения практически в каждой возрастной группе. Характерной иллюстрацией этого могут служить повозрастные различия в показателях смертности от рака почки в 2012 г., когда наибольшие различия были отмечены в возрастных группах 80–84 года – в 5,3 раза, старше 85 лет – в 4,6 раза и 60–64 года – в 3,4 раза.

Результаты расчетов показателя *DALY* для Красноярского края представлены в табл. 1. Кроме того, отображены абсолютные и относительные потери, а также структура абсолютных потерь в зависимости от пола и возрастной группы. За период с 2010 по 2012 г. из-за смертности населения Красноярского края от рака почки было потеряно в абсолютных числах 4773 единицы *DALY*, из которых на долю потерь среди мужского населения приходится 61,5 % (2937 *DALY*) и 38,5 % (1836 *DALY*) – среди женщин. Средние потери на 100 тыс. населения своего пола среди мужчин за период наблюдения составили 73,6 единицы *DALY* и в 1,8 раза превысили потери среди женщин.

Наибольшие абсолютные потери *DALY* среди мужчин пришлось на возрастную группу 55–59 лет. При этом на трудоспособный возраст от 45 до 59 лет приходится более половины – 51,7 % потерь, а в целом на возраст младше 60 лет – 61,2 %. В то же

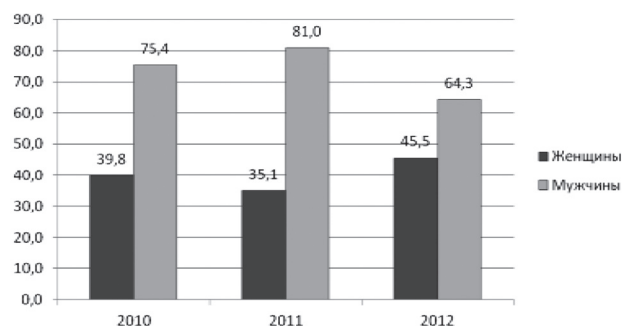


Рис. 4. Динамика потерь *DALY*, обусловленных смертностью мужского и женского населения Красноярского края от рака почки за 2010–2012 гг. (на 100 тыс. населения соответствующего пола)

время максимум относительных повозрастных потерь *DALY* за время наблюдения приходится на возрастную группу 60–64 года. Это обусловлено тем, что численность мужского населения возрастной группы 60–64 года в 1,4 раза ниже, чем численность населения возрастной группы 55–59 лет.

Среди женского населения Красноярского края максимальная доля абсолютных потерь *DALY* пришлась на возрастную группу 60–64 года. Пик потерь *DALY* среди женщин смещается в более старшие возрастные группы. При этом 56,0 % всех потерь приходится на женщин в возрасте старше 60 лет, в то время как потери *DALY* среди мужчин после 60 лет составили 38,9 % от всех потерьанных единиц *DALY*.

На рис. 4 приведена динамика потерь *DALY*, обусловленных смертностью от рака почки среди мужчин и женщин Красноярского края за период 2010–2012 гг. Следует обратить внимание на то, что на протяжении всего исследуемого периода интенсивный показатель потерь *DALY* среди мужского населения Красноярского края превышал аналогичный показатель среди женщин в 1,4–2,3 раза.

При сравнении интенсивного показателя потерь *DALY* среди мужчин и женщин в г. Красноярске и в остальном крае выявлены выраженные различия. На протяжении всего периода наблюдения отмечалось существенное преобладание потерь в районах края по сравнению с г. Красноярском. Наибольшее значение потерь *DALY* среди женщин было отмечено в крае в 2012 г. – 56,1 на 100 тыс. женского населения. Наименьший уровень показателя был зафиксирован в этом же году в г. Красноярске – 24,8 единицы *DALY* на 100 тыс. женщин. Разница в уровне показателя *DALY* среди женщин

между краевым центром и районами края была максимальной в 2012 г. – 2,3 раза, минимальной в 2011 г. – 1,2 раза.

Преобладание уровня интенсивного показателя потерь *DALY* среди мужского населения наиболее выражено в районах края. Так, в 2011 г. разница в уровне потерь *DALY* среди мужчин в г. Красноярске и остальном крае составила 4,7 раза. В этом же году было отмечено максимальное значение потерь для

районов края – 108,5 единицы *DALY* на 100 тыс. мужского населения и минимальное значение для г. Красноярска – 23,1 на 100 тыс. мужчин.

Принимая во внимание, что единица *DALY* соответствует одному потерянному году здоровой жизни, можно приблизительно оценить потери валового регионального продукта (ВРП) Красноярского края от утраченных лет здоровой жизни, обусловленных смертностью от рака почки. При

Таблица 1

***DALY* вследствие смертности от рака почки среди населения
Красноярского края за 2010–2012 гг.**

Возрастная группа, лет	Мужчины			Женщины		
	<i>DALY</i> , абсолютные потери	<i>DALY</i> , структура абсолютных потерь, %	<i>DALY</i> , средние относительные потери (на 100 тыс. населения соотв. возраста)	<i>DALY</i> , абсолютные потери	<i>DALY</i> , структура абсолютных потерь, %	<i>DALY</i> , средние относительные потери (на 100 тыс. населения соотв. возраста)
5–9	27	0,9	11,7	0	0,0	0,0
25–29	0	0,0	0,0	25	1,4	6,5
30–34	0	0,0	0,0	48	2,6	13,5
35–39	57	2,0	18,6	45	2,5	14,0
40–44	192	6,5	72,4	42	2,3	15,2
45–49	343	11,7	115,9	234	12,8	70,5
50–54	552	18,8	177,3	160	8,7	43,0
55–59	623	21,2	237,1	251	13,7	73,6
60–64	563	19,2	316,8	327	17,8	127,2
65–69	199	6,8	248,5	227	12,4	167,6
70–74	250	8,5	224,2	218	11,9	100,9
75–79	75	2,6	143,5	164	8,9	133,7
80–84	51	1,8	159,7	84	4,6	85,7
>85	3	0,1	30,0	9	0,5	18,9
Всего	2937	100,0	73,6	1836	100,0	40,2

Примечание: до возрастной группы 25–29 лет потерь от рака почки не наблюдалось (за исключением группы 5–9 лет).

Таблица 2

Оценка экономического ущерба Красноярскому краю вследствие смертности населения от рака почки в 2010–2012 гг.

Год	Потери <i>DALY</i> *	ВРП края на душу населения, тыс. рублей**	Экономический ущерб, млн. рублей
2010	1478	372,8	551,1
2011	1528	419,5	641,0
2012	1380	419,5	578,9

Примечание: * – потери *DALY* взяты до возраста 72 лет; ** – ввиду отсутствия данных по ВРП края за 2012 г. расчет производился по данным за 2011 г.

этом за возраст окончания экономической активности человека принимали 72 года [8]. Наибольший экономический ущерб от потерянных лет жизни населения вследствие смертности от рака почки имел место в 2011 г., он составил 641 млн рублей (табл. 2). Суммарные потери ВРП за период наблюдения можно приблизительно оценить в 1,8 млрд рублей.

Заключение

По методике *DALY* проведено исследование по оценке медико-демографических потерь населения Красноярского края за период 2010–2012 гг. от смертности, обусловленной раком почки.

Гендерные различия в показателях *DALY* от рака почки выявляются во всех возрастных группах в сторону преобладания медико-демографических потерь среди мужского населения. На протяжении всего анализируемого периода показатели *DALY* от рака почки среди мужчин превышали потери среди женского населения в 1,7–2,3 раза. Особенно выражена указанная тенденция в районах Красноярского края.

Наибольшая разница в значениях показателя *DALY* между мужским и женским населением отмечалась в 2011 г. – в 4,7 раза. Максимальный разрыв в показателях *DALY* между мужским и женским населением отмечен в группе 55–59 лет.

Обращает на себя внимание тот факт, что более половины потерь *DALY* среди мужчин приходится на группы трудоспособного возраста.

Важной целевой группой для работы по снижению смертности от рака почки являются мужчины в возрасте 55–59 лет, проживающие в сельской местности.

Смертность от рака почки имеет существенное значение как причина экономических потерь для Красноярского края. Потери для ВРП региона из-за потерянных лет жизни, рассчитанных по методике

DALY, за период наблюдения можно оценить в 1,8 млрд. рублей.

Таким образом, меры, направленные на профилактику заболеваемости и снижение смертности от рака почки, могут иметь большое значение для уменьшения медико-демографических и экономических потерь населения Красноярского края.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артюхов И.П., Козлов В.В., Шульмин А.В., Тихонова Н.В. Оценка потерь, обусловленных смертностью населения Красноярского края от болезней системы кровообращения с использованием показателя *DALY* // Сибирское медицинское обозрение. 2011. № 5. С. 87–91.
2. Ганиева Р.Н., Эккерт Н.В. Оценка экономического ущерба от высокого уровня смертности и инвалидности при онкологических заболеваниях // Экономика здравоохранения. 2006. № 2. С. 45–48.
3. Ермаков С.П., Царьков А.О., Антонюк В.В. Оценка тенденций и общая характеристика показателей глобального бремени болезней российского населения за 1965–2002 гг. М.: Минздравсоцразвития РФ, 2004. 94 с.
4. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», 2012. 260 с.
5. Иванова А.Е., Михайлов А.Ю. Методология оценки экономических потерь от нездоровья // Менеджер здравоохранения. 2012. №2. С. 33–37.
6. Модестов А.А., Попов Д.В., Денисов В.С. и др. Концепция модернизации онкологической службы Красноярского края // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 2 (56). С. 57–60.
7. О состоянии здоровья населения и деятельности здравоохранения Красноярского края в 2012 году: государственный доклад. Красноярск: КМИАЦ, 2013. 344 с.
8. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 323-н от 10.04.2012 «Методология расчета экономических потерь от смертности, заболеваемости и инвалидизации населения».
9. Coglian V.J., Baan R., Straif K. et al. Preventable exposures associated with human cancers // JNCI. 2011. Vol. 103. P. 1827–1839.
10. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 // Int. J. Cancer. 2010. Vol. 115. P. 2893–2917.
11. Mathers C.D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030 // PLoS. Med. 2006. Vol. 3. № 11. P. 442–446.
12. Murray C.J.L. Understanding DALYs (disability-adjusted life years) // J. Health Economics. 1997. Vol. 16. P. 703–730.
13. Prüss-Ustün A., Mathers C., Corvalán C. et al. Introduction and methods: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. Geneva: WHO, 2003. 63 p.
14. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer Statistics, 2013 // CA Cancer J. Clin. 2013. Vol. 63. P. 11–30.

Поступила 9.10.13

УДК: 616.24-006.61-036.65:616.233-018.7

СВЯЗЬ РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОЙ И ЖЕЛЕЗИСТОЙ КАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО С ХАРАКТЕРОМ ДИСРЕГЕНЕРАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В РЕСПИРАТОРНОМ ЭПИТЕЛИИ БРОНХОВ ВБЛИЗИ ОПУХОЛИ

О.В. Панкова¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, Е.В. Денисов¹, С.А. Тузиков^{1,2},
С.В. Миллер¹, С.А. Васильев³, Н.А. Скрыбин³

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²

ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, г. Томск³

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru¹

Проведен сравнительный анализ связи между характером дисрегенераторных изменений, возникающих в смежном с опухолью бронхиальном эпителии, и развитием рецидивов плоскоклеточных и железистых карцином легкого. Проведенное исследование не выявило связи между такими параметрами первичного опухолевого процесса, как размер опухолевого узла, наличие лимфогенных метастазов, стадия процесса и рецидивирование плоскоклеточного рака и железистой карциномы легкого. Частота возникновения рецидивов при немелкоклеточном раке легкого находится в опосредованной связи с характером дисрегенерации респираторного эпителия в слизистой бронха вне опухоли. С высокой частотой рецидивы при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого возникали в случаях сочетания базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+).

Ключевые слова: дисрегенераторные изменения, респираторный эпителий, рецидивирование, рак легкого.

RELATIONSHIP BETWEEN THE DEVELOPMENT OF LUNG SQUAMOUS CELL AND GLANDULAR CARCINOMA RECURRENCES AND THE CHARACTER OF DYSREGENERATORY CHANGES IN BRONCHIAL EPITHELIUM NEAR THE TUMOR

O.V. Pankova¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, E.V. Denisov¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, S.V. Miller¹, S.A. Vasilyev³, N.A. Skryabin³

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

Siberian State Medical University, Tomsk²

Research Institute of Medical Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk³

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,

e-mail: pancova@oncology.tomsk.ru¹

Comparative analysis of the relationship between the character of dysregenerative changes occurring in the bronchial epithelium adjacent to the tumor and the development of recurrence of squamous cell and glandular carcinomas of the lung was carried out. The study showed no any relationship between such parameters as tumor size, presence of lymphogenic metastasis, tumor stage and tumor recurrences. The incidence of recurrence in non-small cell lung cancer indirectly related to the character of dysregenerative changes in the respiratory epithelium of the bronchial mucosa outside the tumor. High incidence rates of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung were observed in cases with combination of basal cell hyperplasia and squamous metaplasia (BCH+SM+).

Key words: dysregenerative changes, respiratory epithelium, recurrence, lung cancer.

Рак легкого остается одной из основных причин смерти среди онкологических больных во всем мире. Даже после радикального лечения у 60–75 % больных с немелкоклеточным раком

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2013. № 6 (60)

легкого (НМРЛ) происходит прогрессирование опухолевого процесса, которое проявляется в виде местного рецидива, лимфогенных метастазов в грудной полости или развитии отдаленных

метастазов [1, 9]. При хирургическом или комбинированном лечении плоскоклеточного рака и аденокарциномы легких вероятность развития рецидивов в среднем составляет 25–40 % [2]. От своевременного выявления рецидивов зависят эффективность лечения и продолжительность жизни больных. Поэтому актуальной задачей является не только поиск методов раннего выявления рецидивов, но и прогнозирование их развития.

Высокая степень злокачественности первичной опухоли связана с большей частотой рецидивирования при НМРЛ [5]. Есть сведения о зависимости частоты развития рецидивов от стадии заболевания [10, 20]. Большое влияние на частоту рецидивирования оказывают сосудистая инвазия и распространенность опухоли по висцеральной плевре [13]. T. Nakagawa (2008) к неблагоприятным факторам, способствующим возникновению рецидивов при НМРЛ, относит: объем оперативного вмешательства, меньший, чем лобэктомия, и отсутствие лимфодиссекции [15].

Большое внимание в настоящее время уделяется изучению прогностической значимости молекулярно-генетических маркеров, определяемых в опухоли. Для этой цели используются методы FISH, ПЦР и иммуногистохимической (ИГХ) диагностики. Показана связь между нарушением miRNA-опосредованной регуляции генов и прогрессией НМРЛ [6–8, 10, 11, 14, 17–19, 21]. Однако прогностические маркеры для рецидива НМРЛ до сих пор не определены [16]. Методы прогнозирования вероятности развития рецидивов при НМРЛ, которые основывались бы на определении особенностей дисрегенерации респираторного эпителия в смежной с опухолью легочной ткани, вообще отсутствуют.

Цель исследования заключалась в определении связи между характером дисрегенераторных изменений, возникающих в смежном с опухолью бронхиальном эпителии, и развитием рецидивов.

Материал и методы

Изучался операционный материал от 158 больных в возрасте от 41 до 73 лет, прооперированных по поводу плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии. Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки был диагностирован у 100 (63,3 %) пациентов, аденокарцинома – у 58 (36,7 %). В предоперационном периоде 78 (49,3 %) больных, из них 52 – с плоскоклеточным

раком, 26 – с аденокарциномой легкого, получили неоадьювантную химиотерапию (НАХТ) по схеме: паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1-й день + карбоплатин AUC 6 внутривенно в 1-й день, проведено 2–3 курса НАХТ с интервалом в 3 нед. Во время радикальной операции 30 (18,9 %) пациентам проводилась интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) в разовой дозе однократно 10–15 Гр, из них 18 (11,3 %) больным перед сеансом ИОЛТ вводился цисплатин либо гемзар в радиосенсибилизирующих дозировках.

Морфологический диагноз рака легкого устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей легкого» (ВОЗ, Женева, 2003). Пренеопластические (дисплазия (Д) I степени) и неопластические процессы (Д II–III степени) оценивались согласно критериям, предложенным S. Lantuejoul et al. [12].

Материалом для морфологического исследования были опухоль и находящиеся от нее на расстоянии 3–4 см фрагменты ткани удаленного легкого с бронхом. Ткань фиксировалась в нейтральном формалине, проводилась по стандартной методике и заливалась в парафин. Срезы бронхов толщиной 5–6 мкм окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование осуществлялось с помощью светового микроскопа «Axiostar plus» фирмы «Karl Zeiss», Германия. В участках респираторного эпителия, смежного с опухолью, определяли следующие дисрегенераторные изменения: базальноклеточная гиперплазия (БКГ) и плоскоклеточная метаплазия (ПМ) [12].

Обработка полученных результатов выполнялась с помощью пакета программ «Statistica for 6.0». Для оценки различий между группами по частоте встречаемости признака использовался критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

У 16 (10,1 %) из 158 пациентов, вошедших в исследование, в течение 6–26 мес после завершения лечения зарегистрированы рецидивы плоскоклеточного рака или аденокарциномы легкого в культе оперированного бронха. Связи между наличием рецидивов и клиническо-морфологическими характеристиками пациентов не обнаружено (табл. 1). Оказалось, что частота возникновения рецидивов не зависела от пола и возраста пациентов. Также не имели значения гистотип опухоли, стадия процесса, размер опухолевого узла, наличие лимфо-

генных метастазов и тот факт, проводилась или нет пациентам НАХТ.

По результатам микроскопического исследования гистологического материала в респираторном эпителии бронхов, пограничном с опухолью, наблюдались разные варианты дисрегенераторных изменений: базальноклеточная гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, пренеоплазия и неоплазия. Данные дисрегенераторные изменения встречались как самостоятельные процессы, так и в различных сочетаниях в пределах исследуемого фрагмента ткани. Как было нами показано ранее, пре- и неоплазии определялись только при плоскоклеточном раке легкого, причем крайне редко в респираторном эпителии у больных с изолированной БКГ (БКГ+ПМ-) или при ее сочетании с ПМ (БКГ+ПМ+), но с высокой частотой возникали на фоне диффузной ПМ (БКГ-ПМ+Д+) [3].

Из 100 больных плоскоклеточным раком легкого у 40 (40 %) отмечалась плоскоклеточная метаплазия. В 29 из 40 (72,5 %) случаев она сочеталась с БКГ (БКГ+ПМ+), в 11 (27,5 %) – нет (БКГ-ПМ+).

Из данных 11 пациентов у 10 (90,9 %) – ПМ сочеталась с пре- и неоплазией. У одного больного данной группы наблюдалась диффузная ПМ.

Ни у одного из 58 пациентов с аденокарциномой легкого в смежном с опухолью бронхиальном эпителии не было найдено пре- и неопластических изменений плоского эпителия. ПМ определялась в сочетании с БКГ (БКГ+ПМ+) в 10 из 58 (17,2 %) случаев. Распределение больных по группам в зависимости от варианта сочетаний дисрегенераторных изменений и гистотипа опухоли представлено в табл. 2.

В сравниваемых группах изучалась взаимосвязь характера дисрегенерации с частотой возникновения рецидивов. При плоскоклеточном раке рецидивы были выявлены в двух группах: в 90 % случаев, когда в смежных с опухолью участках бронхиального эпителия встречался сочетанный тип дисрегенерации БКГ+ПМ+, в 10 % – при изолированной БКГ (БКГ+ПМ-) (табл. 3). При других вариантах сочетаний дисрегенераторных процессов рецидивирования не наблюдалось. При

Таблица 1

Характеристика групп больных

Параметры	Рецидивов нет (n=142)	Рецидивы есть (n=16)	p
Плоскоклеточный рак	90 (63,4 %)	10 (62,5 %)	0,93
Аденокарцинома	52 (36,6 %)	6 (37,5 %)	0,94
Пол (м/ж)	120/22 (84,5 %/15,5 %)	13/3 (81,25 %/18,75 %)	0,73
Возраст, лет	58,03 ± 8,72	58,2 ± 5,79	0,94
Размер опухолевого узла, см	3,8 ± 2,33	3,9 ± 2,27	0,89
Наличие/отсутствие лимфогенных метастазов	56/86 (39,4 %)	7/9 (43,7 %)	0,75
Стадия процесса	T ₁₋₂ – 20 (14,1 %)	T ₁₋₂ – 3 (18,75 %)	0,62
	T ₃₋₄ – 122 (85,9 %)	T ₃₋₄ – 13 (81,25 %)	0,61
НАХТ (+/-)	71/71 (50 % / 50 %)	7/9 (43,7 % / 56,3 %)	0,63

Таблица 2

Распределение больных по группам в зависимости от варианта сочетаний дисрегенераторных изменений и гистотипа опухоли

Вариант дисрегенерации	Плоскоклеточный рак (n=100)	Аденокарцинома (n=58)
БКГ+ПМ+	29	10
БКГ+ПМ-	53	36
БКГ-ПМ+Д+	11 (ПМ+ДI – n=2; ПМ+ДII-III – n=8)	-
БКГ-ПМ-	7	12

аденокарциноме легкого рецидивы возникали, только если в пограничных с опухолью участках бронхиального эпителия наблюдалось сочетание БКГ+ПМ+ (табл. 3). Таким образом, частота возникновения рецидивов при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого выше при сочетании базальноклеточной гиперплазии с плоскоклеточной метаплазией (БКГ+ПМ+).

Известны различные факторы, влияющие на возникновение рецидивов при НМРЛ. Как правило, они относятся к параметрам первичной опухоли. Однако в нашем исследовании не было выявлено связи между такими характеристиками первичного опухолевого процесса, как размер опухолевого узла, наличие лимфогенных метастазов, стадия процесса и рецидивирование НМРЛ. Как отмечалось выше, способы прогнозирования вероятности развития рецидивов при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого, которые основывались бы на определении особенностей дисрегенерации респираторного эпителия в смежной с опухолью легочной ткани, отсутствуют. Проведенное исследование позволило заключить, что частота возникновения рецидивов при НМРЛ находится в опосредованной связи с характером дисрегенерации респираторного эпителия в слизистой бронха вне опухоли. Нам представляется, что природа такой связи обусловлена ролью воспалительной реакции при дисрегенерации в слизистой бронха, а при опухолевом процессе – в строме опухоли, приводящей к изменению состояния эпителия как «нормального», так и опухолевого. Именно с действием определенных цитокинов (TGF β и др.) связаны стимуляция или торможение пролиферации эпителиальных элементов, эпителиально-мезенхимальный переход в условиях регенерации (дисрегенерации) и развития карциномы, а также разная степень нарушения созреваия клеток или

их дифференцировки. В связи с этим характер сочетания дисрегенераторных изменений в респираторном эпителии, согласно нашей гипотезе, отражает конститутивные особенности иммунных и воспалительных процессов в организме-носителе опухоли. Опухолевые клетки во многом сохраняют свойства исходного эпителия и также могут реагировать на факторы, связанные с воспалением, что приводит к клиническому проявлению различных форм прогрессии. Вероятно, реагирование опухоли на промоторные стимулы может коррелировать с реактогенностью респираторного эпителия при развитии дисрегенерации, благодаря чему характер дисрегенераторных изменений респираторного эпителия оказывается связанным с послеоперационным течением опухолевой болезни.

Особенностью воспалительной реакции в слизистой бронха при сочетании базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии в сравнении с другими вариантами сочетания дисрегенераторных изменений, по нашим наблюдениям, является наличие в составе инфильтрата большего количества CD138+ плазматических клеток, уменьшение числа CD68+ макрофагов, а также увеличение числа пролиферирующих клеток и лейкоцитов, экспрессирующих bcl-2 и p53 [4]. Судя по этим признакам, воспаление в таких условиях во многом является проявлением эффекторных иммунных реакций, опосредованных Th2 лимфоцитами. Причем, по-видимому, имеет место определенная степень дефектности иммунцитов, которая может заключаться в нарушении механизма их апоптоза на определенных этапах развития воспаления и, возможно, быть связанной с этим хронизацией воспалительного процесса и перманентным воздействием на эпителий соответствующих цитокинов.

Дальнейшее изучение молекулярно-генетических особенностей дисрегенераторных из-

Таблица 3

Частота возникновения рецидивов плоскоклеточного рака и аденокарциномы легкого при различных вариантах сочетаний дисрегенераторных процессов

Тип дисрегенерации эпителия	Плоскоклеточный рак (n=100)		Аденокарцинома (n=58)	
	Есть рецидивы (n=10)	Нет рецидивов (n=90)	Есть рецидивы (n=5)	Нет рецидивов (n=53)
БКГ+ПМ+	9 (90 %)	20 (22,2 %)	5 (100 %)	5 (9,4 %)
Другие типы дисрегенерации	1 (10 %)	70 (77,8 %)	-	48 (90,6 %)
	$\chi^2=20,08$; p=0,0000		$\chi^2=26,26$; p=0,0000	

менений и особенностей воспалительного процесса в смежных с опухолью участках бронхиального эпителия будет полезным для понимания механизмов развития рецидивной опухоли, разработки более точных методов его прогнозирования и профилактики в послеоперационном периоде.

Исследование выполнено при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации, соглашение 8719.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Голубев А.В. Современные подходы к лечению больных с местно-распространенным и метастатическим немелкоклеточным раком легкого (HMPJ) // Новое в терапии рака легкого. М., 2003.
2. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO) / Под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Перводчикова. М., 2010. С. 155–169.
3. 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.
4. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Савенкова О.В. и др. Особенности воспалительной реакции в слизистой бронха в участках базальноклеточной гиперплазии и плоскоклеточной метаплазии на фоне плоскоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5 (53). С. 38–45.
5. D'Addario G., Felip E. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21. P. 155–169.
6. Donnem T., Fenton C., Lonvik K. et al. MicroRNA signatures in tumor tissue related to angiogenesis in non-small cell lung cancer // PLoS One. 2012. Vol. 7 (1). e29671.
7. Du L., Pertsemilidis A. microRNAs and lung cancer: tumors and 22-mers // Cancer Metastasis Rev. 2010. Vol. 1. P. 109–22.
8. Gao W., Yu Y., Cao H. et al. Deregulated expression of miR-21, miR-143 and miR-181a in non-small cell lung cancer is related to clinicopathologic characteristics or patient prognosis // Biomed. Pharmacother. 2010. Vol. 64 (6). P. 399–408.
9. Guo N.L., Wan Y.W. Confirmation of gene expression-based prediction of survival in non-small cell lung cancer // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14 (24). P. 8213–8220.
10. Hung J.J., Jeng W.J., Hsu W.H. et al. Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis // Thorax. 2010. Vol. 65. P. 241–245.
11. Jeong Y., Xie Y., Xiao G. et al. Nuclear receptor expression defines a set of prognostic biomarkers for lung cancer // PLoS Med. 2010. Vol. 7 (12). e1000378.
12. Lantuejoul S., Salameire D., Salan C., Brambilla E. Pulmonary preneoplasia – sequential molecular carcinogenetic events // Histopathology. 2009. Vol. 54. P. 43–54.
13. Maeda R., Yoshida J., Ishii G. et al. Risk factors for tumor recurrence in patients with early-stage (stage I and II) non-small cell lung cancer: Patient selection criteria for adjuvant chemotherapy according to the 7th edition TNM classification // Chest. 2011. Vol. 139. P. 855–861.
14. Markou A., Liang Y., Lianidou E. Prognostic, therapeutic and diagnostic potential of microRNAs in non-small cell lung cancer // Clin. Chem. Lab. Med. 2011. Vol. 10. P. 1591–603.
15. Nakagawa T., Okumura N., Ohata K. et al. Postrecurrence survival in patients with stage I non-small cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008. Vol. 34. P. 499–504.
16. Patnaik S., Kannisto E., Knudsen S. et al. Evaluation of microRNA expression profiles that may predict recurrence of localized stage I non-small cell lung cancer after surgical resection // Cancer Res. 2010. Vol. 70 (1). P. 36–45.
17. Polleri K., Morero J. et al. Risk of Recurrence in Patients With Surgically Resected Stage I Non-small Cell Lung Carcinoma // Histopathol. Immunohistochem. Anal. 2008. Vol. 1. P. 121–128.
18. Radović S., Babić M., Dorić M. et al. Non-small cell lung carcinoma: cyclin D1, bcl-2, p53, Ki-67 and HER-2 proteins expression in resected tumors // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2007. Vol. 3. P. 205–211.
19. Raponi M., Dossey L., Jatke T. et al. MicroRNA classifiers for predicting prognosis of squamous cell lung cancer // Cancer Res. 2009. Vol. 69 (14). P. 5776–5783.
20. Varlotta J., Recht A., Nikolov M. et al. Extent of lymphadenectomy and outcome for patients with stage I nonsmall cell lung cancer // Cancer. 2009. Vol. 11. P. 851–858.
21. Wang Z.X., Bian H.B., Wang J.R. et al. Prognostic significance of serum miRNA-21 expression in human non-small cell lung cancer // Surg. Oncol. 2011. Vol. 104 (7). P. 847–51.

Поступила 25.09.13

К ВОПРОСУ ОБ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ РАДИОГЕННЫМ ФАКТОРОМ

Ю.М. Ирьянов, Г.Н. Филимонова

*ФГБУ «Российский научный центр «Восстановительная травматология и ортопедия» им. академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения России, г. Курган
640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6, e-mail: galnik.kurgan@mail.ru*

Исследовали щитовидную железу 30 экспериментальных крыс-самцов линии Вистар в возрасте 4 мес, контроль составили 5 особей. 25 крыс подвергали тотальному ионизирующему облучению γ -квантами в сублетальной дозе посредством лучевой терапевтической установки АГАТ-Р1, животных выводили из опыта через 2, 5, 10, 15 и 30 сут ($n=5$) после воздействия. Осуществляли компьютерную гистоморфометрию с определением внешнего диаметра фолликулов, высоты тироцитов, диаметра и площади ядер, площади коллоида, площади фолликулярного эпителия, индекса Брауна, ядерно-цитоплазматического и фолликулярно-коллоидного индексов. Выборки площади ядер ранжировали с шагом 5,0 $\mu\text{м}^2$, строили гистограммы распределения. Все морфометрические критерии к концу эксперимента оставались выше контрольных значений, особенно площадь ядра, что свидетельствовало о злокачественном перерождении щитовидной железы. Гистограммы распределения величин площади ядер тироцитов были куполообразными во все сроки опыта, кроме 2 сут, что характерно для фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы. Данная работа является перспективным направлением экспериментально-морфологического изучения радиоиндуцированных онкологических заболеваний нейро-эндокринной системы.

Ключевые слова: щитовидная железа, ионизирующее γ -излучение, острая лучевая болезнь, гистоморфометрия, папиллярный рак.

TO THE PROBLEM OF EXPERIMENTAL-MORPHOLOGICAL STUDIES OF RADIATION-INDUCED THYROID DISEASES

Yu.M. Iryanov, G.N. Filimonova

*Russian Research Center of Traumatology and Orthopedics named after Academician G.A. Ilizarov, Kurgan
6, M. Ulyanova Street, 640014-Kurgan, 6, Russia, e-mail: galnik.kurgan@mail.ru*

The thyroid gland of 30 4-month-old male Wistar rats was studied. The control group consisted of 5 rats. Twenty-five rats received whole body ionizing radiation with γ -quantum in sublethal dose using the gamma therapeutic apparatus AGAT R1. Animals were killed 2, 5, 10, 15 и 30 days after irradiation ($n=5$). Histomorphometric analysis included measurements of external follicle diameter, nuclear diameter and area, colloid area, follicular epithelium area, Braun index, nuclear/cytoplasmic ratio and follicular/colloid index. At the end of the experimental study, all morphometric criteria were higher than the control values, especially nuclear area, indicating neoplastic transformation of thyroid. Histograms of distribution of thyrocyte nuclear area were dome-shaped in all days of the experimental study except day 2 characterizing follicular and papillary thyroid cancers. The given work is a prospective experimental-morphological study of radiation-induced neuroendocrine cancers.

Key words: thyroid cancer, gamma radiation, acute radiation-induced disease, histomorphometry, papillary cancer.

В настоящее время остается актуальной проблема выявления морфологических особенностей различных форм рака щитовидной железы, индуцированных ионизирующим излучением, после которого повышается функциональная активность органа [1, 5, 12, 13]. Для радиогенного рака характерно агрессивное течение, стремительное развитие, раннее метастазирование, при этом преобладает папиллярный рак, характеризующийся фолликулярно-клеточной дифференцировкой,

наличием папиллярных структур и характерными изменениями ядер опухолевых клеток [9, 10, 14, 16]. Работы, раскрывающие особенности патоморфологии различных форм рака щитовидной железы, многочисленны [2, 3, 6, 11], однако многие вопросы их количественного морфологического анализа остаются нерешенными.

Цель исследования: изучить морфофункциональные характеристики щитовидной железы крыс после воздействия тотального внешнего

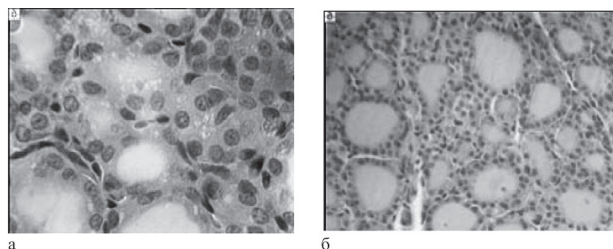


Рис. 1. Микрофото Изображения щитовидной железы крыс, подверженных тотальному воздействию γ -квантами в дозе 7,0 Гр и мощностью 0,78 Гр/мин, через: а – 10 сут; б – 15 сут после воздействия. Поперечные парафиновые срезы, окраска гематоксилином-эозином, увеличение: а – об. $\times 40$, ок. $\times 12,5$; б – об. $\times 16$, ок. $\times 12,5$

γ -излучения в сублетальной дозе, приводящего к папиллярному раку.

Материал и методы

Крыс-самцов линии Вистар в возрасте 4 мес, массой 200–210 г подвергали однократному тотальному воздействию γ -квантов в дозе 7,0 Гр и мощностью 0,78 Гр/мин на лучевой терапевтической установке АГАТ-Р1 (Россия), с использованием источника излучения ^{60}Co . В эксперименте использовали 30 крыс, интактными являлись 5 особей (контрольная группа), 25 животных выводили из опыта через 2, 5, 10, 15 и 30 сут ($n=5$), эвтаназию осуществляли посредством летальной дозы ингаляции эфира. Манипуляции, содержание и выведение животных из опыта проводили согласно приказу № 755 от 12.08.77 МЗ СССР «О гуманном обращении с экспериментальными животными».

Щитовидную железу, плотно прилежащую к трахее, извлекали вместе с фрагментом последней, фиксировали в 2 % глутар-параформальдегиде (рН 7,4) с добавлением 0,1 % пикриновой кислоты, промывали, обезвоживали, заливали в парафин. Срезы, толщиной 3–5 мкм, изготавливали на микротоме «Gistorange microtome» (LKB «Bromma-2218», Швеция), окрашивали гематоксилин-эозином, анализировали с помощью микроскопа Opton (Германия), изображения гистологических препаратов оцифровывали с помощью АПК «Диа-Морф» (Россия). В программе «VideoTest-Master» (Россия) осуществляли компьютерную гистоморфометрию. Определяли высоту тироцита (Ht, мкм), внешний диаметр фолликула (Df, мкм), площадь коллоида (Sc, мкм²), площадь фолликулярного эпителия (Sef, мкм²), диаметр и площадь ядра 1500–2000 тироцитов на каждый срок исследования

(Du, мкм; Sy, мкм²). Рассчитывали индекс Брауна ($I_{\text{Браун}}$) по Автандилову ($Dy/2Ht$), ядерно-цитоплазматический индекс (Sy/Sef), фолликулярно-коллоидный индекс (Sef/Sc) [7, 8].

Статистический анализ осуществляли в электронных таблицах программы М. Excel-2000, достоверность различий оценивали на основании критерия Манна–Уитни. Строили гистограммы распределения площади ядер тироцитов, ранжировав выборки с шагом 5,0 мкм².

Результаты исследования

В контрольной группе для щитовидной железы животных характерен низкий фолликулярный эпителий с относительно мелкими ядрами, более крупными фолликулами и незначительной долей межфолликулярного эпителия. Во всех периодах исследования в щитовидной железе наблюдалась вариабельность функциональных единиц органа: фолликулы значительных диаметров наряду с мелкими фолликулами, варьировала и высота эпителия, что свидетельствовало об «асинхронности» функционирования железы. В контроле и через 2 сут после облучения отмечена сходная картина: низкий эпителий фолликулов, их более единообразные профили, умеренное количество межфолликулярного пространства.

Через 5 сут после γ -облучения увеличивались диаметры фолликулов, к 10-м сут в железе преобладали фолликулы малых диаметров (таблица), отмечалась характерная краевая вакуолизация фолликулярного коллоида (рис. 1а), что указывало на усиленную секреторную активность. Через 15 сут эксперимента диаметр фолликулов несколько возрастал при уменьшении высоты тироцитов (рис. 1б), уменьшались диаметр и площадь ядра ($p<0,05$).

К 30-м сут эксперимента морфологическая картина железы изменялась несущественно по сравнению с предыдущим сроком, уменьшались площадь коллоида ($p<0,05$) и внешний диаметр фолликула ($p<0,05$). Высота тироцита к 5-м сут после облучения значительно возрастала и была максимальной (таблица), затем плавно снижалась на каждый последующий срок ($p<0,05$). Параметр был близок к контрольному через 2 и 10 сут опыта, в других группах он значимо превышал контроль ($p<0,05$). Наружный диаметр фолликула был максимальным также через 5 сут эксперимента, составив 140 % от контрольного значения ($p<0,05$) (таблица),

во все остальные периоды параметр превышал контроль ($p < 0,05$).

Средняя площадь ядра тироцита была достоверно выше во все исследованные периоды по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Максимальные значения отмечены через 5 и 10 сут опыта, которые на 177 % и 175 % соответственно были выше значений в контроле (таблица). Значения Sef и Sc увеличивались к 5-м сут, составив 178,6 % и 191,7 % от контроля соответственно ($p < 0,05$). Через 10 сут Sef и Sc уменьшались в 1,4 и 1,6 раза ($p < 0,05$), через 15 сут эти показатели незначительно увеличивались ($p < 0,05$). К 30-м сут Sef и Sc уменьшались в 0,9 и 1,3 раза ($p < 0,05$) относительно параметров предыдущего срока исследования.

Индекс Брауна возрастает при снижении секреторной активности железы [8]. По полученным данным I_{Braun} максимален через 5 сут и минимален – через 10 сут опыта. К 15-м сут он возрастал относительно предыдущего срока, к 30-м сут – незначительно уменьшался (таблица).

Максимальное значение Sy/Sef наблюдалось к 10-м сут эксперимента, минимальное – к 5-м сут. Через 15 и 30 сут после облучения данный параметр уменьшался относительно предыдущего срока. Sef/Sc в динамике эксперимента увеличивался

на каждый последующий срок, составив к 30-м сут опыта 140 % от контрольного значения (таблица).

Все гистограммы распределения площади ядер тироцитов Sy носят нормальный характер (по Гауссу). От группы контроля менее всего отличалась гистограмма через 2 сут опыта. В контрольной гистограмме максимальное количество ядер принадлежало диапазону 11–15 мкм² (40,8 %), диапазон 16–20 мкм² – 25,5 %, 6–10 мкм² – 21,1 % ядер. Через 2 сут Sy увеличивалась, число ядер с минимальной площадью уменьшалось в 3 раза, в диапазоне 16–20 мкм² количество ядер возрастало до 31,2 %, в 2 раза увеличивалось число ядер, принадлежащих классу 21–25 мкм² (14,7 %) и в 2,3 раза – классу 26–30 мкм² (3,6 %).

Через 5, 10, 15 и 30 сут опыта на гистограммах число классов возрастало до 9–11, через 10 и 15 сут отмечали наибольшее количество ядер тироцитов с максимальной площадью. Через 5 сут число ядер площадью 11–15 мкм² с 36,16 % (2 сут) снижалось в 3,3 раза, а число ядер площадью более 26 мкм² с 4,3 % увеличивалось до 43,48 %. Через 10 сут гистограмма еще более смещалась вправо: разряды 11–15 мкм² и 16–20 мкм² уменьшались до 10,2 % и 18,7 %, разряды 21–25 мкм², 26–30 мкм² и 31–35 мкм² возрастали до 23,9, 21,1 и 13,2 % со-

Таблица

Результаты гистоморфометрического анализа щитовидной железы крыс в условиях моделирования острой лучевой болезни ($M \pm m$)

Срок эксперимента	Внешний диаметр фолликула (Df, мкм)	Высота тироцита (Ht, мкм)	Площадь ядра (Sy, мкм ²)	Площадь коллоида (Sc, мкм ²)	Площадь фол. эпителия (Sef, мкм ²)	I_{Braun}	ЯЦИ	ФКИ
Контроль	54,05 ± 1,58	3,85 ± 0,03	14,47 ± 0,11	1520,62 ± 125,59	1181,81 ± 69,03	7,02	0,0122	0,7772
2 сут после γ-облучения	55,19 ± 1,09*	3,94 ± 0,05	16,66 ± 0,12 *	1574,49 ± 91,04 *	1055,02 ± 31,88	7,01	0,0157	0,6701
5 сут после γ-облучения	74,75 ± 1,82 * ■	5,07 ± 0,03 * ■	25,59 ± 0,21 * ■	2915,37 ± 190,29 * ■	2110,8 ± 103,79 * ■	7,37	0,0121	0,724
10 сут после γ-облучения	61,44 ± 1,28 * Δ	4,83 ± 0,03 Δ	25,37 ± 0,2 *	1784,8 ± 96,94 * Δ	1467,82 ± 50,85 * Δ	6,36	0,0173	0,8224
15 сут после γ-облучения	64,22 ± 1,34 *	4,66 ± 0,04 * ▲	22,36 ± 0,17 * ▲	1967,93 ± 114,38 *	1676,64 ± 63,92 * ▲	6,89	0,0133	0,852
30 сут после γ-облучения	62,3 ± 1,71 * □	4,68 ± 0,03 *	22,09 ± 0,17 *	1508,22 ± 101,73 □	1622,14 ± 76,78 * □	6,66	0,0136	1,0755

Примечание: * – различия значимы между контрольной группой и через 2, 5, 10, 15, 30 сут после γ-облучения; ■ – различия значимы между 2 и 5 сут после γ-облучения; Δ – различия значимы между 5 и 10 сут после γ-облучения; ▲ – различия значимы между 10 и 15 сут после γ-облучения; □ – различия значимы между 15 и 30 сут после γ-облучения ($p < 0,05$).

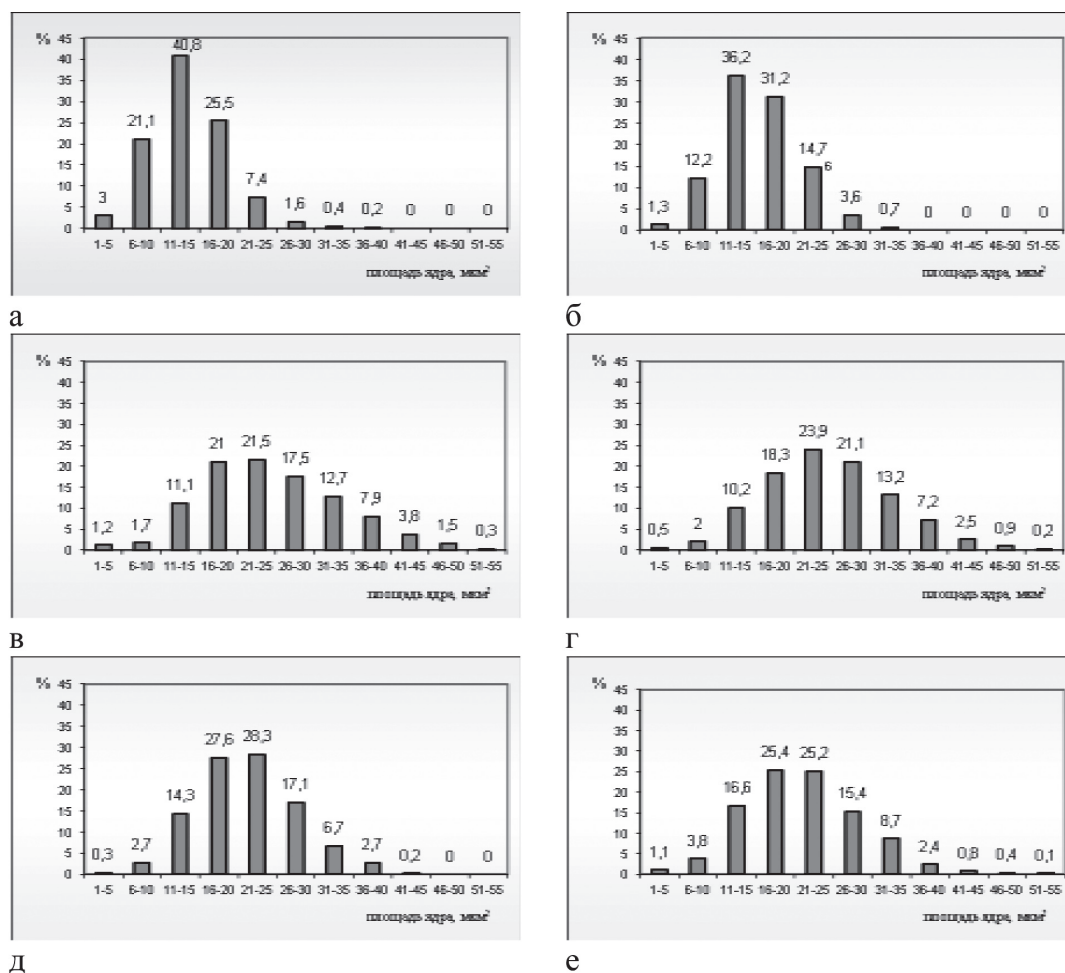


Рис. 2. Гистограммы распределения площади ядер тироцитов крыс в эксперименте с моделированием острого лучевого поражения: а – интактная группа; б – 2-е сут; в – 5 сут; г – 10 сут; д – 15 сут; е – 30 сут после воздействия

ответственно (рис. 2г). К 15-м сут число разрядов составило 9, разряды 11–15 мкм², 16–20 мкм² и 21–25 мкм² увеличивались, составив 140,0, 151,3 и 118,7 % соответственно от значений, наблюдаемых через 10 сут. Количество ядер тироцитов площадью 26–30 мкм², 31–35 мкм², 36–40 мкм² и 41–45 мкм² уменьшалось и составляло 81,3, 50,7, 37,4 и 7,6 % соответственно. Через 30 сут по сравнению с предыдущим сроком гистограмма изменялась незначительно (рис. 2е).

Компьютерная кариометрия в автоматическом режиме позволяет судить о злокачественном характере заболевания, что значительно ускоряет диагностику, также установлено, что при злокачественном перерождении клеток площадь их ядер возрастает более чем в 2 раза относительно контроля [4, 15,

17]. В нашем исследовании Su тироцита наиболее отличалась от контрольного значения на протяжении опыта и оставалась достоверно выше (в 1,5 раза) через 30 сут ($p < 0,05$), т.е. данный параметр очень чувствителен к воздействию радиации. К 5-м сут опыта наступала острая фаза дисфункции щитовидной железы, о чем свидетельствовало увеличение Df и высоты его эпителия, возрастала Sc, что отражало снижение секреторной активности. Последний факт подтвержден значением I_{Braun} , который максимально увеличивался к 5-м сут, что свидетельствовало о накоплении коллоида и появлении застойных явлений в органе. К 10-м сут, вероятно, активизировались компенсаторно-приспособительные и репаративные механизмы и начиналось восстановление,

снижался индекс накопления коллоида с уменьшением диаметра фолликула, с увеличением Dy и Sy тироцита. Через 15 и 30 сут эксперимента снижался ядерно-цитоплазматический индекс, что связано с активной дифференцировкой тироцитов в направлении показателей в контроле. Однако параметры ядра тироцита, которое, как известно, является маркером новообразований [1, 15, 17], превышали почти вдвое контрольный уровень.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, при исследовании ядер тироцитов мазков-биоптатов от больных с различными заболеваниями щитовидной железы было выявлено, что максимальный диаметр во всех группах значимо не отличался от контроля, но минимальный и средний диаметры имели достоверные отличия. И, лишь используя в качестве количественного Sy , удалось выделить 4 группы, четко различающиеся между собой [4]. Считается, что для фолликулярного и папиллярного рака щитовидной железы характерно куполообразное распределение величин площади ядер тироцитов [4], при доброкачественных заболеваниях (фолликулярная аденома, узловой коллоидный и диффузный токсический зоб, аутоиммунный тиреоидит) наблюдается экспоненциальноподобная зависимость. Полученные гистограммы имеют куполообразную форму через 5, 10, 15 и 30 сут опыта, что позволяет сделать предположение о злокачественном перерождении щитовидной железы в эксперименте и о возможности использования данной модели для исследования щитовидной железы после тотального γ -облучения.

Таким образом, моделирование острого лучевого поражения у животных при общем воздействии γ -квантами в комплексе с компьютерной кариометрией тироцитов является перспективным направлением экспериментальных исследований заболеваний нейро-эндокринной системы, индуцированных радиогенным фактором.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абросимов А.Ю., Кожушная С.М. Морфология рака щитовидной железы после аварии на ЧАЭС: цито-гистологические сопоставления // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. ОССН. 2011. № 1. С. 63–69.
2. Абросимов А.Ю. Рак щитовидной железы с криброзными и морулоподобными структурами: вопросы морфологии и классификации // Архив патологии. 2008. Т. 70, № 2. С. 18–21.
3. Волченко Н.Н., Решетов И.В., Славнова Е.И. и др. Иммуноцитохимическое исследование в цитологической диагностике папиллярного рака и доброкачественных образований щитовидной железы // Российский онкологический журнал. 2008. № 6. С. 17–21.
4. Кириллов В.А., Ющенко Ю.П., Демидчик Е.П. Кариометрический анализ патологических изменений фолликулярных клеток щитовидной железы // Архив патологии. 1994. № 3. С. 65–68.
5. Павлов И.А. Особенности морфологии ткани щитовидной железы после однократного γ -облучения // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2006. № 2. С. 410–411.
6. Трошина Е.А., Мартиросян И.Т., Юшков П.В. Морфология очаговых (фокальных) изменений щитовидной железы // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2007. Т. 3, № 1. С. 38–42.
7. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С. Щитовидная железа как объект морфометрического исследования // Архив патологии. 1998. № 4. С. 47–49.
8. Шапошников В.М. Комплексные морфологические критерии в диагностике заболеваний щитовидной железы // Архив патологии. 1991. № 1. С. 23–27.
9. 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.
10. Fushiki S. Radiation hazards in children – Lessons from Chernobyl, Three Mile Island and Fukushima // Brain Dev. 2013. Vol. 35 (3). P. 220–227.
11. Lebourloux S., Hartl D., Baudin E., Schlumberger M. Differentiated thyroid cancer in childhood // Bull. Cancer. 2012. Vol. 99 (11). P. 1093–1099.
12. LiVolsi V.A., Abrosimov A.A., Bogdanova T. et al. The Chernobyl thyroid cancer experience: pathology // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2011. № 4. P. 261–267.
13. Papadopolou F., Efthimiou E. Thyroid cancer after external or internal ionizing irradiation // Hell. J. Nucl. Med. 2009. № 3. P. 266–270.
14. Reiners C., Demidchik Y.E., Drozd V.M., Biko J. Thyroid cancer in infants and adolescents after Chernobyl // Minerva Endocrinol. 2008. № 4. P. 381–395.
15. Tronko M., Bogdanova T., Voskoboynik L. et al. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects // Exp. Oncol. 2010. № 3. P. 200–204.
16. Tronko M., Mabuchi K., Bogdanova T. et al. Thyroid cancer in Ukraine after the Chernobyl accident (in the framework of the Ukraine-US Thyroid Project) // J. Radiol. Prot. 2012. № 1. P. 65–69.
17. Williams E.D., Abrosimov A., Bogdanova T. et al. Morphologic characteristics of Chernobyl-related childhood papillary thyroid carcinomas are independent of radiation exposure but vary with iodine intake // Thyroid. 2008. № 8. P. 847–852.

Поступила 14.05.13

ЭНЗИМАТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ ЭНЕРГООБЕСПЕЧЕНИЯ МИТОХОНДРИЙ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ В ДИНАМИКЕ РОСТА КАРЦИНОМЫ ГЕРЕНА

О.Н. Волощук, М.М. Марченко

*Черновицкий национальный университет им. Юрия Федьковича, г. Черновцы, Украина
58000, Украина, г. Черновцы, ул. Чапаева, 45А/60, oxbm@mail.ru*

Изучена NADH-дегидрогеназная, сукцинатдегидрогеназная и цитохромоксидазная активность митохондрий лейкоцитов периферической крови крыс с трансплантированной карциномой Герена в динамике онкогенеза. Показано, что в динамике роста карциномы Герена наблюдается торможение NADH-дегидрогеназной активности на фоне активации сукцинатдегидрогеназы с сохранением на терминальных этапах роста опухоли цитохромоксидазной активности на уровне значений контроля.

Ключевые слова: карцинома Герена, лейкоциты, NADH-дегидрогеназная активность, сукцинатдегидрогеназная активность, цитохромоксидазная активность.

ENZYMATIC ACTIVITY OF COMPONENTS OF ENERGY SUPPLY SYSTEM OF MITOCHONDRIES OF PERIPHERAL BLOOD LEUKOCYTES IN DYNAMICS OF GERENA'S CARCINOMA GROWTH

O.N. Voloschuk, M.M. Marchenko

*Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine
45A/60 Chapayeva Street, 58000-Chernivtsi, Ukraine, e-mail: oxbm@mail.ru*

The NADH-dehydrogenase, succinate dehydrogenase and cytochromoxidase activities of mitochondries of blood peripheral leukocytes were studied in rats with transplanted Gerena's carcinoma. It was shown that in dynamics of Gerena's carcinoma growth, NADH-dehydrogenase activity was inhibited, while succinate dehydrogenase activity was activated. The level of cytochromoxidase activity remained within the control values at the terminal stage of tumor growth.

Key words: Gerena's carcinoma, leukocytes, NADH-dehydrogenase, succinate dehydrogenase activity, cytochromoxidase activity.

Опухолевая прогрессия, сопровождающаяся снижением функций иммунной защиты и торможением иммунного ответа организма, может быть спровоцирована низким энергообеспечением клеток иммунной системы, поскольку полноценное функционирование системы энергообеспечения иммуноцитов является одним из необходимых условий эффективной работы системы иммунного надзора, направленной на элиминацию трансформированных клеток [10]. Эффективность функционирования системы энергообеспечения в условиях развития опухолевого процесса можно оценить, изучая активность отдельных звеньев энергетического обмена митохондрий лейкоцитов, так как метаболические превращения, происходящие в лейкоцитах, отражают состояние обменных и регуляторных процессов в организме [3]. В то же время остается открытым вопрос о последовательности биохимических реакций, определяющих

развитие энергетического дисбаланса в лейкоцитах при онкогенезе.

Цель работы – исследовать NADH-дегидрогеназную, сукцинатдегидрогеназную и цитохромоксидазную активности митохондрий лейкоцитов периферической крови крыс с трансплантированной карциномой Герена в динамике онкогенеза.

Материал и методы

Исследования проводили на белых нелинейных крысах-самках (n=36) массой 110–130 г, в возрасте 2,5–3 мес, содержащихся на стандартном рационе вивария. Работу с животными проводили с учетом положений «Общих этических принципов экспериментов на животных», принятых Первым Национальным конгрессом по биоэтике (г. Киев, 2001). Животные были разделены на две группы: I – крысы с трансплантированной карциномой Герена (Оп), II – интактные животные (К). Транс-

плантацию карциномы Герена проводили путем подкожного введения 0,5 мл 30 % суспензии раковых клеток в изотоническом растворе натрия хлорида. Штамм опухоли был предоставлен Институтом экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины (г. Киев). Длительность эксперимента составляла 21 сут. Эвтаназию под легким эфирным наркозом с использованием метода цервикальной дислокации проводили на 7, 14, 21-е сут после имплантации опухоли [4].

Выделение лейкоцитов периферической крови проводили по общепринятому методу [11]. Для выделения митохондриальной фракции суспензию лейкоцитов ресуспендировали с 5 объемами буфера, содержащего 0,25 М сахарозы, 10 мМ фосфата калия, 1 мМ ЭДТА (рН 7,2). Суспензию клеток гомогенизировали. Гомогенат центрифугировали при 800 g на протяжении 10 мин. Осадок центрифугировали при 8000 g 10 мин и ресуспендировали с буфером без ЭДТА [7].

NADH-дегидрогеназную активность определяли с помощью спектрофотометрического метода [12] и рассчитывали с учетом коэффициента молярной экстинкции $6,22 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \times \text{см}^{-1}$. Сукцинатдегидрогеназную активность определяли по интенсивности восстановления феррицианида калия [6]. Цитохромоксидазную активность определяли с помощью метода, в основе которого лежит способность цитохромоксидазы окислять диметилпарафенилдиамин и α -нафтол (реактив НАДИ) с образованием окрашенного продукта – индофенолового голубого [2]. Содержание белка определяли по Лоури [9]. Статистический анализ данных проводили с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты проведенных исследований показали, что в митохондриальной фракции лейкоцитов периферической крови опухоленосителей наблюдается повышение NADH-дегидрогеназной активности по сравнению с показателями контрольной группы животных уже на начальной стадии роста карциномы Герена (рис. 1). В исследуемый период онкогенеза NADH-дегидрогеназная активность в 1,7 раза превышает показатели интактных животных. Вероятно, установленный факт отражает усиление защитных реакций при участии клеток иммунной системы, которые преимущественно реализуются путем индукции секреции лейко-

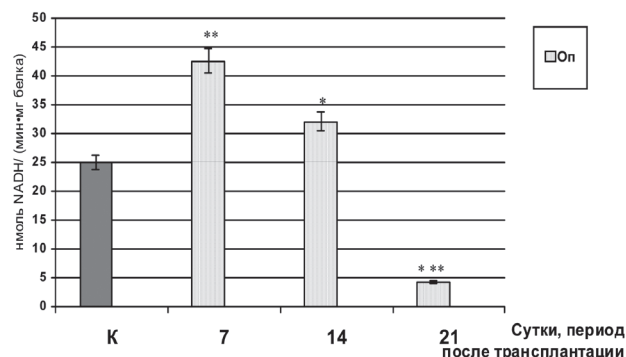


Рис. 1. NADH-дегидрогеназная активность митохондрий лейкоцитов в динамике роста карциномы Герена. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с предыдущей стадией эксперимента; ** – по сравнению с контрольной группой

цитами активных низкомолекулярных веществ, направленных на уничтожение опухолевых клеток [4, 6]. В то же время в динамике роста злокачественного новообразования наблюдается тенденция к снижению NADH-дегидрогеназной активности. Так, уже на стадии активного роста карциномы Герена наблюдается торможение исследуемой ферментативной активности в 1,3 раза по сравнению с начальной стадией туморогенеза, а в терминальный период зарегистрировано торможение NADH-дегидрогеназной активности почти в 10 раз. Учитывая, что NADH-дегидрогеназа, обеспечивающая главный путь окисления NADH в митохондриях, является ключевым ферментом I комплекса дыхательной цепи, установленное нами торможение его активности можно рассматривать как одно из возможных звеньев механизма, запускающего другие пути повреждения и снижения функциональной активности клеток иммунной системы при опухолевой прогрессии. Торможение NADH-дегидрогеназной активности в динамике онкогенеза свидетельствует о нарушении в митохондриях лейкоцитов способности транспортировать электроны в дыхательную цепь от NADH-зависимых субстратов. Поэтому на следующем этапе исследований актуальным было изучение сукцинатдегидрогеназной активности лейкоцитов периферической крови опухоленосителей как посредника между FAD-зависимыми субстратами и дыхательной цепью. Именно активность сукцинатдегидрогеназы как компонента II комплекса дыхательной цепи в значительной степени определяет скорость использования кислорода и

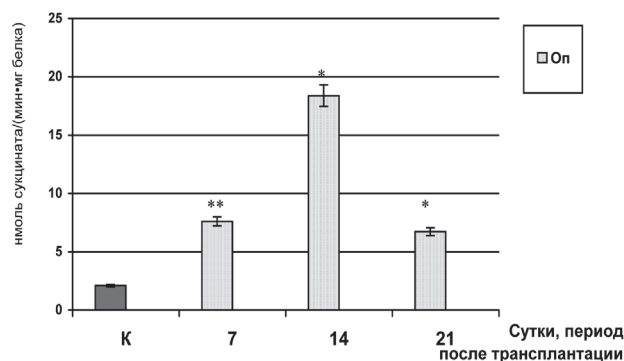


Рис. 2. Сукцинатдегидрогеназная активность митохондрий лейкоцитов в динамике роста карциномы Герена. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с предыдущей стадией эксперимента; ** – по сравнению с контрольной группой

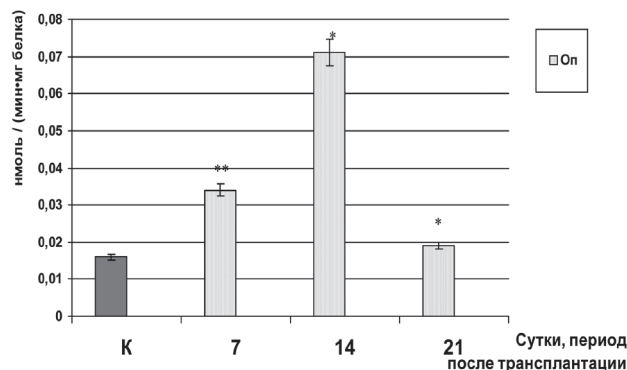


Рис. 3. Цитохромоксидазная активность митохондрий лейкоцитов в динамике роста карциномы Герена. Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с предыдущей стадией эксперимента; ** – по сравнению с контрольной группой

синтеза АТФ в митохондриях в условиях нарушения активности NADH-дегидрогеназы.

Результаты наших исследований показали, что в динамике роста карциномы Герена наблюдается активация сукцинатзависимого пути окисления. Максимального значения сукцинатдегидрогеназная активность достигает в период активного роста опухоли (рис. 2), что, вероятно, отражает активацию компенсаторных метаболических потоков в условиях повышенной потребности в энергии, позволяющей сохранить энергосинтезирующую функцию цитохромного участка дыхательной цепи митохондрий лейкоцитов. Возможно, именно активация сукцинатзависимого пути окисления обеспечивает транспорт электронов через систему цитохромов с сохранением способности к окис-

лительному фосфорилированию. В то же время, несмотря на снижение сукцинатдегидрогеназной активности лейкоцитов опухоленосителей на терминальных этапах онкогенеза, ее значения превышают показатели интактных животных втрое.

Итак, на терминальных этапах роста злокачественного новообразования наблюдается торможение ферментативной активности как I, так и II комплекса электротранспортной цепи, при этом, вероятно, поставщиком электронов в дыхательную цепь остается сукцинатдегидрогеназа, поскольку значения активности фермента превышают показатели контрольной группы животных. Вместе с тем результаты проведенных нами исследований показали, что в начальный период роста карциномы Герена наблюдается повышение активности цитохромоксидазы с тенденцией к торможению на терминальных этапах онкогенеза (рис. 3). Максимального значения активность исследуемого фермента электротранспортной цепи достигает на стадии активного роста злокачественного новообразования и совпадает с активацией сукцинатзависимого пути окисления. Установленное повышение цитохромоксидазной активности может быть рассмотрено как компенсаторный механизм, направленный на поддержку системы энергообеспечения организма в условиях повышенной потребности в энергии. В то же время в терминальный период роста опухоли наблюдается торможение цитохромоксидазной активности, но следует отметить, что она сохраняется на уровне значений интактных животных.

Итак, на начальных этапах туморогенеза наблюдается возрастание цитохромоксидазной активности на фоне активации сукцинатзависимого пути окисления с тенденцией к торможению на терминальных этапах роста карциномы Герена. Результаты наших исследований дают возможность сделать вывод, что наиболее чувствительным компонентом дыхательной цепи митохондрий опухоленосителей, ферментативная активность которого тормозится в первую очередь, является Комплекс I. Учитывая, что Комплекс I является основным продуцентом активных форм кислорода в митохондриях [8], генерация которых возрастает в условиях онкогенеза [5], и в то же время является компонентом дыхательной цепи, наиболее чувствительным к окислительному стрессу [1], то установленный факт торможения активности NADH-дегидрогеназы представляется

вполне логичным. Компенсаторная активация «укороченной» дыхательной цепи в данных экспериментальных условиях, вероятно, обеспечивает поддержание работы электронотранспортной цепи лейкоцитов в условиях нарушения работы Комплекса I. Установленные закономерности работы дыхательной цепи митохондрий лейкоцитов могут быть определяющими в обеспечении их функционирования при опухолевом росте.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреев А.Ю., Кушнарева Ю.Е., Старков А.А. Метаболизм активных форм кислорода в митохондриях // Биохимия. 2005. Т. 70, вып. 2. С. 246–260.
2. Волощук О.Н., Марченко М.М., Мудрак М.С. Изменение структурно-функциональной организации цитохромного участка дыхательной цепи карциномы Герена предварительно облученных опухоленосителей // Биомедицинская химия. 2012. Т. 58, № 6. С. 684–690.
3. Лапешин П.В., Савченко А.А., Дыхно Ю.А. и др. Состояние активности НАД(Ф)-зависимых дегидрогеназ в лимфоцитах крови и в клетках здоровой и опухолевой ткани легкого у больных немелкоклеточным раком легкого // Сибирский онкологический журн. 2005. № 3 (15). С. 48–53.
4. Марченко М.М., Копильчук Г.П., Шмараков И.А. Влияние предварительного облучения на ДНКазную активность и степень фрагментации ДНК ядер клеток карциномы Герена // Вопросы онкологии. 2006. Т. 52, № 1. С. 63–65.
5. Марченко М.М., Копильчук Г.П., Волощук О.М. Вплив низьких доз іонізуючого випромінювання на фракційний склад мітохондріальних білків і мтДНК карциноми Герена // Укр. біохім. журн. 2008. Т. 80, № 4. С. 114–119.
6. Марченко М.М., Копильчук Г.П., Волощук О.М. Активність ферментів енергозабезпечення карциноми Герена, трансплантованої на фоні попереднього опромінення малими дозами // Доповіді НАН України. 2011. № 1. С. 153–156.
7. Марченко М.М., Волощук О.Н. Состояние цитохромного участка дыхательной цепи печени крыс-опухоленосителей в условиях предварительного облучения малыми дозами радиации // Радиационная биология. Радиоэкология. 2012. Т. 52, № 5. С. 496–502.
8. Grivennikova K.G., Vinogradov A.D. Generation of superoxide by the mitochondrial Complex I // Bioch. Biophys. 2006. Vol. 1757. P. 553–561.
9. Lowry O.H., Rosenbrough M.J., Farr A.L., Rendal R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent // J. Biol. Chem. 1951. Vol. 193, № 1. P. 265–275.
10. MacIver N.J., Jacobs S.R., Wieman H.L. et al. Glucose metabolism in lymphocytes is a regulated process with significant effects on immune cell function and survival // J. Leukocyte Biol. 2008. Vol. 84 (4). P. 949–957.
11. Schroder J.M., Mrowietz U., Christophers E. Purification and partial biologic characterization of a human lymphocyte-derived peptide with potent neutrophil-stimulating activity // J. Immunol. 1988. Vol. 140, № 10. P. 3534–3540.
12. Sharova I.V., Vekshin N.L. Rotenone-insensitive NADH oxydation in mitochondrial suspension occurs by NADH dehydrogenase of respiratory chain fragments // Biophysic. 2004. Vol. 49 (5). P. 814–821.

Поступила 6.09.13

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616.33-006.6(571.16)

РАК ЖЕЛУДКА В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

**Л.Ф. Писарева, И.Н. Одинцова, О.А. Ананина, С.Г. Афанасьев,
М.Ю. Волков, И.М. Давыдов**

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru*

Рак желудка остается одной из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований как в мире, так и в Российской Федерации. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения Томской области в 2011 г. рак желудка занимал 3-е место (удельный вес – 9,1 %), в женской популяции – 4-е место (удельный вес – 5,8 %). При этом у мужчин за период с 2000 по 2011 г. зафиксировано снижение интенсивного и стандартизованного показателей заболеваемости РЖ на 13,4 % и 25,7 % соответственно, у женщин, напротив, отмечено их увеличение – на 22,6 % и 11,1 % соответственно. Кроме того, в Томской области наблюдается рост заболеваемости раком желудка в старших возрастных группах у больных обоего пола.

Ключевые слова: рак желудка, Томская область, эпидемиология.

GASTRIC CANCER IN TOMSK REGION: EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS

L.F. Pisareva, I.N. Odintsova, O.A. Ananina, S.G. Afanasyev, M.Yu. Volkov, I.M. Davydov
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk 634050, Russia,
e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru*

Gastric cancer remains the most common cancer both worldwide and in the Russian Federation. Gastric cancer is the 3-rd most common cancer in men, comprising 9,1 % of all cancer cases and the 4-th most common cancer in women comprising 5,8 % of all cancer cases in Tomsk region in 2011. From 2000 to 2011, the crude and age-standardized gastric cancer incidence rates decreased by 13,4 % and 25,7 %, respectively in males and increased by 22,6 % and 11,1 %, respectively in females. In addition, the increase in gastric cancer incidence rate was observed in both male and female elderly population of Tomsk region.

Key words: gastric cancer, Tomsk region, epidemiology.

Несмотря на определенные успехи в области диагностики и лечения, рак желудка (РЖ) остается одной из основных онкологических проблем. Ежегодно в мире диагностируется более 988 тыс. новых случаев РЖ. За счет увеличения продолжительности жизни к 2020 г. прогнозируется рост числа заболевших до 1,3 млн. Рак желудка занимает четвертое место в общей структуре онкологической патологии после новообразований опухолей легкого и молочной железы, а также колоректального рака (рис. 1). В мужской популяции удельный вес заболевания выше – 9,7 % (4-е место), в женской популяции ниже – 5,8 % (5-е место). В 2008 г. заболеваемость РЖ в мире составила 14,0 на 100 тыс. населения (в развитых странах – 11,4, в

развивающихся – 15,2). Показатель заболеваемости колебался в достаточно широких пределах от 0,35 ‰ населения в Ботсване до 41,4 ‰ – в Республике Корея [10].

В 2011 г., в Российской Федерации 38 318 больным впервые в жизни был установлен диагноз рак желудка, что соответствует регистрации в среднем 104 случая в день. Около 57% больных РЖ – мужчины. По частоте встречаемости (без учета немеланомного рака кожи) рак желудка в мужской популяции занимал 3-е место (удельный вес – 9,1 %) после опухолей трахеи, бронхов, легкого (18,9 %) и предстательной железы (11,9 %); в женской популяции – 4-е место (удельный вес – 5,8 %) после новообразований молочной железы

(20,4 %), тела матки (7,4 %) и ободочной кишки (7,0%). Стандартизованный показатель заболеваемости мужчин составил $24,4/_{0000}$, женщин – $10,5/_{0000}$ [7].

С 80-х годов прошлого века наблюдается глобальное снижение показателей заболеваемости раком желудка, что объясняется изменением характера питания и качества потребляемых продуктов, ростом заболеваемости так называемых «болезней цивилизации» (в том числе рака легкого и молочной железы) и внедрением гастроскопии, улучшившей диагностику рака и предраковых заболеваний [1, 9]. Аналогичная ситуация по раку желудка наблюдается и в нашей стране. В РФ темп снижения показателей заболеваемости РЖ с 2000 по 2011 г. в мужской популяции был равен 26,6 %, в женской – 27,0 % [6, 7]. При этом риск развития РЖ у населения РФ в течение жизни (0–74 года) остаётся достаточно высоким, для мужчин в 2011 г. он составил 2,99 %, для женщин – 1,26 % [7]. В мире этот показатель был равен 2,37 % и 1,02 % соответственно [10].

Рак желудка характеризуется плохим прогнозом, несмотря на совершенствование методов лечения, 5-летняя выживаемость сохраняется в пределах 20 % [2]. Он остается на втором месте в структуре онкологической смертности. В мире от этого заболевания ежегодно умирает около 737,4 тыс. больных (9,7 % от всех причин смерти при ЗНО), показатель смертности составляет $10,2/_{0000}$ [10]. В РФ в 2011 г. от РЖ умерло 19031 человек ($11,5/_{0000}$ – в структуре онкологической смертности), общероссийский показатель смертности, равный $13,3/_{0000}$, был выше мирового на 30,4%.

Проблема РЖ актуальна и для Томской области. В наших исследованиях, проведенных в 90-х гг. XX века, было показано, что заболеваемость РЖ населения Томской области превышает среднероссийский уровень [4, 8], что определяет актуальность анализа эпидемиологической ситуации по РЖ в регионе в настоящее время.

Цель исследования – оценка изменений эпидемиологической ситуации по раку желудка среди населения Томской области за период с 2000 по 2011 г. и анализ ее соответствия общероссийским и мировым трендам.

Материал и методы

Информационной основой послужили данные формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями» и Федеральной



Рис. 1. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями населения мира [6]

службы государственной статистики РФ о численности населения области за период с 2000 по 2011 г. [5]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям, рассчитанным прямым (мировой стандарт) методом, определялся темп прироста [3].

Статистическая обработка материала проводилась с применением прикладных компьютерных программ.

Результаты и обсуждение

За период исследования (2000–2011 гг.) на территории области было выявлено 44 437 случаев злокачественных новообразований, в том числе 3 922 – рак желудка, мужчины составили 57,9 %, женщины – 42,1 %. В среднем в год регистрировалось 326 новых случаев заболевания, при колебании от 290 (в 2011 г.) до 367 (в 2002 г.).

В структуре общей онкологической заболеваемости (на оба пола, без учета немеланомного рака кожи) населения области в 2011 г. злокачественные опухоли желудка занимали третье место (7,2 %, РФ – 7,3 %) после новообразований трахеи, бронхов, легкого (12,3 %, РФ – 10,7 %) и молочной железы (11,0 %, РФ – 11,1 %). При оценке гендерного распределения установлено, что в мужской (7,8 %, РФ – 9,1 %) и в женской (6,6 %, РФ – 5,8 %) популяции Томской области РЖ также располагался на 3-м месте, у мужчин вслед за новообразованиями трахеи, бронхов, легкого (21,0 %, РФ – 18,9 %) и предстательной железы (13,7 %, РФ –

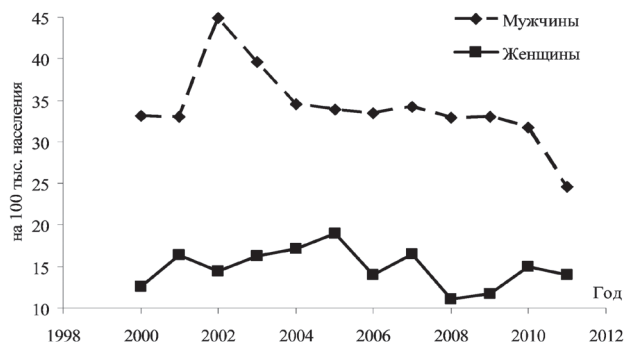


Рис. 2. Стандартизованные показатели заболеваемости раком желудка населения Томской области с 2000 по 2011 г.

11,9 %); у женщин — за опухолями молочной железы (20,8 %, РФ — 20,4 %) и ободочной кишки (7,1 %, РФ — 7,0 %) соответственно. По сравнению с 2000 г. удельный вес данного заболевания в структуре онкопатологии снизился во всех рассматриваемых категориях населения.

Интенсивный показатель заболеваемости мужского населения в 2011 г. составил $30,6 \pm 4,2 \text{ ‰}_{0000}$ (РФ — $33,0 \text{ ‰}_{0000}$), стандартизованный показатель — $24,6 \pm 2,1 \text{ ‰}_{0000}$ (РФ — $24,4 \text{ ‰}_{0000}$). За период с 2000 по 2011 г. оба показателя снизились: на 13,4 % (РФ — 18,2 %) и 25,7 % (РФ — 26,6 %) соответственно. В женской популяции как интенсивный ($25,0 \pm 4,6 \text{ ‰}_{0000}$, РФ — $21,4 \text{ ‰}_{0000}$), так и стандартизо-

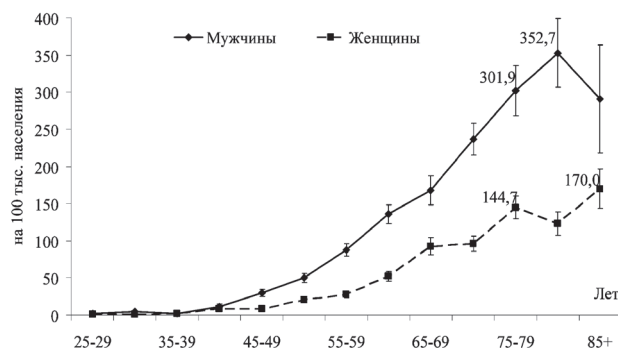


Рис. 3. Повозрастные показатели заболеваемости раком желудка населения Томской области в 2008–2011 гг. (ИП, на 100 тыс. населения)

ванный ($14,0 \pm 1,3 \text{ ‰}_{0000}$, РФ — $10,5 \text{ ‰}_{0000}$) показатели в 2011 г. были выше на 22,6 % и 11,1% соответственно, чем в 2000 г.

Так как годовые показатели заболеваемости значительно колебались во времени (рис. 2), что может быть обусловлено недостаточным качеством учета, изучаемый период времени был разбит на три четырехлетних периода. В результате получено, что общая тенденция снижения заболеваемости раком желудка наблюдается в Томской области и у мужчин и у женщин, при этом у женщин этот процесс менее выражен, и в 2004–2007 гг. показатели заболеваемости имели достаточно высокие значения (табл. 1).

Таблица 1

Динамика показателей заболеваемости раком желудка населения Томской области

Период	Интенсивные показатели, ‰ ₀₀₀₀		Стандартизованные показатели, ‰ ₀₀₀₀	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
2000–2003 гг.	40,5 (37,7–43,4)	23,9 (21,9–26,1)	37,5 (34,8–40,1)	14,9 (13,5–16,2)
2004–2007 гг.	38,9 (36,0–41,9)	28,1 (25,9–30,4)	33,9 (31,3–36,4)	16,6 (15,2–18,1)
2008–2011 гг.	36,5 (33,8–39,3)	22,7 (20,7–24,7)	30,5 (28,2–32,8)	13,0 (11,8–14,3)
Темп прироста между 2000–2003 и 2008–2011 гг.	–9,8%	–5,2	–18,6	–12,2

Таблица 2

Средний возраст больных раком желудка в Томской области и РФ в 2000, 2011 гг. (лет)

Пол	Томская область		Российская Федерация	
	2000 год	2011 год	2000 год	2011 год
Мужчины	61,3	66,0	63,7	65,0
Женщины	67,8	70,2	67,4	68,6
Оба пола	63,9	68,0	65,3	66,5

Риск заболеть растет с возрастом как у мужчин, так и у женщин. Наибольший уровень заболеваемости регистрировался в возрастных группах 85 лет и старше ($192,7 \pm 25,5 \text{ ‰}_{0000}$) и 75–79 лет ($192,4 \pm 14,8 \text{ ‰}_{0000}$), у мужчин – в 75–79 ($301,9 \pm 33,7 \text{ ‰}_{0000}$) и 80–84 года ($352,7 \pm 46,2 \text{ ‰}_{0000}$), у женщин – в 85 лет и старше ($170,0 \pm 26,6 \text{ ‰}_{0000}$) и 75–79 лет ($87,7 \pm 15,4 \text{ ‰}_{0000}$). Во всех возрастных группах показатели заболеваемости у мужчин выше, чем у женщин (рис. 3). В течение исследуемого временного периода (с 2000–2003 по 2008–2011 гг.) статистически значимо ($p < 0,05$) снизились показатели заболеваемости у мужчин в возрастных группах 35–39 лет и 50–54 года и увеличились у мужчин в 85 лет и старше, у женщин – в 75–79 лет. Средний возраст заболевших (на оба пола) в 2011 г. составил 68,0 лет, у мужчин – 66,0 лет, у женщин – 70,2 года, за исследуемый период показатель вырос (табл. 2), что свидетельствует об увеличении числа заболевших в старших возрастных группах.

В 2011 г. кумулятивный риск, т. е. риск развития рака желудка, которому подверглось бы лицо в течение жизни (0–74) при условии отсутствия всех причин смерти, в Томской области составил 2,02 % и был практически равен среднероссийскому показателю (1,94 %). Для мужчин этот показатель (2,61 %) ниже, чем в среднем по РФ, – 2,99 %, для женщин (1,58 %), напротив, выше, чем в РФ, – 1,26 %. При этом риск развития рака желудка в возрасте 0–59 лет равен 0,54 % (для мужчин – 0,74 %, для женщин – 0,33 %), в возрасте 60–85 лет и старше – 4,60 % (для мужчин – 7,06 %, для женщин – 3,68 %). За период с 2000 по 2011 г. кумулятивный риск развития рака желудка до 75 лет для мужского населения снизился на 21,1 %.

Таким образом, проведенные эпидемиологические исследования позволяют сделать вывод, что проблема злокачественных новообразований желудка для населения Томской области остается актуальной. Несмотря на снижение показателей, в структуре онкологической заболеваемости рак

желудка стоит на третьем месте, растет заболеваемость в старших возрастных группах. Кроме того, в женской популяции области темпы снижения показателей ниже, чем в мужской, при этом риск развития рака желудка у женщин выше, чем в среднем по РФ. Необходимо повышение качества профилактических осмотров в общей лечебной сети и квалификации врачей первичного контакта в плане раннего выявления заболевания. Учитывая высокий уровень заболеваемости среди населения старше 60 лет, необходимо регулярное обследование этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августиниович А.В., Тузиков С.А. и др. Результаты комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 2. С. 12–15.
2. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология рака желудка // Практическая онкология. 2009. Т. 10, №1. С. 1–7.
3. Мерабишвили В.М. Выживаемость онкологических больных. Вып. второй., ч. 1. // Под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. 332 с.
4. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. и др. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. 39 с.
5. Писарева Л.Ф., Чойзонов Е.Л., Бояркина А.П. и др. Особенности онкологической заболеваемости населения Томской области (1990–2001 гг.) // Бюллетень сибирской медицины. 2003. № 4. С. 86–95.
6. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2 (56). С. 13–17.
7. Федеральная служба государственной статистики РФ. – URL: <http://www.gks.ru> и <http://www.fedstat.ru/indicator/data> (дата обращения 14.10.2013).
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2013. 289 с.
10. Чойзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Бояркина А.П. и др. Онкологическая заболеваемость населения Томской области. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 254 с.
11. Янкин А.В. Скрининг рака желудка // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 2. С. 96–101.
12. Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008. International Agency for Research on Cancer (IARC). – URL: <http://globocan.iarc.fr/> (дата обращения 28.10.2013).

Поступила 15.09.13

РОЛЬ И МЕСТО ДЕГАРЕЛИКСА В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В КОМПЛЕКСЕ С СОЧЕТАННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

А.Ю. Павлов, Р.А. Гафанов, С.В. Фастовец, А.Д. Цыбульский, Т.К. Исаев

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России, г. Москва
117997, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: pavlovdetur@mail.ru*

Применение Дегареликса в качестве антиандрогенной терапии пациентам, которым была проведена сочетанная лучевая терапия, показало высокую эффективность и низкую токсичность. Для больных локализованным раком простаты, имеющих факторы промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также для пациентов с местнораспространенным заболеванием мы рекомендуем проведение гормонотерапии антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) Фирмагоном (Дегареликс) не только во время сочетанной лучевой терапии, но и в качестве неoadъювантного и адъювантного лечения.

Ключевые слова: рак предстательной железы, гормональная терапия, медикаментозная кастрация, антагонист гонадотропин-рилизинг гормона.

DEGARELIX ROLE AND PLACE IN THE COMBINED TREATMENT OF PATIENTS WITH PROSTATE CANCER IN COMBINATION WITH CONCURRENT RADIOTHERAPY

A.Y. Pavlov, R.A. Gafanov, S.V. Fastovets, A.D. Tsybulsky, T.K. Isaev
*Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russian Health Ministry, Moscow
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, Russia, e-mail: pavlovdetur@mail.ru*

Application Degarelix ADT patients who underwent combined radiotherapy, already on the first results showed the high efficiency and low toxicity. For patients with localized prostate cancer with intermediate factors and a poor prognosis, as well as for patients with locally advanced disease, we recommend a hormone antagonists of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) Firmagon (Degarelix) not only during concomitant radiation therapy, but also as neoadjuvant and adjuvant treatment.

Key words: prostate cancer, hormone therapy, medical castration, an antagonist of gonadotropin-releasing hormone.

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) является одной из важных проблем здоровья мужского населения старшего возраста. Количество впервые выявленных случаев этой опухоли увеличивается с каждым годом. В США ежегодно диагностируется более 300 тыс. случаев РПЖ, что составляет чуть менее 10 % от общей онкологической заболеваемости мужчин. В структуре онкологических заболеваний во многих развитых странах РПЖ стабильно занимает 1–3-е места [5].

В России в 2009 г. зарегистрировано 96 613 новых случаев РПЖ, причем заболеваемость составила 68,1 на 100 тыс. мужского населения. На долю опухолей предстательной железы приходится 6,9 % от всех злокачественных новообразований у мужчин; они занимают 4-е место после рака легкого, желудка и немеланомных образований кожи. По величине прироста показателя заболеваемости в России за период 1999–2009 гг. РПЖ занял 1-е место (увеличение в 2,8 раза). Смертность от РПЖ

составила 10,4 на 100 тыс. мужского населения. Широкое распространение РПЖ ставит это заболевание в ряд наиболее важных социальных проблем современности.

В 2009 г. в нашей стране локализованная форма РПЖ встречалась в 44,8 %, местнораспространенная форма – в 34,9 %, метастатический рак выявлялся в 18,5 % случаев. Следует отметить, что за последние 10 лет отмечается четкая тенденция к увеличению количества выявленных локализованных форм РПЖ (табл. 1) [1].

Больные РПЖ с умеренным или высоким риском прогрессирования, с локализованным либо с местнораспространенным раком простаты (МРРП) наиболее многочисленны [3]. Данная когорта пациентов имеет достаточно высокий риск метастазирования и неблагоприятного исхода. Таким пациентам могут быть проведены различные лечебные пособия: радикальная простатэктомия, дистанционная лучевая или сочетанная лучевая терапия. Обычно

выбор метода лечения вызывает немало дискуссий и в каждом случае принимается индивидуально. По нашему мнению, сочетанная лучевая терапия (низкомощностная брахитерапия + дистанционная лучевая терапия) в комбинации с андрогенной депривацией является наиболее целесообразным методом у данной категории больных [2].

Как показал ряд контрольных клинических исследований, сочетание гормонального лечения и дистанционной лучевой терапии имеет преимущество по сравнению с дистанционной лучевой терапией [10]. Европейская ассоциация по лечению и исследованию рака (EORTC) также изучала сочетание лучевой терапии с длительной комбинированной блокадой андрогенов. Средний период наблюдения за больными составлял 45 мес. При комбинированном лечении 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 85 % по сравнению с 48 % ($p < 0,001$), а наблюдаемая – 79 % и 62 % соответственно [4]. В настоящее время продолжается ряд исследований по сочетанному применению лучевой и гормональной терапии, так как существующих данных пока недостаточно для окончательных выводов об эффективности этой комбинации. До настоящего времени не уточнена как оптимальная последовательность этих двух методов, так и оптимальная длительность гормональной терапии до и после лучевой терапии. Схема и режим гормонотерапии могут быть различными, главным условием ее является кастрационный уровень тестостерона, а также стойкое снижение уровня общего ПСА сыворотки крови ниже 1 нг/мл [6].

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения препарата Дегареликс в комбинации с сочетанной лучевой терапией у больных раком предстательной железы.

Материал и методы

В нашем исследовании мы использовали антагонист гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ)

Фирмагон (Дегареликс) компании Ферринг Фармасетикалз – препарат, разрешенный и одобренный к применению при гормонально-зависимом раке простаты. Его рекомендовано вводить под кожу живота в начальной дозе 240 мг и ежемесячно в поддерживающей дозе 80 мг [8, 9]. В рандомизированном исследовании III фазы дегареликс продемонстрировал преимущество в отношении скорости снижения тестостерона до кастрационного уровня, темпа уменьшения уровня простатического специфического антигена (ПСА), а также в отсутствии инициального повышения и колебаний концентрации андрогенов в процессе лечения по сравнению с агонистом ГнРГ лейпрорелином. Риск ПСА-рецидива и смерти достоверно выше при использовании лейпрорелина по сравнению с дегареликсом. Перевод больных, получавших лейпрорелин, на терапию дегареликсом достоверно снижает риск ПСА-рецидива. Частота нежелательных явлений и отмены лечения на фоне терапии дегареликсом не отличается от данных показателей в группе лейпрорелина [11]. Также преимуществами дегареликса, на основе которого и разработан Фирмагон, являются: быстрое и длительное снижение уровня тестостерона до кастрационного уровня без его резкого повышения, быстрое и длительное подавление уровня ПСА, незамедлительное действие с непрерывным снижением дегидротестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулинстимулирующего гормона (ФСГ) [7]. Переносимость дегареликса была на хорошем уровне, не было отмечено серьезных осложнений и системных аллергических реакций [12].

В Российском научном центре рентгенорадиологии с 2006 г. внедрена в практику сочетанная лучевая терапия (СЛТ) при раке простаты у пациентов с промежуточным и высоким риском прогрессирования. На первом этапе – низкомощностная брахитерапия под контролем ТРУЗИ

Таблица 1

Статистика по выявлению и летальности больных раком предстательной железы с 1999 по 2009 г. в РФ

Годы	Количество пациентов	На 100 000 населения	Распределение вновь выявленных случаев РПЖ по стадиям			Летальность
			I–II	III	IV	
1999	33 880	23,3 %	32,7 %	40,3 %	21,2 %	18,9 %
2004	54 756	38,1 %	35,5 %	38,4 %	22,7 %	14,5 %
2009	96 613	68,1 %	44,8 %	34,9 %	18,5 %	10,4 %

источниками ^{125}I до СОД 110 Гр. На втором этапе – дистанционная лучевая терапия РОД 2 Гр и СОД 44–46 Гр. С сентября 2011 г. по июль 2012 г. выборочной группе пациентов, которым проведена СЛТ, параллельно проводилась андрогенная депривация антагонистом ГнРГ Фирмагоном в монорежиме по принятой схеме. Так как исследование было краткосрочным (составляло для каждого пациента в среднем 3 мес), мы не отслеживали длительность безрецидивного периода и общую выживаемость. Перед нами стояли две основные задачи: оценить степень ответа по лабораторным показателям сыворотки крови (общий ПСА, тестостерон, ЛГ, ФСГ, щелочная фосфатаза, кальций и фосфор), а также побочные реакции и профиль токсичности.

В исследование включено 30 больных раком предстательной железы $\text{T}_{1-3}\text{N}_0\text{M}_0$. Средний возраст больных – 63,4 года. Пациенты с местнораспространенным РПЖ встречались чаще, чем с локализованными формами заболевания. Распределение больных по классификации TNM: $\text{T}_1\text{N}_0\text{M}_0$ – 3 (10 %), $\text{T}_2\text{N}_0\text{M}_0$ – 9 (30 %), $\text{T}_3\text{N}_0\text{M}_0$ – 18 (60 %); по уровню инициального сывороточного ПСА: 4–10 нг/мл – 8 (27 %), 11–20 нг/мл – 10 (33 %), более 20 нг/мл – 12 (40 %); степени дифференцировки опухоли по шкале Глисона: 5–6 баллов –

8 (27 %), 7–8 баллов – 21 (70 %), 9–10 баллов – 1 (3 %) пациент.

Результаты исследования

Все пациенты на момент включения в исследование ранее на 1-м этапе получали гормонотерапию (ГТ) в качестве неoadъювантного лечения, режим и длительность (табл. 2) варьировали в зависимости от уровня инициального ПСА, времени ответа на лечение, объема предстательной железы, уродинамических показателей, возраста и сопутствующих заболеваний. Основными задачами 1-го этапа лечения были: снижение уровня сывороточного тестостерона до кастрационного уровня, уменьшение объема опухоли и предстательной железы, а также улучшение качества мочеиспускания.

Наше исследование также доказало безопасность применения Фирмагона, серьезных нежелательных явлений (НЯ) и побочных реакций не выявлено (табл. 3). Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за возникновения аллергической реакции на введение препарата. Полученные данные существенно не отличаются от известных в литературе.

У всех пациентов уровень сывороточного ПСА на протяжении всего периода наблюдения был менее 1 нг/мл, показатели тестостерона, ЛГ и ФСГ соответствовали кастрационным значениям, а био-

Таблица 2

Распределение больных по длительности неoadъювантной гормонотерапии

Длительность предшествующей ГТ	4–6 мес	7–9 мес	Более 9 мес
Количество пациентов	23 (77 %)	4 (13 %)	3 (10 %)

Таблица 3

Нежелательные явления комбинированного лечения с применением Фирмагона

Вид НЯ	НЯ I–II степени	НЯ III–IV степени	Всего
Местная реакция	12	3	15 (50 %)
Приливы	6	1	7 (23 %)
Гипертензия	3	0	3 (10 %)
Утомляемость	2	0	2 (7 %)
Увеличение массы тела	2	0	2 (7 %)
Тошнота	1	0	1 (4 %)
Запор	1	0	1 (4 %)
Боль в костях и суставах	2	0	2 (7 %)
Общее количество НЯ	29	4	33 (58 %)

химические показатели крови (щелочная фосфатаза, кальций, фосфор) были в пределах нормы.

Таким образом, несмотря на 3-месячный период наблюдения и отсутствие отдаленных результатов, применение Фирмагона в качестве антиандрогенной терапии пациентам, которым была проведена сочетанная лучевая терапия, уже по первым результатам показало высокую эффективность и низкую токсичность. Для больных локализованным раком простаты, имеющих факторы промежуточного и неблагоприятного прогноза, а также для пациентов с местнораспространенным РПЖ мы рекомендуем проведение гормонотерапии антагонистами гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ) Фирмагоном (Дегареликс) не только во время сочетанной лучевой терапии, но и в качестве неoadъювантного и адъювантного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011. Т. 22, № 3 (85). Прил. 1. С. 13–14.
2. Оськина Н.А., Ермоленко Н.А., Боярских У.А. и др. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в Сибирском регионе России // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 3(57). С. 37–42.
3. Чиссов В.И., Алексеев Б.Я., Русаков И.Г. Онкоурология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 227–250.
4. Anderson J. Treatment of Prostate Cancer – The Role of Primary Hormonal Therapy // EAU Update Series. 2003. № 1. P. 32–39.
5. Bolla M., Collette L., Blank L. et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer // Lancet. 2002. Vol. 360. P. 103–108.
6. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base. 2008. № 10.
7. Hanks G.E., Lu J.D., Machtay M. et al. RTOG 92-02: a phase III trial of the use of long term androgen suppression following neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Vol. 19. A. 327.
8. Klotz L., Boccon-Gibod L., Shore N.D. et al. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer // BJU Int. 2008. Vol. 102. P. 1531–1538.
9. Princiville M., Broqua P., White R. et al. Rapid suppression of plasma testosterone levels and tumor growth in the dunning rat model treated with degarelix, a new gonadotropin-releasing hormone antagonist // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. Vol. 320. P. 1113–1118.
10. PR Newswire. FDA approves Ferring Pharmaceuticals' Degarelix (generic name) for the treatment of advanced prostate cancer. PR Newswire, Europe Ltd., 2008.
11. Pilepich M.V., Winter K., Roach M. et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation before and during radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2001. Vol. 50. P. 1243–52.
12. Schröder F.H., Boccon-Gibod L., Tombal B. et al. Degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer: effect in metastatic patients as assessed by serum alkaline phosphatase // Ann. congress EAU, 2009. Abst. 40.
13. Van Poppel H., Tombal B., de la Rosette J.J. et al. Degarelix: a novel gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptor blocker-results from a 1-yr, multicentre, randomised, phase 2 dosage-finding study in the treatment of prostate cancer // Eur. Urol. 2008. Vol. 54. P. 805–809.

Поступила 8.06.13

ОБЗОРЫ

УДК: 616.24-006.6:576.3

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ РАКА ЛЕГКОГО: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

И.С. Поляков^{1,2}, Е.Н. Имянитов^{3,4,5}

Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар¹

Кубанский государственный медицинский университет, г. Краснодар²

НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург³

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
г. Санкт-Петербург⁴*

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, г. Санкт-Петербург⁵
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru*

Обнаружение мутаций, ассоциированных с беспрецедентной чувствительностью карцином лёгкого к ингибиторам тирозинкиназ, представляется наиболее важным событием клинической онкологии в прошедшем десятилетии. Активирующие повреждения в гене, кодирующем рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), практически гарантируют ответ на лечение гефитинибом, эрлотинибом или афатинибом. Перестройки гена ALK ассоциированы с выраженным эффектом на терапию кризотинибом или другими ALK-ингибиторами. Продемонстрирована результативность таргетной терапии по отношению к опухолям, содержащим мутации в генах ROS1, RET, HER2, BRAF и KRAS. Изучение карцином лёгкого посредством полногеномного секвенирования позволило выявить новые перспективные мишени для лечебных воздействий. Тенденции накопления сведений о молекулярном патогенезе РЛ дают основания полагать, что спектр потенциально эффективных таргетных препаратов для лечения РЛ многократно расширится уже в этом десятилетии.

Ключевые слова: рак лёгкого, мутации, таргетная терапия.

MOLECULAR PATHOLOGY OF LUNG CANCER: CLINICAL ASPECTS

I.S. Polyakov^{1,2}, E.N. Imyanitov^{3,4,5}

S.V. Ochapovskiy Regional Clinical Hospital, Krasnodar¹

Kuban Medical University, Krasnodar²

N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg³

St.-Petersburg Pediatric Medical University⁴

I.I. Mechnikov North-West Medical University, St.-Petersburg⁵

68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: evgeny@imyanitov.spb.ru

Discovery of tyrosine kinase inhibitor sensitizing mutations in lung cancer (LC) appears to be the main event in clinical oncology of the last decade. Activating lesions in epidermal growth factor receptor (EGFR) gene almost guarantee tumor response to gefitinib, erlotinib or afatinib. ALK translocations are strongly associated with efficacy of crizotinib or other ALK inhibitors. Instances of success of targeted therapy have been demonstrated for LC harboring mutations in ROS1, RET, HER2, BRAF and KRAS oncogenes. Whole genome sequencing of LC-derived DNA has revealed a number of novel potentially druggable molecules. Rapid progress in understanding of lung cancer molecular pathogenesis allows to expect that several new targeted agents for LC treatment will become available already within this decade.

Key words: lung cancer, mutations, targeted therapy.

Рак лёгкого (РЛ) прочно занимает лидирующую позицию в структуре онкологической смертности, на это заболевание приходится почти каждый

третий летальный исход от злокачественной патологии. Подавляющее большинство карцином лёгкого выявляются на неоперабельных стадиях,

это приводит к тому, что средняя продолжительность жизни при РЛ измеряется месяцами. Тем не менее за последние 10 лет в торакальной онкологии произошли события, в корне изменившие ситуацию, по крайней мере, для некоторых пациентов. Прорыв в лечении определённых разновидностей РЛ связан исключительно с успехами молекулярной онкологии.

EGFR

Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR, epidermal growth factor receptor) является одним из наиболее «универсальных» онкогенов, он экспрессируется в избыточных количествах практически во всех злокачественных опухолях эпителиального происхождения. Неудивительно, что EGFR стали относить к числу самых перспективных опухолевых мишеней сразу после обнаружения его причастности к канцерогенезу. К началу 2000-х гг. в распоряжении исследовательских отделов крупнейших фармацевтических компаний имелось несколько антагонистов EGFR, предназначенных для клинических испытаний. Первым препаратом, допущенным к систематическим опытам на человеке, стала Иресса (Iressa, gefitinib, gefitinib). В качестве наиболее пригодной разновидности опухолей для начальных испытаний Ирессы был выбран рак лёгкого, одним из оснований для подобного решения являлся тот факт, что гиперэкспрессия EGFR наблюдается примерно в 80–85 % РЛ. Существенную роль в этом выборе сыграли результаты исследования I фазы, зафиксировавшие объективный ответ на лечение у 4 из 16 пациентов с РЛ [55]. Последующие клинические испытания II фазы, выполненные на химиорезистентных больных, подтвердили эффективность gefitinib, что послужило основанием для ускоренной регистрации препарата [8, 15]. К сожалению, последующие исследования III фазы закончились неудачей, оказалось, что, вопреки ожиданиям, добавление gefitinib к первой линии терапии не улучшает результатов лечения [18, 21]. Создатель препарата, фармацевтическая компания AstraZeneca, была вынуждена отозвать лицензию на применение Ирессы в США. Тем не менее практически все специалисты признавали, что у отдельных пациентов, включённых в клинические исследования gefitinib, наблюдался исключительный по степени выраженности и длительности эффект от приёма препарата [5]. Этот

феномен удалось разгадать в 2004 г. Сразу 3 группы учёных выполнили секвенирование гена EGFR, используя в качестве источника ДНК опухолевую ткань от gefitinib-чувствительных и gefitinib-резистентных больных. Оказалось, что практически все ответившие на терапию опухоли содержат ранее неизвестные мутации EGFR, в то время как в контрольной группе подобных генетических событий не наблюдалось [35, 50, 52].

Мутации EGFR относительно легко детектировать, подавляющее большинство из них представлено либо делециями 15 пар оснований в экзоне 19, либо нуклеотидной заменой в кодоне 858. Тест на мутацию EGFR обладает непривычным для клинической онкологии уровнем предиктивной значимости: присутствие данного события практически гарантирует ответ на лечение, в то время как в случаях с нормальной последовательностью EGFR регрессы новообразований отмечаются крайне редко [35, 50, 52]. Мутации EGFR наблюдаются преимущественно в аденокарциномах, причём чаще у некурящих больных и представителей азиатской расы [63]. Принято подчёркивать, что данные события преобладают у женщин; однако это положение представляется верным лишь с формальной точки зрения. Действительно, частота мутаций в опухолях значительно выше у женщин, однако данная особенность вызвана не биологическими различиями в патогенезе РЛ между мужчинами и женщинами, а исключительно разницей в соотношении курильщиков и некурящих. У мужчин, заболевших аденокарциномой лёгкого, большинство составляют курильщики; напротив, среди пациентов-женщин наблюдается выраженное преобладание некурящих. Именно анамнез курения, а не пол, является главным фактором, ассоциированным с вероятностью обнаружения мутации EGFR. Частота повреждений EGFR у российских пациентов с аденокарциномой лёгкого составляет примерно 20 %; каждый третий некурящий больной с железистым РЛ характеризуется активацией EGFR и, следовательно, является кандидатом на лечение ингибиторами данного рецептора [43].

Многочисленные клинические испытания убедительно продемонстрировали, что применение ингибиторов EGFR у больных с мутациями сопровождается значительно большей частотой объективных ответов и увеличением времени до прогрессирования заболевания по сравнению со

стандартной химиотерапией. Эти наблюдения справедливы для Ирессы, а также для аналогичного препарата – Тарцевы (Tarceva, erlotinib, эрлотиниб) [19, 43]. Появление Ирессы и Тарцевы позволило увеличить общую продолжительность жизни пациентов с метастатическим РЛ более чем вдвое, в большинстве исследований медиана этого показателя приближается к 2,5 годам. Примечательно, что исключительно выраженный эффект наблюдается вне зависимости от линии терапии – хорошие результаты получены как у хемонаивных больных, так и у пациентов, принимающих ингибиторы EGFR после приобретения опухолью резистентности к цитостатикам. Последовательность применения Ирессы или Тарцевы и химиотерапии не влияет на общую продолжительность жизни при диссеминированном РЛ, поскольку антагонисты EGFR и цитостатические препараты обладают разным механизмом действия [15, 23, 28, 36, 42, 44, 57]. Исключительно высокая вероятность ответа на гефитиниб или эрлотиниб у больных с мутацией позволяет использовать эти препараты для предоперационной терапии [30]. Интересной особенностью Ирессы и Тарцевы является молниеносный симптоматический эффект у пациентов с повреждением рецептора эпидермального фактора роста, а также быстрое снижение накопления глюкозы при ПЭТ [65, 66]. Как и следовало ожидать, адъювантное применение гефитиниба и эрлотиниба у оперированных больных с мутациями EGFR также продемонстрировало многообещающие результаты [9].

Недавно Sequist et al. [59] опубликовали результаты рандомизированного исследования нового тирозинкиназного ингибитора – афатиниба, авторы сравнивали его активность с комбинацией цисплатин + пеметрексед в первой линии терапии РЛ. Афатиниб (afatinib, Gilotrif, Tomtovok, Tovok) является «пан-HER» ингибитором, проявляя активность по отношению ко всем тирозинкиназам семейства рецептора эпидермального фактора роста – EGFR (ERBB1, HER1), ERBB2 (HER2) и ERBB4 (HER4). Афатиниб также демонстрирует наибольший эффект по отношению к опухолям лёгкого, содержащим активирующие мутации EGFR. У пациентов с наиболее изученными мутациями – микроделециями в экзоне 19 и нуклеотидными заменами в кодоне 858 – время до прогрессирования составило 13,6 мес по сравнению с 6,9 мес в группе химиотерапии.

Благодаря выраженной клинической значимости мутации EGFR стали излюбленным объектом для исследований различных аспектов молекулярного патогенеза РЛ. Большой массив данных накоплен в отношении механизмов резистентности к ингибиторам EGFR, приобретаемой в процессе лечения Ирессой или Тарцевой. Закономерности, наблюдаемые для этих препаратов, отражают общие принципы эволюции химиорезистентных опухолевых клонов. Например, в ходе лечения более чем у половины пациентов регистрируется селекция клеток, содержащих вторую мутацию в гене EGFR – T790M [47, 72]. Эта замена ассоциирована с конформационными изменениями рецептора; считается, что новый ингибитор мутированного EGFR – афатиниб – может проявлять активность по отношению к опухолям с мутацией T790M. Однако отдельные клинические наблюдения за больными с приобретённой резистентностью к гефитинибу или эрлотинибу пока не дают убедительных клинических подтверждений подобной активности [26, 40]. Другим характерным механизмом утраты опухолевой чувствительности к ингибиторам EGFR считается активация параллельных сигнальных каскадов. Например, в процессе лечения гефитинибом или эрлотинибом может наблюдаться появление клеточных клонов, содержащих амплификацию рецепторной тирозинкиназы MET. Ожидается, что подобные карциномы могут оказаться чувствительными к лечению MET-ингибиторами. Интересной особенностью процесса приобретения резистентности к антагонистам EGFR является метаплазия опухоли, установлено, что в некоторых случаях РЛ приобретают гистологические свойства мелкоклеточного рака [47, 72]. Если гефитиниб/эрлотиниб-резистентный РЛ удаётся какое-то время контролировать при помощи химиотерапии, вероятность эффекта от повторного назначения тирозинкиназного ингибитора представляется довольно высокой. Так, в исследовании Oh et al. [48] при возврате к гефитинибу в третьей линии терапии у 5 (22 %) из 23 пациентов снова наблюдался объективный ответ, у 10 (43 %) – стабилизация заболевания.

Мутационный статус EGFR интенсивно изучался на предмет внутриопухолевой гетерогенности. Трудно отрицать существование единичных ситуаций, при которых мутация EGFR наблюдается в одном участке опухоли, но отсутствует в другом.

Систематический анализ доступных исследований показывает, что истинная гетерогенность в отношении статуса EGFR наблюдается исключительно редко [24, 38]. Таким образом, для информативного анализа EGFR вполне достаточно исследовать один образец от каждого пациента, вне зависимости от времени забора материала (на момент операции или при возникновении отсроченного рецидива) и его локализации (первичная опухоль или метастаз).

Интересно, что мутации EGFR иногда являются наследственными. У некоторых индивидуумов наблюдается носительство аллеля EGFR T790M, по-видимому, оно сопряжено с увеличением риска РЛ [49]. Van Noesel et al. [70] недавно описали редкое клиническое явление – семью с выраженной генетической предрасположенностью к раку лёгкого. Интересно, что оба поражённых члена семьи (мать и дочь) страдали от плоскоклеточного РЛ, а в их геноме обнаружилась наследуемая активирующая замена в рецепторе эпидермального фактора роста (EGFR R776H).

ALK

ALK является второй специфической мишенью, выявленной в опухолях лёгкого. Ген ALK кодирует рецепторную тирозинкиназу, однако механизм её мутационной активации отличается от такового при EGFR. ALK может приобретать онкогенные свойства вследствие транслокации. Если в норме ферментативная активность ALK контролируется участками белка, расположенными в начале его аминокислотной последовательности, то в случае перестройки каталитический домен ALK оказывается прикреплённым к совершенно другой молекуле (чаще всего – к фрагменту белка EML4). В результате этого ALK теряет способность подчиняться физиологической регуляции и начинает непрерывно посылать пролиферативные сигналы [53].

Перестройки ALK в карциномах лёгкого были идентифицированы в 2007 г. [64]. К этому времени уже имелись экспериментальные ингибиторы ALK, поэтому первые результаты клинических испытаний появились спустя всего 3 года. В 2010 г. Kwak et al. [29] опубликовали данные о лечении кризотинибом (crizotinib, Xalkori, Ксалькори) 82 пациентов с ALK-позитивным РЛ. В этом исследовании 47 (57 %) больных РЛ демонстрировали объективный ответ на лечение, а 27 (33 %) – стабилизацию заболевания. Применение кризотиниба

достоверно увеличивает продолжительность жизни ALK-позитивных больных [6, 62]. Shaw et al. [61] недавно представили результаты рандомизированного испытания, в котором ингибитор кризотиниб сравнивался со стандартной химиотерапией (пеметрексед или доцетаксел) во второй линии паллиативного лечения ALK-ассоциированного рака лёгкого. Эффективность кризотиниба заметно превосходила таковую при стандартном лечении: частота ответов составила 65 % по сравнению с 20 %, время до прогрессирования – 7,7 мес по сравнению с 3,0 мес. Клинические испытания других ингибиторов ALK продемонстрировали сходные результаты [10, 58, 60].

Перестройки ALK, так же как и мутации EGFR, наблюдаются преимущественно в железистых опухолях. Встречаемость транслокаций ALK в несколько раз ниже по сравнению с повреждениями EGFR, большинство авторов приводят показатели 3–7 % в отношении аденокарцином и 2–5 % – для «случайных» выборок РЛ. Транслокации ALK чаще наблюдаются у некурящих больных, при этом наибольшая вероятность их выявления отмечается для молодых пациентов [14, 46, 53]. В ходе лечения ингибиторами ALK происходит селекция устойчивых опухолевых клонов, механизмы резистентности включают появление вторых мутаций в тирозинкиназе ALK, увеличение её копийности, а также запуск альтернативных сигнальных путей [12, 60, 68].

Методические аспекты выявления транслокаций ALK представляют определённые сложности и остаются предметом для дискуссий. Проблема заключается в многообразии возможных транслокаций, при этом может варьировать не только точка разрыва в пределах гена ALK, но и ген-партнёр, с которым происходит обмен генетическим материалом. Наиболее стандартным методом ALK-диагностики, использовавшимся во всех регистрационных исследованиях кризотиниба, является флуоресцентная гибридизация *in situ* (FISH, fluorescent *in situ* hybridization). В качестве зондов утилизуются фрагменты ДНК, комплементарные 5'- и 3'-последовательностям гена и окрашенные в разные цвета. В норме 5'- и 3'-зонды расположены в пределах одного гена, поэтому при визуализации морфологического препарата цветные метки располагаются рядом или наслаиваются друг на друга. В случае транслокации 5'- и 3'-участки гена ALK

оказываются физически разъединёнными, что проявляется изолированным расположением меток. В англоязычной литературе данный принцип выявления транслокаций получил название *break-apart assay*. FISH способен детектировать все варианты транслокаций, но не способен идентифицировать тип перестройки. Широкое использование FISH затрудняется высокой стоимостью соответствующих диагностических тест-систем, а также непригодностью этого метода для автоматизации. В качестве альтернативы FISH предлагается использовать различные разновидности полимеразной цепной реакции (ПЦР), предназначенные для детекции индивидуальных транслокаций. ПЦР позволяет работать с минимальным количеством биологического материала, обладает уникальной чувствительностью и позволяет определять тип перестройки. Ограничением ПЦР является неспособность выявлять редкие и новые транслокации, однако этот недостаток можно компенсировать использованием теста на несбалансированную экспрессию 5'- и 3'-концевых последовательностей. Относительно недавно появились новые ALK-специфические антитела, обладающие высокой чувствительностью и позволяющие выполнять предварительный скрининг опухолей лёгкого. Предполагается, что иммуногистохимическая диагностика не может применяться для детекции транслокаций ALK в качестве самостоятельного метода, поэтому все ALK-экспрессирующие РЛ должны направляться на молекулярное тестирование. В целом, на выбор оптимального алгоритма детекции транслокаций ALK в значительной мере влияют локальные условия, в которых осуществляется лечение больных РЛ, а также методические предпочтения лабораторных специалистов [33, 40, 45, 60, 69, 71].

Другие потенциальные мишени

Помимо активирующих транслокаций ALK, в карциномах лёгкого изредка (около 1 %) наблюдаются перестройки киназ ROS1 и RET [34, 56, 67]. Эти генетические повреждения также ассоциированы с железистой гистологией опухолей и отсутствием анамнеза курения. РЛ с транслокациями ROS1 демонстрирует чувствительность к ингибиторам киназы ALK [4, 27]. В свою очередь, опухоли с перестройками онкогена RET отвечают на терапию RET-ингибиторами [13].

Онкоген HER2 (ERBB2/NEU) кодирует рецепторную тирозинкиназу, увеличение его копии (амплификация) характерно для 25 % карцином

молочной железы и 10–30 % опухолей желудка. HER2 является каноническим примером прогресса в терапии опухолей, именно для этого белка было разработано первое таргетное средство против рака, препарат Герцептин (Herceptin, trastuzumab, трастузумаб). Интрагенные мутации в HER2 при РЛ были обнаружены в 2004 г. сразу после открытия гефитиниб-сенситизирующих повреждений EGFR. Mazieres et al. [39] недавно представили уникальные данные по клиническим характеристикам 65 случаев рака лёгкого, ассоциированных с мутациями в онкогене HER2, которые были выявлены в результате молекулярного анализа 3800 (!) пациентов. 16 больных с мутациями получали различные антагонисты тирозинкиназы HER2, причём обнадеживающие эффекты выявлены при лечении трастузумабом и афатинибом.

KRAS является одним из первых идентифицированных онкогенов. Он кодирует белок, участвующий в передаче пролиферативного сигнала от мембранных тирозинкиназных рецепторов к ядру. Активирующие мутации KRAS выявляются в 15–30 % опухолей лёгкого. Они также проявляют тенденцию к ассоциации с железистым гистотипом опухоли. В отличие от EGFR и ALK мутации KRAS чаще наблюдаются у курящих по сравнению с некурящими. Повреждения KRAS практически никогда не встречаются одновременно с мутациями EGFR и ALK; это связано с тем, что все перечисленные события активируют один и тот же сигнальный каскад [2, 3]. Соматические повреждения KRAS обычно проявляются аминокислотными заменами, влияющими на пространственную структуру белка, поэтому мутированные молекулы семейства RAS рассматривались как идеальные мишени для разработки таргетных препаратов. Однако это направление работ пока не увенчалось успехом, но поиски альтернативных решений уже принесли свои результаты. В частности, мутация KRAS практически всегда сопровождается активацией нижележащего белка сигнального каскада – киназы MEK. Недавнее клиническое исследование продемонстрировало, что добавление ингибитора MEK (препарат селуметиниб, selumetinib) к доцетакселу во второй линии терапии KRAS-мутированного РЛ увеличивает общую продолжительность жизни пациентов с 5,2 до 9,4 мес [25].

Онкоген BRAF кодирует серин-треониновую киназу, передающую сигнал с активированного

RAS на MEK. Marchetti et al. [37] представили результаты анализа опухолей лёгкого на наличие мутаций в гене BRAF, нуклеотидная замена V600E зарегистрирована в 21 (2 %) карциноме из 1046. Примечательно, что для мутированного BRAF уже имеется 2 специфических ингибитора – вемурафениб (vemurafenib, Zelboraf, Зелбораф) и дабрафениб (dabrafenib). В литературе уже описаны случаи ответа BRAF-мутированных опухолей лёгкого на терапию вемурафенибом [17].

Перспективы поиска новых терапевтических мишеней

Современные подходы к молекулярной диагностике и таргетной терапии позволяют обнаружить потенциально уязвимые мутации и подобрать эффективное лечение лишь для небольшой части пациентов с РЛ. В большинстве случаев анализ известных генов не даёт возможности найти генетическое нарушение, ассоциированное со специфической чувствительностью к препарату [51]. Исследования последних лет позволили заметно продвинуться в поиске новых мишеней для терапии РЛ. Значительную роль в этом сыграла разработка методов полногеномного (полноэкзомного) секвенирования (next generation sequencing, NGS), позволяющих анализировать полный спектр мутаций в каждой отдельно взятой опухоли. Эти исследования установили, что геном РЛ является одним из рекорсменов по числу мутаций – это связано с экспозицией бронхиального эпителия к канцерогенам, содержащимся в табачном дыме [1, 16]. Более того, подтверждено, что молекулярный патогенез РЛ у некурящих индивидуумов значительно отличается от такового у курильщиков [20]. Анализ аденокарцином лёгкого выявил повторяющиеся мутации в гене фактора сплайсинга U2AF1, РНК-связывающем белке RBM10, а также участнике ремоделирования хроматина ARID1A [22]. Значительное число мутаций в железистом РЛ затрагивает киназы (ERBB4, ERHA3, KDR, NTRK, SIK2), что позволяет надеяться на успех применения соответствующих ингибиторов [11, 22]. Анализ плоскоклеточных карцином лёгкого подтвердил частое присутствие мутаций в онкогене p53, а также позволил обнаружить новые генетические события. В этой разновидности РЛ часто обнаруживаются мутации в генах ответа на окислительный стресс – NFE2L2 и KEAP1 [7]. Другой особенностью плоскоклеточного рака лёгкого

является частая активация киназ семейства FGFR, в настоящий момент проводятся клинические испытания FGFR-ингибиторов [13, 31, 32]. Наиболее агрессивные опухоли лёгкого (мелкоклеточные карциномы) характеризуются перестройками гена CHD7 [54]. Тенденции накопления сведений о молекулярном патогенезе РЛ дают основания полагать, что спектр потенциально эффективных таргетных препаратов многократно расширится уже в этом десятилетии.

Работа выполнена при поддержке грантов Министерства образования и науки РФ (14.512.11.0041) и РФФИ (11-04-00227 и 13-04-92613).

ЛИТЕРАТУРА

1. Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500 (7463). P. 415–421.
2. Bauml J., Mick R., Zhang Y. et al. Frequency of EGFR and KRAS mutations in patients with non small cell lung cancer by racial background: Do disparities exist? // *Lung Cancer*. 2013. Vol. 81. P. 347–353.
3. Boch C., Kollmeier J., Roth A. et al. The frequency of EGFR and KRAS mutations in non-small cell lung cancer (NSCLC): routine screening data for central Europe from a cohort study // *BMJ Open*. 2013. Vol. 3. P. e002560.
4. Bos M., Gardizi M., Schildhaus H.U. et al. Complete metabolic response in a patient with repeatedly relapsed non-small cell lung cancer harboring ROS1 gene rearrangement after treatment with crizotinib // *Lung Cancer*. 2013. Vol. 81. P. 142–143.
5. Burton A. What went wrong with Iressa? // *Lancet Oncol*. 2002. Vol. 3. P. 708.
6. Camidge D.R., Bang Y.J., Kwak E.L. et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study // *Lancet Oncol*. 2012. Vol. 13. P. 1011–1019.
7. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers // *Nature*. 2012. Vol. 489. P. 519–525.
8. Cohen M.H., Williams G.A., Sridhara R. et al. FDA drug approval summary: gefitinib (ZD1839) (Iressa) tablets // *Oncologist*. 2003. Vol. 8. P. 303–306.
9. D'Angelo S.P., Janjigian Y.Y., Ahye N. et al. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib // *J. Thorac. Oncol*. 2012. Vol. 7. P. 1815–1822.
10. D'Arcangelo M., Wynes M.W., Hirsch F.R. et al. The role of anaplastic lymphoma kinase inhibitors in the treatment of advanced nonsmall cell lung cancer // *Curr. Opin. Oncol*. 2013. Vol. 25. P. 121–129.
11. Ding L., Getz G., Wheeler D.A. et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma // *Nature*. 2008. Vol. 455. P. 1069–1075.
12. Doebele R.C., Pilling A.B., Aisner D.L. et al. Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res*. 2012. Vol. 18. P. 1472–1482.
13. Drilon A., Rekhtman N., Ladanyi M., Paik P. Squamous-cell carcinomas of the lung: emerging biology, controversies, and the promise of targeted therapy // *Lancet Oncol*. 2012. Vol. 13. E. 418–426.
14. Fukui T., Yatabe Y., Kobayashi Y. et al. Clinicoradiologic characteristics of patients with lung adenocarcinoma harboring EML4-ALK fusion oncogene // *Lung Cancer*. 2012. Vol. 77. P. 319–325.
15. Fukuoka M., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically se-

- lected patients with advanced non-small-cell lung cancer in Asia (IPASS) // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 2866–2874.
16. Garraway L.A., Lander E.S. Lessons from the cancer genome // *Cell*. 2013. Vol. 153. P. 17–37.
 17. Gautschi O., Pauli C., Strobel K. et al. A patient with BRAF V600E lung adenocarcinoma responding to vemurafenib // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. e23–e24.
 18. Giaccone G., Herbst R.S., Manegold C. et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial–INTACT 1 // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 777–784.
 19. Goto K., Nishio M., Yamamoto N. et al. A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) // *Lung Cancer*. 2013. Vol. 82 (1). P. 109–114.
 20. Govindan R., Ding L., Griffith M. et al. Genomic landscape of non-small cell lung cancer in smokers and never-smokers // *Cell*. 2012. Vol. 150. P. 1121–1134.
 21. Herbst R.S., Giaccone G., Schiller J.H. et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial–INTACT 2 // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 785–794.
 22. Imielinski M., Berger A.H., Hammerman P.S. et al. Mapping the hallmarks of lung adenocarcinoma with massively parallel sequencing // *Cell*. 2012. Vol. 150. P. 1107–1120.
 23. Inoue A., Kobayashi K., Maemondo M. et al. Updated overall survival results from a randomized phase III trial comparing gefitinib with carboplatin–paclitaxel for chemo-naïve non-small cell lung cancer with sensitive EGFR gene mutations (NEJ002) // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. P. 54–59.
 24. Jakobsen J.N., Sørensen J.B. Intratumor heterogeneity and chemotherapy-induced changes in EGFR status in non-small cell lung cancer // *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2012. Vol. 69. P. 289–299.
 25. Jänne P.A., Shaw A.T., Pereira J.R. et al. Selumetinib plus docetaxel for KRAS-mutant advanced non-small-cell lung cancer: a randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 2 study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. P. 38–47.
 26. Katakami N., Atagi S., Goto K. et al. LUX-Lung 4: A phase II trial of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer who progressed during prior treatment with erlotinib, gefitinib, or both // *J. Clin. Oncol.* 2013 (in press).
 27. Komiya T., Thomas A., Khazin S. et al. Response to crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30. P. 3425–3426.
 28. Ku G.Y., Haaland B.A., de Lima Lopes G. Jr. Gefitinib vs. chemotherapy as first-line therapy in advanced non-small cell lung cancer: meta-analysis of phase III trials // *Lung Cancer*. 2011. Vol. 74. P. 469–473.
 29. Kwak E.L., Bang Y.J., Camidge D.R. et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. P. 1693–1703.
 30. Levchenko E.V., Moiseyenko V.M., Matsko D.E. et al. Down-staging of EGFR mutation-positive advanced lung carcinoma with gefitinib followed by surgical intervention: follow-up of two cases // *Onkologie*. 2009. Vol. 32. P. 674–677.
 31. Liao R.G., Jung J., Tchaicha J. et al. Inhibitor-sensitive FGFR2 and FGFR3 mutations in lung squamous cell carcinoma // *Cancer Res.* 2013. Vol. 73. P. 5195–5205.
 32. Lim S.M., Kim H.R., Shim H.S. et al. Role of FGF receptors as an emerging therapeutic target in lung squamous cell carcinoma // *Future Oncol.* 2013. Vol. 9. P. 377–386.
 33. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B. et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology // *J. Thorac. Oncol.* 2013. Vol. 8. P. 823–859.
 34. Lipson D., Capelletti M., Yelensky R. et al. Identification of new ALK and RET gene fusions from colorectal and lung cancer biopsies // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 382–384.
 35. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. P. 2129–2139.
 36. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K. et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 2380–2388.
 37. Marchetti A., Felicioni L., Malatesta S. et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. P. 3574–3579.
 38. Mattsson J.S., Imgenberg-Kreuz J., Edlund K. et al. Consistent mutation status within histologically heterogeneous lung cancer lesions // *Histopathology*. 2012. Vol. 61. P. 744–748.
 39. Mazieres J., Peters S., Lepage B. et al. Lung cancer that harbors an HER2 mutation: epidemiologic characteristics and therapeutic perspectives // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 1997–2003.
 40. Miller V.A., Hirsh V., Cadranel J. et al. Afatinib versus placebo for patients with advanced, metastatic non-small-cell lung cancer after failure of erlotinib, gefitinib, or both, and one or two lines of chemotherapy (LUX-Lung 1P): a phase 2b/3 randomised trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13. P. 528–538.
 41. Mitushkina N.V., Iyevleva A.G., Poltoratskiy A.N. et al. Detection of EGFR mutations and EML4-ALK rearrangements in lung adenocarcinomas using archived cytological slides // *Cancer Cytopathol.* 2013. Vol. 121. P. 370–376.
 42. Mitsudomi T., Morita S., Yatabe Y. et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405P): an open label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2010. Vol. 11. P. 121–128.
 43. Moiseyenko V.M., Prochenko S.A., Levchenko E.V. et al. High efficacy of first-line gefitinib in non-Asian patients with EGFR-mutated lung adenocarcinoma // *Onkologie*. 2010. Vol. 33. P. 231–238.
 44. Mok T.S., Wu Y.L., Thongprasert S. et al. Gefitinib or carboplatin–paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 947–957.
 45. Murakami Y., Mitsudomi T., Yatabe Y. A Screening Method for the ALK Fusion Gene in NSCLC // *Front Oncol.* 2012. Vol. 2. P. 24.
 46. Nagashima O., Ohashi R., Yoshioka Y. et al. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer // *J. Thorac. Dis.* 2013. Vol. 5. P. 27–30.
 47. Nurwidya F., Murakami A., Takahashi F., Takahashi K. Molecular mechanisms contributing to resistance to tyrosine kinase-targeted therapy for non-small cell lung cancer // *Cancer Biol. Med.* 2012. Vol. 9. P. 18–22.
 48. Oh I.J., Ban H.J., Kim K.S. et al. Retreatment of gefitinib in patients with non-small-cell lung cancer who previously controlled to gefitinib: a single-arm, open-label, phase II study // *Lung Cancer*. 2012. Vol. 77. P. 121–127.
 49. Oxnard G.R., Miller V.A., Robson M.E. et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping // *J. Thorac. Oncol.* 2012. Vol. 7. P. 1049–1052.
 50. Paez J.G., Jänne P.A., Lee J.C. et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy // *Science*. 2004. Vol. 304. P. 1497–1500.
 51. Pao W., Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 175–180.
 52. Pao W., Miller V., Zakowski M. et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from „never smokers“ and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. P. 13306–13311.
 53. Pillai R.N., Ramalingam S.S. The biology and clinical features of non-small cell lung cancers with EML4-ALK translocation // *Curr. Oncol. Rep.* 2012. Vol. 14. P. 105–110.
 54. Pleasance E.D., Stephens P.J., O’Meara S. et al. A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure // *Nature*. 2010. Vol. 463. P. 184–190.
 55. Ranson M., Hammond L.A., Ferry D. et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well

tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20. P. 2240–2250.

56. Rikova K., Guo A., Zeng Q. *et al.* Global survey of phosphotyrosine signaling identifies oncogenic kinases in lung cancer // *Cell*. 2007. Vol. 131. P. 1190–1203.

57. Rosell R., Moran T., Queralt C. *et al.* Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. P. 958–967.

58. Seto T., Kiura K., Nishio M. *et al.* CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14. P. 590–598.

59. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto N. *et al.* Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (27). P. 3327–3334.

60. Shaw A.T., Engelman J.A. ALK in lung cancer: past, present, and future // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. P. 1105–1111.

61. Shaw A.T., Kim D.W., Nakagawa K. *et al.* Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 2385–2394.

62. Shaw A.T., Yeap B.Y., Solomon B.J. *et al.* Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis // *Lancet Oncol.* 2011. Vol. 12. P. 1004–1012.

63. Shigematsu H., Lin L., Takahashi T. *et al.* Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* 2005. Vol. 97. P. 339–346.

64. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M. *et al.* Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature*. 2007. Vol. 448. P. 561–566.

65. Susptsin E.N., Levchenko E.V., Moiseyenko F.V. *et al.* Rapid symptomatic improvement in gefitinib-treated patients with EGFR-mutated lung cancer: possible role of downregulation of inflammatory molecules? // *Onkologie*. 2011. Vol. 34. P. 559–560.

66. Takahashi R., Hirata H., Tachibana I. *et al.* Early [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography at two days of gefitinib treatment predicts clinical outcome in patients with adenocarcinoma of the lung // *Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 18. P. 220–228.

67. Takeuchi K., Soda M., Togashi Y. *et al.* RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 378–381.

68. Tanizaki J., Okamoto I., Okabe T. *et al.* Activation of HER family signaling as a mechanism of acquired resistance to ALK inhibitors in EML4-ALK-positive non-small cell lung cancer // *Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 18. P. 6219–6226.

69. Thunnissen E., Bubendorf L., Dietel M. *et al.* EML4-ALK testing in non-small cell carcinomas of the lung: a review with recommendations // *Virchows Arch.* 2012. Vol. 461. P. 245–257.

70. van Noesel J., van der Ven W.H., van Os T.A. *et al.* Activating germline R776H mutation in the epidermal growth factor receptor associated with lung cancer with squamous differentiation // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. E. 161–164.

71. Wang R., Pan Y., Li C. *et al.* The use of quantitative real-time reverse transcriptase PCR for 5' and 3' portions of ALK transcripts to detect ALK rearrangements in lung cancers // *Clin Cancer Res.* 2012. Vol. 18. P. 4725–4732.

72. Yu H.A., Arcila M.E., Rekhtman N. *et al.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 2240–2247.

Поступила 16.09.13

МЕТОДЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Д.В. Рыжкова, Д.Н. Тихонова, Е.Н. Гринева

*ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70,
e-mail: d_ryjkova@mail.ru*

Обзор литературы посвящен анализу радиофармацевтических препаратов (РФП) и современных радиоизотопных технологий для диагностики, стадирования и оценки прогноза при нейроэндокринных опухолях различных локализаций. На основании результатов клинических исследований продемонстрированы диагностические возможности сцинтиграфии и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) при карциномах кишки, поджелудочной железы и легких, медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме и параганглиоме и обоснован выбор РФП. Перечислены причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов сцинтиграфии и ПЭТ.

Ключевые слова: сцинтиграфия с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам, позитронная эмиссионная томография, нейроэндокринные опухоли, ^{18}F -ДОПА, ^{68}Ga -DOTA-пептиды.

NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY FOR DIAGNOSIS OF NEUROENDOCRINE TUMORS

D.V. Ryzhkova, D.N. Tikhonova, E.N. Grineva
*V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St-Petersburg,
70, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, Russia,
e-mail: d_ryjkova@mail.ru*

This article is the review of issues of the literature for the past 10 years and is dedicated to the analysis of the radiopharmaceuticals and efficacy of the novel nuclear medicine technologies for the diagnosis, staging and prognosis of neuroendocrine tumors. Diagnostic efficacy of a scintigraphy and a positron emission tomography for detection of gastroenteropancreatic and lung carcinoid, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and paraganglioma and choice of radiopharmaceuticals were demonstrated by the results of the clinical studies. The causes of false positive and false negative results were specified.

Key words: somatostatin receptor scintigraphy, positron emission tomography, neuroendocrine tumors, ^{18}F -DOPA, ^{68}Ga -DOTA-peptides.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редкую группу новообразований различных локализаций, имеющих происхождение из клеток APUD-системы. Клетки НЭО способны депонировать предшественники биогенных аминов, синтезировать пептидные гормоны, в том числе нейромедиаторы и нейротрансмиттеры, а также биологически активные вещества (БАВ). Большинство НЭО – высокодифференцированные медленно растущие новообразования, однако встречаются и низкодифференцированные опухоли, отличающиеся быстрым ростом и ранним метастазированием. Нейроэндокринные неоплазии принято подразделять на функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли секретируют избыточные количества гормонов или БАВ, что обуславливает клиническую картину заболевания. НЭО могут про-

дуцировать несколько гормонов или медиаторов, их спектр может изменяться по мере прогрессирования опухолевого процесса, при этом первичная опухоль и ее метастазы способны синтезировать различные БАВ, что весьма осложняет диагностику [1, 3]. Большинство нефункционирующих опухолей выявляются на поздних стадиях.

При локализованном опухолевом процессе больные, как правило, подвергаются хирургическому лечению. Лекарственную и радионуклидную терапию назначают при нерезектабельной первичной опухоли, наличии метастазов, а также в случае множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Первостепенными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются определение локализации первичного очага, выявление метастазов, а также иммунофенотипирование

биопсийного образца опухолевой ткани. Для решения двух первых задач широко используются методы лучевой диагностики, в том числе радионуклидные технологии – скинтиграфия и позитронная эмиссионная томография. Способность продуцировать и депонировать гормоны и БАВ, а также гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток НЭО открывают широкие перспективы для идентификации данного типа опухолей с помощью радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе синтетических аналогов нейроаминов и рецепторных лигандов. Использование специфичных для НЭО РФП стало революционным шагом в повышении эффективности радионуклидной диагностики данной патологии.

Скинтиграфия с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам

Опухолевая трансформация ткани сопровождается резким увеличением количества соматостатиновых рецепторов на поверхностной мембране клетки и служит основой для визуализации и радионуклидной терапии НЭО. В зарубежных клиниках скинтиграфия всего тела с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам («скинтиграфия соматостатиновых рецепторов» – ССР) давно включена в диагностический алгоритм при подозрении на нейроэндокринную неоплазию [19, 20, 37, 48, 50]. К настоящему времени в организме человека идентифицировано 6 подтипов соматостатиновых рецепторов. Ультракороткий период биологического полувыведения соматостатина исключал возможность включения молекулы этого вещества в состав РФП, поэтому поиск устойчивого синтетического аналога соматостатина, который бы обладал высоким сродством к рецепторным доменам, привел к созданию октреотида, на основе которого был синтезирован РФП ^{111}In -DTPA-октреотид (коммерческое название «OctreoScan»). В последние годы разработаны новые РФП для ССР, представляющие собой DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина с высоким аффинитетом к соматостатиновым рецепторам 2-го и 5-го субтипов. Их химическая структура РФП может быть обозначена следующим образом: нестабильный изотоп (^{111}In), хелатор (DOTA) и активная часть, непосредственно связывающаяся с рецептором (ТОС, NOC, TATE). Меченые соединения отличались между собой степенью сродства к различным подтипам соматостатиновых рецепторов, например, только DOTA-NOC обладает

высоким аффинитетом к рецепторам 3-го субтипа [10, 35]. Наибольший интерес представляет аналог соматостатина октреотейт (DOTA-NOC-ATE, DOTA-BOC-ATE), химические свойства которого позволяют создать «идеальную пару» меченых соединений для диагностики и радионуклидной терапии (тераностики) на основе изотопов ^{111}In и ^{177}Lu соответственно [14, 36].

Согласно данным зарубежной литературы, скинтиграфия с ^{111}In -октреосканом обладает высокой чувствительностью (60–85 %) по сравнению с трансабдоминальным ультразвуковым исследованием, компьютерной и магнитно-резонансной томографиями [11, 19, 20, 37]. Диагностическая точность метода зависит не только от размеров опухолевого очага, но и от плотности соматостатиновых рецепторов на поверхности опухоли. При глюкагономе и ВИПоме опухоль удается обнаружить в 90 % наблюдений, тогда как наименьшая чувствительность ССР установлена при инсулиноме, в этом случае она не превышает 50 % [2]. По данным С.В. Ширяева (2009), чувствительность и специфичность ССР в томографическом режиме с ^{111}In -октреотидом при диагностике метастазов в печень у больных карциноидами составляет 82 % и 100 % соответственно. Поскольку в данной работе эффективность метода не зависела от локализации первичного очага, автор рекомендует его использовать для диагностики метастазов всех видов карциноидных опухолей [6].

Точность ССР существенно повышается, если исследование выполнить с помощью совмещенной системы однофотонной и рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), которая предоставляет врачу полную информацию об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности. Нельзя не отметить тот факт, что результаты ССР представляют наибольший интерес для планирования и оценки эффективности таргетной, в том числе радионуклидной, терапии НЭО.

Скинтиграфия всего тела с ^{123}I метайодбензилгуанидином

Синтетический аналог норадреналина метайодбензилгуанидин (МИБГ), меченный ^{123}I и ^{131}I , широко применяется в мировой клинической практике для диагностики и лечения НЭО нейроэктодермального происхождения. Чувствительность и специфичность функциональной топической диагностики феохромоцитом и параганглиом с помощью скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ достигают 83–100 % и 95–100 % соот-

ветственно [38, 41]. По данным многоцентрового исследования, чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в выявлении феохромоцитом составляет 88 %, специфичность – 70 %, тогда как для идентификации параганглиом чувствительность метода не превышала 75 % при специфичности – 100 %. Также отмечена высокая чувствительность метода в обнаружении метастазов злокачественной феохромоцитомы – 83 % [52]. Сходные результаты получены С.В. Ширяевым, который продемонстрировал эффективность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ для диагностики метастатического поражения печени при хромоффинных опухолях, по его данным, чувствительность и специфичность метода достигали 100 % [6].

Недавно были опубликованы данные метаанализа 15 клинических исследований с ^{123}I -МИБГ, обобщенная чувствительность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ в диагностике НЭО нейроэктодермального происхождения составила 94 %, специфичность – 92 % [24]. Причинами ложноотрицательных результатов послужили малые размеры новообразований. Рекомендуются неукоснительно соблюдать требования, предъявляемые к подготовке пациента к исследованию: заблаговременная отмена йодсодержащих препаратов (в том числе диагностических контрастных веществ), медикаментозная блокада ткани щитовидной железы раствором Люголя или перхлоратом калия перед введением ^{123}I -МИБГ и др. Согласно клиническим рекомендациям первого международного симпозиума по вопросам феохромоцитомы от выполнения сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ можно воздержаться при опухолях надпочечника <5 см в диаметре, при которых отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в подавляющем большинстве случаев расположены в надпочечнике [5].

Как было показано в исследованиях последних лет, высокое накопление ^{123}I -МИБГ также наблюдается в карциноидах [15, 27]. С.В. Ширяевым было установлено, что чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, выполненной в томографическом режиме (ОФЭКТ), при диагностике метастазов в печень карциноидных опухолей составляет 41 % и 100 % соответственно. Эффективность метода зависела от локализации первичной опухоли, и автор рекомендует процедуру ОФЭКТ с ^{123}I -МИБГ только

для диагностики метастазов карциноида тонкой кишки и легкого [6]. В сравнительных исследованиях информативности сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -DOTA-октреотидом продемонстрировано превосходство последней по чувствительности в идентификации НЭО, однако сделано предположение, что ^{123}I -МИБГ может успешно применяться в случае отрицательных результатов сцинтиграфии с мечеными лигандами соматостатиновых рецепторов [28].

Позитронная эмиссионная томография

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология радионуклидной визуализации, основанная в 70-х годах прошлого столетия, с 80-х годов стала доступной для клинической медицины. Радиофармацевтические препараты, используемые при выполнении ПЭТ, являются естественными питательными веществами для клеток живого организма, их метаболитами или синтетическими аналогами, а включение в их состав радионуклидов не влияет на биохимические свойства. Основные показания для ПЭТ: диагностика первичных опухолей различных локализаций; определение распространенности метастатического поражения; планирование лучевой и таргетной терапии; прогнозирование течения заболевания и оценка эффективности противоопухолевого лечения. Динамика стандартного уровня поглощения изотопа (SUV – отношение аккумуляции РФП в опухолевом очаге к общей введенной в организм пациента активности) определяет эффективность проведенного лечения.

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой

Наиболее широко в онкологической практике применяется синтетический аналог глюкозы – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (^{18}F -ФДГ). К сожалению, ПЭТ с ^{18}F -ФДГ обладает низкой диагностической эффективностью в отношении НЭО, так как большинство этих опухолей высоко дифференцированы и имеют низкий пролиферативный потенциал. Тем не менее ФДГ-позитивный результат диагностики нейроэндокринных неоплазий свидетельствует о низкой дифференцировке опухоли и неблагоприятном прогнозе. В исследовании Т. Binderup et al. [13] было установлено, что чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ в идентификации НЭО не превышает 58 %, при этом положительные результаты ПЭТ ассоциировались с высоким относительным риском смерти – 10,3. В течение первого года наблюдения

за пациентами летальный исход зафиксирован у 13 (23 %) пациентов с позитивными результатами ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, тогда как из ПЭТ-негативной когорты умер только 1 (2 %) больной.

Значимыми предикторами общей выживаемости были обозначены иммуногистохимический показатель Ki67 и максимальное значение стандартного уровня поглощения РФП в опухоли (SUV максимальный), относительный риск летального исхода составил для показателя Ki67 – 2,6, а для SUV максимальный – 8,8. В свою очередь, при помощи мультивариантного анализа было установлено, что только максимальное значение SUV в опухоли действительно обладает прогностической ценностью и предсказывает длительную выживаемость без прогрессирования (относительный риск – 8,4, $p < 0,001$). На основании результатов сравнительного анализа информативности сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -ДОТА-октреотидом, а также ПЭТ с ^{18}F -ФДГ было установлено, что наибольшей чувствительностью в отношении карциноидов обладает ССР [13]. Однако именно ПЭТ с ^{18}F -ФДГ позволяет обнаружить опухоли с высоким пролиферативным индексом, в которых, как правило, отсутствует накопление меченого октреотида.

Учитывая низкую чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, для диагностики НЭО нашли широкое применение другие группы РФП: ^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин, ^{11}C -гидрокси-L-триптофан и лиганды соматостатиновых рецепторов, меченные ^{68}Ga .

Позитронная эмиссионная томография с ^{18}F -ДОПА

^{18}F -фтор-L-дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОПА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина. В основе фармакодинамики этого РФП лежит способность клеток нейроэктодермального происхождения к продукции катехоламинов и их депонированию в секреторных гранулах. В НЭО, образованных хромаффинными клетками, как правило, отмечается высокий захват РФП ^{18}F -ДОПА, что обеспечивает позитивную радионуклидную визуализацию патологического очага. Подобно своему биологическому аналогу, ^{18}F -ДОПА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа. Под действием L-аминокислотной декарбоксилазы происходит последовательное метаболическое превращение ^{18}F -ДОПА в ^{18}F -фтордопамин, а затем

во ^{18}F -фторнорэпинефрин, который депонируется в секреторных гранулах. Для улучшения качества радионуклидного изображения опухоли перед исследованием пациенту назначают прием препарата «Карбидопа» – ингибитора L-аминокислотной декарбоксилазы, который препятствует внутриклеточным метаболическим превращениям ^{18}F -ДОПА и способствует его накоплению в патологическом очаге.

В первую очередь РФП ^{18}F -ДОПА используется для диагностики феохромоцитом и параганглиом. По данным Н. Minn et al. (2009), диагностическая точность метода в определении первичного очага составила 90 %, а при стадировании опухолевого процесса – 100 % [39]. К аналогичному выводу приходят F. Imani et al. [23]. В исследовании D. Taieb et al. (2008) по данным ПЭТ с ^{18}F -ДОПА удалось идентифицировать большее число опухолевых очагов феохромоцитомы и параганглиомы, чем по результатам сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ, что объясняется высокой разрешающей способностью ПЭТ [49]. Следует отметить, что при дедифференцировке метастазов злокачественной феохромоцитомы диагностическая эффективность ^{18}F -ДОПА существенно уменьшается, в этом случае целесообразно назначение ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [25].

Впервые о возможности диагностики НЭО гастропанкреатодуоденальной области с помощью меченой ДОПА сообщается в исследовании, выполненном еще в 1995 г. [7]. На небольшой группе пациентов ($n=22$) с рентгенологическими и биохимическими признаками НЭО поджелудочной железы были продемонстрированы истинно положительные результаты ПЭТ у 50 % больных. Ложноотрицательные данные наблюдались в случаях нефункционирующих неоплазий и при малых размерах инсулином. По данным S. Kauhanen et al. (2009), ^{18}F -ДОПА-негативные результаты отмечены у пациентов с аденокарциномами [30]. В работе P. Jager [25] показано диагностическое превосходство ПЭТ с ^{18}F -ДОПА над сцинтиграфией с ^{111}In -ДОТА-октреотидом в определении НЭО гастропанкреатодуоденальных карциноидов. На основании накопленного мирового опыта в работе V. Ambrosini et al. (2008) сформулированы показания к выполнению этой процедуры при опухолях желудочно-кишечного тракта [9]. Авторы подчеркивают, что исследование оправданно лишь при функционирующих карциноидах, в других клинических ситуациях целесообразно применять

ПЭТ с ^{18}F -ФДГ или с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам.

ПЭТ с ^{18}F -ДОПА высокоэффективна для определения рецидива медуллярного рака щитовидной железы и стадирования опухолевого процесса. Диагностическая точность процедуры существенно повышается при использовании совмещенной системы позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) [12, 30], при этом ПЭТ/КТ рекомендуют для стадирования заболевания в первую очередь пациентам, которым запланировано хирургическое лечение. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ играет немаловажную роль для диагностики низкодифференцированной рецидивной опухоли медуллярного рака щитовидной железы, когда диагностическая эффективность ПЭТ с ^{18}F -ДОПА весьма ограничена [12, 31].

Важным аспектом применения ПЭТ с ^{18}F -ДОПА остается топическая диагностика патологического очага в поджелудочной железе при фокальной форме врожденного гиперинсулинизма. Эта технология обладает чувствительностью 90 % и специфичностью 100 %, поэтому широко используется в зарубежных клиниках для планирования хирургического лечения этой патологии [40]. Между тем возможности ПЭТ с ^{18}F -ДОПА для идентификации диффузной формы гиперинсулинизма невысоки, поэтому перед назначением радиоизотопной процедуры оправдано выполнение генетического типирования с целью дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма.

В зарубежной литературе имеются работы о возможности применения ПЭТ с ^{18}F -ДОПА у взрослых для определения инсулином и гиперплазии поджелудочной железы [29]. Получены весьма обнадеживающие результаты, подтверждающие высокую чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ДОПА при определении инсулином и бета-клеточной гиперплазии поджелудочной железы по сравнению с анатомическими методами лучевой визуализации: КТ, МРТ, УЗИ [39]. При этом авторы рекомендуют воздержаться от премедикации карбидопой для повышения диагностической точности метода.

Позитронная эмиссионная томография с ^{11}C -гидрокси-L-триптофаном

Радиофармацевтический препарат ^{11}C -гидрокси-L-триптофан представляет собой синтетический аналог аминокислоты – предшественника серотонина. Трансмембранный переносчик аминокислот

L-типа транспортирует ^{11}C -гидрокси-L-триптофан в опухолевую клетку, в которой под воздействием L-аминокислотной декарбоксилазы происходит его последовательное метаболическое превращение в меченый серотонин, депонирование в секреторных гранулах и разрушение под действием моноаминоксидазы. Как и при исследовании с ^{18}F -ДОПА, улучшению качества скинтиграфического изображения способствует пероральный прием 200 мг карбидопы перед введением РФП.

В литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных ПЭТ с ^{11}C -гидрокси-L-триптофаном при НЭО [32]. В исследованиях Н. Orlefors et al. (1998, 2005) продемонстрирована высокая чувствительность метода в обнаружении функционирующих карциноидных опухолей и их метастазов, а также ранней оценке эффективности таргетной терапии [42, 43]. По данным этих авторов, опухоли с максимальным размером от 6 мм до 3 см были диагностированы в 95 % (36/38) случаев при помощи ПЭТ, в 84 % – путем скинтиграфии с ^{111}In -DOTA-октреотидом и у 79% пациентов по данным рентгеновской компьютерной томографии. Следует отметить, что специфичность ПЭТ составила 100 %. Причиной ложноотрицательных результатов явилась низкая дифференцировка опухолей и, соответственно, потеря атипичной клеткой способности к синтезу и депонированию серотонина. На основании результатов сравнительных исследований авторами сделано заключение, что основными показаниями к ПЭТ с ^{11}C -гидрокси-L-триптофаном являются НЭО малых размеров (от 6 мм), подозрение на рецидив опухоли, а также диагностика инциденталом – случайно обнаруженных новообразований нейроэндокринной природы, независимо от их гормональной активности [48].

Позитронная эмиссионная томография с лигандами соматостатиновых рецепторов, меченных ^{68}Ga

Разработка технологии получения радиофармацевтических препаратов генераторного производства для ПЭТ, к которым относится изотоп ^{68}Ga , представляется весьма перспективным направлением в области радиофармацевтики. DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина, меченные ^{68}Ga , занимают основную часть научно-практических разработок в области радиофармацевтических соединений на основе изотопа ^{68}Ga [4]. В отличие от ^{18}F -ДОПА и ^{11}C -гидрокси-L-триптофана, ^{68}Ga -DOTA-пептиды

не участвуют в метаболизме клеток опухолевых, но предоставляют врачу важную информацию о плотности соматостатиновых рецепторов, которая, в свою очередь, необходима для выбора терапии. В настоящее время наиболее часто используемыми мечеными DOTA-конъюгированными пептидами для диагностики НЭО являются ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE. Высокая скорость фармакокинетических процессов ^{68}Ga -DOTA-TOC обеспечивает получение высококачественного скинтиграфического изображения уже через 1 ч после введения РФП. В публикациях, посвященных диагностическим возможностям ^{68}Ga -DOTA-TOC, показана исключительно высокая чувствительность метода (95–100 %) в определении нейроэндокринных неоплазий различных локализаций [17, 18, 22, 23, 26, 33].

Результаты сравнительного анализа информативности ССР с ^{111}In -DOTA-октреотидом и ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC убедительно продемонстрировали преимущества последней в определении опухолевых очагов малых размеров и метастазов в лимфатические узлы и кости, чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC (97 %) была существенно выше, по сравнению с ССР (52 %) и КТ (61 %) [18, 45]. Большой интерес представляют соединения ^{68}Ga -DOTA-NOC и ^{68}Ga -DOTA-TATE, первый из которых обладает более высоким сродством к соматостатиновым рецепторам 3-го субтипа и второй – к рецепторам 2-го субтипа по сравнению с ^{68}Ga -DOTA-TOC [10]. Для обоих РФП установлена высокая чувствительность в определении метастазов различных локализаций [16, 44, 46]. Вывод о беспрецедентной диагностической эффективности ПЭТ и ПЭТ/КТ с мечеными DOTA-пептидами был впоследствии подтвержден результатами метаанализа 16 исследований, включавших в общей сложности 567 пациентов с НЭО [51]. Объединенная чувствительность метода достигала 93 % (95 % доверительный интервал – 91–95 %) и объединенная специфичность – 91 % (95 % доверительный интервал – 82–97 %). ПЭТ/КТ с мечеными DOTA-пептидами рекомендована в качестве первоочередного при подозрении на НЭО легочной и абдоминальной локализаций.

Сравнительные исследования информативности скинтиграфии с ^{111}In -DTPA-октреотидом и ПЭТ с ^{67}Ga -DOTA-TATE убедительно демонстрируют преимущество последней как по чувствительности

(85 % против 100 %), так и по специфичности (98 % против 100 %) [34, 47]. Также обнаружена более высокая чувствительность ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TOC по сравнению со скинтиграфией с ^{123}I -МИБГ в определении первичного очага и метастазов злокачественной феохромоцитомы (91,7 % против 63,3 %) и нейробластомы (97,2 % против 90,7 %) [8]. При ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC было идентифицировано большее количество очагов, чем при исследовании с ^{18}F -ДОПА (71 против 45), в том числе первичных новообразований (6 против 2) [9]. Похожие результаты получены в отношении ^{68}Ga -DOTA-TATE у 25 пациентов с высококодифференцированными злокачественными НЭО: чувствительность для ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE была значительно выше, чем у ^{18}F -ДОПА (96 % против 56 %) [21]. Следует отметить, что высокое накопление меченых DOTA-пептидов преимущественно наблюдается в нефункционирующих НЭО.

В последнее время в медицине активно развивается новая концепция – тераностика, которая объединяет в себе идентификацию и лечение НЭО путем создания «идеальной пары» диагностического и радиотерапевтического РФП. Примерами такой «идеальной пары» могут служить ^{123}I -МИБГ и ^{131}I -МИБГ, ^{68}Ga -DOTA-TOC и ^{177}Lu -DOTA-TOC. Создание меченых пар, обладающих диагностическими и радиотерапевтическими свойствами, открывает возможности для индивидуализации и планирования пептидно-рецепторной радионуклидной терапии, позволяет преодолевать нежелательные различия в биодоступности и селективности лекарственных веществ.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что активное внедрение в клиническую практику инновационных радионуклидных технологий визуализации и терапии открывает широкие перспективы ранней диагностики, стадирования и эффективного лечения нерезектабельных форм нейроэндокринных опухолей различных локализаций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Авдеев С.В., Пак А.В. и др. Опыт лечения АКТГ-экспонированной опухоли легкого // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36). С. 83–86.
2. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4. С. 206–212.
3. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4. С. 202–205.
4. Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Брускин А.Б. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на

основе изотопа ^{68}Ga // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 5. С. 56–73.

5. Латыпов В.Р., Попов О.С., Вусик А.Н., Латыпова В.Н., Гейдаров Р.Я. Особенности и результаты хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1 (37). С. 56–60.

6. Ширяев С.В. Эмиссионная томография в комплексной диагностике опухолевых поражений печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 23 с.

7. Ahlstrom H., Eriksson B., Bergstrom M. et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: Diagnosis with PET // Radiology. 1995. Vol. 195. P. 333–337.

8. Alexander K., Putzer D., Uprimny C. et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and ^{123}I -metaiodobenzylguanidine // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. Vol. 38. P. 865–887.

9. Ambrosini V., Tomassetti P., Castellucci P. et al. Comparison between ^{68}Ga -DOTA-NOC and ^{18}F -DOPA PET for the detection of gastro-enteropancreatic and lung neuro-endocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. Vol. 35. P. 1431–1438.

10. Antunes P., Ginj M., Zhang H. et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. Vol. 34. P. 982–993.

11. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors // Gastrointest. Endoscop. 1999. Vol. 49 (1). P. 19–25.

12. Beheshti M., Peocher S., Vali R. et al. The value of ^{18}F -DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with ^{18}F -FDG PET-CT // Eur. Radiol. 2009. Vol. 19. P. 1425–1434.

13. Binderup T., Knigge U., Loft A., Federspiel B. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (3). P. 978–985.

14. Esser J.P., Krenning E.P., Teunissen J.J. et al. Comparison of [(177) Lu-DOTA (0), Tyr (3)]octreotate and [(177) Lu-DOTA (0), Tyr (3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. Vol. 33. P. 1346–1351.

15. Ezziddin S., Logviniski T., Yong-Hing C. et al. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. P. 223–233.

16. Fanti S., Ambrosini V., Tomassetti P. et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of ^{68}Ga -DOTA-NOC PET // Biomed. Pharmacother. 2008. Vol. 62. P. 667–671.

17. Frilling A., Sotiropoulos G.C., Radtke A. et al. The impact of ^{68}Ga -DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors // Ann. Surg. 2010. Vol. 252. P. 850–856.

18. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. P. 508–518.

19. Gibril F., Curtis L.T., Termini B. et al. Primary cardiac gastrinoma causing Zollinger-Ellison syndrome // Gastroenterology. 1997. Vol. 112 (2). P. 567–574.

20. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 125. P. 26–34.

21. Haug A., Auernhammer C.J., Wängler B. et al. Intraindividual comparison of ^{68}Ga -DOTA-TATE and ^{18}F -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. Vol. 36. P. 765–770.

22. Hofmann M., Maecke H., Borner R. et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand (^{68}Ga)-DOTATOC: preliminary data // Eur. J. Nucl. Med. 2001. Vol. 28. P. 1751–1757.

23. Imani F., Agopian V.G., Auerbach M.S. et al. ^{18}F -FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 513–519.

24. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J. et al. ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 2596–2606.

25. Jager P., Chirakal R., Marriot C.J. et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 573–586.

26. Jindal T., Kumar A., Venkitaraman B. et al. Role of (^{68}Ga)-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids // Korean J. Intern. Med. 2010. Vol. 25. P. 386–391.

27. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 895–902.

28. Katlas G.A., Mukherjee J.J., Grossman A.B. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12. Suppl. 2. S. 47–50.

29. Kauhanen S., Seppanen M., Minn H. Fluorine- ^{18}F -L-dihydroxyphenylalanine (^{18}F -DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or b-cell hyperplasia in adult patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 1237–1244.

30. Kauhanen S., Seppanen M., Ovaska J. et al. The clinical value of [^{18}F] fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2009. Vol. 16. P. 255–265.

31. Koopmans K.P., de Groot J.W., Plukker J.T. et al. ^{18}F -dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 524–531.

32. Koopmans K.P., Neels O.C., Kema I.P. et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with ^{18}F -dihydroxyphenylalanine and ^{11}C -5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 1489–1495.

33. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of ^{68}Ga -DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for ^{90}Y -DOTATOC therapy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. Vol. 33. P. 460–466.

34. Kowalski J., Henze M., Schuhmacher J. et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using [^{68}Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [^{111}In]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors // Mol. Imaging Biol. 2003. Vol. 5. P. 42–48.

35. Kwekkeboom D., Krenning E.P., de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy // J. Nucl. Med. 2000. Vol. 41. P. 1704–1713.

36. Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J., Bakker W.H. et al. Radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu]-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 2754–2762.

37. Lebtahi R., Cadiot G., Sarda L. et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 38. P. 853–858.

38. McEwan A.J., Shapiro B., Sisson J.C. et al. Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors // Semin. Nucl. Med. 1985. Vol. 15. P. 132–153.

39. Minn H., Kauhanen S., Seppanen M. et al. ^{18}F -FDOPA: A Multiple-Target Molecule // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1915–1918.

40. Mohnik K., Blankenstein O., Minn H. et al. [^{18}F]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism // Horm. Res. 2008. Vol. 70. P. 65–72.

41. Nielsen J.T., Nielsen B.V., Rehling M. Location of adrenal medullary pheochromocytoma by ^{123}I -metaiodobenzylguanidine SPECT // Clin. Nucl. Med. 1996. Vol. 21. P. 695–699.

42. Orlefors H., Sundin A., Ahlstrom H. et al. Positron Emission Tomography with 5-hydroxytryptophan in Neuroendocrine tumors // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16. P. 2534–2542.

43. Orlefors H., Sundin A., Garske U. et al. Whole-body (^{11}C)-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin recep-

tor scintigraphy and computed tomography // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 3392–3400.

44. Prasad V., Ambrosini V., Hommann M. et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using ^{68}Ga -DOTA- NOC receptor PET/CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. P. 67–77.

45. Putzer D., Gabriel M., Henninger B. et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1214–1221.

46. Raber M.N., Faintuch J., Abbruzzese J.L. et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin // Ann. Oncol. 1991. Vol. 2. P. 519–520.

47. Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. The Role of ^{68}Ga -DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on ^{111}In -DTPA-Octreotide Scintigraphy // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. P. 875–882.

48. Sundin A. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 21 (1). P. 69–85.

49. Taieb D., Tessonnier L., Sebag F. et al. The role of ^{18}F -FDOPA and ^{18}F -FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas // Clin. Endocrin. (Oxf). 2008. Vol. 69. P. 580–586.

50. Termanini B., Gibil F., Reynolds J.C. et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management // Gastroenterology. 1997. Vol. 112. P. 335–347.

51. Treglia G., Castaldi P., Rindi G. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis // Endocrine. 2012. Vol. 42. P. 80–87.

52. Wiseman G.A., Pacak K., O'Dorisio M.S. et al. Usefulness of ^{123}I -MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1448–1454.

Поступила 30.08.13

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕТИЛИРОВАНИЯ ДНК: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

Н.А. Скрыбин¹, А.А. Кашеварова¹, Е.В. Денисов², И.Н. Лебедев¹

ФГБУ «НИИ медицинской генетики» СО РАМН, г. Томск¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²

634050, г. Томск, Набережная р. Ушайки, 10, e-mail: nukulay@gmail.com¹

Аномалии метилирования ДНК играют значительную роль в возникновении и развитии онкологических заболеваний. В связи с этим возникает необходимость в изучении данных аберраций для более полного понимания патогенеза злокачественной трансформации. Для этого нужны адекватные и объективные методы исследования. В литературном обзоре представлены основные методы исследования метилирования ДНК, а также оценены возможности их применения для выявления различных типов эпигенетических аномалий.

Ключевые слова: метилирование ДНК, бисульфитная модификация, метил-чувствительные рестриктазы, иммунопреципитация метилированной ДНК, метилочипы.

METHODS OF DNA METHYLATION ANALYSIS: POSSIBILITIES AND LIMITATIONS OF THEIR APPLICATION IN ONCOLOGY

N.A. Skryabin¹, A.A. Kashevarova¹, E.V. Denisov², I.N. Lebedev¹

Research Institute of Medical Genetics, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹

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

10, Naberezhnaya Ushaiki Street, 634050-Tomsk, Russia,

e-mail: skryabinn@mail.ru¹

Abnormalities of DNA methylation play a significant role in initiation and progression of tumors. In this regard it is necessary to study these aberrations in order to better understand the malignant transformation pathogenesis. For this purpose the adequate and objective methods are required. The principles and possibilities of application of basic methods of DNA methylation analysis are reviewed in the paper.

Key words: DNA methylation, bisulphite modification, methylation-sensitive restriction enzymes, methylated DNA immunoprecipitation, microarrays.

В настоящее время в мировой литературе накоплена база данных, указывающая на значительный вклад эпигенетических аномалий в инициацию и развитие злокачественного процесса [17, 19, 30, 32]. В 2006 г. Э. Фейнберг с соавт. выдвинули гипотезу, согласно которой фундаментальной основой рака являются эпигенетические нарушения генов-инициаторов опухоли в стволовых клетках или клетках-предшественниках [20]. Не вызывает сомнения и тот факт, что эпигенетические нарушения являются важнейшими атрибутами клетки с уже инициированным процессом малигнизации, причем на ранних этапах развития злокачественной трансформации [3]. Согласно результатам некоторых исследований, нарушения статуса метилирования возникают задолго до развития клинически выраженного рака [18, 33]. Следова-

тельно, изучение эпигенетического статуса генома при раке является необходимым элементом для более полного понимания механизмов злокачественной трансформации и для выявления нового поколения биомаркеров с целью ранней диагностики онкологических заболеваний. Исследование эпигенетических аномалий при злокачественных новообразованиях осложняется внутриопухолевой гетерогенностью. Она выражается в наличии в одной опухоли нескольких опухолевых клонов, каждый из которых обладает своим уникальным набором генетических аномалий, в том числе и эпигенетических нарушений. Именно поэтому при эпигенетических исследованиях в области онкологии необходимо особенно тщательно подходить не только к выбору методов анализа, но и к интерпретации полученных результатов.

В настоящее время разработано множество методов исследования статуса метилирования ДНК, в основе которых лежат различные подходы, основанные на применении химической модификации цитозиновых оснований, метил-чувствительных рестриктаз, реакции иммунопреципитации метилированной ДНК, а также различные комбинации вышеуказанных подходов. При планировании эксперимента выбор наиболее подходящего метода исследования должен исходить из понимания его принципов, достоинств и недостатков, а также соответствия поставленным задачам.

Анализ метилирования ДНК с помощью химической модификации цитозиновых оснований

В основе большинства методов анализа статуса метилирования ДНК лежит бисульфитная обработка ДНК, описанная Frommer et al. в 1992 г. [22]. После денатурации ДНК щелочью ее инкубируют с бисульфитом, что приводит к сульфонированию цитозина в шестом положении. Далее происходит гидролитическое дезаминирование цитозин-сульфоната и образование урацил-сульфоната, который при последующей инкубации со щелочью превращается в урацил. Конвертируется только неметилированный цитозин, 5-метилцитозин практически не взаимодействует с бисульфитом. Для конверсии ДНК необходимо, чтобы она была полностью денатурирована. CpG-богатые последовательности особенно трудно денатурируются, что приводит к неполной конверсии и ложноположительным результатам.

Распространенным методом детекции метилирования ДНК является метил-специфичная ПЦР с праймерами на метилированную и неметилированную последовательности ДНК, т.е. область связывания праймеров должна содержать CpG-динуклеотиды [26]. В ходе полимеразной цепной реакции на место урацила встает тимин, а метилированный цитозин замещается гуанином. Продукт ПЦР может быть обнаружен с помощью агарозного гелеэлектрофореза. Данный метод является удобным для анализа небольшого количества генов, содержащих CpG-динуклеотиды. Однако из-за того, что бисульфитная конверсия, особенно CpG-богатых областей, часто бывает неполной, во время анализа необходимо использовать контрольные образцы полностью метилированной и неметилированной ДНК. Кроме того, если праймер подобран к последовательности ДНК с несколькими CpG, то необходимо учитывать влияние каждого отдельного CpG на связывание

праймера и результат ПЦР, так как единичное несоответствие может легко привести к ошибке связывания праймеров. Таким образом, множественные CpG в области связывания праймеров увеличивают специфичность ПЦР только в том случае, если эти сайты имеют одинаковый статус метилирования. Следует отметить, что метил-специфичная ПЦР дает возможность провести только качественный анализ метилирования. Несомненным преимуществом данного метода являются низкая стоимость и относительная простота использования. В онкологии метил-специфичную ПЦР широко используют для анализа статуса метилирования отдельных генов, например генов *RBI*, *CDKN2A*, *CDKN2B*, *TP53* и др. [2, 13].

Другим методом, в ходе которого осуществляется бисульфитная модификация ДНК, является *MethyLight* [16]. В данном случае подбираются праймеры, специфичные только к модифицированной ДНК. Кроме праймеров, используется олигонуклеотид-зонд, связывающийся с последовательностью, фланкированной праймерами, и несущий флюорохром на одном конце и гаситель (*quencher*) на другом. ДНК-полимераза расщепляет зонд во время этапа элонгации ПЦР в режиме реального времени. Флюорохром высвобождается из-под ингибирующего влияющего гасителя, что приводит к накоплению флюоресценции в реакции и дает возможность количественного анализа статуса метилирования.

Анализ метилирования ДНК с использованием метил-чувствительных рестриктаз

Анализ метилирования ДНК с использованием метил-чувствительных рестриктаз основан на том, что данные рестриктазы не способны распознавать и гидролизовать последовательности, содержащие метилированные CpG-сайты. Продукты рестрикции могут быть проанализированы с помощью ПЦР и праймеров на интересующую последовательность или с использованием полногеномных методов анализа. Однако применение последних ограничено специфичностью рестриктаз, а, следовательно, изучением лишь незначительной части метилома. Преимуществом использования рестриктаз является относительная методическая простота. Проблемы могут возникнуть в результате неполного гидролиза ДНК или различий в активности ферментов, чувствительных и нечувствительных к метилированию. Кроме того, заметным ограничением данного метода

является необходимость наличия сайтов рестрикции в анализируемой последовательности ДНК [6].

Методика, сочетающая бисульфитную конверсию и применение рестриктаз, называется COBRA (Combined Bisulphite Restriction Analysis – «комбинаторный бисульфитный рестрикционный анализ») [39]. Модифицированная ДНК амплифицируется в ходе ПЦР с использованием праймеров, фланкирующих интересующую область. Затем продукты амплификации инкубируются с рестриктазой, распознающей интересующий сайт с неметилированным цитозином. Визуализация результата анализа проводится с помощью электрофореза. Трудности, возникающие при использовании данного метода, связаны с необходимостью подбора эндонуклеазы. Однако этот метод позволяет частично решить проблему ложноположительных результатов из-за неполной конверсии ДНК путем использования дополнительной рестриктазы, чувствительной к цитозину, локализованному вне CpG-сайта.

Иммунопреципитация метилированной ДНК

Методы иммунопреципитации метилированной ДНК основаны на способности определенных белков специфически связываться с метилированным цитозином. При этом используются два типа белков – метил-CpG-связывающие белки (methyl binding domains – MBD) и антитела, специфически распознающие 5-метилцитозин (5-methylcytosine – 5mC). Метод, при котором используются метил-CpG-связывающие белки, называется иммунопреципитацией хроматина (Chromatin immunoprecipitation – ChIP), соответственно, метод, использующий антитела к 5-метилцитозину, – иммунопреципитацией метилированной ДНК (Methylated DNA immunoprecipitation – MeDIP) [8, 37].

При изучении метилирования с помощью реакции преципитации ДНК расщепляется рестриктазами или физическим методом, например ультразвуком, на фрагменты размером 200–1500 п.н. Затем эти фрагменты осаждают с помощью белков, распознающих 5-метилцитозин. После отмывки неспецифически связанных фрагментов метилированная ДНК элюируется из комплексов с белками. Неметилированная фракция служит контролем. Применяя анализ метилирования, основанный на преципитации, можно определить общий статус метилирования ДНК, но невозможно установить статус метилирования определенного CpG-динуклеотида

в последовательности или исследовать специфические CpG-сайты в разных образцах [6]. Однако реакцию иммунопреципитации можно комбинировать с другими методами, например с ПЦР, для изучения отдельных последовательностей или с полногеномным исследованием на чипе [10].

Секвенирование ДНК

Еще одним методом анализа статуса метилирования коротких последовательностей ДНК является бисульфитное секвенирование. После амплификации интересующей области с использованием праймеров амплификаты должны быть клонированы с последующим секвенированием [11, 14]. Этот метод позволяет проводить исследование аллель-специфичного метилирования. Однако необходимо секвенировать множество клонов для оценки уровня метилирования определенного локуса.

Бисульфитное пиросеквенирование основано на последовательном добавлении нуклеотидов к ДНК с высвобождением пирофосфатов, которые под воздействием сульфурилазы, аденозинфосфосульфата и люциферазы индуцируют биoluminesценцию. Люминесценция регистрируется камерой и далее анализируется специальной компьютерной программой [36]. Данный метод обеспечивает надежное и быстрое определение метилирования ДНК практически любой последовательности. К недостаткам метода относятся возможность секвенирования только небольших фрагментов ДНК (100–150 п.н.) и сложность дизайна специфических праймеров, работающих при низких температурах (28°C).

Бисульфитное секвенирование и пиросеквенирование могут также использоваться для анализа глобального статуса метилирования ДНК. Для этого используют измерение уровня метилирования мобильных генетических элементов ДНК [28, 34]. Чаще всего оценивают уровень метилирования LINE-элементов, поскольку они наиболее достоверно отражают глобальный уровень метилирования. Изучение статуса метилирования всей ДНК особенно актуально для онкологии, поскольку опухолевые клетки характеризуются глобальным гипометилированием ДНК [23].

Наиболее перспективным методом оценки полногеномного статуса метилирования ДНК является секвенирование следующего поколения. Под ним понимаются различные варианты циклического матричного секвенирования, заключающегося в последовательном фрагментировании геномной ДНК,

связывании полученных фрагментов с универсальными адаптерами, проведении ПЦР и получении матрицы из миллионов иммобилизованных «ПЦР колоний», состоящих из большого количества копий одного фрагмента. На заключительном этапе происходит собственно циклическое секвенирование, состоящее из чередующихся циклов работы ферментов (например, встраивание полимеразой флюоресцентно меченных нуклеотидов), и получение данных в виде изображения. На каждом цикле изображение снимается со всей матрицы [35]. Теоретически данный метод позволяет достаточно быстро определить статус метилирования каждого CpG локуса в геноме. Однако в настоящее время существует несколько ограничений. Только короткие фрагменты ДНК (30–600 п.н.) могут быть проанализированы с последующим их объединением для представления всей геномной ДНК. Проблема может возникнуть также и из-за того, что в результате бисульфитной модификации в последовательности останется только три основания, что усложнит разделение последовательностей. Особенно сложно будет анализировать повторяющиеся последовательности. Однако первые данные с применением этой технологии в онкологии уже опубликованы [31], и благодаря увеличению длины секвенируемого фрагмента, а также совершенствованию биоинформационного анализа она может занять лидирующую позицию при анализе метилирования ДНК.

Метилочипы

В настоящее время все больше исследований метилома проводится с использованием микрочиповых технологий [4, 9, 29]. Основным их преимуществом является возможность одновременного анализа большого количества метилированных участков ДНК. Так, «Infinium HumanMethylation27 BeadChip» компании «Illumina» охватывает 27578 CpG, локализованных в проксимальных промоторных регионах 14475 генов [7]. На первом этапе геномная ДНК также подвергается бисульфитной конверсии. Далее проводится полногеномная амплификация и расщепление ДНК на фрагменты с помощью ферментов. Затем фрагменты ДНК подвергаются очистке и наносятся на гибридизационную матрицу. Во время гибридизации фрагменты ДНК отжигаются на локус-специфичных ДНК-праймерах, соответствующих метилированному или неметилированному состоянию CpG-сайта. Преимущество данной технологии заключается в том, что ее ре-

зультатом являются абсолютные значения индекса уровня метилирования. Ограничением метилочипа «HumanMethylation27» является покрытие всего 27578 CpG-динуклеотидов из 28 миллионов, имеющих в геноме человека, что составляет менее 0,1 %. Авторы данной платформы справедливо указывают, что в таком исполнении она была создана для того, чтобы продемонстрировать ее возможности, тогда как изначально с использованием ряда эмпирических правил и биоинформационных подходов было отобрано более 16 миллионов CpG-сайтов. В настоящее время компания «Illumina» предлагает новый метилочип «450K Infinium Methylation BeadChip», содержащий более 450000 потенциально метилируемых CpG-сайтов. Интересным решением компании «Illumina» с точки зрения онкологии был метилочип «GoldenGate Methylation Cancer Panel I», включавший 1505 CpG-динуклеотидов 807 генов, большинство из которых было представлено генами опухолевой супрессии и онкогенами с известными механизмами эпигенетической регуляции их экспрессии [3]. Однако из-за низкого спроса и ориентации на технологии секвенирования нового поколения компания прекратила выпуск данных чипов.

Другой фирмой, выпускающей микрочипы для анализа статуса метилирования ДНК, является компания «Agilent Technologies» [15, 25, 27]. Она предлагает два типа метилочипов – «CpG Island Microarray» и «Promoter 2-Set Microarray». Как следует из названия, они отличаются по локализации изучаемых CpG-сайтов в геноме. «CpG Island Microarray» используется для исследования около 237000 CpG-сайтов, локализованных в 27800 CpG-островках. Пробы в основном расположены внутри островков, а также в непосредственной близости от них (в пределах 95 п.о.). Для изучения статуса метилирования промоторных регионов генов наиболее подходящим является метилочип «Promoter 2-Set Microarray», содержащий 243504 олигонуклеотидные пробы, локализованные в проксимальных промоторных регионах 17000 генов. Значимым для пользователя отличием данной платформы от «Illumina» является пробоподготовка, поскольку вместо бисульфитной обработки ДНК используется метод иммунопреципитации метилированной ДНК.

Вне зависимости от использованной платформы основным недостатком применения микрочипов

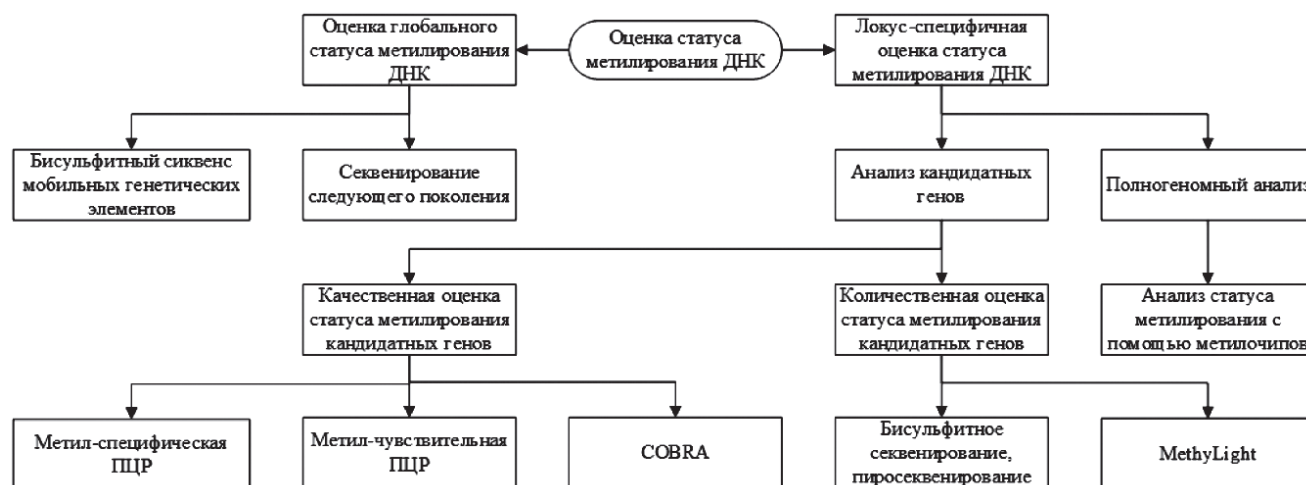


Рис. 1. Алгоритм использования методов оценки статуса метилирования ДНК

является «предвзятость» анализа, т.е. определение дифференциального метилирования только заранее известных локусов генома. Кроме того, результаты, полученные с использованием микрочипов, подлежат обязательной верификации с применением альтернативных методов анализа (например, пиросеквенирования), поскольку еще одним недостатком метилочипов является относительно низкая воспроизводимость результатов, в некоторой степени объясняемая чрезвычайной внутриопухолевой гетерогенностью.

Заключение

В данном обзоре описаны наиболее распространенные методы анализа статуса метилирования ДНК. Кроме методов, упомянутых в статье, есть множество других. Например, такие как метилчувствительный фингерпринтинг [1, 24], метилчувствительный репрезентативно-дифференциальный анализ [38], метилчувствительное рестрикционно-ориентированное геномное сканирование [12], анализ амплификации интерметилированных сайтов [5, 21] и др. В силу методических особенностей, а также специфичности решаемых задач данные методы не получили широкого применения.

Таким образом, на настоящий момент разработано множество подходов для анализа статуса метилирования ДНК. Выбор метода определяется, прежде всего, целью исследования, а также числом анализируемых образцов, качеством и количеством ДНК, выделенной из опухолевых клеток (рис. 1). Так, например, при изучении эпигенетического ста-

туса промоторных регионов отдельных генов наиболее подходит метил-специфичная ПЦР. Она проста в постановке и позволяет проанализировать любую последовательность, содержащую CpG-сайты. Ее преимущество перед метилчувствительной полимеразной цепной реакцией заключается в большей специфичности праймеров, которые связываются с последовательностью ДНК, содержащей несколько CpG-динуклеотидов. В случае же когда необходимо проанализировать большое количество генов, а также при поиске генов-кандидатов привлекательным является использование метилочипа, охватывающего значительное количество CpG-динуклеотидов. В последнее время много исследований проводится с помощью микрочиповых технологий, поскольку данный подход позволяет оценить значительный массив данных одновременно. Это особенно актуально для исследования онкологической патологии, поскольку в данном случае характерны множественные эпигенетические aberrации. Кроме того, существует возможность одновременного использования метилочипа и экспрессионного чипа, включающих одни и те же гены для установления влияния уровня их метилирования на экспрессию, что позволит более объективно оценить характер функциональных нарушений генома. Также одним из перспективных подходов является секвенирование следующего поколения. Все вышеперечисленные инновационные технологии будут улучшаться, модернизироваться и в скором будущем стоит ожидать принципиально новые подходы и технологии, призванные помочь

в понимании роли эпигенетических аномалий в инициации и развитии канцерогенеза.

Настоящая работа поддержана соглашениями о гранте № 8602 и № 8595 Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг.».

ЛИТЕРАТУРА

- Кузнецова Е.Б., Дрозд О.В., Бабенко О.В. и др. Идентификация генов, вовлеченных в канцерогенез, методом метилчувствительного ПЦР-фингерпринтинга // Медицинская генетика. 2004. Т. 3, № 12. С. 563–568.
- Пономарева А.А., Рыкова Е.Ю., Чердынцева Н.В. и др. Сравнительный анализ эпигенетических и белковых маркеров в крови больных немелкоклеточным раком легких // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 5 (47). С. 40–45.
- Скрябин Н.А., Лебедев И.Н., Толмачева Е.Н. и др. Эпигенетика процесса раннего лимфогенного метастазирования при раке молочной железы // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 6. С. 717–721.
- Скрябин Н.А., Толмачева Е.Н., Лебедев И.Н. и др. Динамика аномалий метилирования функциональных групп генов при развитии рака молочной железы // Молекулярная биология. 2013. Т. 47, № 2. С. 302–310.
- Стрельников В.В., Танас А.С., Шкарупо В.В. и др. Современный высокотехнологичный метод скрининга дифференциального метилирования геномов на основе амплификации интерметилированных сайтов // Молекулярная медицина. 2009. № 4. С. 18–26.
- Ammerpohl O., Martin-Subero J.I., Richter J. et al. Hunting for the 5th base: Techniques for analyzing DNA methylation // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1790 (9). P. 847–862.
- Bibikova M., Le J., Barnes B. et al. Genome-wide DNA methylation profiling using Infinium assay // Epigenomics. 2009. Vol. 1 (1). P. 177–200.
- Borgel J., Guibert S., Weber M. Methylated DNA immunoprecipitation (MeDIP) from low amounts of cells // Methods Mol. Biol. 2012. Vol. 925. P. 149–158.
- Bork S., Pfister S., Witt H. et al. DNA methylation pattern changes upon long-term culture and aging of human mesenchymal stromal cells // Aging Cell. 2010. Vol. 9 (1). P. 54–63.
- Buck M.J., Lieb J.D. ChIP-chip: considerations for the design, analysis, and application of genome-wide chromatin immunoprecipitation experiments // Genomics. 2004. Vol. 83 (3). P. 349–360.
- Clark S.J., Harrison J., Paul C.L., Frommer M. High sensitivity mapping of methylated cytosines // Nucleic Acids Res. 1994. Vol. 22 (15). P. 2990–2997.
- Costello J.F., Hong C., Plass C., Smiraglia D.J. Restriction landmark genomic scanning: analysis of CpG islands in genomes by 2D gel electrophoresis // Methods Mol. Biol. 2009. Vol. 507. P. 131–148.
- Denisov E.V., Sukhanovskaya T.V., Dultseva T.S. et al. Coordination of TP53 abnormalities in breast cancer: data from analysis of TP53 polymorphisms, loss of heterozygosity, methylation, and mutations // Genet. Test Mol. Biomarkers. 2011. Vol. 15 (12). P. 901–907.
- Dikow N., Nygren A.O., Schouten J.P. et al. Quantification of the methylation status of the PWS/AS imprinted region: comparison of two approaches based on bisulfite sequencing and methylation-sensitive MLPA // Mol. Cell Probes. 2007. Vol. 21 (3). P. 208–215.
- Dunwell T., Hesson L., Rauch T.A. et al. A genome-wide screen identifies frequently methylated genes in haematological and epithelial cancers // Mol. Cancer. 2010. Vol. 9 (44). doi: 10.1186/1476-4598-9-44
- Eads C.A., Danenberg K.D., Kawakami K. et al. MethyLight: a high-throughput assay to measure DNA methylation // Nucleic Acids Res. 2000. Vol. 28 (8). e32.
- Esteller M. Epigenetics in cancer // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358. P. 1148–1159.
- Euhus D.M., Bu D., Milchgrub S. et al. DNA methylation in benign breast epithelium in relation to age and breast cancer risk // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008. Vol. 17(5). P. 1051–1059.
- Feinberg A.P. Genome-scale approaches to the epigenetics of common human disease // Virchows Arch. 2010. Vol. 456. P. 13–21.
- Feinberg A.P., Ohlsson R., Henikoff S. The epigenetic progenitor origin of human cancer // Nature Reviews. 2006. Vol. 7. P. 21–33.
- Frigola J., Ribas M., Risques R.A., Peinado M.A. Methylome profiling of cancer cells by amplification of inter-methylated sites (AIMS) // Nucleic Acids Res. 2002. Vol. 30 (7). e28.
- Frommer M., McDonald L.E., Millar D.S. et al. A genomic sequencing protocol that yields a positive display of 5-methylcytosine residues in individual DNA strands // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. Vol. 89 (5). P. 1827–1831.
- Goelz S.E., Vogelstein B., Hamilton S.R., Feinberg A.P. Hypomethylation of DNA from benign and malignant human colon neoplasms // Science. 1985. Vol. 228 (4696). P. 187–190.
- Gonzalgo M.L., Liang G., Spruck C.H. et al. Identification and characterization of differentially methylated regions of genomic DNA by methylation-sensitive arbitrarily primed PCR // Cancer Res. 1997. Vol. 57 (4). P. 594–599.
- Grafodatskaya D., Choufani S., Ferreira J.C. et al. EBV transformation and cell culturing destabilizes DNA methylation in human lymphoblastoid cell lines // Genomics. 2010. Vol. 95 (2). P. 73–83.
- Herman J.G., Graff J.R., Myohanen S. et al. Methylation-specific PCR: a novel PCR assay for methylation status of CpG islands // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1996. Vol. 93 (18). P. 9821–9826.
- Hill V.K., Hesson L.B., Dansranjav T. et al. Identification of 5 novel genes methylated in breast and other epithelial cancers // Mol. Cancer. 2010. Vol. 9 (51). doi: 10.1186/1476-4598-9-51.
- Irahara N., Noshio K., Baba Y. et al. Precision of pyrosequencing assay to measure LINE-1 methylation in colon cancer, normal colonic mucosa, and peripheral blood cells // J. Mol. Diagn. 2010. Vol. 12 (2). P. 177–183.
- Kanduri M., Cahill N., Goransson H. et al. Differential genome-wide array-based methylation profiles in prognostic subsets of chronic lymphocytic leukemia // Blood. 2010. Vol. 115 (2). P. 296–305.
- Kuznetsova E.B., Kekeeva T.V., Larin S.S. et al. Methylation of the *BRIN* gene promoter CpG island associated with breast and prostate cancer // J. Carcinog. 2007. Vol. 6. P. 9.
- Link D.C., Schuettpele L.G., Shen D. et al. Identification of a novel TP53 cancer susceptibility mutation through whole-genome sequencing of a patient with therapy-related AML // JAMA. 2011. Vol. 305. P. 1568–1576.
- Meissner A., Mikkelsen T.S., Gu H. et al. Genome-scale DNA methylation maps of pluripotent and differentiated cells // Nature. 2008. Vol. 454. P. 766–770.
- Park S.Y., Kwon H.Y., Lee H.E. et al. Promoter CpG island hypermethylation during breast cancer progression // Virchows Arch. 2011. Vol. 458. P. 73–84.
- Ponomaryova A.A., Rykova E.Y., Cherdynseva N.V. et al. Concentration and Distribution of Single-Copy β -Actin Gene and LINE-1 Repetitive Elements in Blood of Lung Cancer Patients // CNAPS. Ed. P.B. Gahan, 2011. Ch. 6. P. 41–45.
- Shendure J., Ji H. Next-generation DNA sequencing // Nat. Biotechnol. 2008. Vol. 26 (10). P. 1135–1145.
- Tost J., Gut I.G. DNA methylation analysis by pyrosequencing // Nat. Protoc. 2007. Vol. 2 (9). P. 2265–2275.
- Umlauf D., Goto Y., Feil R. Site-specific analysis of histone methylation and acetylation // Methods Mol Biol. 2004. Vol. 287. P. 99–120.
- Ushijima T., Morimura K., Hosoya Y. et al. Establishment of methylation-sensitive-representational difference analysis and isolation of hypo- and hypermethylated genomic fragments in mouse liver tumors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94 (6). P. 2284–2289.
- Xiong Z., Laird P.W. COBRA: a sensitive and quantitative DNA methylation assay // Nucleic Acids Res. 1997. Vol. 25 (12). P. 2532–2534.

Поступила 17.10.13

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 616.44-006.6-033.2:616.718.1/.3

МЕТАСТАТИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ КОСТЕЙ ТАЗА С МЯГКОТКАНЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ ГИГАНТСКИХ РАЗМЕРОВ У БОЛЬНОЙ НИЗКОДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМ ФОЛЛИКУЛЯРНЫМ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

М.У. Раджапова, И.А. Гулидов, К.Б. Гордон, В.В. Польшин, Т.А. Агабабян

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

Представлен клинический случай метастатического поражения костей таза с мягкотканым компонентом гигантских размеров у пациентки с низкодифференцированным фолликулярным раком щитовидной железы. В результате химиолучевого лечения достигнут противоболевой эффект и частичная регрессия опухоли.

Ключевые слова: костный метастаз, лучевая терапия, рак щитовидной железы, паллиативное лечение.

METASTASES IN PELVIC BONES WITH LARGE SOFT TISSUE COMPONENT IN A PATIENT WITH POORLYDIFFERENTIATED FOLLICULAR THYROID CANCER

M.U. Radzhapova, I.A. Gulidov, K.B. Gordon, V.V. Polkin, T.A. Agababyan
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru*

A clinical case of metastatic diseases of pelvic bones with a large soft tissue component in a patient with poorly differentiated follicular thyroid cancer was presented. Partial tumor regression and pain relief were achieved after chemotherapy.

Key words: bone metastasis, radiation therapy, thyroid cancer, palliative treatment.

Актуальной проблемой лечения злокачественных новообразований является оказание эффективной паллиативной помощи больным с множественными отдаленными метастазами, особенно при поражении костной системы. Показатели выживаемости у них существенно ниже, чем у пациентов без костных метастазов, а прогноз хуже из-за наличия серьезных осложнений [6, 7, 10]. Частота этой патологии при злокачественных образованиях щитовидной железы составляет 60 % [4]. Следует отметить, что терапевтические возможности лечения метастазов злокачественных опухолей в кости в последние 10–15 лет существенно увеличились [1–3, 5, 9]. В большинстве случаев используется комплексный подход с учетом характеристики первичной опухоли, включающий системное и локальное воздействие. В контексте

вышесказанного приводим собственное клиническое наблюдение.

Больная А., 29 лет, находилась на лечении в клинике ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ (г. Обнинск) с 29 июня по 31 октября 2011 г. с диагнозом: низкодифференцированный фолликулярный рак щитовидной железы $pT_{4a}N_{1b}M_0$ клиническая стадия IVA. Пациентке было проведено комбинированное лечение: 11.10.2011 – тиреоидэктомия с последующей радиоiodотерапией ^{131}I .

При контрольном осмотре в марте 2012 г. по данным спиральной компьютерной томографии (СКТ) в МРНЦ у больной выявлено прогрессирующее заболевание в виде множественного метастатического поражения костей скелета. В связи с этим ей проводилась системная лекарственная терапия – ленвантиниб по 24 мг утром

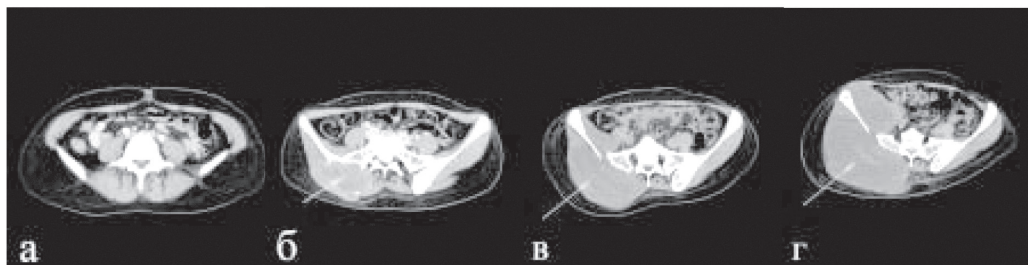


Рис. 1. СКТ органов малого таза. Прогрессирование костных метастазов с мягкотканым компонентом: а – июль 2011 г. (без признаков поражения), б – март 2012 г., в – июнь 2012 г., г – ноябрь 2012 г. Стрелкой указано метастатическое образование

per os, ежедневно. С 20.04.12 получала препараты группы золедроновой кислоты (зомета) 4 мг № 9 один раз в 28 дней. Однако несмотря на проводимое лечение, по данным радиоизотопного и СКТ исследований наблюдалось прогрессирование метастатического поражения костей скелета, особенно в области костей таза с увеличивающимся в размерах мягкотканым образованием (рис. 1). Появились очаговые образования в легких. Больная вновь была госпитализирована в клинику центра (29.11–29.12.12).

Описание СКТ органов грудной полости и малого таза от 21.11.12, проведенной до начала химиолучевого лечения. На серии компьютерных томограмм органов грудной полости при сравнении с данными от 1.10.12 легочный рисунок не изменен. В S_4 правого легкого сохраняется единичное очаговое образование неправильной формы, с достаточно ровными, четкими контурами, размером 15 мм (без динамики). Отмечается появление очагового образования в S_{10} левого легкого диаметром 6 мм (ранее визуализировалось уплотнение в виде тяжа). На серии компьютерных томограмм органов малого таза при сравнении с данными от 1.10.12 динамики со стороны ранее описанных изменений в полости малого таза не выявлено. Сохраняется участок разрежения костной структуры со склеротическими контурами в теле Th_5 позвонка размером 13 мм (без динамики); очаги деструкции в теле L_5 позвонка размерами до 32 мм (ранее до 27 мм) и 13 мм (без динамики), правой подвздошной кости (в том числе и в области крестцово-подвздошного сочленения), распространяющиеся в сторону крышки вертлужной впадины справа, с мягкотканым компонентом, как в области мягких тканей, так и в полости малого таза, который увеличился в размерах до 197×158 мм, протяженностью 20 см (ранее 162×94 мм, протяженностью 18 см). Заключение:

Метастатическое поражение костей (нарастание изменений в области правой подвздошной кости, увеличение зоны деструкции в левой половине тела L_5 позвонка). Очаговое образование в S_4 правого легкого (без динамики). Очаговое образование в S_{10} левого легкого.

При поступлении больная предъявляла жалобы на наличие опухоли в области правой ягодицы, тянущие боли в этой области, иррадиирующие в правую нижнюю конечность, усиливающиеся при движении и приводящие к ограничению подвижности и нарушению функции конечности. Пациентка передвигается с помощью костылей, опираясь на здоровую ногу. Рост 170 см, вес 58 кг. Состояние эутиреоидное (L-тироксин в дозе 125 мкг назначен после тиреоидэктомии). Правая ягодица представлена опухолью огромных размеров, при пальпации плотная, не смещаемая, болезненная. Кожа над опухолью не изменена, подвижна.

В данной клинической ситуации было принято решение о проведении дистанционной лучевой терапии с целью уменьшения болевого синдрома. Лучевое лечение (05.12–29.12.12) проводилось на область метастатического поражения костей правой половины таза с захватом мягкотканого компонента и L_5 позвонка, разрушение которого представляло угрозу патологического перелома. Из-за боли пациентка могла лежать только на спине и в вынужденном положении. Первые четыре фракции проведены в РОД 1,8 Гр. Ввиду удовлетворительной переносимости лучевого лечения РОД была увеличена до 2,2 Гр. После подведения 4–5 фракций облучения пациентка отметила уменьшение ощущения напряжения и тяжести в области правой ягодицы. На СОД 14–16 Гр болевые ощущения уменьшились, и больной стало легче перемещаться на процедурном столе (практически самостоятельно). Учитывая положительную

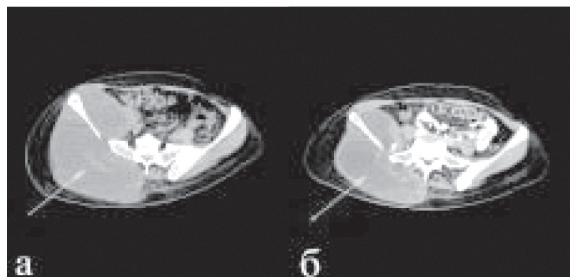


Рис. 2. СКТ органов малого таза: а – до химиолучевого лечения; б – после химиолучевого лечения. Стрелкой указано метастатическое образование

динамику, а также наличие множественных отдаленных метастазов, с 19.12.12 (СОД 22,6 Гр) добавили системную лекарственную терапию ингибитором протеинкиназы – нексаваром (сорафениб) по 400 мг 2 раза в день *per os*, ежедневно. Лучевая терапия была завершена на СОД 40,2 Гр с положительным эффектом. К этому времени общее состояние пациентки заметно улучшилось, значительно снизились болевые ощущения. Отмечалось выраженное уменьшение размеров опухоли в области правой ягодицы.

По данным СКТ органов грудной полости и малого таза от 26.12.12 сохраняются единичные очаговые образования в легких: в S_4 правого легкого размером 15 мм и в S_{10} левого легкого размером 6 мм (без динамики). Сохраняется участок разрежения костной структуры со склеротическими контурами в Th_5 позвонка диаметром 13 мм (без динамики), очаги деструкции в теле L_5 позвонка размерами до 29 мм (ранее до 32 мм) и 10 мм (ранее 13 мм), правой подвздошной кости (в т.ч. в области крестцово-подвздошного сочленения), распространяющиеся в сторону крыши вертлужной впадины справа с мягкотканым компонентом как в области мягких тканей, так и в полости малого таза, размерами 162×117 мм протяженностью 16 см (ранее 197×158 мм, протяженностью 20 см). Заключение: метастатическое поражение костей (положительная динамика). Очаговые образования в легких (без динамики).

Учитывая положительный эффект и отсутствие данных за рецидив в области первичного очага, лучевое лечение было продолжено до СОД 60 Гр. Планирование и проведение лучевой терапии проводилось в положении пациентки лежа на боку,

что было невозможным ранее. Дистанционная лучевая терапия на втором этапе проводилась на область костных метастазов правой половины таза с захватом мягкотканого компонента в РОД 2 Гр 5 раз в нед до СОД 20 Гр. В результате химиолучевой терапии достигнут противоболевой эффект и уменьшение размеров метастатической опухоли (рис. 2). После завершения лечения больная находится под наблюдением в центре.

Следует отметить, что основную массу больных с метастатическим поражением костей, подвергающихся лучевой терапии, составляют пациенты, страдающие болевым синдромом [5]. Ведущим показателем при оценке эффективности лучевого лечения в этом случае является уменьшение или исчезновение болей. По данным литературы, благодаря облучению частичного эффекта удается добиться у 60–80 %, а полного обезболивания – у 15–40 % пациентов [8]. Представленный клинический случай наглядно показывает возможность оказания адекватной паллиативной помощи, направленной на улучшение качества жизни больных даже при наличии прогностически неблагоприятного фактора – прогрессирования отдаленных метастазов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев Н.А. Возможности лучевой терапии при метастатическом поражении костей // Практическая онкология. 2011. Т. 12, № 3. С. 117–123.
2. Жабина А.С. Роль бисфосфонатов для профилактики и лечения метастазов в кости // Практическая онкология. 2011. Т. 12, № 3. С. 124–131.
3. Павленко Н.Н., Кориунов Г.В., Попова Т.Н. и др. Метастатическое поражение костной системы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 4 (46). С. 47–49.
4. Coleman R.E. Skeletal complications of malignancy // Cancer. 1997. Vol. 80 (8). Suppl. P. 1588–1594.
5. Lutz S., Berk L., Chang E. et al. Palliative Radiotherapy for Bone Metastases: An ASTRO Evidence-Based Guideline // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79 (4) P. 965–976.
6. Majumder D., Chatterjee D., Bandyopadhyay A. et al. Single Fraction versus Multiple Fraction Radiotherapy for Palliation of Painful Vertebral Bone Metastases: A Prospective Study // Ind. J. Palliat. Care. 2012. Vol. 18 (3). P. 202–206.
7. Muresan M.M., Olivier P., Leclerc J. et al. Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma // Endocr. Relat. Cancer. 2008. Vol. 15. P. 37–49.
8. Smith H.S. Painful osseous metastases // Pain Physician. 2011. Vol. 14 (4). P. 373–405.
9. Wexler J.A. Approach to the Thyroid Cancer Patient with Bone Metastases // J. Clin. Endocrinol Metab. 2011. Vol. 96 (8). P. 2296–2307.
10. Wu J.S., Wong R., Johnston M. et al. Metaanalysis of dose fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 55. P. 594–605.

Поступила 14.05.13

СЛУЧАЙ СИМУЛЬТАННОЙ ОПЕРАЦИИ У БОЛЬНОЙ РАКОМ ЛЕГКОГО В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

С.В. Миллер¹, Б.Н. Козлов², А.Ю.Добродеев¹, С.А. Тузиков^{1,3}, Е.Л. Юмов¹,
Д.С. Панфилов², М.С. Кузнецов², Э.Л. Сондуев²

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН, г. Томск²

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск³
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: muller_sv@sibmail.com¹

Представлен случай успешного хирургического лечения периферического рака легкого с одновременным аортокоронарным шунтированием по поводу сопутствующей ишемической болезни сердца.

Ключевые слова: рак легкого, ишемическая болезнь сердца, симультанные операции.

A CASE OF SIMULTANEOUS OPERATION FOR CARDIAC DISEASE AND LUNG CANCER

S.V. Miller¹, B.N. Kozlov², A.Yu. Dobrodeev¹, S.A. Tuzikov^{1,3}, E.L. Yumov¹, D.S. Panfilov², M.S. Kuznetsov², E.L. Sonduev²

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

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

Siberian State Medical University, Tomsk³

12/1 Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: muller_sv@sibmail.com¹

A case of successful surgical treatment for peripheral lung cancer with concurrent coronary artery bypass for ischemic heart disease has been presented.

Key words: lung cancer, ischemic heart disease, simultaneous surgery.

В настоящее время во всем мире заболеваемость раком легкого и ишемической болезнью сердца (ИБС) имеет тенденцию к увеличению, что связано с курением, неправильным образом жизни и увеличением ее продолжительности. Сочетание рака легкого и ИБС у одного больного наблюдается в 7–10 % случаев, а пик заболеваемости приходится на возраст 50–60 лет [4, 7].

Хирургический метод лечения рака легкого является наиболее эффективным [2, 3], но с определенным риском развития серьезных осложнений, который многократно увеличивается при сопутствующей кардиологической патологии. Установлено, что операционный риск хирургического вмешательства на легких может быть уменьшен, если профилактически провести коррекцию патологии клапанов сердца, реваскуляризацию миокарда открытым или чрескожным доступом.

Внедрение современных методов обследования и хирургического лечения тяжелых сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний увеличивает число радикально оперированных больных раком легкого, что позволяет добиться улучшения

ближайших и отдаленных результатов лечения. У таких пациентов 3- и 5-летняя выживаемость составляет 55,7 % и 39 % соответственно. При этом частота послеоперационных осложнений и госпитальная летальность при одномоментных вмешательствах равняется 62,5 % и 12,5 %, а при последовательной хирургической тактике – 56,7 % и 3,3 % соответственно [1]. По данным В.А. Порханова и др. [4], отдаленные результаты у больных раком легкого после комбинированных операций на сердце и легком достоверно не отличаются от общеизвестных показателей (общая 5-летняя выживаемость – 35 %, медиана выживаемости – 41 мес) и соотносятся со стадией заболевания. Частота рецидива симптомов стенокардии через 1, 3 года и 5 лет после проведенной реваскуляризации равнялась 2,6, 4,2 и 7,5 % соответственно. Однако, несмотря на имеющийся мировой опыт по хирургическому лечению больных раком легкого с ИБС [1, 4–6], в литературе обсуждаются варианты лечебной тактики при данной патологии. В частности, из какого доступа и через какой временной интервал должны быть выполнены оперативные вмешательства; их

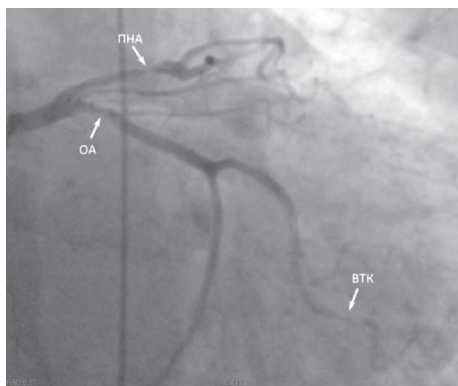


Рис. 1. Коронарография. Атеросклеротическое поражение коронарного русла. ПНА – стеноз передней нисходящей артерии 75 %, ОА – стеноз огибающей артерии 70 %, ВТК – стеноз ветви тупого края 75 %

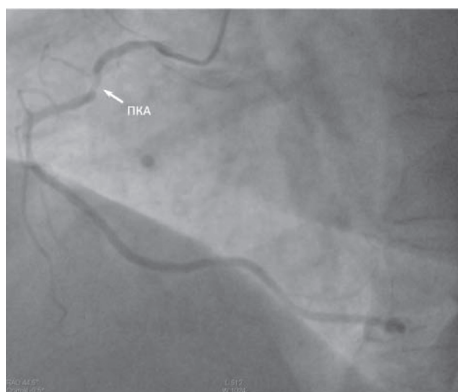


Рис. 2. Коронарография. Атеросклеротическое поражение коронарного русла. ПКА – стеноз правой коронарной артерии 75 %



Рис. 3. КТ органов грудной клетки. Новообразование в верхней доле левого легкого (указано стрелкой)

этапность; возможна ли медиастинальная лимфодиссекция после аорто-коронарного шунтирования и влияет ли искусственное кровообращение на развитие онкологического процесса. В связи с этим приводим собственное клиническое наблюдение:

Пациентка Д., 62 лет, поступила на обследование и лечение в отдел сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ «НИИ кардиологии» СО РАМН 11.04.13 с жалобами на давящие, сжимающие боли за грудиной, возникающие при ходьбе в обычном темпе на расстояние 300 м, проходящие после использования нитроглицерина через 3–5 мин, одышке смешанного характера при ходьбе, повышение артериального давления до максимальных значений 220/110 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью.

Из анамнеза известно, что у пациентки отмечаются повышения артериального давления в течение последних 10 лет. Антигипертензивные препараты принимала нерегулярно. В сентябре 2011 г. впервые перенесла затяжной стенокардитический приступ. Была госпитализирована в кардиологический стационар с диагнозом инфаркт миокарда передне-боковой стенки без зубца Q. После выписки у пациентки сохранялись давящие боли за грудиной при ходьбе на расстояние 300 м, снижение толерантности к физическим нагрузкам. В связи с этим пациентке была выполнена коронарография. По результатам исследования было выявлено многососудистое поражение коронарного русла: стеноз передней нисходящей артерии в средней трети 75 %, стеноз огибающей артерии до 70 %, стеноз 1-й ветви тупого края 75 %, стеноз правой коронарной артерии в средней трети 75 % (рис. 1, 2). На основании данных коронарографии пациентка была госпитализирована в кардиохирургический стационар для проведения оперативного лечения.

При обследовании отклонений в общеклинических анализах нет. По данным эхокардиографии камеры сердца не расширены (КДО – 99 мл, КСО – 33 мл), нарушений локальной сократимости не выявлено (фракция выброса ЛЖ в В-режиме – 67 %), определяется небольшой кальциноз створок аортального клапана (пиковый градиент – 6 мм рт. ст.), стеноза и регургитации нет. Остальные клапаны функционируют нормально. При ультразвуковом исследовании сонных артерий определяются циркулярные неоднородные бляшки с обеих сторон со стенозированием устья внутренней сон-

ной артерии справа – 15 %, слева – 55 %. Стенозов в бедренных артериях не выявлено. Спирография отклонений от нормы не выявила.

По данным рентгенографии органов грудной клетки выявлен участок уплотнения в 1–2-м сегментах верхней доли левого легкого средней интенсивности, неправильной формы, неоднородной структуры, размером 2×2,1 см, с нечеткими контурами. При компьютерной томографии органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием в указанных сегментах левого легкого определяется фокус уплотнения неправильной округлой формы, размером 2,6×1,9 см с неровными нечеткими контурами за счет выраженных тяжей в окружающую легочную ткань. Плотность фокуса мягкотканая, до 45–50 ЕД, структура неоднородная без признаков распада, обызвествлений. Наружным контуром фокус прилежит к утолщенной костальной плевре. В артериальную фазу отмечается усиление образования в верхней доле до 65 ЕД, в венозную фазу – до 76 ЕД, в паренхиматозную фазу – до 85 ЕД. Накопления контраста в утолщенной костальной плевре не отмечено (рис. 3). По данным видеобронхоскопии патологии со стороны дыхательных путей не выявлено. При маммографии инволютивные изменения в молочных железах.

После обследования был сформулирован основной комбинированный диагноз: Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения ФК II. Постинфарктный кардиосклероз (сентябрь 2011 г.). Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Н I, NYHA II. Периферическая опухоль верхней доли левого легкого на фоне артериальной гипертензии III степени (с достигнутым целевым уровнем артериального давления), гиперхолестеринемии, ожирения I степени. Сопутствующий диагноз: Атеросклероз сонных артерий. Хроническая ишемия головного мозга II степени. Хроническая обструктивная болезнь легких I степени, ремиссия.

По результатам консилиума кардиохирургов, онкологов и кардиологов пациентке было предложено симультанное оперативное лечение в объеме аортокоронарного шунтирования и верхней лобэктомии левого легкого. Риск оперативного вмешательства по Euroscore – 5 баллов (4,08 % по логарифмической шкале)

7.05.13. пациентке было выполнено оперативное лечение в вышеуказанном объеме. Через средин-

ную стернотомию был обеспечен доступ к сердцу и корню левого легкого (с целью минимизации операционной травмы). При ревизии левой плевральной полости в верхней доле легкого выявлена опухоль до 3 см в диаметре с прорастанием в висцеральную плевру. Диаметр прикорневых лимфатических узлов и узлов переднего средостения 1 см. По данным тонкоигольной биопсии опухоли с цитологическим экспресс-исследованием диагностирован низкодифференцированный рак. На первом этапе оперативного лечения выполнена радикальная верхняя лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией. Макропрепарат: на разрезе опухоль серого цвета, прорастает висцеральную плевру, в прикорневые и медиастинальные лимфоузлы до 1 см в диаметре. Вторым этапом проведено аортокоронарное шунтирование задней межжелудочковой артерии, 1-й ветви тупого края, маммарокоронарное шунтирование передней нисходящей артерии в условиях искусственного кровообращения и фармакоологической кардиоopleгии. 2-я ветвь тупого края признана нешунтабельной вследствие малого диаметра (менее 1 мм), остальные шунтируемые артерии достаточного диаметра (1,5 мм). Дренажены полость перикарда, переднее средостение и левая плевральная полость во II и VII межреберьях. Операция закончена металлостеосинтезом грудины и послойным ушиванием раны.

Результат патогистологического и иммуногистохимического исследования: плоскоклеточный низкодифференцированный рак легкого без метастазов в лимфатические узлы, стадия расценена как ПВ T₃N₀M₀.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка экстубирована спустя 8 ч после окончания операции, наблюдалась устойчивая гемодинамика без инотропной поддержки на фоне средних доз пентамина. На следующие сутки удалены средостенный, перикардальный и плевральный дренаж во II межреберье. Дренаж в VII межреберье удален на 5-е сут. Больная выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 18-е сут после операции. Заживление раны первичным натяжением.

Таким образом, выполнение одномоментных операций на сердце и легком из стернотомного доступа в условиях искусственного кровообращения является эффективным методом хирургического лечения рака легкого и профилактики коронар-

ной смерти у пациентов с тяжелой кардиальной патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Акчурина Р.С., Герасимов С.С. и др. Хирургическое лечение больных раком легкого с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2012. № 7. С. 18–26.
2. 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.
3. Манцырев Е.О., Важенин А.В., Гладков О.А. и др. Влияние объема медиастинальной лимфодиссекции на результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого IIIA(N₂) стадии // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5 (59). С. 12–16.

4. Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б. и др. Симультанные операции на открытом сердце у больных раком легкого // Онкохирургия. 2012. Т. 4, № 3. С. 73–81.

5. Dyszkiewicz W., Jemielity M., Piwkowski C. et al. The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2008. Vol. 34 (3). P. 531–535.

6. Mariani M.A., van Boven W.J., Duurkens V.A.M. et al. Combined off-pump coronary surgery and right lung resections through midline sternotomy // Ann. Thorac. Surg. 2001. Vol. 71. P. 1343–1344.

7. Reicher-Reiss H., Jonas M., Goldbourt U. et al. Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease // Am. J. Cardiol. 2001. Vol. 87 (4). P. 459–462.

Поступила 24.06.13

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК: 617(092)

АНДРЕЙ ГРИГОРЬЕВИЧ САВИНЫХ (1888–1963): ИЗ ПЕРЕПИСКИ УЧЕНОГО

М.Ю. Тюкалов, С.А. Некрылов

Рассматривается источниковый потенциал писем А.Г. Савиных для реконструкции его научной биографии.

Ключевые слова: биографистика, Сибирь, история сибирской медицины, история научной школы А.Г. Савиных.

Письма являются важным историческим источником по истории науки и высшего образования, интеллектуальной истории в целом. Это относится в первую очередь к эпистолярному наследию деятелей науки, просвещения и культуры, причастных к этому государственных деятелей. Письма являются первоклассным биографическим источником, характеризующим этапы жизненного пути людей, связанных с высшей школой, их научную, педагогическую и общественную деятельность. Ценность эпистолярного жанра состоит и в том, что он помогает раскрыть духовную сущность человека, его личность, переживания и сомнения, наконец, формирование его как ученого и гражданина. Однако исследователь, работающий с этим источником, сталкивается с решением целого ряда трудоемких задач. Необходимо определить место, время, цель написания писем, а в некоторых случаях очень сложным выяснить авторов писем и их адресатов, разобратся с почерком и т.п.

Выдающийся советский хирург, организатор науки и здравоохранения, академик АМН СССР Андрей Григорьевич Савиных (1888–1963) оставил после себя дневники и письма, хранящиеся в его личном фонде в Государственном архиве Томской области (ГАТО. Ф. Р-1584). Если дневники в большей степени касаются повседневной жизни ученого, то письма, которые он писал родным и близким во время своих командировок, содержат ценную информацию, характеризующую его как хирурга и ученого. Эпистолярное наследие А.Г. Савиных велико, помимо родных, среди его адресатов много известных ученых, организаторов науки и здравоохранения. Это С.И. Спасокукоцкий, Ф.Г. Углов, Б.В. Петровский, А.А. Вишневский, Н.Н. Блохин, Д.А. Жданов, А.И. Савицкий и др.

Особый интерес представляют его письма в Томск из Москвы, датированные 1938–1939 гг. В

одном из них, от 15 января 1938 г. А.Г. Савиных сообщил о своем докладе на заседании Московского хирургического общества 13 января о радикальном лечении рака. Вот, что он писал: «Было сначала как-то не так удобно, не так просто выступать перед светилами хирургии в Москве. Но ничего, призвал свои нервы к порядку и доклад провел хорошо. Картина приятного впечатления увеличилась еще и от моих художественных плакатов и альбома». Далее он написал о том, что московские светила признали его достижения. А.Г. Савиных привел слова выдающегося отечественного хирурга, заведующего кафедрой госпитальной хирургии медицинского факультета 2-го Московского университета В.С. Левита, который еще в 1928 г. впервые в СССР произвел резекцию кардиальной части желудка по поводу рака. Профессор Левит, пишет А.Г. Савиных, сказал: «СССР по этому вопросу идет впереди, а из нас – уважаемый докладчик». В последующих строках письма он с удовлетворением сообщил о признании московскими специалистами его методики: «Все собираются, в подходящих случаях, применить мою методику оперирования». «Доклад, – писал он, – закончился бурными аплодисментами. После доклада корифеи хирургии рукопожатиями поздравляли меня с достигнутыми успехами. Вы, конечно, поймете то мое душевное состояние, которое, можно сказать [...] в своей жизни, я переживал. Хорошее душевное состояние было и после докладов и в Томске. Разница здесь та, что в Москве меня аттестовали как первого, передового работника в этой, как сказал проф. Левит, самой труднейшей области хирургии, лица, которые сами ведут упорную работу в этой части. Больше всего, они ее и начали у нас в Союзе – профессора Левит, Герцен и Савицкий. Теперь эти лица меня поздравляют с успехами, приходят в ученики ко мне, говорят, что вашей методикой мы попробуем

в первом же подходящем случае оперировать» [1. Л. 24].

Далее А.Г. Савиных сообщил о реакции присутствовавших на его докладе московских хирургов. «Я, — пишет он, — после заседания еще с час времени вел разговоры и пояснения на счет своей операции с большой группой хирургов, молодых и старых, которые меня окружили. В это время Маруся (жена А.Г. Савиных, — *М.Т., С.Н.*) уже стояла в очереди к вешалке! (нас было сотни две). Здесь она, как во всякой очереди, слышала со всех сторон прославление периферии, противопоставление периферии центру» [1. Л. 24]. Предложенный А.Г. Савиных метод в хирургии средостения и органов грудной клетки получил высокую оценку. В 1938 г. он был удостоен премии Народного комиссариата здравоохранения СССР [2. С. 131].

Другие письма А.Г. Савиных, адресованные его жене, Марии Ивановне, датируются январем 1939 г., когда томского хирурга вместе с 4 помощниками пригласили в Москву прооперировать больных по разработанной им методике. В одном из писем он пишет: «... Мне сделали самый высокий почет, небывалый ещё в истории нашей хирургии — пригласили в столицу прооперировать... Думаю, всем ясно, что от меня потребовали (в дружественной форме) всех доказательств моей работы, или даже иначе — показать, что это — работа, а не выдумка. Отказаться от предложенного «почёта» (прооперировать в Москве) — дело простое, многие мне так и советовали. Отказаться — значит вызвать подозрения, недоверие, т. е. все свои достижения если не свести совсем на нет, то, во всяком случае, резко их умалить. Вот те мысли, которые были передо мной и день и ночь. Решение у меня было сразу одно — оперировать я должен. С другой стороны, я знал, как бы кто там ни говорил, успех операции разрешал всё в моей личной, научной жизни» [3. Л. 15].

А.Г. Савиных описал свое состояние во время операции, которую он выполнил в институте им. Склифосовского. Вот, что он пишет: «Вот то настроение, то внутреннее состояние, когда я, внешне спокойным, приступал к операции в институте Склифосовского у проф. Юдина, когда я решился выступить на общественный смотр и суд хирургов столицы. В довершение всего, еще для большего переживания, я согласился оперировать не простого пациента, а врача, и при этом — работника

института Склифосовского. Сколько нужно было проявить силы воли, выдержки и сообразительности, дабы эта — самая сложнейшая операция — была бы выполнена хорошо, и результаты её были прекрасны. Операция была 7-го, теперь — 14-е больной себя чувствует прекрасно, значит, основной экзамен сдан! До этого дня я был скован и в мыслях, и в движении, дабы эти мысли кому-либо передать. Думаю, что моё состояние будет ясно и понятно для Вас» [3. Л. 16].

В письме приводится подробное описание обстановки, в какой производилась сама операция. «Коллектив врачебный и сам Юдин, — пишет А.Г. Савиных, — встретили нас внимательно (внешне). Предоставили нам операционную и организацию к операции в полное наше распоряжение. Почти всё от начала до конца мы подготовили и проверили сами. Из числа их был привлечён один сотрудник в качестве ассистента — третий. Подавали материалы и инструменты тетя Дуня и ихняя операционная фельдшерница — двое. Зрителей было очень много, столь же, как у нас на юбилее, но с той разницей, что каждый из них, в своём роде, был столичный зубр. С некоторой дрожью в руке была начата операция. Вскоре же от ее начала она перешла в обычный для меня характер оперирования и со всей тщательностью и подробными пояснениями через 3 часа 40 мин. с успехом закончена — удалил полностью раковую опухоль входа в желудок. Тут же в операционной начались расспросы, разговоры, похвалы и т. д. Все были довольны безгранично, все высказывали восторг по поводу той техники, в основе которой заложена тщательность и бережность к тканям и органам больного. Все предсказывали успех от этой операции, и они не ошиблись!». Помимо этой операции, А.Г. Савиных пришлось по просьбе замнаркомздрава прооперировать еще одного больного, как он пишет, «старого партийца». Однако из-за плохой работы сердца больного целиком выполнить операцию не удалось. Еще одна операция была проведена 13 января в клинике Левита, но радикального вмешательства выполнить не пришлось, так как «опухоль кардии далеко зашла». «Тем не менее основные детали операции, — пишет А.Г. Савиных, — я им показал». Томский хирург оперировал также и в Центральном онкологическом институте у проф. Герцена. Последний, узнав о произведенной А.Г. Савиных операции в институте им. Склифосовского и о том, что она

прошла успешно, поехал осмотреть больного. А.Г. Савиных пишет: «Когда я с ним встретился на заседании, он сказал: «Хорошо Вы оперируете, больного Вашего я уже видел, прекрасно, учите нас». По голосу и манере было слышно и видно, что здесь похвала и колкость на основе зависти. Одним словом, я теперь превратился в Москве в лицо легендарное, которое всех встряхнуло, и встряхнул всех по-своему» [3. Л. 19].

О том, какую высокую оценку получил томский хирург от столичных коллег, можно судить по следующим строкам его письма. «И на самом деле, в нашей истории хирургии, пожалуй, это первый случай, когда с периферии в центр приезжает хирург[ический] отряд, который приглашают показать операцию. Проф. Плоткин предложил мне мою работу перевести на французский язык и направить в главный французский журнал хирургии, дабы мир поскорее узнал наши советские достижения. Одним словом, мы здесь окружены громадным общественным вниманием, и, нужно правду сказать, – заслуженным, так как такие поступки, что мы делаем, мои коллеги называют героизмом» [3. Л. 19].

В последующем письме А.Г. Савиных сообщил о том, что первая операция, выполненная им в Москве, дала хорошие результаты: больной доктор, которому провели радикальную операцию, чувствовал себя прекрасно. На 17 января было намечено выступление в Московском областном клиническом институте, а 23 января предстояло сделать доклад в Московском хирургическом обществе с демонстрацией. Обеспокоенный таким повышенным вниманием, А.Г. Савиных сетовал жене: «Одним словом, мы здесь превратились в легендарных людей, о которых в кругах медиков неумолкаемый разговор. Мои помощники избирают золотую середину, начинают роптать против такого широкого оперирования. Говорят, что мы приехали прооперировать одного, ну двух больных, а теперь, оказывается, каждая клиника подготавливает нам больного. Так мы ничего и не увидим в Москве, говорят они. С др. стороны, может случиться и неудача. Тогда умалят наши достижения. Их соображения правильны!» [3. Л. 11].

В то же время он понимал, что отказываться нельзя. «...Мне нужно популяризировать мои достижения, укрепить веру в них, а это можно только своим примером, – писал он. – Я бы и сам не прочь

отдохнуть, походить по Москве, но интересы нашего общего хирургического дела заставляют отказаться от прогулок. Завтра оперирую довольно сложный случай, если будет очень тяжёлый, то радикально делать не буду» [3. Л. 12].

В качестве благодарности местком института им. Склифосовского преподнес томичам 5 билетов в Большой на балет «Лебединое озеро». «Билеты, – писал А.Г. Савиных жене, – в партер 2-го ряда, стоят для них по 25 руб. Сказали, что достанут ещё в Художественный. Как видим, начинается проявляться реальный подъем почета» [3. Л. 12].

Всего, как это видно из письма А.Г. Савиных в Томск, датированного 24 января 1939 г., за время поездки в Москву было выполнено 4 операции. Однако радикально была проведена лишь одна – самая первая. С докладами-демонстрациями на заседании Московского хирургического общества выступили сам А.Г. Савиных и его ученица ассистент Ангелина Гавриилловна Серебрякова. «Аудитория, – сообщил он жене, – была битком набита, правда, надо полагать, не из-за нас, в этот вечер делал доклад проф. Ахутин о Хасанских результатах лечебной работы. Надо полагать, немалое количество лиц пришли послушать и нас. Выступления наши были коротенькие, но прения развернулись очень широкие. В прениях приняли участие Герцен, Савицкий, Спасокукоцкий, Юдин, Бурденко и Левит. Характер прений был таков же, как и в прошлом году. ЮДИН говорил: «А[ндрей] Г[ригорьевич] разбередил нашу, и, в частности, мою сердечную рану, мы уже не стали принимать таких больных ввиду безнадёжного исхода, а вот теперь, после А[ндрея] Г[ригорьевича] я уже прооперировал его методом одного больного и, кажется, будет хорошо». Левит отметил мою большую заслугу за инициативу обмена опытом, указал, что материал, полученный по благоприятному исходу у А[ндрея] Г[ригорьевича], является единственным в мире. СПАСОКУКОЦКИЙ горячо приветствовал меня с успехом. Савицкий и Герцен говорили приблизительно то же, что и в прошлом году. Бурденко заявил, что нам нужно гордиться, что на далёкой Сибири так высоко культивируется хирургия. Выступления наши закончились шумными аплодисментами. Как видите, праздник наш продолжается, и степень торжества не понижается, а повышается. Неплохо!» [3. Л. 20].

Далее А.Г. Савиных написал, что Н.Н. Бурденко, который начинал учиться на медицинском факультете Императорского Томского университета, поддержал его. «Бурденко, – пишет А.Г. Савиных, – в кулуарах долго со мной разговаривал о разных вещах, вернее, он говорил, а я слушал, так как мне пришлось ему писать, а я это не успевал делать. Он мне сказал: «Премию-то я присудил тебе. Работа-то не относилась к теме конкурса, но я заявил, что такие исключительные достижения нельзя обойти, не премировав» [З. Л. 21]. Результатом поездки А.Г. Савиных в Москву стало признание разработанного им хирургического метода лечения сложного онкологического заболевания.

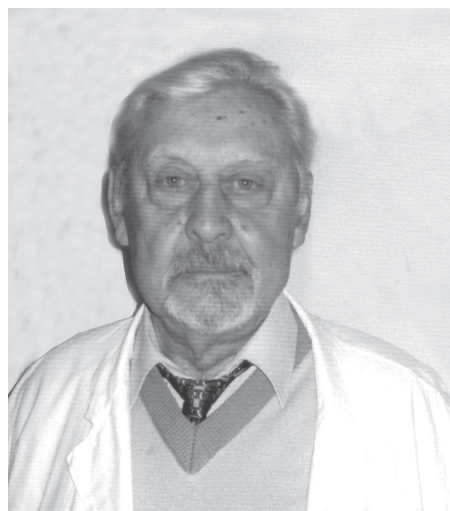
Таким образом, личные письма являются важным биографическим источником и могут дополнить интересными деталями биографию этого выдающегося отечественного ученого-хирурга.

ЛИТЕРАТУРА

1. ГИТО. Ф. Р-1584. Оп. 1. Д. 58.
2. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2003): Биографический словарь / С.Ф. Фоминых, С.А. Некрылов, М.В. Грибовский, Г.И. Мендрин, А.И. Венгеровский, В.В. Новицкий. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. Т. 2. 404 с.
3. ГИТО. Ф.Р-1584. Оп.2. Д.74.

ЮБИЛЕЙ

К 85-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ В.Л. ИВАСЕНКО



Виктор Лукич Ивасенко родился 1 октября 1928 года в селе Ваганово Октябрьского района Челябинской области. В 1945 году после окончания 9 классов средней школы, поступил в медицинское училище г. Троицка Челябинской области, после окончания которого направлен в г. Ныроб Пермской области фельдшером в систему МВД.

В 1950 году призван в учебный отряд подводного плавания ВМФ СССР (г. Владивосток), откуда приказом министра обороны направлен в госпиталь № 139 города Порт-Артур. После специализации в госпитале служил фельдшером поста медицинской помощи бригады торпедных катеров (бухта Разбойник залива Петра Великого).

Несмотря на выслуженный срок и огромное стремление учиться в медицинском вузе, Виктор Лукич оставался в армии, так как по распоряжению Правительства медицинские специалисты среднего звена демобилизации не подлежали. Однако благодаря неоднократным ходатайствам Героя Советского Союза комбрига А.Г. Канонадзе, симпатизировавшего желанию молодого парня учиться, в 1958 году матроса Ивасенко демобилизовали. Он вернулся в г. Челябинск и поступил на первый курс Челябинского медицинского института, который окончил в июне 1964 года по специальности «лечебное дело».

По распределению В.Л. Ивасенко направили для работы в санитарно-эпидемиологическую службу г. Челябинска на должность врача-радиолога. Вик-

тор Лукич принял активное участие в создании сначала группы, а затем и отдела радиационной гигиены при городском Центре Госсанэпиднадзора. Одновременно с работой в ГорСЭС с января 1969 года Виктор Лукич начал работать по совместительству в должности врача-радиолога Челябинского областного онкологического диспансера, организовав и возглавив службу радиационной безопасности и дозиметрии. С 2005 года В.Л. Ивасенко постоянно работает в ЧОКОД в должности врача-радиолога. Ему присвоена высшая категория врача-радиолога.

Виктор Лукич Ивасенко носит звания «Ветеран Великой Отечественной войны (ст. 20 «Труженик тыла»)), «Отличник здравоохранения», «Ветеран труда», награжден медалью «Труженику тыла в годы Великой Отечественной войны» и юбилейными медалями, в том числе медалью «90 лет Госсанэпидслужбе России».

В настоящее время Виктор Лукич Ивасенко продолжает активно трудиться, передавая коллегам свой богатый опыт.

В день славного юбилея желаем Виктору Лукичу здоровья и профессионального долголетия.

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»

ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Ассоциация врачей-радиологов России

НЕКРОЛОГ



ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАМН АНАТОЛИЯ ФЕДОРОВИЧА ЦЫБА

8 ноября 2013 года на 80-м году ушел из жизни заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии СССР и премии Правительства РФ в области науки и техники, крупный ученый в области медицинской радиологии и радиационной медицины, академик РАМН, профессор Анатолий Федорович Цыб.

Анатолий Фёдорович Цыб родился 21 января 1934 года на Украине. Его детство прошло в годы Великой Отечественной войны на территории Миргородского района Полтавской области. После окончания с серебряной медалью средней школы он поступил на медицинский факультет Ужгородского государственного университета, который в 1957 году окончил с красным дипломом, и приступил к работе главным врачом сельской больницы. Там он получил практические медицинские и управленческие навыки.

В 1961 году он был принят в аспирантуру Института медицинской радиологии АМН СССР в городе Обнинске Калужской области, где начал осваивать новый раздел рентгенологии – лимфографию, возглавив соответствующее отделение в составе отдела рентгенологии. Широкую известность получили результаты исследований А.Ф. Цыба по ангио- и лимфографической оценке местных лучевых повреждений. Под его руководством созданы новые технологии для диагностики и лечения онкологических заболеваний, основанные на применении высокоэнергетических ускорителей, современных

источников ионизирующих излучений, а также на использовании физических и химических факторов, повышающих радиочувствительность злокачественных клеток.

В 1978 году Анатолий Федорович Цыб возглавил НИИ медицинской радиологии АМН СССР. В девяностые годы XX века он сумел сохранить не только стабильность работы института, но и работоспособный коллектив единомышленников. «Оглядываясь назад, я только сегодня могу осознать всю сложность и масштабность пути, приведшего к возникновению мощного научного коллектива, в котором трудятся порядка тысячи семисот человек», – подчеркивал в своих выступлениях Анатолий Фёдорович.

А.Ф. Цыбом определена диагностическая значимость лучевых методов и обосновано их применение при различных злокачественных новообразованиях. Он активно изучал и внедрял в практику новые методы лучевой и комбинированной терапии опухолей, в том числе с использованием новых принципов получения изображения и обработки информации с помощью новейших технологий, включая КТ, МРТ и ультразвуковые аппараты.

Академик А.Ф. Цыб внес весомый вклад в ликвидацию медицинских последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Он непосредственно участвовал в организации диспансерного обследования детского и взрослого населения, проживавшего на

радиоактивно загрязненных территориях. На базе Центра был создан Национальный радиационно-эпидемиологический регистр, где собраны данные порядка 800 тысяч человек, подвергшихся лучевому воздействию.

В течение 20 лет А.Ф. Цыб возглавлял Российскую научную комиссию по радиологической защите. На основании концепции, разработанной А.Ф. Цыбом, функционирует программа социальной защиты и реабилитации людей, пострадавших от последствий радиационных аварий.

Анатолий Фёдорович Цыб стал седьмым лауреатом Мемориальной премии мира доктора Такаси Нагаи (Япония), ему была вручена оригинальная бронзовая статуэтка «Свет жизни». Академик А.Ф. Цыб был награжден орденами «Знак Почета», «Мужества», «За заслуги перед Отечеством»

IV и III степеней а также удостоен именной медали к 100-летию выдающегося русского генетика Н.В. Тимофеева-Ресовского.

Большое внимание Анатолий Федорович придавал воспитанию молодых кадров. Им подготовлено 29 докторов и 38 кандидатов медицинских наук. За 34 года его руководства Медицинский радиологический научный центр стал зрелым и признанным учреждением в мировом медицинском сообществе.

Коллектив ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН скорбит о тяжелой утрате и выражает родным Анатолия Фёдоровича свои глубокие соболезнования.

*Коллектив ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН
Редакционная коллегия «Сибирского онкологического журнала»*

СОДЕРЖАНИЕ

«СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» В 2013 г.:

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Боберъ Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р., Авдеев М.В. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике узловых образований щитовидной железы. № 3. С. 14–19.
2. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Новикова Е.В., Дудникова Е.А., Подоплекин Д.М. Микрофлора полости рта как индикатор дисбиотических расстройств у больных раком молочной железы. № 5. С. 24–26.
3. Бутенко А.В., Соколов А.А., Привезенцев С.А., Ахметшина В.М. Отдаленные результаты лечения больных с локорегионарным рецидивом рака ободочной кишки. № 2. С. 25–29.
4. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Мяснянкин М.Ю., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Гафтон И.Г. Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи. № 4. С. 23–27.
5. Гулидов И.А., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Гоголин Д.В., Рагулин Ю.А. Сравнение традиционной лучевой терапии с методикой ускоренного гиперфракционирования в химиолучевом лечении локализованного мелкоклеточного рака легкого. № 1. С. 12–15.
6. Гуменецкая Ю.В., Попов А.М., Карякин О.Б., Гулидов И.А. Результаты химиолучевого лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря. № 6. С. ??–??.
7. Давтян А.Г., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка. № 1. С. 16–21.
8. Давыдов М.И., Туркин И.Н. Мультицентричный ранний рак желудка. Современные подходы к хирургическому лечению. № 2. С. 5–12.
9. Державец Л.А. Лабораторные показатели и выживаемость пациентов, страдающих раком мочевого пузыря. № 4. С. 12–16.
10. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Паталяк С.В., Скрыбин Н.А., Христенко К.Ю. Особенности лимфогенного метастазирования при люминальном А типе рака молочной железы. № 2. С. 41–44.
11. Золотков А.Г., Аминов Г.Г., Рагулин Ю.А., Гулидов И.А., Оркина А.Б. Сравнительный анализ результатов комплексного лечения местнораспространенного рака молочной железы с использованием ускоренного и конвенционального режимов облучения. № 3. С. 20–24.
12. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения Красноярского края от смертности, обусловленной раком почки. № 6. С. 20–25.
13. Кашинцев А.А., Коханенко Н.Ю. Взаимосвязь между сахарным диабетом и раком поджелудочной железы. № 4. С. 36–39.
14. Кобяков Д.С., Климачев В.В., Авдальян А.М., Бобров И.П., Лазарев А.Ф. Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов и антигена KI-67 с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого. № 5. С. 5–11.
15. Корнетов Н.А., Десятова Л.Ф., Балашева И.И. Особенности темперамента у детей с острым лимфобластным лейкозом. № 3. С. 25–28.
16. Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифирова В.М., Симолина Е.И. Роль онконевральных антител паранеопластической полиневропатии в ранней диагностике рака. № 1. С. 28–31.
17. Курпешев О.К., Павлов В.В., Шкляев С.С. Эффективность локальной гипертермии при химио- и/или лучевом лечении рецидивов лимфомы Ходжкина. № 4. С. 28–30.
18. Литвяков Н.В. Градиентный феномен экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости в опухоли молочной железы при проведении неoadъювантной химиотерапии: связь с прогрессированием заболевания. № 4. С. 5–11.
19. Максимов С.Я., Имянитов Е.Н., Гусейнов К.Д., Городнова Т.В. Клинические особенности BRCA-позитивного рака яичников. № 6. С. 14–19.
20. Манцырев Е.О., Важеннин А.В., Гладков О.А., Лукин А.А., Миронченко М.Н., Гнатюк Я.А., Тимофеев С.Н. Влияние объема медиастинальной лимфодиссекции на результаты комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого IIIA(N₂) стадии. № 5. С. 12–16.
21. Панкратов В.А., Андреев В.Г., Мардынский Ю.С., Рожнов В.А., Курпешев О.К., Акки Э.Д. Современные возможности консервативного и комбинированного лечения местнораспространенного рака гортани. № 2. С. 36–40.
22. Пустынский И.Н., Пачес А.И., Ткачев С.И., Кропотов М.А., Алиева С.Б., Ягубов А.С., Бажутова Г.А., Сланина С.В. Криолучевое лечение больных местнораспространенным раком кожи щеки. № 6. С. 5–8.
23. Рудык Ю.В., Афанасьев С.Г., Тузииков С.А., Добродеев А.Ю., Самцов Е.Н., Фролова И.Г., Савельев И.Н. Эффективность комбинированного лечения больных раком пищевода с применением неoadъювантной химиотерапии. № 4. С. 17–22.
24. Рухадзе Г.О., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Риск развития метакронных злокачественных опухолей после хирургического и комбинированного (с предоперационной и интраоперационной лучевой терапией) лечения больных раком желудка. № 5. С. 17–19.
25. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Отдаленные результаты комплексного лечения больных раком молочной железы с использованием различного объема адъювантной лучевой терапии. № 2. С. 30–35.
26. Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М., Левит М.Л., Гагарина Т.Ю., Пушкарева И.К., Вальков М.Ю. Высокая суммарная доза облучения улучшает выживаемость больных локализованной формой мелкоклеточного рака легкого: ре-

зультаты одноцентрового ретроспективного анализа. № 1. С. 5–11.

27. Сотников А.В., Поляков В.Г., Салтанов А.И. Госпитальная грибковая пневмония у детей, перенесших полихимиотерапию. № 5. С. 20–23.

28. Туркин И.Н., Давыдов М.И. Что определяет объем лимфодиссекции при раннем раке желудка? № 2. С. 13–17.

29. Унгар Л., Нечушкина В.М. Почему нужно выполнять расширенные операции при раке шейки матки? № 3. С. 5–13.

30. Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Бобер Е.Е., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р., Величко С.А. Возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии в диагностике узловых образований щитовидной железы. № 4. С. 31–35.

31. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия при лечении местнораспространенного рака шейки матки. № 2. С. 18–24.

32. Штин В.И., Новиков В.А., Балацкая Л.Н., Красавина Е.А. Качество жизни, как критерий эффективности лечения и реабилитации больных опухолевыми процессами полости носа и придаточных пазух. № 1. С. 22–27.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

33. Беспалов В.Г., Александров В.А., Семёнов А.Л., Кованько Е.Г., Иванов С.Д. Химиопрофилактика отдаленных онкологических последствий на модели радиационного канцерогенеза. № 5. С. 27–33.

34. Беспалов В.Г., Жабин А.А., Стуков А.Н., Беляева О.А., Муразов Я.Г., Семенов А.Л., Коньков С.А., Крылова И.М. Синергизм противоопухолевого действия диоксиданта и дисплатина на модели асцитной опухоли яичника. № 1. С. 42–46.

35. Боргоякова М.Б., Ильичев А.А. Картирование эпитопа на белке ErbB-2, узнаваемого моноклональным антителом 4B8, с помощью технологии фагового дисплея. № 4. С. 40–44.

36. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Мустафина Л.Р. Морфофункциональное состояние букальных эпителиоцитов у больных раком легкого. № 3. С. 57–60.

37. Васильев С.А., Беленко А.А., Кутенков О.П., Боляшова М.А., Лебедев И.Н., Ростов В.В. Различия эффектов импульсно-периодического рентгеновского излучения в опухолевых клетках линии MOLT-4 и лимфоцитах периферической крови человека. № 2. С. 45–49.

38. Волощук О.Н., Марченко М.М. Энзиматическая активность компонентов системы энергообеспечения митохондрий лейкоцитов крови в динамике роста карциномы Герена. № 6. С. 36–39.

39. Горошинская И.А., Неродо Г.А., Сурикова Е.И., Качесова П.С., Внуков В.В., Шалашина Е.В., Нескубина И.В., Немашкова Л.А., Максимова Н.А., Сергеева М.М. Интенсивность хемоллюминесценции, состояние антиоксидантной системы и

окислительная модификация белков плазмы крови при развитии рецидива рака яичников. № 4. С. 45–49.

40. Добродеев А.Ю., Панкова О.В., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Черемисина О.В. Влияние комбинированного лечения на морфо-функциональное состояние бронхиального эпителия у больных раком легкого. № 5. С. 34–38.

41. Жиленко В.В., Залеток С.П. Влияние Фенугрека на уровень малонового диальдегида в органах и некоторые гематологические показатели у животных с перевиваемыми опухолями. № 2. С. 58–61.

42. Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Паталяк С.В. Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы. № 1. С. 38–41.

43. Зуков Р.А., Рукиша Т.Г., Дыхно Ю.А., Семенов Э.В., Боякова Н.В. Зависимость уровня белка-транслокатра TSPO и цитохрома P450SCC от гистотипа опухоли у больных почечно-клеточным раком. № 3. С. 47–51.

44. Ирьянов Ю.М., Филимонова Г.Н. К вопросу об экспериментально-морфологических исследованиях заболеваний щитовидной железы, индуцированных радиогенным фактором. № 6. С. ??–??.

45. Исакова Н.Б., Старкова Е.В. Брыжеечные лимфатические узлы при моделировании рака прямой кишки и в условиях химиотерапии. № 4. С. 50–57.

46. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи. № 2. С. 62–66.

47. Кашишцев А.А., Янус Г.А., Коханенко Н.Ю., Моисеенко В.М., Ханевич М.Д., Роман Л.Д., Иевлева А.Г., Соколенко А.П., Суспицын 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. Встречаемость мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы. № 5. С. 39–44.

48. Кухарев Я.В., Стахеева М.Н., Дорошенко А.В., Литвяков Н.В., Бабышкина Н.Н., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В. Связь иммунологических показателей с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных раком молочной железы. № 2. С. 50–57.

49. Нехаева Т.Л. Оптимизация аутологичных дендритноклеточных вакцин для лечения больных злокачественными новообразованиями. № 3. С. 52–56.

50. Оськина Н.А., Ермоленко Н.А., Боярских У.А., Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Ганов Д.И., Кунин И.С., Тоначева О.Г., Лифшиц Г.И., Филиппенко М.Л. Изучение ассоциации однонуклеотидных полиморфных замен в генах ферментов антиоксидантной системы с риском развития рака предстательной железы в Сибирском регионе России. № 3. С. 37–42.

51. Панин Л.Е., Белоногова Ж.И., Князев Р.А., Чешенко И.О. Влияние кортизола в комплексе с липопротеинами очень низкой плотности на развитие гепатомы HA-1 и карциномы Эрлиха. № 3. С. 43–46.

52. Панкова О.В., Перельмутер В.М., Денисов Е.В., Тузилов С.А., Миллер С.В., Васильев С.А., Скрябин Н.А. Связь рецидивирования плоскоклеточной и железистой карциномы легкого с характером дисрегенераторных изменений в респираторном эпителии бронхов вблизи опухоли. № 6. С. 26–30.

53. Хышиктуев Б.С., Каюкова Е.В., Каюков В.А., Терешков П.П. Спектр высших жирных кислот опухолевой ткани при раке шейки матки с различной степенью дифференцировки. № 1. С. 47–51.

54. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глушченко С.А., Колегова Е.С. Изменение химотрипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы. № 5. С. 45–49.

55. Шевченко А.В., Коненков В.И., Бабышкина Н.Н., Савенкова О.В., Слонимская Е.М. Анализ ассоциаций полиморфизма гена *VEGF-A* в позициях -2578A/C и +936C/T с разным рецепторным статусом у больных раком молочной железы. № 1. С. 32–37.

56. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Тропина Т.В., Виллерт А.Б., Шпилева О.В., Коваль В.Д. Белки клеточной подвижности при раке яичников: связь с клинико-морфологическими параметрами и эффективностью неоадьювантной химиотерапии. № 3. С. 29–36.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

57. Аксарин А.А. Систематическая лимфодиссекция в хирургическом лечении рака лёгкого. № 5. С. 50–53.

58. Ананина О.А., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Христенко Е.Л., Попкова Г.А., Христенко И.Д. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения г. Норильска. Формирование групп повышенного риска. № 4. С. 58–61.

59. Балаев П.И., Борзунов Д.Ю. Возможности костной пластики по Г.А. Илизарову в восстановительном лечении пациентов с первичными опухолями костей голени. № 1. С. 59–64.

60. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Лусин В.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О. Комплексное лечение больных местно-распространенным раком молочной железы с проведением нейтронной терапии на послеоперационный рубец. № 1. С. 71–74.

61. Волкова Е.Э., Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Мамонтов А.С. Ускоренная госпитальная реабилитация больных после расширенно-комбинированных операций по поводу рака грудного отдела пищевода и кардии. № 1. С. 52–58.

62. Закурдяева И.Г. Мультидисциплинарный подход в лечении больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага. № 3. С. 61–65.

63. Колядина И.В., Поддубная И.В., van de Velde C.J.H., Kuppen P.J.K., Liefers G.J., Dekker-Ensink N.G., Bastiaannet E., van As-Sajet A., de Kruijff E., Комов Д.В., Трофимов О.П., Тетерин К.А., Банов С.М. Хирургическое лечение «раннего» рака молочной железы: что изменилось? (опыт международного сотрудничества). № 2. С. 67–71.

64. Красный С.А., Тарендь Д.Т., Суконко О.Г., Моисеев П.И. Первый опыт скрининга рака предстательной железы в Республике Беларусь. № 3. С. 66–69.

65. Павлов А.Ю., Гафанов Р.А., Фастовец С.В., Цыбульский А.Д., Исаев Т.К. Роль и место Дегареликса в комбинированном лечении больных раком предстательной железы в комплексе с сочетанной лучевой терапией. № 6. С. 44–47.

66. Пасов В.В., Червякова А.Е. Отдаленные результаты реконструктивно-пластических операций у больных вторичным лимфостазом верхних конечностей. № 2. С. 72–76.

67. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Гурина Л.И., Волков М.В., Алексеева Г.Н. Эпидемиология рака почки в Приморском Крае. № 1. С. 65–70.

68. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Волков М.Ю., Афанасьев С.Г., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. № 6. С. 40–43.

69. Чайченко Д.В., Важенин А.В., Привалов А.В., Надвигова Е.А. Первый опыт использования на Урале двухэтапной методики резекции печени (Split in situ) при обширном метастатическом поражении. № 4. С. 66–68.

70. Щербенко О.И., Пархоменко Р.А. К проблеме радиационного канцерогенеза после лечения лимфомы Ходжкина и острого лимфобластного лейкоза у детей и подростков. № 4. С. 62–65.

ОБЗОРЫ

71. Белохвостова А.С., Смирнова И.А., Енилеева А.А. Таргетная терапия в лечении HER2-позитивного рака молочной железы. № 2. С. 84–88.

72. Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б. Наследственный рак молочной железы. № 1. С. 75–81.

73. Бобер Е.Е., Фролова И.Г., Чойнзонов Е.Л., Величко С.А., Быстрова Н.Ю., Мухамедов М.Р. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы). № 5. С. 59–65.

74. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Величко С.А., Окунев В.В. Рак мочевого пузыря: возможности лучевых методов диагностики (Обзор литературы). № 3. С. 75–81.

75. Карташев А.В., Войтенков В.Б. Тормозные нейромодуляторы ЦНС и их влияние на рост злокачественных глиом головного мозга. № 4. С. 69–73.

76. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Комбинированное лечение рака тела матки ранних стадий. № 3. С. 70–74.

77. Пак Д.Д., Болотина Л.В., Сухотыко А.С. Современные принципы комплексного лечения генерализованного рака молочной железы (Обзор литературы и анализ собственного материала). № 5. С. 54–58.

78. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака лёгкого: клинические аспекты. № 6. С. 48–57.

79. Рыжкова Д.В., Винокуров В.Л., Павлова В.С., Рогачев М.В. Позитронная эмиссионная томография в онкогинекологии. № 2. С. 77–83.

80. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей. № 6. С. 56–63.

81. Скрыбин Н.А., Кашеварова А.А., Денисов Е.В., Лебедев И.Н. Методы исследования метилирования ДНК: возможности и перспективы использования в онкологии. № 6. С. ??–??.

82. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки. № 1. С. 82–87.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

83. Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Латыпов В.Р., Бородин О.Ю., Давыдов Д.В. Случай изолированного ретроперитонеального лимфангиомиоматоза. № 4. С. 74–77.

84. Дамбаев Г.Ц., Соловьев М.М., Вторушин С.В., Скиданенко В.В., Фатюшина О.А., Быкова Ю.Ф. Редкий случай аденокарциномы подвздошной кишки. № 3. С. 82–85.

85. Миллер С.В., Козлов Б.Н., Добродеев А.Ю., Тузигов С.А., Юмов Е.Л., Панфилов Д.С., Кузнецов М.С., Сондурев Э.Л. Случай симультанной операции у больной раком легкого в сочетании с ишемической болезнью сердца. № 6. С. 73–76.

86. Раджапова М.У., Гулидов И.А., Гордон К.Б., Полькин В.В., Агабабян Т.А. Метастатическое поражение костей таза с мягкотканым образованием гигантских размеров у больной низкодифференцированным фолликулярным раком щитовидной железы. № 6. С. 70–72.

87. 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. Опыт лечения позднего церебрального метастаза рака легкого с применением фотодинамической терапии. № 5. С. 66–69.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

88. Академику Н.Н. Трапезникову – 85 лет. № 3. С. 86–87.

89. Логвинов С.В., Некрылов С.А. Основные вехи истории лечебного факультета Сибирского государственного университета. № 5. С. 70–72.

90. Тюкалов М.Ю., Некрылов С.А. № 6. Андрей Григорьевич Савиных (1888-1963): из переписки ученого С. 77–80.

ЮБИЛЕИ

91. К 85-летию со дня рождения В.Л. Ивасенко. № 6. С. 81.

НЕКРОЛОГИ

92. Памяти академика РАМН Анатолия Федоровича Цыба. № 6. С. 82–83.

93. Памяти первого директора Томского НИИ онкологии СО РАМН, академика РАМН Анатолия Ивановича Потапова. № 5. С. 73–75.

94. Памяти профессора С.А. Максимова. № 3. С. 88–89.

Хроника. Информация.

95. Информация о работе диссертационного совета Д 001.032.01 при НИИ онкологии СО РАМН в 2012 году. № 1. С. 88.

96. Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии «Опухоли головы и шеи» научного совета по злокачественным опухолям РАМН и МЗ Российской Федерации (25 апреля 2013 г., г. Санкт-Петербург). Обследование и лечение больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи безвыявленного первичного очага. Клинические рекомендации. № 5.

МАТЕРИАЛЫ VIII РЕГИОНАЛЬНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ, ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАМН Н.В. ВАСИЛЬЕВА

«Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», г. Томск, 26 апреля 2013 г. Приложение № 1. С. 6–101.

МАТЕРИАЛЫ РОССИЙСКОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ

«Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого» г. Томск, 20–21 июня 2013 г. Приложение № 2. С. 6–85.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2013 г.:

1. Авдалян А.М. № 5. С. 5–11
2. Авдеенко М.В. № 3. С. 14–19
3. Агабабян Т.А. № 6. С. 70–72
4. Акки Э.Д. № 2. С. 36–40
5. Аксарин А.А. № 5. С. 50–53
6. Александров В.А. № 5. С. 27–33
7. Алексеева Г.Н. № 1. С. 65–70
8. Алиева С.Б. № 6. С. 5–8
9. Алифиров В.М. № 1. С. 28–31
10. Аминов Г.Г. № 3. С. 20–24
11. Ананина О.А. № 4. С. 58–61; № 6. С. 40–43
12. Андреев В.Г. № 2. С. 36–40
13. Анисимов В.В. № 4. С. 23–27
14. Асахин С.М. № 1. С. 5–12
15. Афанасьев С.Г. № 4. С. 17–22; № 6. С. 40–43
16. Ахметшина В.М. № 2. С. 25–29
17. Бабышкина Н.Н. № 1. С. 32–37; № 2. С. 50–57
18. Бажутова Г.А. № 6. С. 5–8
19. Балаев П.И. № 1. С. 59–64
20. Балацкая Л.Н. № 1. С. 22–27
21. Балашева И.И. № 3. С. 25–28
22. Балдуева И.А. № 4. С. 23–27
23. Банов С.М. № 2. С. 67–71
24. Беленко А.А. № 2. С. 45–49
25. Белогурова М.Б. № 1. С. 75–81
26. Белоногова Ж.И. № 3. С. 43–46
27. Белохвостова А.С. № 2. С. 84–88
28. Беляева О.А. № 1. С. 42–46
29. Бердов Б.А. № 1. С. 16–21; № 5. С. 17–19
30. Беспалов В.Г. № 1. С. 42–46; № 5. С. 27–33
31. Бит-Сава Е.М. № 1. С. 75–81
32. Боберъ Е.Е. № 3. С. 14–19; № 4. С. 31–35; № 5. С. 59–65; № 5. С. 66–69
33. Бобров И.П. № 5. С. 5–11
34. Болотина Л.В. № 5. С. 54–58
35. Большаков М.А. № 2. С. 45–49
36. Боргоякова М.Б. № 4. С. 40–44
37. Борзунов Д.Ю. № 1. С. 59–64
38. Бородин О.Ю. № 4. С. 74–77
39. Бочкарева О.П. № 3. С. 57–60; № 5. С. 24–26
40. Боякова Н.В. № 3. С. 47–51
41. Бояркина А.П. № 1. С. 65–70
42. Боярских У.А. № 3. С. 37–42
43. Будовский А.И. № 5. С. 39–44
44. Бутенко А.В. № 2. С. 25–29
45. Быкова Ю.Ф. № 3. С. 82–85
46. Быстрова Н.Ю. № 3. С. 14–19; № 4. С. 31–35; № 5. С. 59–65
47. Важенин А.В. № 4. С. 66–68; № 5. С. 12–16
48. Вальков М.Ю. № 1. С. 5–11
49. Васильев С.А. № 2. С. 45–49; № 6. С. 26–30
50. Вашакмадзе Л.А. № 1. С. 52–58
51. Великая В.В. № 1. С. 71–74
52. Величко С.А. № 3. С. 75–81; № 4. С. 31–35; № 5. С. 59–65
53. Виллерт А.Б. № 3. С. 29–36
54. Винокуров В.Л. № 2. С. 77–83
55. Внуков В.В. № 4. С. 45–49
56. Войтенков В.Б. № 4. С. 69–73
57. Волков М.В. № 1. С. 65–70
58. Волков М.Ю. № 6. С. 40–43
59. Волков Н.М. № 5. С. 39–44
60. Волкова Е.Э. № 1. С. 52–58
61. Волощук О.Н. № 6. С. 36–39
62. Вторушин С.В. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44; № 3. С. 82–85; № 4. С. 74–77
63. Гагарина Т.Ю. № 1. С. 5–11
64. Ганов Д.И. № 3. С. 37–42
65. Гафанов Р.А. № 6. С. 44–47
66. Гафтон Г.И. № 4. С. 23–27
67. Гафтон И.Г. № 4. С. 23–27
68. Гельфонд М.Л. № 4. С. 23–27
69. Гладков О.А. № 5. С. 12–16
70. Глущенко С.А. № 5. С. 45–49; № 5. С. 66–69
71. Гнатюк Я.А. № 5. С. 12–16
72. Гоголин Д.В. № 1. С. 12–15
73. Гольдберг В.Е. № 1. С. 28–31; № 1. С. 71–74; № 3. С. 57–60; № 5. С. 24–26
74. Гордон К.Б. № 6. С. 70–72
75. Городнова Т.В. № 6. С. 14–19
76. Горошинская И.А. № 4. С. 45–49
77. Григорьев Е.Г. № 3. С. 75–81
78. Гринева Е.Н. № 6. С. 56–63
79. Гулидов И.А. № 1. С. 12–15; № 3. С. 20–24; № 6. С. 9–13; № 6. С. 70–72
80. Гуменецкая Ю.В. № 6. С. 9–13
81. Гурина Л.И. № 1. С. 65–70
82. Гусейнов К.Д. № 6. С. 14–19
83. Давтян А.Г. № 1. С. 16–21
84. Давыдов Д.В. № 4. С. 74–77
85. Давыдов И.М. № 6. С. 40–43
86. Давыдов М.И. № 2. С. 5–12; № 2. С. 13–17
87. Дамбаев Г.Ц. № 3. С. 82–85
88. Денисов Е.В. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44; № 6. С. 26–30; № 6. С. 64–69
89. Державец Л.А. № 4. С. 12–16
90. Десятова Л.Ф. № 3. С. 25–28
91. Диникин М.С. № 5. С. 39–44
92. Добродеев А.Ю. № 4. С. 17–22; № 5. С. 34–38; № 5. С. 66–69; № 6. С. 73–76
93. Дорошенко А.В. № 2. С. 50–57
94. Дудникова Е.А. № 5. С. 24–26
95. Дыхно Ю.А. № 3. С. 47–51; № 6. С. 20–25
96. Енилеева А.А. № 2. С. 84–88
97. Ермоленко Н.А. № 3. С. 37–42
98. Жабин А.А. № 1. С. 42–46
99. Жиленко В.В. № 2. С. 58–61
100. Завьялов А.А. № 5. С. 34–38; № 5. С. 66–69
101. Завьялова М.В. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44; № 4. С. 74–77
102. Закурдяева И.Г. № 3. С. 61–65
103. Залеток С.П. № 2. С. 58–61
104. Золотков А.Г. № 1. С. 12–15; № 3. С. 20–24
105. Зуков Р.А. № 3. С. 47–51; № 6. С. 20–25
106. Иванов С.Д. № 5. С. 27–33
107. Иванова А.К. № 5. С. 39–44
108. Иванова И.Н. № 1. С. 12–15
109. Иевлева А.Г. № 5. С. 39–44

110. Ильичев А.А. № 4. С. 40–44;
 111. Имянитов Е.Н. № 5. С. 39–44; № 6. С. 14–19; № 6. С. 48–55
 112. Ирьянов Ю.М. № 6. С. 31–35
 113. Исаев Т.К. № 6. С. 44–47
 114. Исакова Н.Б. № 4. С. 50–57
 115. Какурина Г.В. № 2. С. 62–66
 116. Карташев А.В. № 4. С. 69–73
 117. Карякин О.Б. № 6. С. 9–13
 118. Качесова П.С. № 4. С. 45–49
 119. Кашеварова А.А. № 6. С. 64–69
 120. Кашинцев А.А. № 4. С. 36–39; № 5. С. 39–44
 121. Каюков В.А. № 1. С. 47–51
 122. Каюкова Е.В. № 1. С. 47–51
 123. Климачев В.В. № 5. С. 5–11
 124. Князев Р.А. № 3. С. 43–46
 125. Кобяков Д.С. № 5. С. 5–11
 126. Коваль В.Д. № 3. С. 29–36
 127. Кованько Е.Г. № 5. С. 27–33
 128. Козлов Б.Н. № 6. С. 20–25
 129. Козлов В.В. № 6. С. 73–76
 130. Колегова Е.С. № 5. С. 45–49
 131. Коломиец Л.А. № 1. С. 82–87; № 2. С. 18–24; № 3. С. 29–36
 132. Колядина И.В. № 2. С. 67–71
 133. Комов Д.В. № 2. С. 67–71
 134. Кондакова И.В. № 2. С. 62–66; № 3. С. 29–36; № 5. С. 45–49
 135. Коненков В.И. № 1. С. 32–37
 136. Кононова Г.В. № 1. С. 5–11
 137. Коньков С.А. № 1. С. 42–46
 138. Корнетов Н.А. № 3. С. 25–28
 139. Королева Е.С. № 1. С. 28–31
 140. Коханенко Н.Ю. № 4. С. 36–39; № 5. С. 39–44
 141. Красавина Е.А. № 1. С. 22–27
 142. Красноженов Е.П. № 3. С. 57–60; № 5. С. 24–26
 143. Красный С.А. № 3. С. 66–69
 144. Кропотов М.А. № 6. С. 5–8
 145. Крылова И.М. № 1. С. 42–46
 146. Кузнецов В.В. № 3. С. 70–74
 147. Кузнецов М.С. № 6. С. 73–76
 148. Кунин И.С. № 3. С. 37–42
 149. Курпешев О.К. № 2. С. 36–40; № 4. С. 28–30
 150. Курсова Л.В. № 1. С. 12–15
 151. Кутенков О.П. № 2. С. 45–49
 152. Кухарев Я.В. № 2. С. 50–57
 153. Лазарев А.Ф. № 3. С. 37–42; № 5. С. 5–11
 154. Латыпов В.Р. № 4. С. 74–77
 155. Лебедев И.Н. № 2. С. 45–49; № 6. С. 64–69
 156. Левит М.Л. № 1. С. 5–11
 157. Лисин В.А. № 1. С. 71–74
 158. Литвяков Н.В. № 2. С. 50–57; № 4. С. 5–11
 159. Лифшиц Г.И. № 3. С. 37–42
 160. Логвинов С.В. № 5. С. 70–72
 161. Лукин А.А. № 5. С. 12–16
 162. Максимов С.Я. № 6. С. 14–19
 163. Максимова Н.А. № 4. С. 45–49
 164. Мамонтов А.С. № 1. С. 52–58
 165. Манцырев Е.О. № 5. С. 12–16
 166. Мардынский Ю.С. № 1. С. 12–15; № 2. С. 36–40
 167. Марченко М.М. № 6. С. 36–39
 168. Меньшиков К.Ю. № 5. С. 66–69
 169. Миллер С.В. № 6. С. 26–30; № 6. С. 73–76
 170. Миронченко М.Н. № 5. С. 12–16
 171. Моисеев П.И. № 3. С. 66–69
 172. Моисеенко В.М. № 5. С. 39–44
 173. Морхов К.Ю. № 3. С. 70–74
 174. Муразов Я.Г. № 1. С. 42–46
 175. Мусабаева Л.И. № 1. С. 71–74
 176. Мустафина Л.Р. № 3. С. 57–60
 177. Мухамедов М.Р. № 3. С. 14–19; № 4. С. 31–35; № 5. С. 59–65
 178. Мяснянкин М.Ю. № 4. С. 23–27
 179. Надвикова Е.А. № 4. С. 66–68
 180. Некрылов С.А. № 5. С. 70–72; № 6. С. 77–80
 181. Немашкалова Л.А. № 4. С. 45–49
 182. Неродо Г.А. № 4. С. 45–49
 183. Нескубина И.В. № 4. С. 45–49
 184. Нехаева Т.Л. № 3. С. 52–56; № 4. С. 23–27
 185. Нечушкина В.М. № 3. С. 5–13; № 3. С. 70–74
 186. Новик А.В. № 4. С. 23–27
 187. Новиков В.А. № 1. С. 22–27; № 5. С. 66–69
 188. Новикова Е.В. № 5. С. 24–26
 189. Одинцова И.Н. № 1. С. 65–70; № 4. С. 58–61; № 6. С. 40–43
 190. Окунев В.В. № 3. С. 75–81
 191. Оркина А.Б. № 3. С. 20–24
 192. Оськина Н.А. № 3. С. 37–42
 193. Павлов А.Ю. № 6. С. 44–47
 194. Павлов В.В. № 4. С. 28–30
 195. Павлова В.С. № 2. С. 77–83
 196. Пак Д.Д. № 5. С. 54–58
 197. Панин Л.Е. № 3. С. 43–46
 198. Панкова О.В. № 5. С. 34–38; № 6. С. 26–30
 199. Панкратов В.А. № 2. С. 36–40
 200. Панфилов Д.С. № 6. С. 73–76
 201. Пархоменко Р.А.Р. № 4. С. 62–65
 202. Пасов В.В. № 2. С. 72–76
 203. Паталяк С.В. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44
 204. Пачес А.И. № 6. С. 5–8
 205. Перельмутер В.М. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44; № 4. С. 74–77; № 5. С. 66–69; № 6. С. 26–30
 206. Петрова В.Д. № 3. С. 37–42
 207. Писарева Л.Ф. № 1. С. 65–70; № 4. С. 58–61; № 6. С. 40–43
 208. Поддубная И.В. № 2. С. 67–71
 209. ПодоPLEКИН Д.М. № 5. С. 24–26
 210. Полькин В.В. № 6. С. 70–72
 211. Поляков В.Г. № 5. С. 20–23
 212. Поляков И.С. № 6. С. 48–55
 213. Попкова Г.А. № 4. С. 58–61
 214. Попов А.М. № 6. С. 9–13
 215. Попова Н.О. № 1. С. 71–74; № 3. С. 57–60; № 5. С. 24–26
 216. Привалов А.В. № 4. С. 66–68
 217. Привезенцев С.А. № 2. С. 25–29
 218. Пустынский И.Н. № 6. С. 5–8
 219. Пушкарева И.К. № 1. С. 5–11
 220. Рагулин Ю.А. № 1. С. 12–15; № 3. С. 20–24
 221. Раджапова М.У. № 6. С. 70–72
 222. Рогачев М.В. № 2. С. 77–83
 223. Рожнов В.А. № 2. С. 36–40
 224. Роман Л.Д. № 5. С. 39–44
 225. Ростов В.В. № 2. С. 45–49
 226. Рудык Ю.В. № 4. С. 17–22

227. Рукша Т.Г. № 3. С. 47–51
 228. Рухадзе Г.О. № 5. С. 17–19
 229. Рыжкова Д.В. № 2. С. 77–83; № 6. С. 56–63
 230. Рябова А.И. № 5. С. 66–69
231. Савельев И.Н. № 4. С. 17–22
 232. Савенкова О.В. № 1. С. 32–37
 233. Салтанов А.И. № 5. С. 20–23
 234. Самцов Е.Н. № 4. С. 17–22
 235. Семенов А.Л. № 1. С. 42–46; № 5. С. 27–33
 236. Семенов Э.В. № 3. С. 47–51
 237. Семилетова Ю.В. № 4. С. 23–27
 238. Сергеева М.М. № 4. С. 45–49
 239. Симолина Е.И. № 1. С. 28–31
 240. Симонов К.А. № 2. С. 30–35
 241. Скиданенко В.В. № 3. С. 82–85
 242. Скоропад В.Ю. № 1. С. 16–21; № 5. С. 17–19
 243. Скрипчак Ю.В. № 1. С. 5–11
 244. Скрыбин И.А. № 2. С. 41–44; № 6. С. 26–30; № 6. С. 64–69
245. Сланина С.В. № 6. С. 5–8
 246. Слонимская Е.М. № 1. С. 32–37; № 1. С. 38–41; № 2. С. 30–35; № 2. С. 41–44; № 2. С. 50–57; № 5. С. 45–49
247. Смирнова И.А. № 2. С. 84–88
 248. Соколенко А.П. № 5. С. 39–44
 249. Соколов А.А. № 2. С. 25–29
 250. Соловьев М.М. № 3. С. 82–85
 251. Сондуев Э.Л. № 6. С. 73–76
 252. Сотников А.В. № 5. С. 20–23
 253. Старкова Е.В. № 4. С. 50–57
 254. Старцева Ж.А. № 2. С. 30–35
 255. Стахеева М.Н. № 2. С. 50–57
 256. Стуков А.Н. № 1. С. 42–46
 257. Суконко О.Г. № 3. С. 66–69
 258. Сурикова Е.И. № 4. С. 45–49
 259. Суркова П.В. № 5. С. 66–69
 260. Суспицын Е.Н. № 5. С. 39–44
 261. Сухотыко А.С. № 5. С. 54–58
262. Тарендь Д.Т. № 3. С. 66–69
 263. Телегина Н.С. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44
264. Терешков П.П. № 1. С. 47–51
 265. Тетерин К.А. № 2. С. 67–71
 266. Тимофеев С.Н. № 5. С. 12–16
 267. Титова Л.Н. № 1. С. 16–21
268. Тихонова Д.Н. № 6. С. 56–63
 269. Ткачев С.И. № 6. С. 5–8
270. Того А.В. № 5. С. 39–44
 271. Тоначева О.Г. № 3. С. 37–42
 272. Тропина Т.В. № 3. С. 29–36
 273. Трофимова О.П. № 2. С. 67–71
 274. Тузиков С.А. № 4. С. 17–22; № 5. С. 34–38; № 6. С. 26–30; № 6. С. 73–76
275. Туркин И.Н. № 2. С. 5–12; № 2. С. 13–17
 276. Тюкалов М.Ю. № 6. С. 77–80
277. Унгар Л. № 3. С. 5–13
278. Усынин Е.А. № 3. С. 75–81
279. Фадеев Р.В. № 5. С. 39–44
 280. Фастовец С.В. № 6. С. 44–47
 281. Фатюшина О.А. № 3. С. 82–85
 282. Филимонова К.В. № 6. С. 31–35
 283. Филиппенко М.Л. № 3. С. 37–42
 284. Фролова И.Г. № 3. С. 14–19; № 3. С. 75–81; № 4. С. 17–22; № 4. С. 31–35; № 5. С. 59–65; № 5. С. 66–69
285. Ханевич М.Д. № 5. С. 39–44
 286. Хомяков В.М. № 1. С. 52–58
 287. Христенко Е.Л. № 4. С. 58–61
 288. Христенко И.Д. № 4. С. 58–61
 289. Христенко К.Ю. № 2. С. 41–44
 290. Хышиктеуев Б.С. № 1. С. 47–51
291. Цыбульский А.Д. № 6. С. 44–47
292. Чайченко Д.В. № 4. С. 66–68
 293. Червякова А.Е. № 2. С. 72–76
 294. Чердынцева Н.В. № 1. С. 38–41; № 2. С. 41–44; № 2. С. 50–57
295. Черемисина О.В. № 2. С. 62–66; № 5. С. 34–38
 296. Чешенко И.О. № 3. С. 43–46
 297. Чойнзонов Е.Л. № 2. С. 62–66; № 3. С. 14–19; № 4. С. 31–35; № 5. С. 59–65
 298. Чуруксаева О.Н. № 1. С. 82–87; № 2. С. 18–24
299. Шалашная Е.В. № 4. С. 45–49
 300. Пашова Е.Е. № 5. С. 45–49
 301. Шевченко А.В. № 1. С. 32–37
 302. Шишкин Д.А. № 2. С. 62–66
 303. Шкляев С.С. № 4. С. 28–30
 304. Шостко К.Г. № 5. С. 39–44
 305. Шпилева О.В. № 3. С. 29–36
 306. Штин В.И. № 1. С. 22–27
 307. Шульмин А.В. № 6. С. 20–25
308. Щербенко О.И. № 4. С. 62–65
309. Юмов Е.Л. № 6. С. 73–76
 310. Юнусова Н.В. № 3. С. 29–36
311. Ягубов А.С. № 6. С. 5–8
 312. Янус Г.А. № 5. С. 39–44
313. Bastiaanet E. № 2. С. 67–71
314. de Kruijf E. № 2. С. 67–71
 315. Dekker-Ensink N.G. № 2. С. 67–71
316. Kuppen P.J.K. № 2. С. 67–71
317. Liefers G.J. № 2. С. 67–71
318. van As-Sajet A. № 2. С. 67–71
 319. van de Velde C.J.H. № 2. С. 67–71