

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

Учредитель:
Учреждение РАМН
Научно-исследовательский
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

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

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

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

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



Подписано в печать 17.12.2014 г.
Формат 84x108¹/16.

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

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 6

2014

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Министерстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук (решение ВАК РФ № 6/6 от 19.02.10)

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

Генеральный спонсор журнала
ООО Медицинская компания
«Томскинтерсервис»

При перепечатке ссылка
на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

Главный редактор –

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

Заместители главного редактора –

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*

Отв. секретарь –

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор*

Члены редколлегии:

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

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., профессор*

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*

В.А. Новиков, *д.м.н.*

И.Н. Одинцова, *д.м.н., профессор*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

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

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

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

Иностранные члены редколлегии:

С. Айер (*Индия*)

М. Джугашвили (*Испания*)

В. Кесик (*Хорватия*)

Ю. Кжышковска (*Германия*)

Т. Кондо (*Япония*)

Г. Марголин (*Швеция*)

Л. Унгар (*Венгрия*)

М.Б. Фрейдин (*Великобритания*)

Т.-Х. Чунг (*Гонконг, Китай*)

Дж. Шах (*США*)

И.Б. Щепотин (*Украина*)

А.Ю. (Тайвань)

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)

М.В. Волков (*Владивосток*)

В.В. Дворниченко (*Иркутск*)

Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)

П.Д. Каратаев (*Якутск*)

В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)

С.А. Коломиец (*Кемерово*)

В.К. Косенок (*Омск*)

А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)

С.В. Лесков (*Чита*)

А.А. Модестов (*Красноярск*)

А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)

С.В. Сидоров (*Новосибирск*)

С.Н. Тараканов (*Магадан*)

Editor-in-chief –

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

Deputy Editor-in-chief –

V.E. Goldberg, *DSc, Professor*

N.V. Cherdynseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*

Editorial members:

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

Ye.N. Imyanitov *DSc, Professor*

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*

I.V. Kodakova, *DSc, Professor*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*

V.A. Novikov, *DSc*

I.N. Odintsova, *DSc, Professor*

V.M. Perelmutter, *DSc, Professor*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*

Zh.A. Startseva, *DSc*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*

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

I.G. Frolova, *DSc, Professor*

O.V. Cheremisina *DSc*,

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

Foreign editorial members:

S. Iyer (*India*)

M. Dzhugashvili (*Spain*)

V. Kesic (*Croatia*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Germany*)

T. Kondo (*Japan*)

G. Margolin (*Sweden*)

L. Ungar (*Hungary*)

M. Freidin (*UK*)

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

J. Shah (*USA*)

I.B. Shchepotin (*Ukraine*)

A.Yu. (*Taiwan*)

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)

M.V. Volkov (*Vladivostok*)

V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)

Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)

P.D. Karataev (*Yakutsk*)

V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)

S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)

V.K. Kosenok (*Omsk*)

A.F. Lazarev (*Barnaul*)

S.V. Leskov (*Chita*)

A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)

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

S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)

S.N. Tarakanov (*Magadan*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Рагулин Ю.А., Курсова Л.В. Ускоренное гиперфракционирование с неравномерным дроблением дневной дозы при лучевом и химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого -----	5
Тюкалов Ю.И., Жамгарян Г.С., Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И., Жеравин А.А., Васильев Н.В., Трухачева Н.А., Котова О.В. Непосредственная эффективность предоперационной дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении сарком мягких тканей -----	10
Бит-Сава Е.М. Наследственные характеристики <i>BRCA1 5382insC/CHEK2/BLM</i> -ассоциированного рака молочной железы -----	15
Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Родичева Н.С., Иванова А.А., Чердынцева Н.В., Стуканов С.Л. Особенности рака яичников у больных с мутацией <i>BRCA1 5382insC</i> -----	19

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Карпенко А.Ю., Цветков Д.С., Киселевский М.В. Динамика проницаемости кишечника у онкологических больных в периоперационном периоде -----	27
Вусик М.В., Плешко Р.И., Авдеев Т.В., Черемисина О.В., <u>Уразова Л.Н.</u> , Юнусова Н.В. Особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком, ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр -----	33
Фесик Е.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Характеристика гематогенного метастазирования при двухстороннем раке молочных желез -----	40

ОБЗОРЫ

Краснов Г.С., Дмитриев А.А., Волченко Н.Н., Данилова Т.В., Садритдинова А.Ф., Снежкина А.В., Мельникова Н.В., Федорова М.С., Лакунина В.А., Белова А.А., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Кудрявцева А.В. Основные молекулярные мишени для терапии рака предстательной железы -----	45
Чернышова А.Л., Старцева Ж.А., Затолокина А.А. Оптимизация выбора адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии -----	54

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Перельмутер В.М., Глуценко С.А., Васильев Н.В., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Кульбакин Д.Е. Карциносаркома щитовидной железы -----	60
Филимонова Е.С., Дыхно Ю.А., Тарасенко С.Л., Асадулина Е.В., Кравчук Т.Л., Подоплекин Д.М. Клинический случай грибовидного микоза -----	64

ЮБИЛЕЙ

Академик В.П. Харченко (к 80-летию со дня рождения) -----	69
---	----

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Диагностика и лечение рака гортаноглотки. Клинические рекомендации -----	71
Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Рак гортаноглотки. Актуальные вопросы диагностики и лечения» (24 апреля 2014 г., г. Самара) -----	76
Содержание «Сибирского онкологического журнала» за 2014 г. -----	86

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Gogolin D.V., Gulidov I.A., Mardynskij Ju.S., Ivanova I.N., Ragulin Ju.A., Kursova L.V. Accelerated hyperfractionated with uneven crushing daily dose with chemoradiation treatment of inoperable non-small cell lung cancer -----	5
Tyukalov Yu.I., Zhamgaryan G.S., Slonimskaya E.M., Musabaeva L.I., Zheravin A.A., Vasilyev N.V., Trukhacheva N.A., Kotova O.V. Immediate response to preoperative external beam radiotherapy in combined modality treatment of soft tissue sarcomas -----	10
Bit-Sava E.M. Hereditary characteristics <i>BRCA1</i> 5382insC/ <i>CHEK2/BLM</i> -associated breast cancer -----	15
Villert A.B., Kolomiets L.A., Rodicheva N.S., Ivanova A.A., Cherdyntseva N.V., Stukanov S.L. Ovarian cancer in patients with <i>BRCA1</i> 5382insC mutation -----	19

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Karpenko A.Yu., Tsvetkov D.S., Kiselevsky M.V. Dynamic of intestinal permeability in cancer patients during perioperative period -----	27
Vusik M.V., Pleshko R.I., Avdeenko T.V., Cheremisina O.V., Urazova L.N., Yunusova N.V. Inflammatory infiltration in the gastric mucosa of patients with epstein-barr virus-associated gastric dysplasia and cancer --	33
Fesik E.A., Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Slonimskaya E.M., Vtoryshin S.V., Perelmuter V.M. Characteristics of bilateral breast cancer hematogenous metastasis -----	40

REVIEWS

Krasnov G.S., Dmitriev A.A., Volchenko N.N., Danilova T.V., Sadritdinova A.F., Snezhkina A.V., Melnikova N.V., Fedorova M.S., Lakunina V.A., Belova A.A., Alekseev B.Y., Kaprin A.D., Kudryavtseva A.V. Main molecular targets for prostate cancer therapy -----	45
Chernyshova A.L., Startseva Zh.A., Zatolokina A.A. Optimization of the choice of adjuvant therapy in patients with uterine corpus cancer -----	54

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Perelmuter V.M., Glushchenko S.A., Vasilyev N.V., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Kulbakin D.E. Thyroid carcinosarcoma -----	60
Filimonova E.S., Dykhno Yu.A., Tarasenko S.L., Asadulina E.V., Kravchuk T.L., Podoplekin D.M. A clinical case of mucosis fungoides -----	64

JUBILEES

Academician V.P. Kharchenko (to the 80th anniversary) -----	69
---	----

CHRONICLE. INFORMATION

Diagnosis and treatment of laryngopharyngeal cancer. Clinical recommendations -----	71
Proceedings of the Conference of the Problem Commission of the Russian Society of Head and Neck Surgeons «Laryngopharyngeal cancer. Topical issues of diagnosis and treatment» (April 24, 2014, Samara) -----	76
The contents of «Siberian Journal of Oncology» for 2014 -----	86

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.24-006.6-085.849.1-036.8

УСКОРЕННОЕ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЕ С НЕРАВНОМЕРНЫМ ДРОБЛЕНИЕМ ДНЕВНОЙ ДОЗЫ ПРИ ЛУЧЕВОМ И ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

Д.В. Гоголин, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, И.Н. Иванова,
Ю.А. Рагулин, Л.В. Курсова

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

Представлена сравнительная оценка химиолучевого лечения в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы с последовательной и одновременной химиотерапией у 187 больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого ПА–ПВ стадий. Пациенты были разделены на три группы. В первой (контрольной) группе – 75 пациентов, лучевая терапия проводилась в режиме традиционного фракционирования с последовательными 2–4 циклами химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. Во второй (промежуточной) группе – 66 пациентов, лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр до СОД 60–70 Гр с последовательными 2–4 циклами химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. В третьей (основной) группе – 46 пациентов, лучевая терапия проводилась в аналогичном режиме ускоренного гиперфракционирования, но с одновременными 2 циклами химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид. Частота полного и частичного ответа в контрольной группе составила 60,0 %, в промежуточной группе – 89,4 %, в основной группе – 76,0 %. Показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости в контрольной, промежуточной и основной группах равнялись 6,6 %, 10,5 %, 21,4 % и 2,5 %, 10,1 %, 16,4 % соответственно.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, ускоренное гиперфракционирование.

ACCELERATED HYPERFRACTIONATED WITH UNEVEN CRUSHING DAILY DOSE WITH CHEMORADIATION TREATMENT OF INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER.

D.V. Gogolin, I.A. Gulidov, Ju.S. Mardynskij, I.N. Ivanova, Ju.A. Ragulin, L.V. Kursova
*MRRC of the Russian Ministry of Health, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru*

This study presents the results of chemoradiation treatment with accelerated hyperfractionated regime with uneven crushing daily dose in patients with unresectable non-small cell lung cancer. The study included 187 patients with confirmed diagnosis of non-small cell lung cancer. Patients were divided into three groups: the first (control) group included 75 patients who underwent radiotherapy in conventional fractionation regimen (60–66 Gy in 30–33 daily fractions) with sequential 2–4 cycles of chemotherapy of cisplatin + etoposide. In the second (intermediate group) included 66 patients who underwent radiation therapy to hyperfractionated accelerated regimen (1 Gy and 1.5 Gy b.i.d. in 48–56 fractions) with sequential 2–4 cycles of chemotherapy of cisplatin + etoposide. In the third (main) group consisted of 46 patients who underwent radiation therapy to hyperfractionated accelerated regimen (1 Gy and 1.5 Gy b.i.d. in 48–56 fractions) with simultaneous 2 cycles of cisplatin + etoposide. Complete and partial response rate was 60.0 % in the control group, 89.4 % in the intermediate group and 76.0 % in the study group. Five-year overall and disease-free survival rates were in control, intermediate and main groups, 6.6 %, 10.5 %, 21.4 % and 2.5 %, 10.1 %, 16.4 %, respectively.

Key words: non-small cell lung cancer, accelerated hyperfractionation.

Одной из актуальных проблем клинической онкологии является лечение злокачественных опухолей бронхов и лёгкого. Известно, что злокачественные

опухоли лёгких занимают устойчивое первое место в структуре смертности от онкологических заболеваний в мире. По данным GLOBOCAN (2012 г.),

в мире ежегодно регистрируется около 1,8 млн новых случаев рака лёгкого и при этом смертность составляет более 1 млн человек. В России показатели заболеваемости и смертности также являются неудовлетворительными. Показатель заболеваемости раком лёгкого в 2013 г. составил 88,7 на 100 000 населения, летальность в течение года с момента установления диагноза в 2013 г. равнялась 51,8 % [4].

Единственным радикальным методом лечения рака лёгкого является хирургическое вмешательство, но в связи с тем, что на момент постановки диагноза около 70 % больных имеют III–IV стадию заболевания [3], у значительной части из них выполнить радикальную операцию невозможно, и лечение вынужденно носит консервативный характер. В крупных рандомизированных исследованиях была доказана эффективность платинсодержащих схем химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) [6, 8, 13]. При сравнительном анализе последовательного и одновременного химиолучевого лечения было установлено, что одновременное назначение облучения и химиотерапии улучшает результаты лечения у больных НМРЛ [7, 9]. Применение режима ускоренного гиперфракционирования у больных раком лёгкого позволяет улучшить как непосредственные, так и отдалённые результаты лечения [10–12].

Материал и методы

В исследование были включены 187 больных с верифицированным диагнозом немелкоклеточный рак лёгкого, которые получали лечение с 2005 по 2012 г. в ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ на базе отделения дистанционной лучевой терапии и отделения хирургического и лучевого лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы. Критериями включения являлись следующие параметры: морфологически верифицированный немелкоклеточный рак легкого, ПА–ПВ стадия заболевания, статус по шкале Карновского не менее 60 %, наличие противопоказаний к оперативному вмешательству (опухоль неоперабельная по распространенности, сопутствующие заболевания, отказ больного от операции). Наиболее частым морфологическим вариантом был плоскоклеточный рак, который диагностирован в 157 (83,9 %) случаях. В большинстве наблюдений (78,1 %) был диагностирован НМРЛ IIIA–IIIB

стадии, в остальных случаях (21,9 %) – ПА–ПВ стадии. Все пациенты были разделены на три группы, которые были сопоставимы по основным демографическим, морфологическим и клинико-анатомическим признакам.

В первую (контрольную) группу вошли 75 больных, лучевую терапию которым проводили в традиционном режиме фракционирования дозы (РОД 2 Гр, подводимая ежедневно, кроме выходных, до СОД 60–66 Гр). После окончания лучевой терапии все пациенты получали 2–4 цикла химиотерапии по схеме цисплатин в дозе 80 мг/м² + этопозид в дозе 100 мг/м².

Во вторую (промежуточную) группу вошли 66 пациентов, лучевая терапия которым проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр с интервалом между ними 5–6 ч, подводимых ежедневно, кроме выходных, до суммарной очаговой дозы 60–70 Гр. После окончания лучевой терапии все пациенты получали 2–4 цикла химиотерапии по схеме цисплатин в дозе 80 мг/м² + этопозид в дозе 100 мг/м².

Третью (основную) группу составили 46 пациентов, получивших лучевую терапию в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр с интервалом между ними 5–6 ч, подводимых ежедневно, кроме выходных, до СОД 60–70 Гр с двумя одновременными циклами химиотерапии по схеме цисплатин (80 мг/м² в 1, 29 дни) и этопозид (100 мг/м² в 1–3, 29–31 дни) и 2–4 консолидирующими циклами по аналогичной схеме.

Результаты и обсуждение

При анализе непосредственных результатов лечения (табл. 1) выявлено, что частота случаев полной регрессии опухоли была примерно одинаковой по всем группам ($p=0,78$), частота частичных регрессий была выше в группах, где лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования ($p=0,001$). Суммарный выраженный эффект лечения (полная + частичная регрессия опухоли) был выше в группах, в которых применялось ускоренное гиперфракционирование. Этот показатель составил 89,4 % – в промежуточной ($p=0,0001$) и 76,0 % – в основной ($p=0,06$) группах, тогда как в контрольной группе он равнялся 60,0 %. Частота случаев стабилизации опухоли была выше

Таблица 1

Частота регрессии опухоли через 1 мес. после проведенного лечения в группах

Группа больных	Полная регрессия	Частичная регрессия	Стабилизация	Прогрессирование
Контрольная (n=75)	4 (5,4 %)	41 (54,6 %)	19 (25,3 %)	11 (14,7 %)
Промежуточная (n=66)	4 (6,0 %)	55 (83,4 %)	5 (7,6 %)	2 (3,0 %)
Основная (n=46)	3 (6,5 %)	32 (69,5 %)	8 (17,5 %)	3 (6,5 %)

Таблица 2

Показатели общей выживаемости в сравниваемых группах

Группа больных	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Контрольная (n=75)	76,5 ± 9,8 %	46,5 ± 11,7 %	27,7 ± 11,6 %	17,1 ± 10,9 %	6,6 ± 8,4 %
Промежуточная (n=66)	69,1 ± 10,9 %	46,4 ± 11,9 %	29,7 ± 12,1 %	18,4 ± 12,3 %	10,5 ± 12,4 %
Основная (n=46)	79,8 ± 10,2 %	58,1 ± 11,9 %	48,3 ± 13,7 %	25,7 ± 16,0 %	21,4 ± 17,4 %

в контрольной группе, по сравнению с аналогичными показателями в промежуточной ($p=0,005$) и основной ($p=0,3$) группах. Прогрессирование также чаще наблюдалось в контрольной группе, но при сравнении данного показателя с другими группам статистически значимых различий выявлено не было.

Анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости выявил различные результаты лечения в сравниваемых группах (табл. 2, 3). В течение

двух лет после окончания лечения показатели общей выживаемости у всех больных находятся примерно на одном уровне. В период от двух до трех лет наблюдения прослеживается тенденция к увеличению показателей в группах, где использовался режим ускоренного гиперфракционирования. При сравнении показателей общей выживаемости у больных контрольной и основной групп были получены статистически значимые различия (рис. 1). Таким образом, одновременная химиолучевая

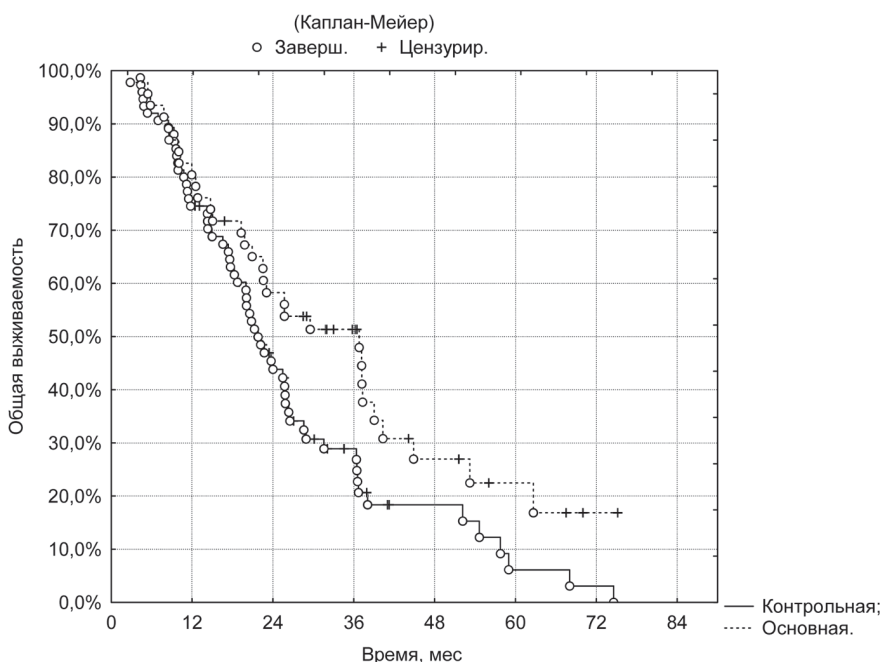


Рис. 1. Сравнение показателей общей выживаемости у больных контрольной и основной групп (log-rank test, $p=0,03$)

Таблица 3

Показатели безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах

Группа больных	1 год	2 года	3 года	4 года	5 лет
Контрольная (n=75)	70,9 ± 10,2 %	37,6 ± 10,9 %	16,9 ± 9,0 %	12,4 ± 8,4 %	2,5 ± 4,7 %
Промежуточная (n=66)	62,4 ± 11,5 %	38,3 ± 11,7 %	28,3 ± 10,9 %	15,9 ± 9,4 %	10,1 ± 8,6 %
Основная (n=46)	65,0 ± 13,7 %	40,5 ± 14,1 %	30,9 ± 13,5 %	20,7 ± 13,1 %	16,4 ± 12,7 %

Таблица 4

Частота и степень тяжести острых лучевых и гематологических осложнений в сравниваемых группах

Группа больных	Эзофагит II–III ст.	Пневмонит II–III ст.	Лейкопения II–III ст.	Тромбоцитопения II–III ст.	Анемия II–III ст.
Контрольная (n=75)	24 (29,2 %)	10 (13,3 %)	–	–	–
Промежуточная (n=66)	21 (31,8 %)	7 (10,6 %)	–	–	–
Основная (n=46)	15 (32,6 %)	10 (21,7 %)	17 (36,9 %)	9 (19,5 %)	10 (21,7 %)

терапия с использованием режима ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы статистически значимо повышает показатели общей выживаемости ($p=0,03$) по сравнению с лучевой терапией, проводимой в традиционном режиме с последовательным назначением химиотерапии.

При сравнении показателей безрецидивной выживаемости по всем группам статистически значимых различий установлено не было. Однако наблюдается тенденция к увеличению данного показателя в период наблюдения от двух до пяти лет в группах, где лучевая терапия проводилась в режиме ускоренного гиперфракционирования и одновременного химиолучевого лечения (табл. 3).

Переносимость лечения оценивали по частоте и степени тяжести ранних и поздних лучевых и гематологических осложнений (табл. 4). Для оценки степени тяжести осложнений использовали шкалу RTOG. Частота развития острого лучевого эзофагита была примерно одинаковой во всех группах и составила около 30 %. Частота развития лучевого пневмонита была выше в основной группе, где проводилась одновременная химиолучевая терапия в режиме ускоренного гиперфракционирования, что можно объяснить радиосенсибилизирующим действием химиопрепаратов на легочную ткань. Острые гематологические реакции были диагностированы в процессе химиолучевого лечения только в основной группе. Наиболее частым осложнением была лейкопения, которая была диагностирована у

17 (36,9 %) пациентов, у 10 (21,7 %) – наблюдалась анемия, у 9 (19,5 %) больных – тромбоцитопения. Все гематологические осложнения были купированы при назначении консервативной терапии и не приводили к прерыванию курса лучевой терапии.

Наиболее перспективным направлением в консервативном лечении больных местнораспространенным неоперабельным НМРЛ является комбинирование лучевых и химиотерапевтических методов. В связи с тем, что традиционные курсы лучевой терапии не позволяют добиться удовлетворительных результатов, становится обоснованным поиск нетрадиционных режимов фракционирования в лечении этой категории больных [5, 10]. Режим ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр с перерывом между ними 5–6 ч до СОД 60–70 Гр имеет радиобиологические преимущества по сравнению с традиционным режимом. Благодаря повышению дневной дозы снижается интенсивность ускоренной репопуляции клеток опухоли и сокращаются сроки лечения. Подведение двух фракций в день с перерывом между ними 5–6 ч снижает лучевую нагрузку на здоровые ткани за счёт восстановления сублетальных повреждений клеток [1, 2].

Заключение

Проведение двух циклов химиотерапии по схеме цисплатин + этопозид одновременно с радикальным курсом лучевой терапии в режиме ускорен-

ного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр удовлетворительно переносится больными и позволяет улучшить отдалённые результаты лечения неоперабельного рака лёгкого по сравнению с традиционным режимом и последовательным назначением химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин А.В. Роль фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей // Вопросы онкологии. 2005. № 6. С. 647–655.
2. Акимов А.А., Ильин А.В. Ускоренное гиперфракционирование: радиобиологическое обоснование и клинические проблемы // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2004. Т. 49 (2). С. 40–50.
3. Бычков М.Б. Роль химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) // Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2000. С 10–13.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2015. 250 с.
5. Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Золотков А.Г., Кудрявцев Д.В., Рагулин Ю.А., Гоголин Д.В. Результаты применения режима ускоренного гиперфракционирования в лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 2. С. 11–14.
6. Belani C.P., Wang W., Johnson D., Wagner H., Schiller J., Veeder M., Mehta M. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (16). P. 3760–2767.
7. Belderbos J., Uitterhoeve L., van Zandwijk N., Belderbos H., Rodriguez P., van de Vaart P., Price A., van Walree N., Legrand C., Dussenne S., Bartelink H., Giaccone G., Koning C. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43 (1). P. 114–121.
8. Curran W.J., Scott C., Langer R. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Abstr. 1891.
9. D'Addario G., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, Suppl. 2. ii. 39–40. doi: 10.1093/annonc/mdn081.
10. Jeremic B., Milicic B. From conventionally fractionated radiation therapy to hyperfractionated radiation therapy alone and with concurrent chemotherapy in patients with earlystage nonsmall cell lung cancer // Cancer. 2008. Vol. 112 (4). P. 876–884. doi: 10.1002/cncr.23240.
11. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 patients // Cancer. 2011. Vol. 117 (13). P. 2995–3003. doi: 10.1002/cncr.25910.
12. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiation therapy and chemotherapy in locally advanced (Stage III) non-small-cell lung cancer: single institution experience with 600 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 82 (3). P. 1157–1163. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.016.
13. Kim M.K., Kim S.W., Choi E.K., Sohn H.J., Lee D.H., Suh Cheolwon, Lee J.S., Yang H.J., Hong J.S., Kim W.S. Induction chemotherapy

followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 2. Issue 8. p. S308. doi: 10.1097/01.JTO.0000283090.56099.

Поступила 26.09.14

REFERENCES

1. Akimov A.A., Il'in A.V. Role of dose fractionation to increase the efficiency of radiation therapy // Voprosy onkologii. 2005. № 6. P. 647–655. [in Russian]
2. Akimov A.A., Il'in A.V. Accelerated hyper fractionation: radiobiological justification and clinical issues // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2004. Vol. 49 (2). P. 40–50. [in Russian]
3. Bychkov M.B. Role of chemotherapy in treatment of non-small cell lung cancer // Materialy IV ezhegodnoj Rossijskoj onkologicheskoi konferencii. M., 2000. S 10–13. [in Russian]
4. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (Заболеваемость и смертность). М., 2015. 250 p. [in Russian]
5. Mardynskij Ju.S., Gulidov I.A., Ivanova I.N., Kursova L.V., Zolotkov A.G., Kudryavcev D.V., Ragulin Ju.A., Gogolin D.V. Results of continuous hyperfractionated radiotherapy in treatment of non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 2. P. 11–14. [in Russian]
6. Belani C.P., Wang W., Johnson D., Wagner H., Schiller J., Veeder M., Mehta M. Phase III study of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 2597): induction chemotherapy followed by either standard thoracic radiotherapy or hyperfractionated accelerated radiotherapy for patients with unresectable stage IIIA and B non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (16). P. 3760–2767.
7. Belderbos J., Uitterhoeve L., van Zandwijk N., Belderbos H., Rodriguez P., van de Vaart P., Price A., van Walree N., Legrand C., Dussenne S., Bartelink H., Giaccone G., Koning C. Randomised trial of sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer (EORTC 08972-22973) // Eur. J. Cancer. 2007. Vol. 43 (1). P. 114–121.
8. Curran W.J., Scott C., Langer R. Phase III comparison of sequential vs. concurrent chemoradiation for patients with unresected stage III non-small-cell lung cancer (NSCLC): Initial report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 9410 // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2000. Abstr. 1891.
9. D'Addario G., Felip E. ESMO Guidelines Working Group. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19, Suppl. 2. ii. 39–40. doi: 10.1093/annonc/mdn081.
10. Jeremic B., Milicic B. From conventionally fractionated radiation therapy to hyperfractionated radiation therapy alone and with concurrent chemotherapy in patients with earlystage nonsmall cell lung cancer // Cancer. 2008. Vol. 112 (4). P. 876–884. doi: 10.1002/cncr.23240.
11. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Clinical prognostic factors in patients with locally advanced (stage III) non-small cell lung cancer treated with hyperfractionated radiation therapy with and without concurrent chemotherapy: single-Institution Experience in 600 patients // Cancer. 2011. Vol. 117 (13). P. 2995–3003. doi: 10.1002/cncr.25910.
12. Jeremic B., Milicic B., Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiation therapy and chemotherapy in locally advanced (Stage III) non-small-cell lung cancer: single institution experience with 600 patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2012. Vol. 82 (3). P. 1157–1163. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.04.016.
13. Kim M.K., Kim S.W., Choi E.K., Sohn H.J., Lee D.H., Suh Cheolwon, Lee J.S., Yang H.J., Hong J.S., Kim W.S. Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy (CCRT) versus CCRT alone for unresectable stage III non-small cell lung cancer (NSCLC): randomized phase III trial // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 2. Issue 8. p. S308. doi: 10.1097/01.JTO.0000283090.56099.

НЕПОСРЕДСТВЕННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ДИСТАНЦИОННОЙ ГАММА-ТЕРАПИИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ САРКОМ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Ю.И. Тюкалов¹, Г.С. Жамгарян¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, Л.И. Мусабаева¹,
А.А. Жеравин¹, Н.В. Васильев¹, Н.А. Трухачева¹, О.В. Котова¹

Томский НИИ онкологии¹

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный 5, e-mail: gevorg-zh@yandex.ru¹*

Цель исследования – оценка непосредственной эффективности предоперационной дистанционной гамма-терапии, выраженности лучевых реакций и терапевтического патоморфоза опухоли при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей.

Материал и методы. В исследование включено 55 больных первичными и рецидивными саркомами мягких тканей. На первом этапе комбинированного лечения все пациенты получали предоперационный курс дистанционной гамма-терапии (ДГТ) в режиме среднего фракционирования дозы: РОД 3 Гр, 5 фракций в неделю, СОД 38–44 Гр. На втором этапе выполнялась операция в объеме широкого иссечения с интраоперационным облучением ложа опухоли в однократной дозе 10–15 Гр. Проводились оценка непосредственной эффективности предоперационной ДГТ по шкале RECIST и изучение терапевтического патоморфоза опухоли по Lucas.

Результаты. При предоперационной ДГТ у 9,1 % пациентов получена частичная регрессия, у 90,9 % – стабилизация опухолевого процесса. Терапевтический патоморфоз I степени наблюдался в 25 (46,5 %), II степени – в 19 (34,5 %), III степени – в 11 (20 %) случаях. Наиболее оптимальным временным интервалом между облучением и операцией является срок, равный 3 нед. Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли позволяет использовать этот параметр, наряду со шкалой RECIST, в качестве дополнительного критерия при оценке непосредственной эффективности лучевой терапии.

Ключевые слова: саркомы мягких тканей, комбинированное лечение, предоперационная лучевая терапия, оценка эффективности.

IMMEDIATE RESPONSE TO PREOPERATIVE EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF SOFT TISSUE SARCOMAS

Yu.I. Tyukalov¹, G.S. Zhamgaryan¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, L.I. Musabaeva¹, A.A. Zheravin¹, N.V. Vasilyev¹, N.A. Trukhacheva¹,
O.V. Kotova¹

Tomsk Cancer Research Institute¹,

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: gevorg-zh@yandex.ru¹

The purpose of the study was to assess immediate response to preoperative external beam radiotherapy in patients with soft tissue sarcomas. The study comprised 55 patients with primary and recurrent soft tissue sarcomas. All patients underwent external beam radiotherapy at a total dose of 38–44 Gy in 5 fractions of 3 Gy daily, followed by surgery with 10–15 Gy intraoperative radiotherapy. The objective tumor response to preoperative external beam radiotherapy was assessed using RECIST criteria. Partial response to preoperative radiotherapy was achieved in 9.1% of patients and disease stabilization in 90.9% of cases. Grade I pathological tumor response was observed in 25 (46.5 %) patients, grade II tumor response in 19 (34.5 %) patients and grade III tumor response in 11 (20 %) cases. A 3-week interval between radiotherapy and surgery was the most optimal time. Pathological tumor response with RECIST criteria is an additional parameter in assessment of immediate tumor response

Key words: soft tissue sarcoma, combined modality treatment, preoperative radiotherapy, tumor response.

Саркомы мягких тканей (СМТ) характеризуются не только обширной местной распространенностью, но и склонностью к частым рецидивам, что нередко определяет показания к выполнению обширных хирургических вмешательств, вплоть до калечащих операций [4, 13]. Однако в многочисленных исследованиях, проведенных в 80-е годы XX века, был получен хороший локальный контроль

при органосохраняющих операциях в сочетании с адъювантной лучевой терапией (ЛТ). При этом 5-летняя безрецидивная выживаемость достигала 50–70 % [1–3, 6, 10], а по данным J.C. Yang et al., – 91 % [15].

Однако по-прежнему нет единой точки зрения в отношении последовательности выполнения операции и лучевой терапии при комбинирован-

ном лечении СМТ. В рандомизированном исследовании не выявлено значимых различий между показателями 5-летней безрецидивной, общей и безметастатической выживаемости в зависимости от режима лучевой терапии. Тем не менее эти же авторы показали статистически значимое увеличение частоты послеоперационных осложнений у больных с предоперационной ЛТ [8]. Аналогичные результаты получили J.F. Tseng et al. [12], M.H. Robinson et al. [9]. По данным A. Pollack et al. [11], 10-летняя безрецидивная выживаемость при применении предоперационной и послеоперационной ЛТ равнялась 82 % и 81 % соответственно. Однако эти показатели различались в зависимости от размеров опухоли: при больших размерах 10-летний локальный контроль составил 88 % и 67 % ($p=0,01$), а при меньших размерах новообразований – 72 % и 91 % соответственно. По данным E. Cheng et al. [5], частота местных рецидивов при проведении ЛТ до операции несколько выше, чем при послеоперационном облучении, – 17 % и 9 % соответственно, тем не менее выявленные различия не были статистически значимыми ($p=0,41$).

Несмотря на отсутствие выраженных различий между показателями безрецидивной выживаемости, практически все исследователи едины во мнении в отношении того, что предоперационная ЛТ обладает некоторыми преимуществами. Это обусловлено созданием абластичности и уменьшением риска диссеминации опухолевых клеток во время операции [14, 16]. Следует отметить, что нет каких-либо жестких сроков относительно временного интервала от завершения ЛТ до хирургического вмешательства. Однако в клинических рекомендациях NCCN указано, что превышение интервала в 6 нед приводит к развитию постлучевого фиброза, которое негативно влияет на течение периоперационного периода и функциональные результаты [7].

Целью исследования явилась оценка непосредственной эффективности предоперационной дистанционной гамма-терапии (ДГТ), выраженности лучевых реакций и терапевтического патоморфоза опухоли при комбинированном лечении больных саркомами мягких тканей.

Материал и методы

В исследование включено 55 больных, из них у 40 (73 %) были первичные, у 15 (27 %) – реци-

дивные саркомы мягких тканей. Распределение по полу: 24 (44 %) мужчины и 31 (56 %) женщина. Возраст пациентов варьировал от 15 до 75 лет (средний возраст – $45,9 \pm 2,5$ года). Опухоли преимущественно локализовались на нижних конечностях – у 32 (58 %) пациентов. Преобладали опухоли с высокой степенью злокачественности (G3) – у 33 (60 %) пациентов. Среди гистологических форм наиболее часто встречались синовиальная саркома, рабдомиосаркома, MPNST, плеоморфные саркомы (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика клинического материала

Признак	Количество больных
Локализация опухоли	
Верхняя конечность	12 (22 %)
Нижняя конечность	32 (58 %)
Туловище	11 (20 %)
Размер опухоли	
<5 см	16 (29 %)
5–10 см	22 (40 %)
>10 см	17 (31 %)
Стадия процесса	
IIa	16 (29 %)
IIb	13 (24 %)
III	26 (47 %)
Критерий T	
T _{1a}	6 (11 %)
T _{1b}	10 (18 %)
T _{2a}	11 (20 %)
T _{2b}	28 (51 %)
Степень дифференцировки (G)	
G ₂	22 (40 %)
G ₃	33 (60 %)
Гистотип	
Синовиальная саркома	6 (11 %)
Липосаркома	4 (7 %)
Рабдомиосаркома	12 (22 %)
Лейомиосаркома	3 (5 %)
Остеосаркома	2 (4 %)
ЗФГ	3 (5 %)
Фибросаркома	2 (4 %)
MPNST	6 (11 %)
Плеоморфная саркома	8 (15 %)
PNET	3 (5 %)
Ангиосаркома	2 (4 %)
Недифференцированная саркома	4 (7 %)

Всем больным проводилось комбинированное лечение. На первом этапе пациенты получали предоперационный курс дистанционной гамма-терапии в режиме среднего фракционирования дозы – РОД 3 Гр, 5 фракций в нед, СОД 38–44 Гр на аппарате Theratron. Вторым этапом лечения была операция в объеме широкого иссечения опухоли и интраоперационная лучевая терапия на ложе опухоли в однократной дозе 10–15 Гр на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э. После завершения ЛТ оперативное вмешательство выполнялось через 5–21 (в среднем – 18) день.

Оценка непосредственной эффективности предоперационной ДГТ проводилась по шкале RECIST. Терапевтический патоморфоз изучался при гистологическом исследовании операционного материала по методу Lucas, 2004. Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 7.0 (StatSoft, Inc., 2004).

Результаты и обсуждение

Предоперационная ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы переносилась больными удовлетворительно. После курса облучения каких-либо выраженных лучевых реакций отмечено не было. Преимущественно наблюдались явления лучевого эпидермита I–II степени, проявляющиеся в виде гиперемии кожи облучаемого очага (табл. 2).

Таблица 2

Ранние лучевые реакции при проведении предоперационной ДГТ

Ранние лучевые реакции	Количество больных
Эпидермит I степени	16 (29 %)
Эпидермит II степени	12 (22 %)
Эпидермит III степени	2 (4 %)
Нет лучевых реакций	25 (45 %)

На начальных этапах исследования интервал между окончанием курса ДГТ и хирургическим вмешательством составлял 5–10 дней (у 18 пациентов). В дальнейшем оказалось, что у больных с лучевым эпидермитом II–III степени, которым из-за коррекции этих осложнений хирургическое лечение пришлось проводить в более поздние сроки, было отмечено значимое уменьшение размеров опухоли и перитуморального отека. Эти обстоятельства способствовали более четкому определению границ опухоли и улучшали условия

для выполнения радикальной операции. В итоге, в этой группе (n=15) зафиксировано уменьшение размеров опухоли на 10–35 %. В последующем интервал между этапами комбинированного лечения равнялся 3 нед, этот срок явился оптимальным по продолжительности периодом между ЛТ и хирургическим вмешательством.

При анализе непосредственной эффективности предоперационной ДГТ ни у одного пациента не была зафиксирована полная регрессия опухоли. У 5 (9,1 %) больных достигнута частичная регрессия (уменьшение размеров более чем на 30 %). В 50 (90,9 %) наблюдениях отмечена стабилизация опухолевого роста. Прогрессирование заболевания не наблюдалось. Кроме того, была проведена оценка сопряжения эффективности ЛТ с основными клинико-морфологическими характеристиками. Выявлено, что на нее не оказывают влияния возраст больных, размер, локализация и стадия опухолевого процесса, гистологический вариант сарком.

В качестве критерия, отражающего эффективность предоперационной ДГТ, была выбрана выраженность терапевтического патоморфоза опухоли. При этом патоморфоз III степени наблюдался у 11 (20 %) больных, II степени – у 19 (34,5 %), I степени – у 25 (46,5 %) пациентов. При оценке полученных данных стало очевидно, что они не совсем соответствуют количеству больных, у которых зарегистрировано уменьшение размеров опухоли. Поэтому был проведен анализ, позволяющий соотносить эффективность предоперационной ДГТ и выраженность терапевтического патоморфоза (табл. 3). Оказалось, что из 5 больных, у которых при клинико-инструментальной оценке эффектом лечения явилась частичная регрессия опухоли, патоморфоз III степени отмечен в 4 (80 %) случаях, и лишь у одной больной – II степени. При достигнутой стабилизации опухолевого процесса в половине случаев (25 больных) терапевтический патоморфоз был I степени. У остальных пациентов изменения в опухоли были расценены как патоморфоз II и III степени – в 36 % и 14 % наблюдениях соответственно. Эти результаты позволяют полагать, что не только изменение размеров опухоли, но и выраженность лучевого патоморфоза можно рассматривать в качестве критерия оценки эффективности лечения при проведении предоперационной ДГТ.

Интересным оказался тот факт, что ответ опухоли после предоперационной лучевой терапии, равно

Таблица 3

Непосредственная эффективность и патоморфоз опухоли у больных СМТ после предоперационной ДГТ

Выраженность патоморфоза опухоли	Непосредственная эффективность		p
	Стабилизация (n=50)	Частичная регрессия (n=5)	
I степень (n=25)	25 (50 %)	-	p=0,056
II степень (n=19)	18 (36 %)	1 (20 %)	p=0,56
III степень (n=11)	7 (14 %)	4 (80 %)	p=0,004

Таблица 4

Степень терапевтического патоморфоза опухоли и непосредственная эффективность предоперационной лучевой терапии у больных первичными и рецидивными СМТ

Патоморфоз опухоли	Непосредственная эффективность		p
	Стабилизация	Частичная регрессия	
Первичные саркомы	36 (90 %)	4 (10 %)	
I степень (n=19)	19 (52,78 %)	-	p=0,11
II степень (n=11)	11 (30,56 %)	-	p=0,56
III степень (n=10)	6 (16,67 %)	4 (100 %)	p=0,002
Рецидивные саркомы	14 (93,3 %)	1 (6,7 %)	
I степень (n=6)	6 (42,86 %)	-	p=1
II степень (n=8)	7 (50 %)	1 (100 %)	p=1
III степень (n=1)	1 (7,14 %)	-	p=1

как и терапевтический патоморфоз, был различным у больных с первичными и рецидивными СМТ (табл. 4). Действительно, при первичных новообразованиях терапевтический (лучевой) патоморфоз опухоли III степени значимо чаще ассоциировался с частичной регрессией опухоли. У больных с рецидивными СМТ такой зависимости не выявлено. Это позволяет утверждать о большей радиорезистентности рецидивных сарком мягких тканей.

Заключение

Предоперационная ДГТ в режиме среднего фракционирования дозы в суммарной очаговой дозе 38–44 Гр как этап комбинированного лечения СМТ хорошо переносится больными и не приводит к выраженным лучевым реакциям. Наиболее оптимальным интервалом между облучением и операцией является срок, равный 3 нед. В эти сроки в большей мере реализуется эффект лучевой терапии, что улучшает условия для выполнения хирургического вмешательства.

Выраженность терапевтического патоморфоза опухоли позволяет использовать его, наряду с оценочной шкалой RECIST, в качестве дополни-

тельного критерия при оценке непосредственной эффективности лучевой терапии. Предоперационная дистанционная гамма-терапия позволяет добиться частичной регрессии в 9,1 % случаев, стабилизации опухолевого процесса – в 90,9 %. Большая эффективность комбинированного лечения по представленной методике наблюдалась при первичных СМТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денъгина Н.В., Жинов А.В. Возможности современной лучевой терапии в лечении сарком мягких тканей // Практическая онкология. 2013. Т. 14. № 2. С. 101–111.
2. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Коломиец Л.А., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дубский С.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Миллер С.В., Добродеев А.Ю., Чивчиш Л.Н., Нечитайло М.Н., Жеравин А.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3. С. 75–84.
3. Alektiar K.M., Velasco J., Zelefsky M.J., Woodruff J.M., Lewis J.J., Brennan M.F. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000. Vol. 48 (4). P. 1051–1058.
4. Cahlon O., Spierer M., Brennan M.F., Singer S., Alektiar K.M. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy // Cancer. 2008. Vol. 112 (12). P. 2774–2779. doi: 10.1002/cncr.23493.
5. Cheng E.Y., Dusenbery K.T., Winters M.R., Thompson R.C. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // J. Surg. Oncol. 1996. Vol. 61 (2). P. 90–99.

6. Davis A.M., O'Sullivan B., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Hammond A., Benk V., Kandel R., Goddard K., Freeman C., Sadura A., Zee B., Day A., Tu D., Pater J. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 75 (1). P. 48–53.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma – Sarcoma. Pdf. 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
8. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Kandel R., Goddard K., Sadura A., Pater J., Zee B. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma of the Limbs: A Randomised Trial // *Lancet*. 2002. Vol. 359 (9325). P. 2235–2241.
9. Robinson M.H., Ball A.B., Schofield J., Fisher C., Harmer C.L., Thomas J.M. Preoperative radiotherapy for initially inoperable extremity soft tissue sarcomas // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1992. Vol. 4 (1). P. 36–40.
10. Pezner R.D., Liu A., Chen Y.J., Smith D.D., Paz I.B. Full-Dose Adjuvant Postoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 34 (5). P. 511–516. doi: 10.1097/COC.0b013e3181f4796d.
11. Pollack A., Zagars G.K., Goswitz M.S., Pollock R.A., Feig B.W., Pisters P.W. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (3). P. 563–572.
12. Tseng J.F., Ballo M.T., Langstein H.N., Wayne J.D., Cormier J.N., Hunt K.K., Feig B.W., Yasko A.W., Lewis V.O., Lin P.P., Cannon C.P., Zagars G.K., Pollock R.E., Pisters P.W. The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13 (9). P. 1209–1215.
13. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison of Amputation with Limb-Sparing Operations for Adult Soft Tissue Sarcoma of the Extremity // *Ann. Surg.* 1992. Vol. 215 (3). P. 269–275.
14. Wolfson A.H. Preoperative Vs Postoperative Radiation Therapy for Extremity Soft Tissue Sarcoma: Controversy and Present Management // *Curr. Opin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (4). P. 357–360.
15. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R., Sindelar W.F., Danforth D.N., Topalian S.L., DeLaney T., Glatstein E., Steinberg S.M., Merino M.J., Rosenberg S.A. Randomized Prospective Study of the Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Extremity // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16 (1). P. 197–203.
16. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Patel S.R., Benjamin R.S. Preoperative Vs. Postoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Comparative Evaluation of Disease Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56 (2). P. 482–488.
3. Alektiar K.M., Velasco J., Zelefsky M.J., Woodruff J.M., Lewis J.J., Brennan M.F. Adjuvant radiotherapy for margin-positive high-grade soft tissue sarcoma of the extremity // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2000. Vol. 48 (4). P. 1051–1058.
4. Cahlon O., Spierer M., Brennan M.F., Singer S., Alektiar K.M. Long-term outcomes in extremity soft tissue sarcoma after a pathologically negative re-resection and without radiotherapy // *Cancer*. 2008. Vol. 112 (12). P. 2774–2779. doi: 10.1002/cncr.23493.
5. Cheng E.Y., Dusenbery K.T., Winters M.R., Thompson R.C. Soft tissue sarcomas: preoperative versus postoperative radiotherapy // *J. Surg. Oncol.* 1996. Vol. 61 (2). P. 90–99.
6. Davis A.M., O'Sullivan B., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Hammond A., Benk V., Kandel R., Goddard K., Freeman C., Sadura A., Zee B., Day A., Tu D., Pater J. Late radiation morbidity following randomization to preoperative versus postoperative radiotherapy in extremity soft tissue sarcoma // *Radiother. Oncol.* 2005. Vol. 75 (1). P. 48–53.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Soft Tissue Sarcoma – Sarcoma. Pdf. 2014. URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf
8. O'Sullivan B., Davis A.M., Turcotte R., Bell R., Catton C., Chabot P., Wunder J., Kandel R., Goddard K., Sadura A., Pater J., Zee B. Preoperative Versus Postoperative Radiotherapy in Soft-Tissue Sarcoma of the Limbs: A Randomised Trial // *Lancet*. 2002. Vol. 359 (9325). P. 2235–2241.
9. Robinson M.H., Ball A.B., Schofield J., Fisher C., Harmer C.L., Thomas J.M. Preoperative radiotherapy for initially inoperable extremity soft tissue sarcomas // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. 1992. Vol. 4 (1). P. 36–40.
10. Pezner R.D., Liu A., Chen Y.J., Smith D.D., Paz I.B. Full-Dose Adjuvant Postoperative Radiation Therapy for Retroperitoneal Sarcomas // *Am. J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 34 (5). P. 511–516. doi: 10.1097/COC.0b013e3181f4796d.
11. Pollack A., Zagars G.K., Goswitz M.S., Pollock R.A., Feig B.W., Pisters P.W. Preoperative vs. postoperative radiotherapy in the treatment of soft tissue sarcomas: a matter of presentation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998. Vol. 42 (3). P. 563–572.
12. Tseng J.F., Ballo M.T., Langstein H.N., Wayne J.D., Cormier J.N., Hunt K.K., Feig B.W., Yasko A.W., Lewis V.O., Lin P.P., Cannon C.P., Zagars G.K., Pollock R.E., Pisters P.W. The effect of preoperative radiotherapy and reconstructive surgery on wound complications after resection of extremity soft-tissue sarcomas // *Ann. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 13 (9). P. 1209–1215.
13. Williard W.C., Hajdu S.I., Casper E.S., Brennan M.F. Comparison of Amputation with Limb-Sparing Operations for Adult Soft Tissue Sarcoma of the Extremity // *Ann. Surg.* 1992. Vol. 215 (3). P. 269–275.
14. Wolfson A.H. Preoperative Vs Postoperative Radiation Therapy for Extremity Soft Tissue Sarcoma: Controversy and Present Management // *Curr. Opin. Oncol.* 2005. Vol. 17 (4). P. 357–360.
15. Yang J.C., Chang A.E., Baker A.R., Sindelar W.F., Danforth D.N., Topalian S.L., DeLaney T., Glatstein E., Steinberg S.M., Merino M.J., Rosenberg S.A. Randomized Prospective Study of the Benefit of Adjuvant Radiation Therapy in the Treatment of Soft Tissue Sarcomas of the Extremity // *J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16 (1). P. 197–203.
16. Zagars G.K., Ballo M.T., Pisters P.W., Pollock R.E., Patel S.R., Benjamin R.S. Preoperative Vs. Postoperative Radiation Therapy for Soft Tissue Sarcoma: A Retrospective Comparative Evaluation of Disease Outcome // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003. Vol. 56 (2). P. 482–488.

Поступила 9.09.14

REFERENCES

1. Den'gina N.V., Zhinov A.V. Den'gina N.V., Zhinov A.V. Role of radiation therapy in treatment of soft tissue sarcomas // *Prakticheskaja onkologija*. 2013. Vol. 14 (2). P. 101–111. [in Russian]
2. Zav'jalov A.A., Musabaeva L.I., Lysin V.A., Chojnzonov E.L., Novikov V.A., Kolomic L.A., Tuzikov S.A., Afanas'ev S.G., Dubskij S.V., Anisenja I.I., Tyukalov Ju.I., Miller S.V., Dobrodeev A.Ju., Chivchish L.N., Nechitajlo M.N., Zheravin A.A. A 15-year experience in using intraoperative radiation therapy // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2004. № 2–3. P. 75–84. [in Russian]

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ *BRCA1* 5382insC/*CHEK2*/*BLM*-АССОЦИИРОВАННОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова»
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: bit-sava@mail.ru

Частота наследственного рака молочной железы достигает 5–10 % от всех случаев РМЖ. Его этиология в большинстве случаев опосредована мутациями в генах высокой пенетрантности – *BRCA1*, *BRCA2*. Представлены особенности наследственного РМЖ (возраст возникновения заболевания, семейный онкологический анамнез, первично-множественный характер опухолевого процесса). Выполнен сравнительный анализ встречаемости наследственных характеристик у больных РМЖ в зависимости от наличия мутаций *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2*.

Ключевые слова: наследственный рак молочной железы, *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2*.

HEREDITARY CHARACTERISTICS *BRCA1* 5382insC/*CHEK2*/*BLM*-ASSOCIATED BREAST CANCER

E.M. Bit-Sava

St-Petersburg State Pediatric Medical Academy,
St-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University
2, Litovskaya Street, 194100-St-Petersburg, Russia, e-mail: bit-sava@mail.ru

The hereditary breast cancer (HBC) occurs in 5–10 % of all cases of breast cancer. The mutations in the genes of high penetrance – *BRCA1*, *BRCA2* is mainly the reason HBC. In the study presented the features of HBC (age of onset of the disease, cancer family history, primary tumor process multiple character). Depending on the presence of mutations *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2* carried out a comparative analysis of the occurrence of hereditary characteristics in breast cancer patients.

Key words: hereditary breast cancer, *BRCA1* 5382insC, *BLM*, *CHEK2*.

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает лидировать в структуре онкологической заболеваемости среди женщин. В основе одного из механизмов патогенеза наследственного рака молочной железы (НРМЖ) лежат мутации в генах-супрессорах, вовлеченных в процессы репарации ДНК. Частота встречаемости РМЖ, опосредованного наличием мутации в супрессорных генах, составляет 5–10 %. К настоящему времени описано множество генетических мутаций разной степени пенетрантности, ответственных за развитие НРМЖ, наиболее изученными из которых являются *BRCA1*, *BRCA2*, *BLM*, *CHEK2*, *NBS1* [8, 9]. Дисфункция генов репарации ДНК приводит к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов [1]. К основным характеристикам НРМЖ относятся: молодой возраст (<50 лет); билатеральный РМЖ или РМЖ и рак яичников (РЯ)/рак фаллопиевой трубы/первичный перитонеальный рак/рак поджелудочной железы у одного больного или кровного родственника; принадлежность к популяции высокого риска (например, евреи Ашкенази); наличие в семье кровных родственников

с мутациями *BRCA1* или *BRCA2*; РМЖ у мужчины в семейном анамнезе; РЯ/рак фаллопиевой трубы/первичный перитонеальный рак; РМЖ у 2 и более кровных родственников [2, 6, 7].

Для развития наследственного опухолевого процесса необходима не только наследуемая герминальная мутация, но и вторая – соматическая мутация, возникающая преимущественно в молодом возрасте, соответственно, заболеваемость РМЖ в возрасте до 50 лет у носителей мутаций в 10 раз выше, чем в общей популяции [5]. Наличие высокопенетрантных мутаций увеличивает риск развития РЯ до 15–45 %, РМЖ в течение жизни – до 67–87 %, достигая 85 % к 70 годам [2, 4]. Наличие мутаций супрессорных генов связано также с повышением риска развития рака предстательной железы (РПЖ), толстой кишки, гортани, кожи, шейки матки и эндометрия [5]. Одной из особенностей НРМЖ является высокая частота первично-множественных опухолей. Так, мутация *BRCA1* 5382insC в 90 % случаев ответственна за развитие синдрома «РМЖ + РЯ» (breast-ovarian cancer syndrome), в 40–60 % – за возникновение рака второй молочной железы [3, 4]. Таким образом,

генотипические особенности РМЖ определяют разнообразие клинических форм НРМЖ и целесообразность диагностики, лечения и профилактики первично-множественных опухолей у пробанда и его кровных родственников.

Цель исследования

Сравнить частоту встречаемости наследственных характеристик среди больных РМЖ в зависимости от наличия мутаций в генах *BRCA1* 5382insC, *CHEK2* и *BLM*.

Материал и методы

В исследование включено 145 больных РМЖ с мутациями в генах *BRCA1* 5382insC, *CHEK2* 1100delC, *BLM*. В ходе работы проводился анализ первичной документации больных НРМЖ, консультация врача-генетика. Молекулярно-генетическое исследование включало анализ ДНК лейкоцитов периферической крови с определением «горячих» мутаций. Геномная ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Для выявления мутаций использовались аллель-специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени и электрофоретический анализ ДНК-фрагментов.

С целью определения значимости различий между группами использовался метод Фишера и лог-ранговый критерий.

Результаты исследования и обсуждение

В ходе проведенного исследования в большинстве случаев НРМЖ был ассоциирован с мутацией в гене *BRCA1* 5382insC – 75,9 % (n=110). Частота мутации *CHEK2* составила 14,5 % (n=21), *BLM* – 9,6 % (n=14). Возрастной состав больных НРМЖ представлен в табл. 1. У 9 (42,9 %) из 21 больной с *CHEK2*-ассоциированным РМЖ диагноз выставлен в возрасте от 56 до 70 лет, у 8 (38 %) больных – в возрасте до 45 лет, из них в половине случаев (19 %) – в более раннем возрасте. Для больных с *BLM*-ассоциированным РМЖ характерным был молодой возраст возникновения заболевания: 57,1 % женщин заболели в возрасте до 45 лет. Весьма характерной была низкая встречаемость *BLM* мутации у больных до 35 лет, по сравнению с *CHEK2* и *BRCA1* 5382insC – 7,1 % против 19 % и 22,7 % соответственно (p=0,1). *BRCA1* 5382insC-ассоциированный рак молочной железы также

встречался чаще в молодом возрасте – у 66 (60 %) из 110 больных до 45 лет, у 19 (17,3 %) больных – до 50 лет. Среди больных РМЖ с мутацией *BRCA1* 5382insC доля пациенток в постменопаузе была выше по сравнению с *BLM*-ассоциированным РМЖ – 22,7 % против 14,3 %. Таким образом, начало заболевания в молодом возрасте и пременопаузе как одна из основных характеристик НРМЖ встречается чаще среди больных с мутациями *BRCA1* 5382insC и *BLM* по сравнению с носителями мутаций *CHEK2* – 77,3 % и 85,7 % против 47,5 % соответственно (p=0,01). Тогда как для больных *CHEK2*-ассоциированным РМЖ не выявлено различий в возрастном составе до и после 50 лет – 47,5 % и 50,4 % соответственно (p=0,08) (табл. 1).

При наличии мутации *BLM* частота встречаемости РМЖ у кровных родственников 2-й линии составила 28,6 %, отличительной особенностью была низкая частота РМЖ у матери пробанда – 7,1 %. Выявлена высокая частота РМЖ у матери пробанда-носителя мутации *CHEK2*: в 9 (42,9 %) из 21 случая, частота РМЖ у сестры и кровных родственников 2-й линии родства составила по 19 % в каждой подгруппе (p=0,1). Наиболее характерным признаком для больных с мутацией *BRCA1* 5382insC был РМЖ у матери и сестры – 23,6 % и 22,7 %; частота РМЖ у кровных родственников 2-й линии составила 31,8 %. В отличие от других рассматриваемых мутаций, только при мутации *BRCA1* 5382insC в семейном онкологическом анамнезе встречался РЯ (10 %) и РПЖ (3,6 %) (табл. 2).

Одной из характеристик наследственного рака является первично-множественный характер основного заболевания, к примеру, частота метакриального билатерального РМЖ (БРМЖ) при сравнительном анализе была выше в группе больных с *BRCA1* 5382insC по сравнению с мутациями *BLM* и *CHEK2* – 13,6 %, 7,1 % и 4,7 % соответственно (p=0,1) (табл. 3). Средний период до выявления рака во второй молочной железе при мутации *BRCA1* 5382insC равнялся 6,4 года. Необходимо отметить, что частота синхронного БРМЖ была выше в группе *CHEK2*-ассоциированного РМЖ по сравнению с *BRCA1* 5382insC-ассоциированным наследственным раком молочной железы – 14,3 % и 8,2 % соответственно (p=0,09). Синдром «РМЖ + РЯ» встречался у 9 (8,2 %) из 110 больных с *BRCA1* 5382insC-ассоциированным РМЖ, и в 22,2 %

Таблица 1

Возрастной состав больных РМЖ с мутациями в генах репарации ДНК

Мутация	Возраст больных				
	<35 лет	36–45 лет	46–50 лет	51–56 лет	56–70 лет
<i>CHEK2</i>	4 (19 %)	4 (19 %)	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	9 (42,9 %)
<i>BLM</i>	1 (7,1 %)	7 (50 %)	4 (28,6 %)	-	2 (14,3 %)
<i>BRCA1</i> 5382insC	25 (22,7 %)	41 (37,3 %)	19 (17,3 %)	7 (6,4 %)	18 (16,7 %)

Таблица 2

Семейный онкологический анамнез у больных РМЖ с мутациями в генах репарации ДНК

Семейный онкологический анамнез	<i>CHEK2</i>	<i>BLM</i>	<i>BRCA1</i> 5382insC
РМЖ у матери	9 (42,9 %)	1 (7,1 %)	26 (23,6 %)
РМЖ у сестры	4 (19 %)	-	25 (22,7 %)
РМЖ у кровных родственников 2-й линии	4 (19 %)	4 (28,6 %)	35 (31,8 %)
Другие опухоли у кровных родственников	9 (42,9 %)	4 (28,6 %)	32 (29,1 %)
РЯ у матери	-	-	7 (6,4 %)
РЯ у сестры	-	-	4 (3,6 %)
РПЖ	-	-	4 (3,6 %)

Таблица 3

Первично-множественные опухоли у больных РМЖ с мутациями в генах репарации ДНК

Первично-множественные опухоли	<i>CHEK2</i>	<i>BLM</i>	<i>BRCA1</i> 5382insC
БРМЖ метакронный	1 (4,7 %)	1 (7,1 %)	15 (13,6 %)
БРМЖ синхронный	3 (14,3 %)	1 (7,1 %)	9 (8,2 %)
Синдром «РМЖ + РЯ»	-	-	9 (8,2 %)
РМЖ и др.	4 (19 %)	1 (7,1 %)	19 (17,3 %)

он сочетался с двусторонним метакронным раком молочных желез. Частота таких полинеоплазий, как РМЖ и рак легких, РМЖ и рак желудка, также была выше среди больных с мутациями *BRCA1* 5382insC и *CHEK2* 1100delC по сравнению с *BLM* – 19 % и 17,3 % против 7,1 % соответственно ($p=0,09$).

Выводы

1. При наследственном раке молочной железы наиболее часто встречается мутация *BRCA1* 5382insC – в 75,9 % случаев.

2. Наличие мутаций в гене *BLM* и *BRCA1* 5382insC обуславливает высокий риск развития РМЖ в возрасте до 45 лет – 57,1 % и 60 % соответственно.

3. У 42,9 % больных с мутацией в гене *CHEK2* встречался рак молочной железы у матери.

4. Такие характерные признаки наследственного рака молочной железы, как рак яичников и рак предстательной железы в семейном онкологическом анамнезе, встречались исключительно у больных с мутацией *BRCA1* 5382insC.

5. Частота синхронного билатерального рака молочной железы выше среди больных с мутацией в гене *CHEK2*, чем у пациенток с мутацией *BRCA1* 5382insC и мутацией в гене *BLM*, – 14,3 %; 8,2 % и 7,1 % соответственно.

6. Синдром «РМЖ + РЯ» был ассоциирован только с мутацией *BRCA1* 5382insC.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И., Муйжнейк Е.Л. Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. М., 2011. С. 1–16.
2. Минимальные клинические рекомендации Медицинского Общества Европейской Онкологии (ESMO). М., 2010. 436 с.

3. Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н., Толокнов Б.О., Жордания К.И., Грицай А.Н., Анурова О.А., Арзуманян А.Л., Кучмезов Э.Х., Василенко А.И., Лактионов К.П. Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. С. 93–99.
4. Сытенкова К.В., Гузиева Ж.М., Казаков М.П., Любченко Л.Н., Поддубная И.В. Аллельные варианты в генах BRCA1, BRCA2, TP53, ассоциированные с развитием рака молочной железы // Современная онкология. 2011. № 3. С. 22–26.
5. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Arun B.K. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (26). P. 4282–4288. doi: 10.1200/JCO.
6. Lynch H.T., Chapelle A., Hampel H., Wagner A., Fodde R., Lynch J.F., Okimoto R., Clark M.B., Coroneo S., Trowonou A., Fu Y.X., Haynatzki G.R., Gong G. American founder mutation for Lynch syndrome. Prevalence estimates and implications // Cancer. 2006. Vol. 106 (2). P. 448–452.
7. Petrucelli N., Daly M.B., Feldman G.L. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2 // Genet. Med. 2010. Vol. 12 (5). P. 245–259. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f. Review.
8. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J., Pernet D., Renwick A., Maranian M., Seal S., Ghoussaini M., Hines S., Healey C.S., Hughes D., Warren-Perry M., Tapper W., Eccles D., Evans D.G.; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Hoening M., Schutte M., van den Ouweland A., Houlston R., Ross G., Langford C., Pharoah P.D., Stratton M.R., Dunning A.M., Rahman N., Easton D.F. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // Nat. Genet. 2010. Vol. 42 (6). P. 504–507. doi: 10.1038/ng.586.
9. Zhou T., Chou J.W., Simpson D.A., Zhou Y., Mullen T.E., Medeiros M., Bushel P.R., Paules R.S., Yang X., Hurban P., Lobenhofer E.K., Kaufmann W.K. Profiles of Global Gene Expression in Ionizing-Radiation-Damaged Human Diploid Fibroblasts Reveal Synchronization behind the G1 Checkpoint in a G0-like State of Quiescence // Environ Health Perspect. 2006. Vol. 114 (4). P. 553–559.

Поступила 8.08.14

REFERENCES

1. Kiselev B.I., Mujzhnejk E.L. Hereditary cancer and drug-based therapy for genetic disorders. M., 2011. P. 1–16. [in Russian]

2. Minimal clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). M., 2010. P. 348–352. [in Russian]
3. Portnoj S.M., Ljubchenko L.N., Blohin S.N., Toloknov B.O., Zhorдания K.I., Gricaj A.N., Anurova O.A., Arzumanjan A.L., Kuchmезov Je.H., Vasilenko A.I., Laktionov K.P. Characteristics of BRCA-associated breast cancer and prevention of hereditary breast and ovarian cancer // Materialy XIV Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. M., 2010. P. 93–99. [in Russian]
4. Sytenkova K.V., Guzieva Zh.M., Kazakov M.P., Ljubchenko L.N., Poddubnaja I.V. Allelic variants in BRCA1, BRCA2, TP53 genes, associated with the development of breast cancer // Sovremennaja onkologija. 2011. № 3. P. 22–26. [in Russian]
5. Atchley D.P., Albarracin C.T., Lopez A., Valero V., Amos C.I., Gonzalez-Angulo A.M., Hortobagyi G.N., Arun B.K. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26 (26). P. 4282–4288. doi: 10.1200/JCO.
6. Lynch H.T., Chapelle A., Hampel H., Wagner A., Fodde R., Lynch J.F., Okimoto R., Clark M.B., Coroneo S., Trowonou A., Fu Y.X., Haynatzki G.R., Gong G. American founder mutation for Lynch syndrome. Prevalence estimates and implications // Cancer. 2006. Vol. 106 (2). P. 448–452.
7. Petrucelli N., Daly M.B., Feldman G.L. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2 // Genet. Med. 2010. Vol. 12 (5). P. 245–259. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181d38f2f. Review.
8. Turnbull C., Ahmed S., Morrison J., Pernet D., Renwick A., Maranian M., Seal S., Ghoussaini M., Hines S., Healey C.S., Hughes D., Warren-Perry M., Tapper W., Eccles D., Evans D.G.; Breast Cancer Susceptibility Collaboration (UK), Hoening M., Schutte M., van den Ouweland A., Houlston R., Ross G., Langford C., Pharoah P.D., Stratton M.R., Dunning A.M., Rahman N., Easton D.F. Genome-wide association study identifies five new breast cancer susceptibility loci // Nat. Genet. 2010. Vol. 42 (6). P. 504–507. doi: 10.1038/ng.586.
9. Zhou T., Chou J.W., Simpson D.A., Zhou Y., Mullen T.E., Medeiros M., Bushel P.R., Paules R.S., Yang X., Hurban P., Lobenhofer E.K., Kaufmann W.K. Profiles of Global Gene Expression in Ionizing-Radiation-Damaged Human Diploid Fibroblasts Reveal Synchronization behind the G1 Checkpoint in a G0-like State of Quiescence // Environ Health Perspect. 2006. Vol. 114 (4). P. 553–559.

ОСОБЕННОСТИ РАКА ЯИЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ С МУТАЦИЕЙ *BRCA1* 5382insC

А.Б. Виллерт¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.С. Родичева¹, А.А. Иванова¹,
Н.В. Чердынцева¹, С.Л. Стуканов¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: avillert@yandex.ru¹

Молекулярно-генетические особенности опухоли у больных раком яичников определяют особенности клинического течения и эффективность лечения. Цель работы – изучить частоту мутации *BRCA1* 5382insC у больных раком яичников в Сибирском регионе на примере Томской области и выявить основные клинико-морфологические и иммуногистохимические особенности заболевания. Показано, что частота выявления мутации *BRCA1* 5382insC среди больных РЯ Томской области не отличается от средних показателей по РФ и составляет 9,19 %. Ответ на платиносодержащие режимы химиотерапии в виде частичной регрессии отмечается у 75 % больных РЯ с мутацией *BRCA1* 5382insC. Оптимальность выполнения циторедукции является значимым фактором прогноза эффективности лечения наследственного РЯ, ассоциированного с мутацией *BRCA1* 5382insC.

Ключевые слова: рак яичников, мутации в гене *BRCA*, клинико-морфологические, иммуногистохимические особенности, эффективность лечения.

OVARIAN CANCER IN PATIENTS WITH *BRCA1* 5382insC MUTATION

A.B. Villert¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, N.S. Rodicheva¹, A.A. Ivanova¹,
N.V. Cherdynseva¹, S.L. Stukanov¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹,
Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: avillert@yandex.ru¹

Molecular genetic characteristics of the ovarian tumors can provide much quicker information about treatment effectiveness. The paper was aimed to study the frequency of *BRCA1* 5382insC mutation among ovarian cancer patients living in Siberia (the Tomsk region) and to detect the main clinical morphological and immunohistochemical characteristics of this disease. It was found that the frequency of *BRCA1* 5382insC mutation among ovarian cancer patients in the Tomsk region was 9.19 %. The partial response to platinum-based chemotherapy was observed in 75 % of ovarian cancer patients having *BRCA1* 5382insC mutation. Optimal cytoreduction is a significant predictor of the treatment effectiveness of hereditary ovarian cancer associated with *BRCA1* 5382insC mutation.

Key words: ovarian cancer, *BRCA1* 5382insC mutation, clinical morphological and immunohistochemical characteristics, treatment efficiency.

В России рак яичников (РЯ) стабильно остается ведущей причиной смертности от онкогинекологических заболеваний у женщин и пятой по частоте причиной смерти от рака в целом [3]. По данным эпидемиологических исследований и анализа семейной истории, около 10 % больных наследуют от родителей гены предрасположенности к РЯ. В настоящее время среди идентифицированных, по крайней мере, восьми наследственных синдромов, проявляющихся семейной предрасположенностью к возникновению рака органов женской репродуктивной системы, на синдром рака молочной железы и яичников (breast-ovarian cancer syndrom) приходится 90–95 % всех случаев наследственного рака. Большинство случаев наследственного РЯ связано с герминальными мутациями гена *BRCA1*

[32]. Наиболее частой является мутация 5382insC в гене *BRCA1*. Исследования по оценке частоты встречаемости мутаций в гене *BRCA1* в РФ немногочисленны и охватывают небольшие когорты обследуемых. Частота мутаций *BRCA1* 5382insC у больных РЯ различных регионов РФ составляет 4,1–19,1 % [7, 9, 10, 20, 33]. Наименьшая частота встречаемости мутации *BRCA1* 5382insC выявлена у больных Сибирского региона (4,1 %) [1, 2]. В Центральном и Северо-Западном регионах РФ встречаемость данной мутации варьирует от 8,82 до 16 % [9, 10, 33]. Наиболее высокая частота встречаемости была выявлена в Южном регионе РФ – у 19,2 % больных РЯ [6–8].

Мутации в гене *BRCA1* приводят к высокому риску развития РЯ в течение жизни, накладывают

особенности на его клиническое течение, а также являются одним из факторов, определяющих чувствительность к химиотерапии [4, 14]. Клетки опухоли яичника в результате мутаций в генах репарации *BRCA1/2* отличаются высокой чувствительностью к производным платины [11]. Однако исследования последних лет показывают, что каждая из мутаций генов *BRCA* может потребовать различной стратегии ведения больных РЯ, поскольку они отличаются по своему влиянию на процессы репарации ДНК. Мутации *BRCA2* изменяют активность белка RAD 51, который необходим для репарации разрывов двойной цепочки ДНК путем гомологичной рекомбинации. Ген *BRCA1* выполняет множественные функции, включая реакцию на повреждение ДНК и контролирующую функцию, поэтому его мутация может настроить клетку на путь онкогенеза, делая её резистентной к некоторым химиотерапевтическим агентам (например, к цисплатину). Поэтому больные с высокодифференцированным серозным РЯ в случае мутации *BRCA2* отличаются более высокими показателями выживаемости и ответа на химиотерапию, по сравнению с пациентками, несущими другие мутации гена *BRCA*, ассоциированные с высокой геномной нестабильностью. В связи с этим не вызывает сомнений необходимость ДНК-тестирования на предмет наличия мутации у всех больных РЯ для принятия решения о стратегии лечения.

Цель исследования – изучить удельный вес больных РЯ с мутацией 5382insC в гене *BRCA1* и выявить основные клинко-морфологические особенности у пациенток в Сибирском регионе.

Материал и методы

В работе использовали образцы ДНК, выделенные из крови 87 больных с верифицированным диагнозом «рак яичников», получавших лечение в гинекологическом отделении Томского НИИ онкологии в период с 2004 по 2013 г. Возраст пациенток варьировал от 23 до 74 лет ($52,2 \pm 7,4$ года). Диагноз РЯ был установлен согласно критериям международной морфологической классификации опухолей яичников ВОЗ (Lion, 2003). Лечение включало циторедуктивную операцию, неоадьювантную и адьювантную химиотерапию. Исследование проводилось с разрешения биоэтического комитета Томского НИИ онкологии и соответствовало этическим стандартам, разработанным в соответствии

с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками (2000 г.) и «Правилами клинической практики в РФ», утвержденными Приказом № 266 Минздрава РФ от 19.06.2003. У всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании.

Материалом для анализа ДНК служила венозная кровь, которая забиралась утром натощак в вакуумную систему забора крови с ЭДТА (5 мл). Геномная ДНК выделялась методом фенол-хлороформной экстракции с протеиназой К. Концентрацию ДНК и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Детекция мутации *BRCA1* 5382insC в геномной ДНК проводилась с использованием набора реагентов (Биолинк, Новосибирск) методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени на приборе «CFX96» (Bio-Rad, США) согласно инструкции производителя.

Забор материала для морфологического исследования проводился при выполнении оперативного вмешательства на этапе лапароскопического хирургического стадирования или циторедуктивной операции. Морфологическое исследование проводилось с использованием светоптической микроскопии с окраской срезов гематоксилином и эозином. Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием мышиных антител фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5), готовых к применению антител фирмы «Novocastra» к рецепторам прогестерона (клон PgR636), мышиных антител фирмы «Novocastra» к PTEN в разведении 1:100 (клон 28H6), мышиных антител к рецепторам андрогенов фирмы «Dako» в рабочем разведении 1:75 (клон AR441), мышиных антител к P53 фирмы «Novocastra» в разведении 1:100 (клон CM1), антител к VEGF фирмы «Dako» в разведении 1:100 (клон VG1), готовых к применению антител к Bcl-2 фирмы «Dako» (клон 124), поликлональных кроличьих антител к C-erb-B2/HER2/neu фирмы «Dako» в разведении 1:250.

Статистическую обработку выполняли при помощи программы STATISTICA 10,0 for Windows.

Результаты исследования

Анализ встречаемости мутации *BRCA1* 5382insC проведен у больных РЯ без учета семейной истории

заболевания. Из 87 образцов ДНК, выделенных из крови пациентов с диагнозом «рак яичников», было выявлено 8 (9,19 %) образцов, гетерозиготных по мутации *BRCA1* 5382insC. Средний возрастной показатель у больных РЯ с мутацией *BRCA1* 5382insC и без мутации статистически значимо не отличался – $49,87 \pm 7,71$ года и $51,34 \pm 10,86$ года соответственно.

Удельный вес больных с диссеминированными формами РЯ был высоким в обеих группах. У больных РЯ с герминальной мутацией IIIc стадия выявлена у 77,5 % больных, IV стадия – у 25 % больных, в группе больных без мутации – у 50 % и 20,3 % соответственно. Среди больных с *BRCA*-ассоциированным РЯ в 2 наблюдениях была выявлена опухоль I и II стадий, после завершения лечения была достигнута стойкая ремиссия. В группе без мутации доля больных с I–II стадиями также составляла 25 %.

Выявлено, что в 20 % случаев наследственного РЯ опухоль была в составе полинеоплазий с раком молочной железы (РМЖ). Анализ семейного анамнеза выявил, что среди родственников 1-й и 2-й степени родства он был отягощен по РЯ, РМЖ, раку поджелудочной железы, желудка и прямой кишки. У больных РЯ без мутации первично-множественные опухоли (ПМО) наблюдались реже – у 12,3 % ($p=0,308$). Возраст постановки диагноза РЯ у больных с ПМО при наличии мутации и без мутации не отличался и составил $43,0 \pm 12,0$ лет и $39,0 \pm 11,56$ года соответственно ($p>0,05$).

Во всех наблюдениях при наличии мутации *BRCA1* 5382insC были выявлены злокачественные опухоли яичников эпителиального происхождения: в 62,5 % – серозная аденокарцинома, в 25 % – светлоклеточная аденокарцинома, в 14,3 % – опухоль сочетала оба этих компонента. В 86 % случаев РЯ без мутации выявлена серозная аденокарцинома. Эндометриоидный и светлоклеточный варианты аденокарциномы встречались одинаково редко (3,2 %), еще реже – муцинозная и недифференцированная аденокарцинома.

Морфологически при наличии герминальной мутации в 62,5 % случаев степень дифференцировки была низкой, в 25 % – умеренной, в 12,5 % имело место их сочетание. Высокая степень дифференцировки не выявлена ни в одном случае РЯ с мутацией. В группе больных без мутации низкая степень дифференцировки выявлялась

в 52,8 % случаев, а у каждой десятой больной была выявлена аденокарцинома высокой степени дифференцировки.

Неoadъювантная химиотерапия (НАХТ) была проведена всем больным с наследственным РЯ III–IV стадий. Ни в одном случае герминального РЯ не было получено полного ответа опухоли на НАХТ, частичный ответ выявлен в 75 %, стабилизация – в 25 % наблюдений. У больных без мутации НАХТ проведена в 62,6 % случаев. Оценка эффекта НАХТ у больных РЯ без мутации показала, что полная регрессия опухоли наблюдалась в 8,9 %, частичный эффект – в 57,8 %, стабилизация процесса – в 15,6 %. Статистически значимых различий при сравнении групп не выявлено.

Корреляционный анализ выявил, что в группе больных спорадическим РЯ степень регрессии опухоли на фоне НАХТ положительно коррелировала со степенью патоморфоза ($r=0,764$, $p<0,001$), отрицательно – с объемом асцитической жидкости после НАХТ ($r=-0,894$, $p<0,001$), с объемом остаточной опухоли после циторедуктивного вмешательства ($r=-0,580$, $p=0,003$) и уровнем сывороточных маркеров после НАХТ – CA-125 ($r=-0,676$, $p<0,001$), HE4 ($r=-0,694$, $p=0,012$), и после операции – CA-125 ($r=-0,615$, $p=0,014$). Аналогичная закономерность в виде тенденции наблюдалась у больных наследственным РЯ, регрессия опухоли коррелировала с оптимальностью выполнения циторедукции ($r=0,772$, $p=0,048$).

Частота рефрактерного течения была одинаковой в обеих группах больных и составила 20 % – в группе без мутации и 17,8 % – в группе с мутацией. Рецидив заболевания у больных спорадическим РЯ в сроки до 6 мес наблюдался в 10,3 %, в сроки более 6 мес – в 38,5 % (у каждой 2–3 больной). Продолжительность безрецидивного периода у больных с мутацией *BRCA1* 5382insC составила 20,3 мес, у больных без мутации – $17,5 \pm 17,03$ мес.

Анализ иммуногистохимических показателей, включающий определение экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона, рецепторов андрогенов, PTEN, P53, VEGF, Bcl-2, C-erb-B2/HER2/neu, показал, что во всех случаях в опухолевой ткани отмечалась умеренная либо выраженная распространенная экспрессия рецепторов эстрогенов (50–70 %), выраженная ядерная экспрессия рецепторов андрогенов и гена супрессора p53. Во всех случаях *BRCA*-позитивного РЯ отсутствовала

экспрессия рецепторов прогестерона, Her2/neu, VEGF и PTEN.

Обсуждение

Полученные данные о частоте мутации *BRCA1* 5382insC при РЯ соответствуют средним значениям по РФ. Нами не получено различий между средними возрастными показателями в группах с наличием мутации и без, хотя, по данным литературы, РЯ и РМЖ у носительниц мутаций генов *BRCA* часто выявляются в молодом возрасте. При оценке возраста выявления рака в двух поколениях семей с установленными мутациями гена *BRCA* этот показатель в текущем поколении составил 42 года (диапазон 28–55 лет), в предыдущем – 48 лет (диапазон 30–72 года) ($p < 0,001$) [25].

Несмотря на наличие ряда прогностически неблагоприятных факторов, некоторые авторы указывают на улучшение показателей выживаемости у больных с мутацией гена *BRCA* [12, 13, 17, 29], хотя другие исследователи такой тенденции не наблюдают [22]. В нашем исследовании группы были сопоставимы по удельному весу диссеминированных и ранних стадий.

Выявленная доля больных РЯ в составе полинеоплазий при наличии мутации гена *BRCA1* была ожидаемо выше, чем в группе больных без мутации – 20 % и 12,3 % соответственно. В работе Ю.Г. Паяниди и др. [5] проведен анализ мутаций в генах *BRCA1*, *BRCA2* и *CHEK2* у больных со спорадическим РЯ и РЯ в составе ПМО. У пациенток со спорадическим РЯ удельный вес случаев с мутацией в гене *BRCA1* составил 10,29 %, в том числе с мутацией 185delAG – 1,47 %, с мутацией 5382insC – 8 %. В группе больных с ПМО с поражением яичников удельный вес больных с мутаций гена *BRCA1* составил 52,63 %, в том числе с мутацией 185delAG – 5,26 %, с 300T>G – 15,79 %, с 4153delA – 5,26 %, с 5382insC – 26,32 %. Таким образом, частота мутаций в группе больных с ПМО была статистически значимо выше по сравнению с группой больных со спорадическим РЯ, а частота мутации 5382insC в группе больных с ПМО ниже, чем в группе с органоспецифическим РЯ [5]. Эти данные свидетельствуют о необходимости проведения ДНК-тестирования на наличие мутации у всех больных РЯ, а также целесообразности секвенирования генов у больных с ПМО с поражением яичников для поиска редких мутаций.

Распределение больных по гистотипам и степени дифференцировки в исследуемых группах может быть подтверждением общепринятой в настоящее время концепции патогенеза злокачественных опухолей яичников эпителиального происхождения. С учетом современных представлений РЯ – собирательный термин, объединяющий злокачественные заболевания, имеющие различный этиопатогенез, о чем свидетельствуют данные о гистопатологических и молекулярно-генетических особенностях РЯ [23]. Высокодифференцированные и низкодифференцированные серозные аденокарциномы считаются различными по своему происхождению видами опухоли. В 2008 г. была предложена классификация, подразделяющая карциномы на 2 группы: тип I и тип II. Опухоли I типа (LG, low grade) чаще всего возникают из пограничной опухоли, характеризуются различными видами мутаций (*KRAS*, *BRAF*, *PTEN* и β -катенин) и являются относительно генетически стабильными. Опухоли II типа (HG, high grade) составляют абсолютное большинство в структуре карцином яичников, являются биологически агрессивными, демонстрируют выраженную генетическую нестабильность и мутацию в гене *p53*. Накапливается все больше сведений, что опухоли второй группы изначально возникают в эпителии, выстилающем брюшину и фаллопиевы трубы, и поражают яичники вторично. Наличие мутаций в генах *p53* и *BRCA* является причиной высокой генетической нестабильности и развитием опухоли с высоким злокачественным фенотипом, а опухоли яичников у больных с герминальной мутацией гена *BRCA* относятся к типу II [23].

Ряд исследований позволил выделить несколько отличных друг от друга молекулярных подтипов G3 серозных карцином яичников, что свидетельствует об их значительной гетерогенности [34, 35]. Экспериментальные данные по анализу около 14500 генов в опухолях яичников продемонстрировали наличие двух разных групп эндометриоидного рака яичников, из которых одни опухоли (классический эндометриоидный рак) в большинстве случаев развиваются на фоне эндометриоза яичников, имеют низкую степень злокачественности [15, 28, 29, 30], другие же эндометриоидные опухоли имеют значительное морфологическое и молекулярное сходство с серозными опухолями, у них отмечены мутации *TP53*, что ставит перед патологами вопрос

об объединении их в одну категорию серозных опухолей. Злокачественные муцинозные опухоли яичников представляют другой молекулярный подтип, удельный вес их составляет 3–4 % первичных карцином яичников, и они всегда высокодифференцированные [23]. Мутации *KRAS* являются ранними событиями в патогенезе этих опухолей [18], ряд исследований свидетельствуют об относительно часто встречающейся амплификации *HER2/neu* (18 %) [26]. Светлоклеточные карциномы встречаются в 10 % случаев РЯ. В них маловероятна дисфункция *BRCA*, в отдельных опухолях встречаются мутации *KRAS*, *BRAF* и *TP53*, но их частота низка. Чаще встречаются мутации *PIK3CA*, инактивирующие мутации *PTEN* и гиперметилирование *TMS-1/ASC*. В половине случаев присутствует мутация *ARID1A*, что считается одним из ранних событий в патогенезе светлоклеточного РЯ. Многие опухоли, которые ранее рассматривались как смешанные, содержащие G3 серозный и эндометриоидный компоненты, G3 серозный и светлоклеточный компоненты, G3 серозный и переходноклеточный компоненты, на основании ряда данных правильно классифицировать как высокозлокачественные (G3) серозные карциномы.

Таким образом, пять основных гистологических типов карциномы яичников: серозная карцинома низкой степени злокачественности (G1, тип I), серозная карцинома умеренной и высокой степени злокачественности (G2–3, тип II), эндометриоидная карцинома, муцинозная карцинома и светлоклеточная аденокарцинома – составляют 98 % случаев РЯ. Эти типы отличаются факторами риска, молекулярными нарушениями, клиническим течением и ответом на химиотерапию.

Исследования последних лет показали, что клетки с нарушенной функцией гена *BRCA* отличаются высокой чувствительностью к производным платины, а также дают возможность предположить, что каждая мутация генов *BRCA* может потребовать различной лечебной стратегии у пациенток, поскольку они отличаются по своему влиянию на процессы репарации ДНК. Полученные нами результаты, касающиеся эффективности химиотерапии у больных с мутацией, не позволяют сделать однозначных выводов, поскольку доля больных с рефрактерным течением заболевания в обеих группах была практически одинакова. Однако описываемая в литературе тенденция в виде сохра-

няющейся чувствительности к препаратам платины на протяжении нескольких рецидивов заболевания при наличии мутации прослеживалась и в нашем исследовании в оставшихся случаях.

Полученные результаты иммуногистохимического исследования опухолей при наличии герминальной мутации гена *BRCA1* характеризовались определенной однородностью: распространенная экспрессия рецепторов эстрогенов (50–70 %), выраженная ядерная экспрессия рецепторов андрогенов и гена супрессора *p53*, отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона, *Her2/neu*, *VEGF* и *PTEN*. Роль стероидных гормонов в этиологии и прогрессии опухолей яичников на данном этапе изучения РЯ окончательно не ясна. Литературные данные, касающиеся рецепторного статуса в опухолевой ткани у больных РЯ, свидетельствуют об ассоциации ERβ с продолжительностью безрецидивного периода и общей выживаемостью, наряду с такими предикторами, как стадия заболевания и оптимальность циторедукции [16]. Ранее на 89 образцах опухолевой ткани было показано, что в 33 % случаев наблюдаются рецепторопозитивные опухоли (ER+PR+), в 40 % – рецепторнегативные (ER–PR–), в 20 % – ER+PR–, в 7% – ER–PR+ опухоли [21]. Выживаемость пациенток была напрямую связана с оптимальностью первичной циторедукции, использованием платиносодержащих режимов химиотерапии и экспрессией PR. В другом исследовании, включающем 2933 образца ткани опухоли яичника, выявлено, что экспрессия PR связана с улучшением показателей выживаемости в случае эндометриоидных аденокарцином и HG серозных аденокарцином, а экспрессия ER – с улучшением показателей выживаемости только при эндометриоидном РЯ [31]. Для муцинозных, светлоклеточных и LG серозных карцином яичников такой зависимости выявлено не было. По данным другого исследования, в случае HG серозных карцином яичника высокий уровень экспрессии PR являлся независимым предиктором более высоких показателей выживаемости [31].

Анализ экспрессии рецепторов андрогенов показал, что они гиперэкспрессируются более чем в 90 % опухолей яичников [19, 26, 35]. Более высокие показатели экспрессии AR при РЯ связаны обратной корреляционной связью со стадией заболевания и прямой – с показателями выживаемости и рассматриваются в качестве независимого маркера

увеличения выживаемости у больных серозным РЯ [27].

Выявленное отсутствие экспрессии рецепторов прогестерона в опухоли у больных РЯ с мутацией гена *BRCA1* пока не может нести предиктивное значение, поскольку данный вариант опухолей принадлежит к группе LG серозных карцином, в отношении которых не показано прогностического значения уровня рецепторов прогестерона. Отсутствие экспрессии VEGF и PTEN в опухолевой ткани согласуется с современными представлениями о канцерогенезе при развитии опухолей высокой степени злокачественности, к которым относятся случаи РЯ на фоне мутации в гене *BRCA1* 5382insC [23].

Интерпретация результатов экспрессии HER2/neu на более многочисленном клиническом материале была бы более объективной. Согласно современным представлениям, мутации этого гена присутствуют у 2/3 LG карцином яичника, в отличие от HG карцином у больных с мутацией гена *BRCA1*. По другим данным, не учитывающим *BRCA*-статус, уровень экспрессии HER2 в опухоли при РЯ варьирует, а гиперэкспрессия обнаруживается в 20–30 % [24]. Выявленный нами высокий уровень экспрессии гена *p53* у больных с наследственным РЯ, наоборот, соответствует современной концепции патогенеза РЯ [23], поскольку при развитии опухолей II типа мутация гена *p53* рассматривается как раннее событие патогенеза.

Таким образом, частота выявления мутации *BRCA1* 5382insC среди больных РЯ Томской области не отличается от средних показателей по РФ и составляет 9,19 %. Ответ на платиносодержащие режимы химиотерапии в виде частичной регрессии отмечается у 75 % больных РЯ с мутацией *BRCA1* 5382insC. Оптимальность выполнения циторедукции является значимым фактором прогноза эффективности лечения наследственного РЯ, ассоциированного с мутацией *BRCA1* 5382insC. Наличие РЯ в составе полинеоплазий является основанием для ДНК-диагностики и медико-генетического консультирования здоровых родственников у этих больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисименко М.С., Афанасьева Н.А., Часовникова О.Б., Красильников С.Э., Гуляева Л.Ф., Коваленко С.П. Анализ встречаемости мутации 5382insC в гене *BRCA1* у больных раком яичников в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4. С. 39–42.
2. Анисименко М.С., Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Францкевич О.З., Демченко Д.О., Черынцева Н.В., Коваленко С.П., Ляхович В.В. Распространенность онкологически значимых мутаций среди жителей г. Новосибирска // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике: Сб. науч. трудов. Новосибирск, 2010. С. 143–149.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3. С. 8–156.
4. Имянитов И.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб., 2007. 211 с.
5. Паяниди Ю.Г., Жордания К.И., Сельчук В.Ю., Казубская Т.П., Федорова О.Е., Куталия П.З. Рак яичников и полинеоплазии // Проблемы репродукции. 2009. № 2. С. 83–86.
6. Порханова Н.В., Крылова Н.Ю., Пономарева Д.Н. Высокая частота мутаций в гене *BRCA1* в sporadic раках яичников // Материалы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007. С. 59.
7. Порханова Н.В. Мутации в гене *BRCA1* как причина развития sporadic рака яичников // Кубанский научный медицинский вестник. 2008. № 6. С. 57–59.
8. Порханова Н.В. Роль генетического скрининга в профилактике, диагностике и лечении рака яичников: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2009. 48 с.
9. Смирнова Т.Ю., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н., Тюлядин С.А., Гарькавец Р.Ф., Гинтер Е.К., Карпунин А.В. Высокая частота мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2* при раке яичников // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 144, № 7. С. 93–95.
10. Федорова О.Е., Любченко Л.Н., Паяниди Ю.Г., Казубская Т.П., Амосенко Ф.А., Гарькавец Р.Ф., Заседателев А.С., Наседкина Т.В. Использование биочипов при изучении распространенных мутаций в генах *BRCA1/2* и *CHEK2* у больных органоспецифическим раком яичников и первично-множественными злокачественными новообразованиями с поражением яичников (российская популяция) // Молекулярная биология. 2007. № 1. С. 37–42.
11. Auden M., Penson R. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib (AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer // ASCO, 2009. Abstr. 5500.
12. Ben David Y., Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Friedman E., Beck B.D., Beller U., Ben-Baruch G., Fishman A., Levavi H., Lubin F., Menczer J., Piura B., Struwing J.P., Modan B. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (2). P. 463–466.
13. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolny F., Meresko D.L., Saigo P.E., Almadrone L.A., Barakat R.R., Brown C.L., Chi D.S., Curtin J.P., Poynor E.A., Hoskins W.J. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // JAMA. 2000. Vol. 283 (17). P. 2260–2265.
14. Carser J., Quinn J. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer // ASCO, 2009. Abs. 5527.
15. Catasús L., Bussaglia E., Rodriguez I., Gallardo A., Pons C., Irving J.A., Prat J. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas // Hum. Pathol. 2004. Vol. 35 (11). P. 1360–1368.
16. Chan K.K., Wei N., Liu S.S., Xiao-Yun L., Cheung A.N., Ngan H.Y. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111 (1). P. 144–151.
17. Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2008. № 26 (1). P. 20–25. doi:10.1200/JCO.2007.11.6905.
18. Cuatrecasas M., Villanueva A., Matias-Guiu X., Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases // Cancer. 1997. Vol. 79 (8). P. 1581–1586.

19. Elattar A., Warburton K.G., Mukhopadhyay A., Freer R.M., Shaheen F., Cross P., Plummer E.R., Robson C.N., Edmondson R.J. Androgen receptor expression is a biological marker for androgen sensitivity in high grade serous epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 124 (1). P. 142–147. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.004.
20. Fedorova O.E., Lyubchenko L.N., Payanidi Yu.G., Kazubskaya T.P., Amosenko F.A., Garkavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 Common Mutations in Ovarian Cancer and Primary Multiple Tumors Involving the Ovaries (Russian Population) // *Mol. Biol.* 2007. Vol. 41 (1). P. 32–36.
21. Harding M., Cowan S., Hole D., Cassidy L., Kitchener H., Davis J., Leake R. Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer // *Cancer.* 1990. Vol. 65 (3). P. 486–491.
22. Johannsson, O.T., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden // *H. J. Clin. Oncol.* 1998. Vol. 16 (2). P. 397–404.
23. Kurman R.J., Shih Ie. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm // *Hum. Pathol.* 2011. Vol. 42 (7). P. 918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
24. Leary J.A., Edwards B.G., Houghton C.R., Kefford R.F., Friedlander M.L. Amplification of HER-2/neu oncogene in human ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 1992. Vol. 2 (6). P. 291–294.
25. Liiton J.K., Ready K., Chen H., Gutierrez-Barrera A., Etzel C.J., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M., Le-Petross H., Lu K., Horobagyi G.N., Arun B.K. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations // *Cancer.* 2012. Vol. 118 (2). P. 321–325. doi: 10.1002/cncr.26284.
26. McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R., Ronnett B.M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S.E., Swenerton K.D., Huntsman D.G., Gilks C.B., Miller D.M. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // *BMC Cancer.* 2009 Vol. 10 (9). P. 433. doi: 10.1186/1471-2407-9-433.
27. Nodin B., Zendeirokh N., Jenny Brändstedt, Nilsson E., Manjer J., Brennan D., Jirstrom K. Increased androgen receptor expression in serous carcinoma of the ovary is associated with an improved survival // *J. Ovarian Res.* 2010. Vol. 17 (3). P. 14. doi: 10.1186/1757-2215-3-14.
28. Obata K., Morland S.J., Watson R.H., Hitchcock A., Chenevix-Trench G., Thomas E.J., Campbell I.G. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58 (10). P. 2095–2097.
29. Palacios J., Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58 (7). P. 1344–1347.
30. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y., Takimoto Y., Kubo T., Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60 (24). P. 7052–7056.
31. Sieh W., Köbel M., Longacre T., Bowtell D., deFazio A., Goodman M., Høgdall E., Deen S., Wentzensen N., Moysich K.B., Brenton J.D., Clarke B.A., Menon U., Gilks C.B., Kim A., Madore J., Fereday S., George J., Galletta L., Lurie G., Wilkens L.R., Carney M.E., Thompson P.J., Matsuno R.K., Kjær S.K., Jensen A., Høgdall C., Kalli K.R., Fridley B.L., Keeney G.L., Vierkant R.A., Cunningham J.M., Brinton L.A., Yang H.P., Sherman M.E., Garcia-Closas M., Lissowska J., Odunsi K., Morrison C., Lele S., Bshara W., Sucheston L., Jimenez-Linan M., Driver K., Alsop J., Mack M., McGuire V., Rothstein J.H., Rosen B.P., Bernardini M.Q., Mackay H., Oza A., Wozniak E.L., Benjamin E., Gentry-Maharaj A., Gayther S.A., Tinker A.V., Prentice L.M., Chow C., Anglesio M.S., Johnatty S.E., Chenevix-Trench G., Whittemore A.S., Pharoah P.D., Goode E.L., Huntsman D.G., Ramus S.J. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study // *Lancet Oncol.* 2013. Vol. 14 (9). P. 853–862. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
32. Stratton I.F., Tompson D., Bowbow L. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer. A population-based study // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. Vol. 65. P. 1725–1732.
33. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Grodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyanov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Yu., Matsko D.E., Maximov S.Ya., Urmancheeva A.F., Porhanova N.V., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hered. Cancer Clin. Pract.* 2009. Vol. 7 (1). P. 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
34. Tothill R.W., Tinker A.V., George J., Brown R., Fox S.B., Lade S., Johnson D.S., Trivett M.K., Etemadmoghadam D., Locandro B., Traficante N., Fereday S., Hung J.A., Chiew Y.E., Haviv I., Australian Ovarian Cancer Study Group, Gertig D., DeFazio A., Bowtell D.D. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome // *J. Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (16). P. 5198–5208. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
35. Vang R., Shih I., Kurman R.J. Ovarian Low-grade and High-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems // *Adv. Anat. Pathol.* 2009. Vol. 16. № 5. P. 267–282. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa. Review.

Поступила 30.09.14

REFERENCES

1. Anisimenko M.S., Afanas'eva N.A., Chasovnikova O.B., Krasil'nikov S.Je., Guljaeva L.F., Kovalenko S.P. The incidence of mutation BRCA1 5382insC in ovarian cancer patients in Siberian region, Russia // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2012. № 4. P. 39–42. [in Russian]
2. Anisimenko M.S., Chasovnikova O.B., Mitrofanov D.V., Frankevich O.Z., Demchenko D.O., Cherdynceva N.V., Kovalenko S.P., Ljahovich V.V. Prevalence of BRCA mutations among residents of Novosibirsk city // *Molekuljarno-biologicheskie tehnologii v medicinskoj praktike. Sb. nauch. trudov. Novosibirsk.* 2010. P. 143–149. [in Russian]
3. Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistics of malignant neoplasms in Russia and the CIS countries in 2007 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN.* 2009. Vol. 20 (3). P. 8–156. [in Russian]
4. Imjanitov I.N., Hanson K.P. Molecular oncology: clinical aspects. Spb., 2007. 211 p. [in Russian]
5. Pajanidi Ju.G., Zhordaniya K.I., Sel'chuk V.Ju., Kazubskaja T.P., Fedorova O.Je., Kutalija P.Z. Ovarian cancer and polineoplasia // *Problemy reprodukcii.* 2009. № 2. P. 83–86. [in Russian]
6. Porhanova N.V., Krylova N.Ju., Ponomareva D.N. High incidence of BRCA1 mutations in sporadic ovarian carcinomas // *Materialy XI Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. M., 2007. P. 59. [in Russian]*
7. Porhanova N.V. Mutation in BRCA-1-gene as a cause of sporadic ovarian cancer // *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik.* 2008. № 6. P. 57–59. [in Russian]
8. Porhanova N.V. The role of genetic screening in prevention, diagnosis and treatment of ovarian cancer: Author's thesis. Rostov n/D, 2009. 48 p. [in Russian]
9. Smirnova T.Ju., Pospeshova N.I., Ljubchenko L.N., Tjuljandin S.A., Gar'kavceva R.F., Ginter E.K., Karpuhin A.V. High incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in ovarian cancer // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny.* 2007. Vol. 144 (7). P. 93–95. [in Russian]
10. Fedorova O.E., Ljubchenko L.N., Pajanidi Ju.G., Kazubskaja T.P., Amosenko F.A., Gar'kavceva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Biochip analysis of BRCA1/2 and CHEK2 common mutations in ovarian cancer and primary multiple tumors involving the ovaries (Russian population) // *Molekuljarnaja biologija.* 2007. № 4. P. 37–42. [in Russian]
11. Auden M., Penson R. Phase II trial of the oral PARP inhibitor olaparib(AZD 2281) in BRCA-deficient advanced ovarian cancer // *ASCO.* 2009. Abstr. 5500.
12. Ben David Y., Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Friedman E., Beck B.D., Beller U., Ben-Baruch G., Fishman A., Levavi H., Lubin F., Menczer J., Piura B., Struwing J.P., Modan B. Effect of BRCA mutations on the length of survival in epithelial ovarian tumors // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (2). P. 463–466.
13. Boyd J., Sonoda Y., Federici M.G., Bogomolnii F., Meresko D.L., Saigo P.E., Almadrones L.A., Barakat R.R., Brown C.L., Chi D.S., Curtin J.P., Poyner E.A., Hoskins W.J. Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer // *JAMA.* 2000. Vol. 283 (17). P. 2260–2265.

14. Carser J., Quinn J. BRCA1 protein expression as a predictor of outcome following chemotherapy in sporadic epithelial ovarian cancer // ASCO. 2009. Abs. 5527.
15. Catasús L., Bussaglia E., Rodríguez I., Gallardo A., Pons C., Irving J.A., Prat J. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas // Hum. Pathol. 2004. Vol. 35 (11). P. 1360–1368.
16. Chan K.K., Wei N., Liu S.S., Xiao-Yun L., Cheung A.N., Ngan H.Y. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation // Obstet. Gynecol. 2008. Vol. 111 (1). P. 144–151.
17. Chetrit A., Hirsh-Yechezkel G., Ben-David Y., Lubin F., Friedman E., Sadetzki S. Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2008. № 26 (1). P. 20–25. doi:10.1200/JCO.2007.11.6905.
18. Cuatrecasas M., Villanueva A., Matias-Guiu X., Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases // Cancer. 1997. Vol. 79 (8). P. 1581–1586.
19. Elattar A., Warburton K.G., Mukhopadhyay A., Freer R.M., Shaheen F., Cross P., Plummer E.R., Robson C.N., Edmondson R.J. Androgen receptor expression is a biological marker for androgen sensitivity in high grade serous epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2012. Vol. 124 (1). P. 142–147. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.09.004.
20. Fedorova O.E., Lyubchenko L.N., Payanidi Yu.G., Kazubskaya T.P., Amosenko F.A., Garkavtseva R.F., Zasedatelev A.S., Nasedkina T.V. Analysis of BRCA1/2 and CHEK2 Common Mutations in Ovarian Cancer and Primary Multiple Tumors Involving the Ovaries (Russian Population) // Mol. Biol. 2007. Vol. 41 (1). P. 32–36.
21. Harding M., Cowan S., Hole D., Cassidy L., Kitchener H., Davis J., Leake R. Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer // Cancer. 1990. Vol. 65 (3). P. 486–491.
22. Johannsson, O.T., Ranstam J., Borg A., Olsson H. Survival of BRCA1 breast and ovarian cancer patients: a population-based study from southern Sweden // H. J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16 (2). P. 397–404.
23. Kurman R.J., Shih Ie. M. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer-shifting the paradigm // Hum. Pathol. 2011. Vol. 42 (7). P. 918–931. doi: 10.1016/j.humpath.2011.03.003.
24. Leary J.A., Edwards B.G., Houghton C.R., Kefford R.F., Friedlander M.L. Amplification of HER-2/neu oncogene in human ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 1992. Vol. 2 (6). P. 291–294.
25. Litton J.K., Ready K., Chen H., Gutierrez-Barrera A., Etzel C.J., Meric-Bernstam F., Gonzalez-Angulo A.M., Le-Petross H., Lu K., Hortobagyi G.N., Arun B.K. Earlier age of onset of BRCA mutation-related cancers in subsequent generations // Cancer. 2012. Vol. 118 (2). P. 321–325. doi: 10.1002/cncr.26284.
26. McAlpine J.N., Wiegand K.C., Vang R., Ronnett B.M., Adamiak A., Köbel M., Kalloger S.E., Swenerton K.D., Huntsman D.G., Gilks C.B., Miller D.M. HER2 overexpression and amplification is present in a subset of ovarian mucinous carcinomas and can be targeted with trastuzumab therapy // BMC Cancer. 2009 Vol. 10 (9). P. 433. doi: 10.1186/1471-2407-9-433.
27. Nodin B., Zendeirokh N., Jenny Brändstedt, Nilsson E., Manjer J., Brennan D., Jirstrom K. Increased androgen receptor expression in serous carcinoma of the ovary is associated with an improved survival // J. Ovarian Res. 2010. Vol. 17 (3). P. 14. doi: 10.1186/1757-2215-3-14.
28. Obata K., Morland S.J., Watson R.H., Hitchcock A., Chenevix-Trench G., Thomas E.J., Campbell I.G. Frequent PTEN/MMAC mutations in endometrioid but not serous or mucinous epithelial ovarian tumors // Cancer Res. 1998. Vol. 58 (10). P. 2095–2097.
29. Palacios J., Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas // Cancer Res. 1998. Vol. 58 (7). P. 1344–1347.
30. Sato N., Tsunoda H., Nishida M., Morishita Y., Takimoto Y., Kubo T., Noguchi M. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary // Cancer Res. 2000. Vol. 60 (24). P. 7052–7056.
31. Sieh W., Kobel M., Longacre T., Bowtell D., deFazio A., Goodman M., Høgdall E., Deen S., Wentzensen N., Moysich K.B., Brenton J.D., Clarke B.A., Menon U., Gilks C.B., Kim A., Madore J., Fereday S., George J., Galletta L., Lurie G., Wilkens L.R., Carney M.E., Thompson P.J., Matsuno R.K., Kjør S.K., Jensen A., Høgdall C., Kalli K.R., Fridley B.L., Keeney G.L., Vierkant R.A., Cunningham J.M., Brinton L.A., Yang H.P., Sherman M.E., García-Closas M., Lissowska J., Odunsi K., Morrison C., Lele S., Bshara W., Sucheston L., Jimenez-Linan M., Driver K., Alsop J., Mack M., McGuire V., Rothstein J.H., Rosen B.P., Bernardini M.Q., Mackay H., Oza A., Wozniak E.L., Benjamin E., Gentry-Maharaj A., Gayther S.A., Tinker A.V., Prentice L.M., Chow C., Anglesio M.S., Johnatty S.E., Chenevix-Trench G., Whittemore A.S., Pharoah P.D., Goode E.L., Huntsman D.G., Ramus S.J. Hormone-receptor expression and ovarian cancer survival: an Ovarian Tumor Tissue Analysis consortium study // Lancet Oncol. 2013. Vol. 14 (9). P. 853–862. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70253-5.
32. Stratton I.F., Tompson D., Borbow L. The genetic epidemiology of early-onset epithelial ovarian cancer. A population-based study // Am. J. Hum. Genet. 1999. Vol. 65. P. 1725–1732.
33. Susptsin E.N., Sherina N.Y., Ponomariova D.N., Sokolenko A.P., Iyevleva A.G., Grodnova T.V., Zaitseva O.A., Yatsuk O.S., Togo A.V., Tkachenko N.N., Shiyanov G.A., Lobeiko O.S., Krylova N.Yu., Matsko D.E., Maximov S.Ya., Urmancheyeva A.F., Porhanova N.V., Imyanitov E.N. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // Hered. Cancer Clin. Pract. 2009. Vol. 7 (1). P. 5. doi: 10.1186/1897-4287-7-5.
34. Tothill R.W., Tinker A.V., George J., Brown R., Fox S.B., Lade S., Johnson D.S., Trivett M.K., Etemadmoghadam D., Locandro B., Traficante N., Fereday S., Hung J.A., Chiew Y.E., Haviv I., Australian Ovarian Cancer Study Group, Gertig D., DeFazio A., Bowtell D.D. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome // J. Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14 (16). P. 5198–5208. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
35. Vang R., Shih I., Kurman R.J. Ovarian Low-grade and High-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems // Adv. Anat. Pathol. 2009. Vol. 16. № 5. P. 267–282. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa. Review.

УДК: 616-006:616.33-006.6-089:612.017

ДИНАМИКА ПРОНИЦАЕМОСТИ КИШЕЧНИКА У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.Ю. Карпенко¹, Д.С. Цветков², М.В. Киселевский¹

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва¹

ФГБУ ФНКЦ ФМБА, г. Москва²

115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: annayugalkina@gmail.com¹

Слизистая оболочка кишечника является защитным барьером организма, препятствующим проникновению в системный кровоток бактериальных агентов и их токсинов, вызывающих развитие воспалительной реакции. В работе оценена динамика кишечной проницаемости у онкологических и кардиохирургических больных в периоперационном периоде с помощью метода неметаболизируемых сахаров (лактолоза–маннитол). Выявлено, что уровень экскреции лактулозы и маннитола повышен у онкологических больных с развившимися послеоперационными осложнениями как до, так и после операции, что свидетельствует о повышенной кишечной проницаемости у данной группы пациентов. Можно предположить, что проникающий, вследствие повышенной кишечной проницаемости, в кровь бактериальный липополисахарид индуцирует ответ эффекторов врожденного иммунитета, на фоне уже активированной иммунной системы приводит к развитию системной воспалительной реакции. Поэтому оценка трансинтестинальной проницаемости может рассматриваться в качестве прогностического фактора неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода у онкологических больных.

Ключевые слова: проницаемость кишечника, онкологические больные, послеоперационные осложнения.

DYNAMIC OF INTESTINAL PERMEABILITY IN CANCER PATIENTS DURING PERIOPERATIVE PERIOD

A.Yu. Karpenko¹, D.S. Tsvetkov², M.V. Kiselevsky¹

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow¹,

FSBI FSCC FMBA, Moscow²

24, Kashirskoye shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: annayugalkina@gmail.com¹

Intestinal mucosa is a barrier, preventing bacteria and its derivatives from penetrating to organism, where it triggers inflammation. In this study the dynamic of intestinal permeability in cancer and cardio surgery patients during perioperative period is evaluated using dual sugar test (lactulose-mannitol). Lactulose and mannitol excretion ratio is increased in group of cancer patients with postoperative complications before and after surgery. This indicates an increased intestinal permeability in these patients. Probably increased permeability cause bacterial lipopolysaccharide translocation into blood, where it induces effectors of innate immunity, leading to system inflammation reaction due to already activated immunity. According to this, evaluation of intestinal permeability can be considered as a prognostic factor of unfavorable early postoperative period in cancer patients.

Key words: intestinal permeability, cancer patients, postoperative complications.

У онкологических больных в периоперационном периоде часто наблюдается увеличение содержания в крови бактериального эндотоксина – липополисахарида (ЛПС). Энтеротоксемия может быть обусловлена не только поступлением бактерий и их токсинов из первичного очага воспаления, но и усилением их транслокации через слизистые оболочки. Слизистая оболочка кишечника формирует эффективный барьер для микроорганизмов и токсинов [12]. Нарушение этого защитного механизма в случае увеличения кишечной проницаемости может привести к чрезмерной транслокации кишечных

бактерий и/или их токсинов в окружающие ткани и отдаленные органы [14]. Транзиторная бактериемия встречается довольно часто и сопровождается не только инвазивные, но и многие неинвазивные манипуляции и процедуры. Экспериментально было показано, что трансинтестинальное перемещение бактерий и токсинов наблюдается у пациентов с ожогами, шоком, обструкцией кишечника и после расширенных операций [7, 10, 13, 15, 17].

Следовательно, стрессовое воздействие на организм пациента во время операционного вмешательства может приводить к изменению барьерной

функции слизистых оболочек, прежде всего кишечника, и вызывать поступление в кровь бактерий и/или их токсинов, что, в свою очередь, инициирует каскад воспаления вследствие активации эффекторов врожденного иммунитета. Изучение механизмов такой инверсии иммунных реакций организма является в настоящее время одной из важнейших задач биомедицинских исследований, решение которой позволит понять патогенез развития послеоперационных гнойно-септических осложнений, а также выявить прогностические маркеры и разработать меры профилактики. Оценка целостности кишечного барьера является эффективным методом для диагностики и мониторинга степени повреждения слизистой оболочки кишечника. С этой целью широко используется измерение уровня экскреции с мочой неметаболизируемых сахаров, вводимых перорально [1, 11, 16].

Целью исследования являлось изучение изменения кишечной проницаемости у онкологических больных в периоперационном периоде.

Материал и методы

В исследование были включены 24 больных, из них рак желудка у 18 и толстой кишки у 6 чел., II–III стадий, которым проводилось хирургическое лечение в объеме: гастропанкреатодуоденальные резекции (n=3), гастрозэктомии (n=12), гемиколэктомии (n=9). Контрольной группой являлись пациенты кардиохирургического профиля (n=14), которым проводились операции по замене аортального (n=4) и митрального (n=2) клапанов, аортокоронарное (n=6) и маммарокоронарное (n=5) шунтирование. Исследования проводились с информированного согласия пациентов.

Кишечную проницаемость оценивали с помощью определения экскреции лактулозы и маннитола. Для этого больным перорально давали 30 мл 1,5 % раствора маннитола (4,5 г маннитола) и 30 мл препарата «Дюфалак» (20 г лактулозы), после чего в течение 6 ч собирали мочу, измеряли общий объем диуреза и отбирали пробу для дальнейшего исследования. Полученные пробы мочи хранили при -70°C .

У онкологических пациентов пробы мочи собирали за сутки до операции, на 1, 2 и 5-е сут после операции с целью оценки динамики трансинтестинальной проницаемости. У кардиохирургических больных мочу собирали накануне и на 1-е сут после

операции для сравнения исходных показателей кишечной проницаемости и влияния хирургического вмешательства.

Определение концентрации лактулозы проводили по методу Селиванова [12], маннитола – по методу Cogogan и Page [9]. Вычисляли процент экскретированных с мочой аналитов по следующей формуле:

$$CI = [D \times k \times V/m] \times 100 \%,$$

где D – оптическая плотность; k – коэффициент, полученный с помощью калибровочной кривой, равный 5,7337 для лактулозы и 0,586 для маннитола; V – объем диуреза, мл; m – масса аналита, мг (20 000 мг лактулозы, 4 500 мг маннитола).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием критериев непараметрической статистики пакета Statistica 10. Для межгруппового сравнения применяли критерий Манна – Уитни ($p < 0,05$), для внутригруппового – Вилкоксона ($p < 0,05$). В качестве описательной статистики использовали медиану и размах квартилей ($25 \div 75 \%$).

Результаты исследования

Онкологические больные ретроспективно были разделены на 2 подгруппы: 1) с развившимися послеоперационными осложнениями (у 8 из 24 пациентов возникли следующие послеоперационные осложнения: острый панкреатит (n=6), пневмония (n=2), сепсис (n=1)); 2) без осложнений (n=16).

На начальном этапе проводилось сравнение показателей трансинтестинальной проницаемости в обеих группах до и через 1 сут после операции. При исследовании уровня выведения лактулозы оказалось, что на дооперационном этапе уровень экскреции данного сахара у онкологических больных с осложнениями был значимо выше, у кардиохирургических пациентов и онкологических больных без осложнений. После операции этот показатель значимо возрастал у кардиохирургических пациентов и у онкологических больных без осложнений. В группе онкологических больных с осложнениями исследуемый параметр имел недовольную тенденцию к увеличению ($p = 0,06$), однако существенно ($p < 0,05$) превышал аналогичные показатели у онкологических больных без осложнений и кардиохирургических пациентов. Процент выведения лактулозы в группе онкологических больных без осложнений значимо не отличался от

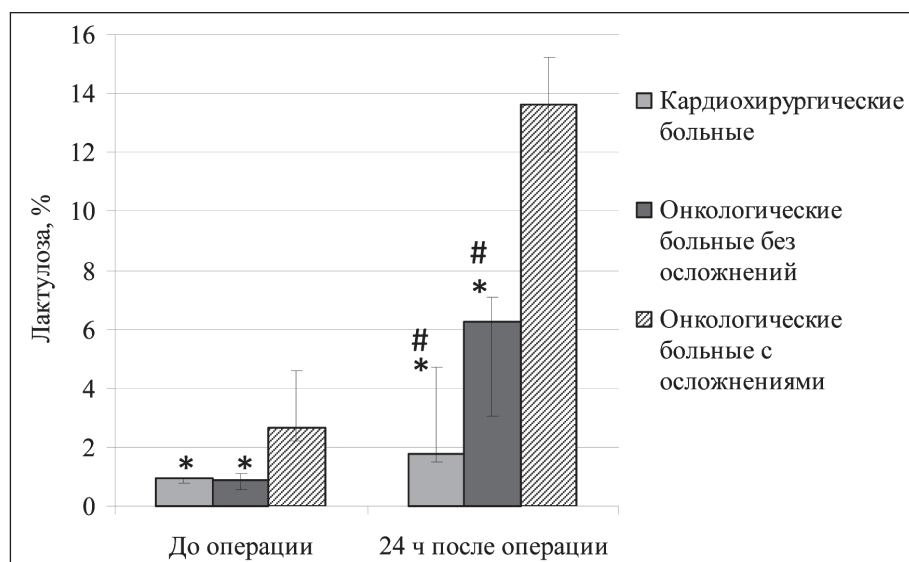


Рис. 1. Выведение лактулозы накануне и через 1 сут после операции у кардиохирургических больных, онкологических пациентов без послеоперационных осложнений и с осложнениями. Данные представлены в виде медианы и размаха квартилей; * – значимое межгрупповое отличие от показателей онкологических больных с осложнениями по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$); # – значимое внутригрупповое отличие от показателей до операции по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$)

такового у кардиохирургических пациентов как до, так и после операции (рис. 1).

Процент выведения маннитола в группе онкологических больных с послеоперационными осложнениями исходно также значимо превышал показатели кардиохирургических больных и онкологических пациентов без осложнений. Экскреция маннитола у онкологических больных с послеоперационными осложнениями значимо увеличивалась через 1 сут после операции. Этот показатель значимо не отличался у кардиохирургических больных и онкологических пациентов без осложнений до и после операции; хирургическое

вмешательство также не приводило к достоверному изменению данного параметра в указанных группах (рис. 2).

Таким образом, результаты исследования согласуются с имеющимися литературными данными о повышении трансинтестинальной проницаемости в ответ на хирургическое вмешательство [7]. Рассматриваемое явление наблюдалось не только в группе онкологических больных, у которых в ходе операции нарушалась целостность желудочно-кишечного тракта, но и во время кардиохирургических вмешательств, не оказывающих непосредственного влияния на состояние кишечной стенки.

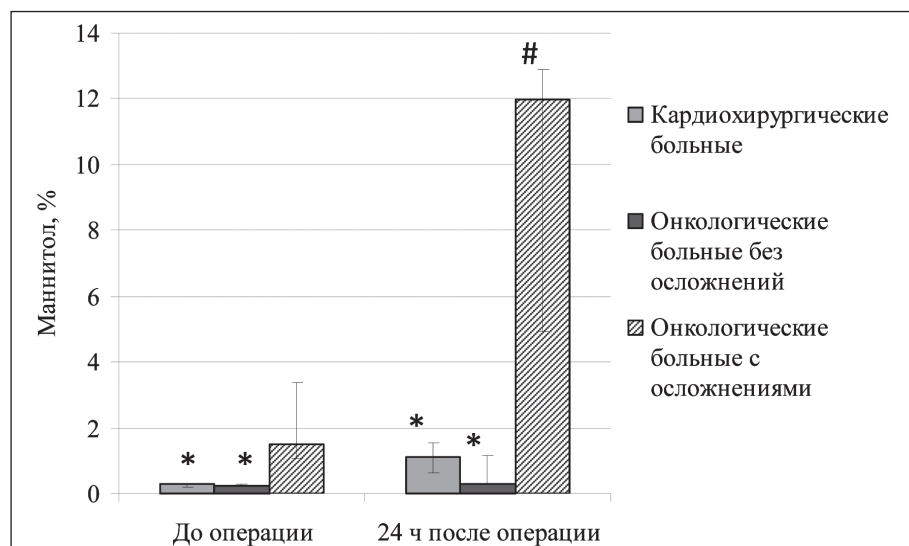


Рис. 2. Выведение маннитола накануне операции и на 1-е сут после операции у кардиохирургических больных и онкологических пациентов без послеоперационных осложнений и с таковыми. Данные представлены в виде медианы и размаха квартилей; * – значимое межгрупповое отличие от показателей онкологических больных с осложнениями по критерию Манна – Уитни ($p < 0,05$); # – значимое внутригрупповое отличие от показателей до операции по критерию Вилкоксона ($p < 0,05$)

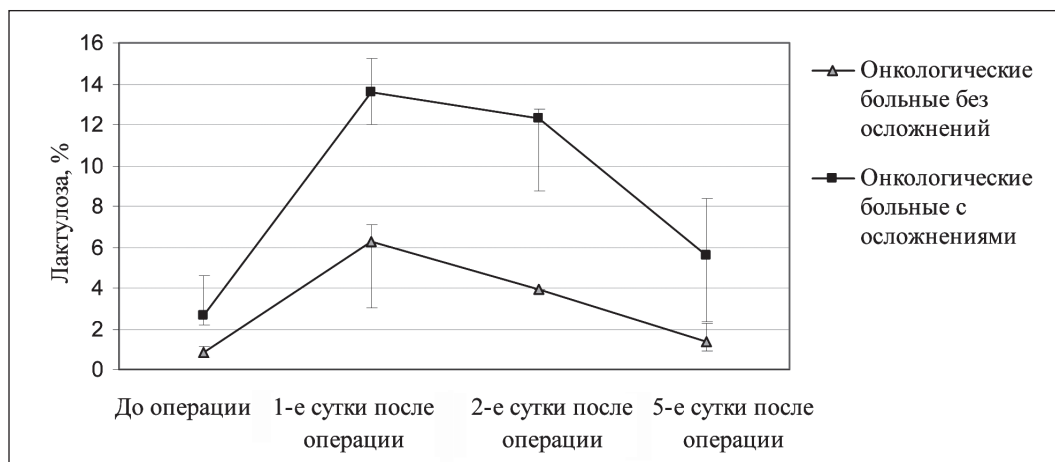


Рис. 3. Изменение уровня лактулозы, экскретированной с мочой в периоперационном периоде, у пациентов без послеоперационных осложнений и с таковыми. Данные представлены в виде медианы и размаха квартилей; * — значимое отличие между группами по критерию Манна – Уитни

Показатели кишечной проницаемости в группе онкологических больных без осложнений не отличались от таковых у кардиохирургических пациентов как до, так и после операции. Это позволяет предположить, что локализация опухоли в органах желудочно-кишечного тракта сама по себе не влияет на трансинтестинальную проницаемость. Однако исследуемые параметры были повышены в группе онкологических больных с послеоперационными осложнениями, что наблюдалось уже на дооперационном этапе.

У онкологических больных исследовалась динамика экскреции маннитола и лактулозы в раннем послеоперационном периоде. При изучении

уровня выведения лактулозы было установлено, что уровень ее экскреции в группе пациентов с осложнениями остается повышенным в течение 5 сут после операции, в то время как у больных без осложнений этот параметр на 5-е сут послеоперационного периода не отличается от исходных значений (рис. 3). Значения экскреции маннитола в группе с осложнениями были значительно выше, чем у пациентов без осложнений, только до и через 1 сут после операции, однако в последующем (2–5-е сут после операции) значимых отличий не выявлено (рис. 4). Такая динамика показателей свидетельствует о повышенной проницаемости кишечной стенки у пациентов с послеоперационными ослож-

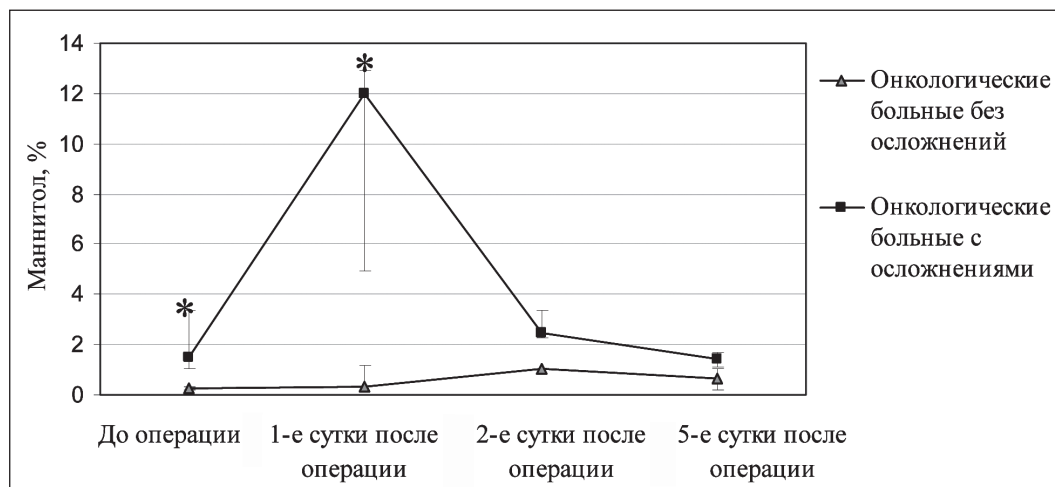


Рис. 4. Изменение уровня лактулозы, экскретированной с мочой в периоперационном периоде, у пациентов без осложнений и с таковыми. Данные представлены в виде медианы и размаха квартилей; * — значимое отличие между группами по критерию Манна – Уитни

нениями, что наблюдается уже на дооперационном этапе. В связи с этим трансинтестинальная проницаемость может рассматриваться как прогностический фактор развития послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Обсуждение

Измерение экскреции с мочой неметаболизируемых сахаров, введенных перорально, широко используется для исследования кишечной проницаемости как при различных патологических процессах, так и в здоровом организме. Метод двух сахаров основан на том, что небольшие молекулы (маннитол, рамноза) проходят через слизистую оболочку кишечника трансцеллюлярным путем, а большие молекулы (лактоулоза, целлобиоза) – парацеллюлярным путем, через плотные контакты. Таким образом, возрастание уровня экскреции лактулозы свидетельствует о повышении проницаемости плотных контактов.

Межклеточные плотные контакты представляют собой комплекс из нескольких белков, формирование которого регулируется множеством факторов. Имеются данные об изменении числа плотных контактов в ответ на действие интерферона γ , фактора некроза опухоли α , интерлейкинов 1, 4, 6, 10, различных факторов роста. Механизмы такой регуляции связывают с влиянием вышеперечисленных цитокинов на реорганизацию актинового цитоскелета, что ведет к изменению структуры плотных контактов [8].

Известно, что для онкологических больных характерно повышенное содержание в крови различных цитокинов [3, 5], влияющих на систему межклеточных контактов и, соответственно, на проницаемость кишечника. Это, наряду с последующим стрессовым воздействием расширенного хирургического вмешательства, может стать причиной транслокации бактерий и/или их токсинов через кишечную стенку в системный кровоток, что может привести к развитию системной воспалительной реакции в раннем послеоперационном периоде.

Результаты настоящей работы свидетельствуют о повышенной кишечной проницаемости у онкологических больных с послеоперационными осложнениями в сравнении с кардиохирургическими пациентами и группой онкологических больных без осложнений. Это согласуется с данными других

авторов о повышенном уровне ЛПС и некоторых цитокинов у онкологических больных с сепсисом [2, 4]. Можно предположить, что проникающий вследствие повышенной кишечной проницаемости в кровь ЛПС, посредством толлподобных рецепторов индуцирует ответ эффекторов врожденного иммунитета [6], что на фоне уже активированной иммунной системы приводит к развитию системной воспалительной реакции. Поэтому оценка трансинтестинальной проницаемости может рассматриваться в качестве прогностического фактора неблагоприятного течения раннего послеоперационного периода у онкологических больных.

Выводы

В работе показано, что уровень экскреции лактулозы в группе онкологических больных с послеоперационными осложнениями выше, чем у пациентов без осложнений до операции, на 1-е и 5-е сут после операции. Уровень экскреции маннитола у онкологических пациентов с послеоперационными осложнениями выше, чем таковой у больных без осложнений, до операции и на 1-е сут после операции. Уровень экскреции лактулозы и маннитола у онкологических больных с послеоперационными осложнениями превышает показатели кардиохирургических пациентов как до операции, так и на 1-е сут после. Показатели трансинтестинальной проницаемости онкологических больных не отличаются от таковых в группе кардиохирургических пациентов до операции и через 24 ч после нее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Киселевский М.В. Прогностическое значение сыровоточного уровня липополисахарида и липополисахарид-связывающего белка у онкологических больных с сепсисом // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2011. № 2. С. 82–84.
2. Анисимова Н.Ю., Громова Е.Г., Кузнецова Л.С., Киселевский М.В. Содержание бактериального эндотоксина и цитокинов в крови онкологических больных с послеоперационными осложнениями // Аллергология и иммунология. 2010. Т. 11 (4). С. 310–313.
3. Плужникова Н.А., Анисимова Н.Ю., Иванов Ю.В., Цветков Д.С., Нечаев Д.С., Сошникова Е.В., Ялбуева Т.А., Киселевский М.В. Факторы прогноза течения раннего послеоперационного периода больных, оперированных по поводу новообразований пищевода и желудка // Российский иммунологический журнал. 2012. № 4. С. 370–375.
4. Плужникова Н.А., Иванов Ю.В., Цветков Д.С., Киселевский М.В. Прогностические факторы гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных // Российский биотерапевтический журнал. 2013. № 2. С. 66–66а.
5. Плужникова Н.А., Цветков Д.С., Киселевский М.В. Исследование клеточного иммунитета для выявления факторов прогноза гнойно-септических осложнений в раннем послеоперационном периоде у онкологических больных // Российский биотерапевтический журнал. 2013. № 2. С. 66.

6. Чикилева И.О., Караулов А.В., Анисимова Н.Ю., Киселевский М.В. Двойственная роль толлподобных рецепторов в регуляции противоопухолевого иммунитета // Иммунология. 2010. № 1. С. 52–55.

7. Ando T., Brown R.F., Berg R.D., Dunn A.J. Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. Vol. 279 (6). P. 2164–2172.

8. Capaldo C.T., Nusrat A. Cytokine regulation of tight junctions // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1788 (4). P. 864–871. doi: 10.1016/j.bbame.2008.08.027.

9. Corcoran A.C., Page I.H. A method for the determination of mannitol in plasma and urine // Fed. Proc. 1946. № 5. P. 130.

10. Harris C.E., Griffiths R.D., Freestone N., Billington D., Atherton S.T., Macmillan R.R. Intestinal permeability in the critically ill // Intensive Care Med. 1992. Vol. 18 (1). P. 38–41.

11. Miki K., Moore D.J., Butler R.N., Southcott E., Couper R.T., Davidson G.P. The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. 1998. Vol. 133 (6). P. 750–754.

12. Nagpal K., Minocha V.R., Agrawal V., Kapur S. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis // Am. J. Surg. 2006. Vol. 192 (1). P. 24–28.

13. O'Boyle C.J., MacFie J., Mitchell C.J., Johnstone D., Sagar P.M., Sedman P.C. Microbiology of bacterial translocation in humans // Gut. 1998. Vol. 42 (1). P. 29–35.

14. Papa M., Halperin Z., Rubinstein E., Orenstein A., Gafin S., Adar R. The effect of ischemia of the dog's colon on transmural migration of bacteria and endotoxin // J. Surg. Res. 1983. Vol. 35 (3). P. 264–269.

15. Sagar P.M., MacFie J., Sedman P., May J., Mancey-Jones B., Johnstone D. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria // Dis. Colon Rectum. 1995. Vol. 38 (6). P. 640–644.

16. Travis S., Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance // Clin. Sci. (Lond). 1992. Vol. 82 (5). P. 471–488.

17. Winchurch R.A., Thupari J.N., Munster A.M. Endotoxemia in burn patients: levels of circulating endotoxins are related to burn size // Surgery. 1987. Vol. 102 (5). P. 808–812.

Поступила 30.09.14

REFERENCES

1. Anisimova N.Ju., Gromova E.G., Kuznecova L.S., Kiselevskij M.V. Prognostic value of lipopolysaccharide and lipopolysaccharide-binding protein serum levels in cancer patients with sepsis // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunobiologii. 2011. № 2. P. 82–84. [in Russian]

2. Anisimova N.Ju., Gromova E.G., Kuznecova L.S., Kiselevskij M.V. The level of bacterial endotoxin in the blood of cancer patients having postoperative complications // Allergologija i immunologija. 2010. Vol. 11 (4). P. 310–313. [in Russian]

3. Pluzhnikova N.A., Anisimova N.Ju., Ivanov Ju.V., Cvetkov D.S., Nechaev D.S., Soshnikova E.V., Jalbueva T.A., Kiselevskij M.V. Predictors of early postoperative period of patients operated on for tumors of the esophagus and stomach // Rossijskij immunologicheskij zhurnal. 2012. № 4. P. 370–375. [in Russian]

4. Pluzhnikova N.A., Ivanov Ju.V., Cvetkov D.S., Kiselevskij M.V. Prognostic factors for purulent-septic complications in early postoperative period in cancer patients // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2013. № 2. P. 66–66a. [in Russian]

5. Pluzhnikova N.A., Cvetkov D.S., Kiselevskij M.V. The study of cellular immunity for identification of prognostic factors in the treatment of purulent-septic complications in early postoperative period in cancer patients // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2013. № 2. P. 66. [in Russian]

6. Chikileva I.O., Karaulov A.V., Anisimova N.Ju., Kiselevskij M.V. The Dual role of Toll-receptors in regulation of antitumorous immunity // Immunologija. 2010. № 1. P. 52–55. [in Russian]

7. Ando T., Brown R.F., Berg R.D., Dunn A.J. Bacterial translocation can increase plasma corticosterone and brain catecholamine and indoleamine metabolism // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2000. Vol. 279 (6). P. 2164–2172.

8. Capaldo C.T., Nusrat A. Cytokine regulation of tight junctions // Biochim. Biophys. Acta. 2009. Vol. 1788 (4). P. 864–871. doi: 10.1016/j.bbame.2008.08.027.

9. Corcoran A.C., Page I.H. A method for the determination of mannitol in plasma and urine // Fed. Proc. 1946. № 5. P. 130.

10. Harris C.E., Griffiths R.D., Freestone N., Billington D., Atherton S.T., Macmillan R.R. Intestinal permeability in the critically ill // Intensive Care Med. 1992. Vol. 18 (1). P. 38–41.

11. Miki K., Moore D.J., Butler R.N., Southcott E., Couper R.T., Davidson G.P. The sugar permeability test reflects disease activity in children and adolescents with inflammatory bowel disease // J. Pediatr. 1998. Vol. 133 (6). P. 750–754.

12. Nagpal K., Minocha V.R., Agrawal V., Kapur S. Evaluation of intestinal mucosal permeability function in patients with acute pancreatitis // Am. J. Surg. 2006. Vol. 192 (1). P. 24–28.

13. O'Boyle C.J., MacFie J., Mitchell C.J., Johnstone D., Sagar P.M., Sedman P.C. Microbiology of bacterial translocation in humans // Gut. 1998. Vol. 42 (1). P. 29–35.

14. Papa M., Halperin Z., Rubinstein E., Orenstein A., Gafin S., Adar R. The effect of ischemia of the dog's colon on transmural migration of bacteria and endotoxin // J. Surg. Res. 1983. Vol. 35 (3). P. 264–269.

15. Sagar P.M., MacFie J., Sedman P., May J., Mancey-Jones B., Johnstone D. Intestinal obstruction promotes gut translocation of bacteria // Dis. Colon Rectum. 1995. Vol. 38 (6). P. 640–644.

16. Travis S., Menzies I. Intestinal permeability: functional assessment and significance // Clin. Sci. (Lond). 1992. Vol. 82 (5). P. 471–488.

17. Winchurch R.A., Thupari J.N., Munster A.M. Endotoxemia in burn patients: levels of circulating endotoxins are related to burn size // Surgery. 1987. Vol. 102 (5). P. 808–812.

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И РАКОМ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

М.В. Вусик¹, Р.И. Плешко², Т.В. Авдеенко¹, О.В. Черемисина¹, Л.Н. Уразова¹,
Н.В. Юнусова^{1,2}

Томский НИИ онкологии¹

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

Исследованы особенности воспалительного инфильтрата СОЖ у больных с предопухолевыми изменениями (n=56) и раком желудка (n=50) с различным уровнем гуморального иммунитета к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирусной нагрузки ВЭБ. У больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра антител к IgG к ВКА происходят изменения клеточного состава инфильтрата, выражающиеся в существенном снижении количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и увеличении количества эозинофилов и плазмочитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в составе клеточного инфильтрата достоверно падает количество нейтрофилов. Состав клеточного инфильтрата опухоли у больных раком желудка с различным уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ имел другие особенности: при увеличении титра IgG к ВКА и IgA к ВКА в воспалительном инфильтрате опухоли снижается количество плазмочитов и эозинофилов. При высоких титрах IgA к ВКА снижается и количество нейтрофилов в опухоли и несколько возрастает доля макрофагов. Полученные данные могут служить дополнительными критериями для выявления маркеров вирусного поражения слизистой оболочки желудка

Ключевые слова: состав клеточного инфильтрата слизистой оболочки желудка, вирус Эпштейна – Барр, дисплазия слизистой желудка, рак желудка.

INFLAMMATORY INFILTRATION IN THE GASTRIC MUCOSA OF PATIENTS WITH EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOCIATED GASTRIC DYSPLASIA AND CANCER

M.V. Vusik¹, R.I. Pleshko², T.V. Avdeenko¹, O.V. Cheremisina¹, L.N. Urazova¹, N.V. Yunusova^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute¹,

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru¹

Characteristics of inflammatory infiltrate in the gastric mucosa of patients with gastric dysplasia (n=56) and gastric cancer (n=50) with different levels of humoral immune response to Epstein-Barr virus (EBV) and EBV viral load were studied. In patients with dysplasia of the gastric mucosa, the increase in antibody titers to VCA IgG led to a significant decrease in the level of lymphocytes, neutrophils and macrophages and an increase in the number of eosinophils and plasma cells. When the levels of IgA to viral capsid antigen (VCA) and IgG to EBV early antigens (EA) were increased, the number of neutrophils in the composition of the cellular infiltrate was significantly decreased. In gastric cancer patients with different levels of humoral immune response to EBV, the number of plasma cells and eosinophils in the inflammatory infiltrate of the tumor was decreased when increasing the titers of IgG to VCA and IgA to VCA. When VCA/IgA titer was high, the number of neutrophils in a tumor was decreased and the proportion of macrophages was slightly increased. The data obtained can serve as additional criteria for identifying markers for viral infection of the gastric mucosa.

Key words: composition of the cellular infiltrate of the gastric mucosa, Epstein-Barr virus, gastric dysplasia, gastric cancer.

Канцерогенез желудка представляет собой многоступенчатый процесс, протекающий через множество предопухолевых состояний к клинически манифестирующему раку желудка (РЖ) [2, 6]. Среди них особое место занимает хроническое воспаление, на фоне которого могут происходить такие морфологические перестройки, как метаплазия и дисплазия слизистой оболочки желудка (СОЖ), являющиеся главными факторами риска развития опухоли [1, 2].

Известно, что один из факторов, инициирующих хроническое воспаление, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), является убиквитарным и персистирует в организме в течение всей жизни, локализуясь в основном в В-лимфоцитах. В год по всему миру регистрируется более 50 000 новых случаев ВЭБ-позитивных опухолей желудка, однако остается открытым вопрос об этиопатогенетической роли этого вируса при развитии рака данной локализации [3]. В многочисленных исследованиях по-

казано, что в злокачественных клетках различных ВЭБ-ассоциированных опухолей, в том числе рака желудка, вирус находится в латентном состоянии. Обнаружено 11 генов латентной инфекции ВЭБ: 2 из них кодируют малые неполиадениловые РНК (EBER-1 и EBER-2), 6 генов кодируют ядерные белки (EBNA-1, -2, 3A, -3B, -3C, -LP) и 3 – мембранные белки вируса (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B). Доказано, что часть перечисленных белков принимает участие в злокачественной трансформации инфицированных клеток. Онкомаркеры ВЭБ (EBERs-позитивные ткани, белок Lmp-2) выявлены на самых ранних этапах патологического процесса в эпителиальных клетках СОЖ у 24 % больных хроническим атрофическим гастритом [5, 10].

Показано, что высокая активность гуморального иммунитета к белкам ВЭБ – IgG к вирускапсидному антигену (ВКА), IgA к ВКА и IgG к комплексу ранних антигенов (РА) – в 70 % случаев коррелировала с присутствием генетической информации ВЭБ в опухолевых клетках этих же больных, что, по-видимому, может свидетельствовать о принципиальной возможности использования вирусспецифических антител в качестве диагностического маркера для выявления ВЭБ-позитивного рака желудка [3]. При исследовании состояния специфического гуморального иммунитета к ВЭБ у больных с различной степенью дисплазии СОЖ ранее нами были получены данные о взаимосвязи титра IgG к ВКА со степенью дисплазии и выраженностью воспаления СОЖ. Отсутствие или низкие титры IgG к ВКА достоверно чаще встречались у больных с дисплазией I и умеренной воспалительной реакцией, чем у больных с диспластическими изменениями II–III степени и с выраженной степенью воспаления СОЖ, $p < 0,05$ [1]. Кроме того, ВЭБ-позитивные опухоли в ряде случаев характеризовались специфическим характером воспалительного инфильтрата с так называемой лимфоидной стромой [7, 9]. Таким образом, показано, что высокая активность гуморального иммунитета к белкам ВЭБ ассоциирована с такими морфологическими изменениями СОЖ, как наличие и степень выраженности дисплазии, а при раке желудка наличие вирусных компонент ВЭБ – с характером воспалительного инфильтрата.

В то же время механизмы вовлеченности ВЭБ в процесс гастроканцерогенеза изучены недостаточно, и, возможно, они обусловлены влиянием на

состав воспалительного инфильтрата, количество и пролиферативную активность лимфоцитов и другие показатели воспалительного инфильтрата.

Цель исследования – выявить особенности воспалительного инфильтрата СОЖ у больных с предопухолевыми изменениями и раком желудка с различным уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ и вирусной нагрузки ВЭБ.

Материал и методы

Было проведено комплексное исследование 106 больных, которые в зависимости от нозологической формы заболевания были разделены на 2 группы. Первую группу составили 56 больных с хроническим атрофическим гастритом с дисплазией СОЖ I–III степени (I степень дисплазии СОЖ была выявлена у 36, II–III степени – у 20 больных. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом без дисплазии СОЖ были исключены из исследования). Вторую группу составили 50 больных РЖ I–III стадий.

Эндоскопическое обследование проводили с помощью видеостойки фирмы «Olympus» Exera II. Исследование гастробиоптатов включало приготовление гистологических срезов по стандартной методике и их микроскопию. На окрашенных гематоксилином и эозином препаратах проводилась количественная оценка суммарной плотности воспалительного инфильтрата (на 1 мм²) и отдельных составляющих его клеточных элементов: лимфоцитов (ЛФ), плазмочитов (ПЛ), нейтрофилов (НФ), эозинофилов (ЭФ), макрофагов (МФ).

Для получения и анализа ДНК ВЭБ из опухолевой ткани желудка использовался набор реагентов «АмплиСенс EBV-скрин-титр-FL», предназначенный для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна–Барр в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Количественная оценка числа копий ДНК ВЭБ проводилась путем расчета логарифма концентрации на стандартное количество клеток (10^5) в контрольных и исследуемых образцах гастробиоптатов по формуле: $\lg \{ \text{число копий ДНК ВЭБ в ПЦР-пробе} / \text{число копий ДНК Glob в ПЦР-пробе} \} \times 2/10^5 = \lg \text{копий ДНК ВЭБ} / 10^5 \text{ клеток}$.

Наличие специфических антител к антигенам литической инфекции ВЭБ (IgG и IgA к ВКА и IgG к комплексу РА) определялось в сыворотке

крови методом непрямой иммунофлюоресценции. Диагностически значимым титром антител IgG к ВКА считали титр, более или равный 1:320, IgA к ВКА – более или равный 1:10, IgG к комплексу РА – более или равный 1:10.

Статистическую обработку проводили с применением пакета статистических программ Statistica 8.0. Односторонний критерий Фишера применяли для оценки значимости различий между группами по качественным признакам. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Взаимосвязь вирусной нагрузки и состава клеточного инфильтрата у больных раком желудка представлена на рис. 1. В научных исследованиях оценка вирусной нагрузки ВЭБ стала выполняться недавно. Золотым стандартом детектирования ВЭБ в биологическом материале является определение вирусных РНК: EBER1 и EBER2 – методом гибридизации *in situ* [3, 5]. По данным J.L. Ryan et al. [12], уровень EBER хорошо коррелировал с данными по экспрессии фрагментов вирусной ДНК ВЭБ и вирусной нагрузке. Однако в настоящее время четко не сформулированы пороговые значения при определении вирусной нагрузки и критерии вирус-позитивности. В настоящем исследовании все больные раком желудка в зависимости от уровня вирусной нагрузки были распределены на 3 группы: 1-й вариант вирусной нагрузки (ВН) – Ig копий ДНК EBV/10⁵ клеток менее 2; 2-й вариант ВН – Ig копий ДНК EBV/10⁵ клеток, равный интервалу от 2 до 3; 3-й вариант ВН – Ig копий ДНК EBV/10⁵ клеток более 3.

Общая клеточность воспалительного инфильтрата у больных раком желудка с различными вариантами вирусной нагрузки ВЭБ не отличалась. У больных с 1-м вариантом она составила 4421 (4157–4589) клетку на мм², со 2-м вариантом – 4358 (4162–4681) клеток на мм², с 3-м вариантом – 4421 (4157–4589) клетку на мм². В то же время выявлены различия в составе воспалительного инфильтрата опухоли: у больных с высокой вирусной нагрузкой доля нейтрофилов возрастала до 25 %, в то время как у больных с незначимой вирусной нагрузкой (1 вариант вирусной нагрузки) – до 19,7 %.

Поскольку ранее были получены данные о взаимосвязи высокой активности гуморального иммунитета к ВЭБ со степенью выраженности дисплазии

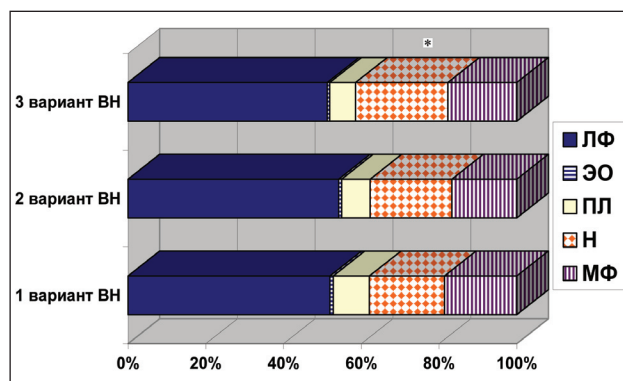


Рис. 1. Состав воспалительного инфильтрата в опухолевой ткани при разных значениях вирусной нагрузки (ВН).

Примечание: * – различия значимы по сравнению с 1-м вариантом ВН ($p < 0,05$)

при предопухолевых заболеваниях желудка, был проведен анализ состава клеточного инфильтрата в зависимости от уровня гуморального иммунитета к ВЭБ у больных с диспластическими изменениями СОЖ (рис. 2А–В). Анализ полученных результатов показал, что при увеличении титра антител к IgG к ВКА у больных с диспластическими изменениями СОЖ происходят значительные изменения клеточного состава инфильтрата: уменьшается количество лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и возрастает количество эозинофилов и плазмочитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в сыворотке крови в составе клеточного инфильтрата достоверно снижается количество нейтрофилов.

Далее был проведен анализ состава клеточного инфильтрата в зависимости от уровня гуморального иммунитета к ВЭБ у больных раком желудка (рис. 3А, Б). Выявлено, что минимальный уровень эозинофилов в СОЖ был у больных с высокими титрами IgG к ВКА (титр IgG к ВКА $\geq 1:640$), а максимальный уровень плазмочитов в воспалительном инфильтрате был у больных с низкими титрами IgG к ВКА (титр IgG к ВКА менее 1:320). Также выявлено снижение количества плазмочитов и нейтрофилов в клеточном инфильтрате опухоли у больных РЖ с высокими титрами IgA к ВКА по сравнению с группой пациентов, не имеющих антител или с более низкими титрами этого класса антител. Зависимости компонентов воспалительного инфильтрата СОЖ от уровня IgG к РА в сыворотке крови у больных раком желудка не выявлено.

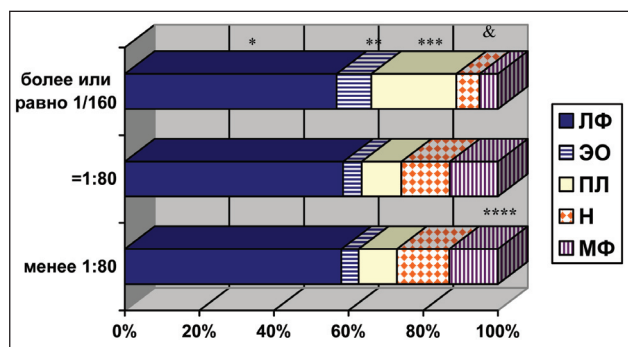


Рис. 2А. Состав воспалительного инфильтрата у больных с диспластическими изменениями в СОЖ с различным уровнем IgG к ВКА в сыворотке крови. Примечание: * – различия значимы по сравнению с количеством лимфоцитов при титре IgG к ВКА менее 1:80; ** – различия значимы по сравнению с количеством эозинофилов при титре IgG к ВКА менее 1:80; *** – различия значимы по сравнению с количеством плазмочитов при титре IgG к ВКА менее 1:80; & – различия значимы по сравнению с количеством нейтрофилов при титре IgG к ВКА менее 1:80; **** – различия значимы по сравнению с количеством макрофагов при титре IgG к ВКА более или равном 1:160 ($p < 0,05$)

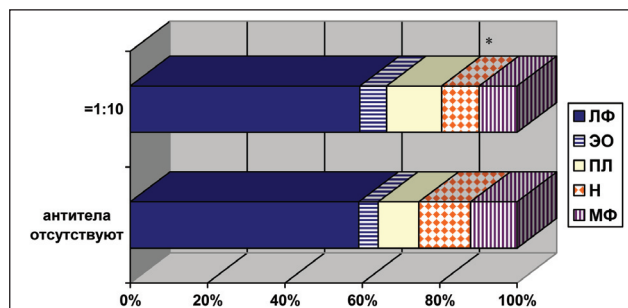


Рис. 2Б. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgA к ВКА. Примечание: * – различия значимы по сравнению с количеством нейтрофилов при отсутствии IgA к ВКА ($p < 0,05$)

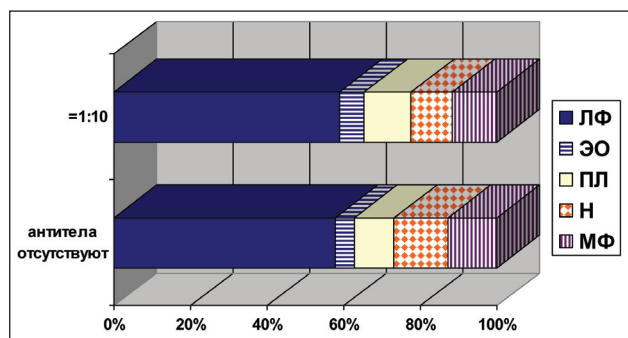


Рис. 2В. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgG к РА. Примечание: * – различия значимы по сравнению с количеством нейтрофилов при отсутствии IgG к РА ВЭБ ($p < 0,05$)

Таким образом, у больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра антител к IgG к ВКА происходят изменения клеточного состава инфильтрата, что выражается в существенном снижении количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и увеличении эозинофилов и плазмочитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в составе клеточного инфильтрата достоверно падает количество нейтрофилов.

Обсуждение

Состав клеточного инфильтрата опухоли у больных раком желудка с различным уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ имел другие особенности. В отличие от больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра IgG к ВКА и IgA к ВКА в воспалительном инфильтрате опухоли снижается количество плазмочитов и эозинофилов. При высоких титрах IgA к ВКА снижается и количество нейтрофилов в опухоли и несколько возрастает доля макрофагов.

Для больных с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом характерна лимфоплазмочитарная инфильтрация СОЖ, в случае обострения – с нейтрофильным компонентом [1, 4]. У больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра антител к IgG к ВКА происходили изменения клеточного состава инфильтрата, выражающиеся в существенном снижении количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и увеличении количества эозинофилов и плазмочитов, при увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ наблюдались изменения, выражающиеся, главным образом, в снижении доли нейтрофилов. При этом характер инфильтрата оставался лимфоплазмочитарным.

Анализ данных мониторинга пациентов с язвенной болезнью желудка позволил сделать заключение, что при многолетних персистирующих язвах, часто сочетающихся с предраковыми изменениями СОЖ в виде дисплазии II–III степени, наблюдаются два стабильных признака: хеликобактерная инфекция и повышенная эозинофильная инфильтрация либо сочетание этих факторов. Тканевый пул эозинофилов значительно превышает их численность в крови. В эозинофилах содержится значительное количество гранул, основным компонентом которых является главный щелочной белок, а также перекиси, обладающие бактерицидной активно-

стью [8, 10]. Главный щелочной белок составляет 55 % от остальных протеинов, способен активировать тучные клетки, нейтрализовать гепарин, обладает свойствами энзимов. Эозинофилы и тучные клетки участвуют в иммунном ответе на *H. pylori*, но их роль в гастроканцерогенезе точно не установлена.

По данным М. Piazzuelo [11], эозинофилы и тучные клетки играют двойственную роль: в области с низким риском рака желудка повышенная плотность эозинофилов ассоциирована преимущественно с Th2-ответом и канцеропротективным эффектом; в области с высоким риском эозинофилы, наоборот, по-видимому, способствуют Th1-иммунному ответу в СОЖ, что ассоциировано с развитием предраковых изменений.

Проведенный ранее анализ содержания эозинофилов в СОЖ при использовании дифференциальной окраски показал, что при дисплазии СОЖ отмечалось резкое увеличение, по сравнению с контролем (больные без диспластических изменений СОЖ), количества эозинофилов у больных с диспластическими изменениями СОЖ с преобладанием высокогранулированных форм, что может свидетельствовать о высокой активности эозинофилов у этих больных [4]. В инфильтрате СОЖ также находят плазматические клетки, продуцирующие IgA и IgG. Увеличение плазмоцитов в инфильтрате СОЖ характерно для *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. В настоящем исследовании показано, что увеличение доли плазмоцитов в инфильтрате наблюдается и при высоком уровне гуморального иммунитета к ВЭБ. Таким образом, у больных с диспластическими изменениями СОЖ характер воспалительного инфильтрата определяется, по-видимому, главными инфекционными агентами, детерминирующими развитие воспаления в СОЖ: *H. pylori* и ВЭБ.

У больных раком желудка с высокой вирусной нагрузкой уровень нейтрофилов возрастал до 25 % по сравнению с его уровнем у больных с незначимой вирусной нагрузкой (1-й вариант вирусной нагрузки), который составил 19,7 %. В то же время выявлено снижение количества плазмоцитов и нейтрофилов в клеточном инфильтрате при РЖ, ассоциированном с высокими титрами IgA к ВКА, по сравнению с группой больных РЖ, которые не имели антител этого класса или имели их с более низкими титрами. По-видимому, это связано с осо-

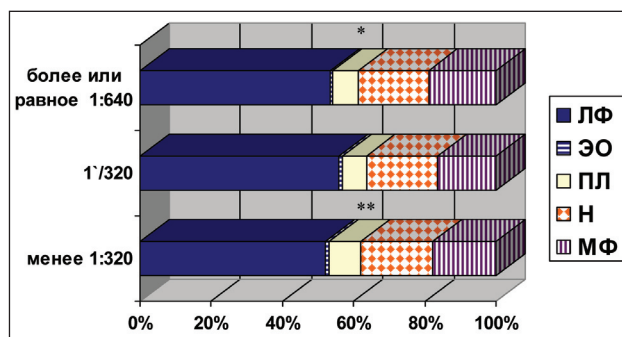


Рис. 3А. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgG к ВКА. Примечание: * – различия значимы в количестве эозинофилов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА 1:320; ** – различия значимы в количестве плазмоцитов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА 1:320 ($p < 0,05$)

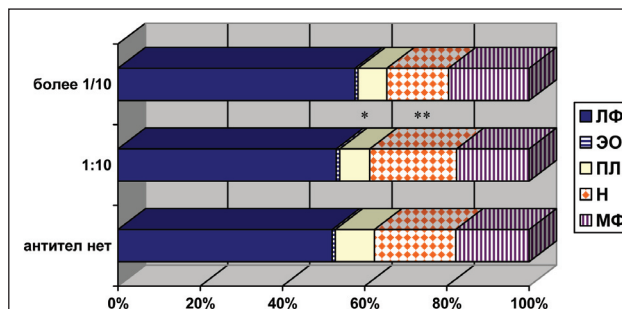


Рис. 3Б. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgA к ВКА. Примечание: * – различия значимы в количестве плазмоцитов по сравнению с больными РЖ, имеющими титр IgA к ВКА более 1:10; ** – различия значимы в количестве нейтрофилов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА более 1:10 ($p < 0,05$)

бенностями иммунитета онкологических больных. Рост инфильтрации опухоли нейтрофилами при нарастающей вирусной нагрузке может говорить об усиливающемся деструктивном процессе. Высокий титр IgA к ВКА может означать усиленную продукцию иммуноглобулинов, ассоциированных со слизистыми оболочками. Возможно, это происходило в других местах, поэтому в ткани желудка не обнаружено ни большего числа плазмоцитов, ни усиленной миграции нейтрофилов. В целом можно отметить, что выявление высоких титров антител к ВКА у больных раком желудка ассоциировалось со снижением количества эозинофилов, плазмоцитов и нейтрофилов и с некоторым увеличением доли лимфоцитов в инфильтрате, что соответствует данным К. Grogg et al. [9]. Эти авторы показали,

что ВЭБ-позитивный рак желудка имел большее количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов по сравнению с ВЭБ-негативными. Более высокая плотность лимфоцитов является доказательством активации иммунной системы при ВЭБ-инфекции, в большей степени – ее гуморального звена.

Полученные предварительные данные об особенностях воспалительного инфильтрата у больных с диспластическими изменениями СОЖ и раком желудка с различным состоянием гуморального иммунитета к ВЭБ и различной вирусной нагрузкой могут являться основой для дальнейших более детальных исследований молекулярных механизмов вовлеченности ВЭБ в процесс гастроканцерогенеза.

Заключение

Выявлены особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком желудка с различным состоянием гуморального иммунитета к ВЭБ и различной вирусной нагрузкой. У больных с диспластическими изменениями СОЖ характер воспалительного инфильтрата определяется, по-видимому, главными инфекционными агентами, детерминирующими развитие воспаления в СОЖ: Н. pylori и ВЭБ. У больных раком желудка выявление высоких титров антител к ВКА ВЭБ ассоциировалось со снижением количества эозинофилов, плазмочитов и нейтрофилов и увеличением доли лимфоцитов в инфильтрате. Результаты проведенного исследования расширяют теоретические представления о роли вируса Эпштейна – Барр в процессе гастроканцерогенеза. Полученные данные могут служить дополнительными критериями для выявления структурно-функциональных маркеров вирусного поражения слизистой оболочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеенко Т.В., Вусик М.В., Уразова Л.Н., Матвеев О.А. Предопухолевая патология желудка и ее связь с вирусом Эпштейна – Барр // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Астана, 2012. С. 120–121.
2. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Ситожевский А.В., Вусик М.В., Хавальский И.В., Кривова Н.А. Антиоксидантная система при предопухолевых заболеваниях и раке желудка // Российский онкологический журнал. 1999. № 1. С. 14–17.
3. Гончарова Е.В. Вирус Эпштейна – Барр и рак желудка: поиск и анализ вирусологических и молекулярно-биологических маркеров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
4. Каракешишева М.Б., Бочкарева Н.В., Евтушенко В.А., Плешко Р.И., Суходоло И.В., Кривова Н.А. Роль компонентов желудочной

слизи и клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки в оценке риска развития рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 57–61.

5. Матвеев О.А. Характеристика хромосомных нарушений в эпителиальных клетках при хроническом гастрите и раке желудка: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2013. 23 с.

6. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типа карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 55–66.

7. Falzarano S.M., Mourmouras V., Mastrogiulio M.G., La Magra C., Vindigni C. Undifferentiated gastric carcinoma with lymphoid stroma (lymphoepithelioma-like carcinoma/medullary carcinoma) // Pathologica. 2009. Vol. 101 (1). P. 15–17.

8. Gleich G.J., Ottesen E.A., Leiferman K.M., Ackerman S.J. Eosinophils and human disease // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989. Vol. 88 (1–2). P. 59–62.

9. Grogg K.L., Lohse C.L., Pankratz V., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: association with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival // Mod. Pathol. 2003. Vol. 16 (7). P. 641–651.

10. Kato M., Kephart G.M., Moricawa A., Gleich G.J. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissues: evidence for eosinophil degranulation in normal gastrointestinal tract // Int. Arch. Allergy Immunol. 2001. Vol. 125. Suppl. 1. P. 55–58.

11. Piazzuelo M.B., Camargo M.C., Mera R.M., Delgado A.G., Peek R.M. Jr., Correa H., Schneider B.G., Sicinski L.A., Mora Y., Bravo L.E., Correa P. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis // Hum. Pathol. 2008. Vol. 39 (9). P. 1360–1369. doi: 10.1016/j.humpath.2008.01.012.

12. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma // Lab. Invest. 2009. Vol. 89 (1). P. 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.

Поступила 30.08.14

REFERENCES

1. Avdeenko T.V., Vusik M.V., Urazova L.N., Matveenko O.A. Premalignant gastric lesions associated with Epstein-Barr virus // Materialy VII s'ezda onkologov i radiologov stran SNG. Astana, 2012. P. 120–121. [in Russian]
2. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Sitozhnevskij A.V., Vusik M.V., Haval'skij I.V., Krivova N.A. Antioxidant system in patients with premalignant lesions and cancer of the stomach // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1999. № 1. P. 14–17. [in Russian]
3. Goncharova E.V. Epstein-Barr virus and gastric cancer: search and analysis of virological and molecular biological markers: Author's PhD thesis. M., 2001. 24 p. [in Russian]
4. Karakeshisheva M.B., Bochkareva N.V., Evtushenko V.A., Pleshko R.I., Suhodolo I.V., Krivova N.A. The role of the gastric mucus components and cellular composition of the inflammatory infiltrate from the gastric mucosa in the risk assessment for the development of gastric cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 4. P. 57–61. [in Russian]
5. Matveenko O.A. Characteristics of chromosome aberrations in epithelial cells of patients with chronic gastritis and gastric cancer: Author's PhD thesis. Tomsk, 2013. 23 p. [in Russian]
6. Stepanov I.V., Zav'jalova M.V., Grigor'eva E.S., Bukurova Ju.A., Afanas'ev S.G., Cherdynceva N.V. Clinical-morphological and molecular-genetic characteristics of intestinal and diffuse types of gastric carcinomas // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 4. S. 55–66. [in Russian]
7. Falzarano S.M., Mourmouras V., Mastrogiulio M.G., La Magra C., Vindigni C. Undifferentiated gastric carcinoma with lymphoid stroma (lymphoepithelioma-like carcinoma/medullary carcinoma) // Pathologica. 2009. Vol. 101 (1). P. 15–17.

8. Gleich G.J., Ottesen E.A., Leiferman K.M., Ackerman S.J. Eosinophils and human disease // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989. Vol. 88 (1–2). P. 59–62.
9. Grogg K.L., Lohse C.L., Pankratz V., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: association with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival // *Mod. Pathol.* 2003. Vol. 16 (7). P. 641–651.
10. Kato M., Kephart G.M., Moricawa A., Gleich G.J. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissues: evidence for eosinophil degranulation in normal gastrointestinal tract // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001. Vol. 125. Suppl. 1. P. 55–58.
11. Piazzuelo M.B., Camargo M.C., Mera R.M., Delgado A.G., Peek R.M. Jr., Correa H., Schneider B.G., Sicinski L.A., Mora Y., Bravo L.E., Correa P. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis // *Hum. Pathol.* 2008. Vol. 39 (9). P. 1360–1369. doi: 10.1016/j.humpath.2008.01.012.
12. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma // *Lab. Invest.* 2009. Vol. 89 (1). P. 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМАТОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ДВУХСТОРОННЕМ РАКЕ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е.А. Фесик¹, Н.В. Крахмаль¹, М.В. Завьялова^{1,2,3}, Е.М. Слонимская^{1,2},
С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2}

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск¹
Томский НИИ онкологии²*

*Национальный исследовательский Томский государственный университет³
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: krakhmal@mail.ru¹*

Проведено сопоставление полученных морфологических и экспрессионных характеристик первичных опухолевых узлов у больных с двухсторонним синхронным и метакронным раком молочных желез (РМЖ) с особенностями гематогенного метастазирования. В исследование был включен операционный материал от 566 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа. Выявлено, что в группе больных с синхронным двухсторонним раком молочных желез отмечалась тенденция к меньшей частоте гематогенного метастазирования в сравнении с двухсторонним метакронным и односторонним РМЖ. В исследовании установлено, что при синхронном и метакронном двухстороннем раке молочных желез для прогнозирования гематогенного метастазирования следует использовать разные прогностические параметры. Риск гематогенного метастазирования при синхронном двухстороннем РМЖ ассоциирован с выраженным фиброзом стромы опухоли, мономорфным строением инфильтративного компонента, включающим меньшее число разных типов структур. При метакронном двухстороннем РМЖ наличие гематогенных метастазов сопровождалось более выраженным фиброзом стромы опухоли, более низким уровнем экспрессии рецепторов к эстрогенам, а также большим количеством метастатических лимфатических узлов.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, морфология, гематогенное метастазирование.

CHARACTERISTICS OF BILATERAL BREAST CANCER HEMATOGENOUS METASTASIS
E.A. Fesik^{1,2}, N.V. Krakhmal¹, M.V. Zavyalova^{1,2,3}, E.M. Slonimskaya^{1,2}, S.V. Vtoryshin^{1,2}, V.M. Perelmutter^{1,2}

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²

Tomsk State University, Tomsk³

2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: krakhmal@mail.ru¹

The article is devoted to the study the characteristics of hematogenous metastasis in bilateral synchronous and metachronous breast cancer. The comparison of the obtained expression and morphological characteristics of primary tumor nodules with features of hematogenous metastasis to identify prognostically significant parameters. The study included surgical material from 566 patients with invasive carcinoma of the non-specific type of breast cancer. The study found that in patients with synchronous bilateral breast cancer tended to have a lower incidence of hematogenous metastasis in comparison with two-sided and one-sided defeat of metachronous breast cancer. On the basis of studies performed in synchronous and metachronous bilateral breast cancer for predicting hematogenous metastasis is recommended to use different prognostic parameters. The risk of hematogenous metastasis in patients synchronous bilateral cancer associated with fibrosis of the stroma of the tumor, monomorphic structure infiltrative component comprising a smaller number of different types of structures. When metachronous bilateral lesions in the case of the presence of hematogenous metastasis was detected more severe fibrosis of the stroma of the tumor was determined a lower percentage rate and the expression of receptors for estrogen, as well as more and larger percentage of the affected lymph node metastases.

Key words: bilateral breast cancer, morphology, hematogenous metastasis.

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей у женщин [3]. Известно, что РМЖ нередко сопровождается гематогенным метастазированием [9]. На поиск дополнительных параметров прогноза отдаленной диссеминации при РМЖ направлено большое число современных исследований [5, 8]. Однако при этом, как правило, изучается общая группа больных, без акцента на одностороннюю или двухстороннюю локализацию

процесса. Вместе с тем, по данным ряда авторов, частота билатерального рака молочных желез может достигать 20 % [3, 4, 7]. Кроме того, имеются данные о неодинаковой природе и течении двухсторонних опухолей [1].

Вышеперечисленные факты диктуют необходимость дифференцированного подхода к поиску прогностических маркеров гематогенного метастазирования при одностороннем и двухстороннем РМЖ.

Цель исследования – изучить морфологические и экспрессионные характеристики опухолевой ткани в зависимости от особенностей гематогенного метастазирования при двухстороннем синхронном и метакхронном РМЖ с выделением прогностически значимых параметров.

Материал и методы

В исследование были включены 566 пациенток с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа. Всем пациенткам было проведено оперативное лечение в объеме радикальной мастэктомии и радикальной резекции молочной железы. Гистологическому исследованию подвергалась как ткань первичной опухоли, так и все удаленные лимфатические узлы. Обработка материала, изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике; окраска препаратов проводилась гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012).

Степень злокачественности оценивалась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. Соотношение паренхиматозного и стромального компонентов новообразования оценивалось по трехбалльной системе. В инфильтративном компоненте выделялись альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток (от 1 до 5 разных типов структур) [1]. Стромальный компонент опухоли характеризовался по выраженности гиалиноза и воспалительной инфильтрации. Выраженность гиалиноза и воспалительной инфильтрации стромы также оценивалась по трехбалльной системе (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам проводилась количественным методом гисто-счета (Histo-Score). К HER2/neu позитивным относили случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем 30 % клеток. Экспрессия Ki67 оценивалась в

процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1 000 клеток при увеличении 400 раз.

В лимфатических узлах оценивалось наличие метастатического поражения, подсчитывалось количество лимфоузлов с метастазами. Сведения о частоте и сроках гематогенного метастазирования получали при анализе историй болезни или амбулаторных карт пациенток.

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 . Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Из 566 случаев двухстороннее поражение наблюдалось у 42 (7 %) пациенток, односторонняя локализация РМЖ – у 524 (93 %) больных. У 22 (52 %) пациенток с двухсторонним раком регистрировались синхронные опухоли, метакхронные опухоли регистрировались с той же частотой – 20 (48 %). Средний возраст в группах больных с односторонним и двухсторонним РМЖ не различался (при одностороннем он составлял $52,1 \pm 10,3$ года; при синхронном двухстороннем – $51,5 \pm 9,7$ года; при метакхронном двухстороннем – $51,4 \pm 13,4$ года). Распределение пациентов в зависимости от состояния менструальной функции, размера первичной опухоли и степени злокачественности представлено в табл. 1.

Результаты исследования

Гематогенные метастазы при двухстороннем синхронном РМЖ выявлялись несколько реже (14 %) в сравнении со случаями с двухсторонним метакхронным раком (32 %, $p = 0,08$) и односторонним РМЖ (27 %, $p = 0,08$). В группе больных с односторонним РМЖ при наличии у пациенток гематогенных метастазов опухолевые узлы были крупнее – $3,9 \pm 2,2$ см ($F = 28,3$; $p = 0,0000$) в сравнении со случаями без отдаленной диссеминации – $2,9 \pm 1,6$ см. У пациенток с двухсторонним поражением подобного рода закономерностей выявлено не было. При одностороннем поражении, по сравнению со случаями с двухсторонним раком, при первой степени злокачественности опухоли наличие гематогенных метастазов регистрировалось реже ($p = 0,05$).

Стоит отметить, что у больных с двухсторонним РМЖ частота гематогенного метастазирования

Таблица 1

**Распределение больных с односторонним и двухсторонним РМЖ
в зависимости от различных клинико-морфологических параметров**

Клинико- морфологические показатели	Односторонний РМЖ	Двухсторонний РМЖ	
		синхронный	метахронный
	1	2	3
Состояние менструальной функции			
Сохранена	230/524 (44 %)	7/22 (32 %)	7/20 (35 %)
Менопауза	294/524 (56 %)	15/22 (68 %)	13/20 (65 %)
Размер опухоли:			
T_1 (<2 см)	115/524 (22 %)	10/22 (45 %) $p_1=0,006, p_3=0,07$	3/20 (15 %)
T_2 (2–5 см)	331/524 (63 %)	11/22 (50 %)	17/20 (85 %) $p_1=0,02, p_2=0,01$
T_3 (>5 см)	78/524 (15 %) $p_2=0,09, p_3=0,03$	1/22 (5 %)	0/20 (0 %)
Стадия заболевания			
I	68/524 (13 %)	5/22 (23 %)	1/20 (5 %)
II A	236/524 (45 %)	2/22 (9 %) $p_1=0,0004, p_3=0,005$	9/20 (45 %)
II B	139/524 (27 %)	6/22 (27 %)	5/20 (25 %)
III A	36/524 (6 %)	5/22 (23 %) $p_1=0,0009, p_3=0,01$	0/20 (0 %)
III B	45/524 (9 %)	1/22 (4,5 %)	4/20 (20 %) $p_1=0,04, p_2=0,05$
III C	0/524 (0 %)	3/22 (13,5 %)	1/20 (5 %)
Степень злокачественности			
Первая	34/524 (6,5 %)	1/22 (4,5 %)	1/20 (5 %)
Вторая	458/524 (87,5 %)	20/22 (91 %)	17/20 (85 %)
Третья	32/524 (6 %)	1/22 (4,5 %)	2/20 (10 %)

оказалась связанной с выраженностью стромы опухоли, при этом случаи с отдаленной диссеминацией регистрировались при наличии выраженного фиброза чаще у больных с синхронным ($p=0,08$) и метахронным ($p=0,01$) поражениями.

При исследовании особенностей гематогенного метастазирования при одностороннем и билатеральном РМЖ нами было установлено, что в прогрессировании заболевания определенное значение имеет строение инфильтративного компонента опухоли. Так, у пациенток с односторонним РМЖ при наличии гематогенных метастазов инфильтративный компонент опухоли отличался большим разнообразием. В отличие от этого в случаях с двухсторонним синхронным раком при отдаленной диссеминации наблюдалось более мономорфное строение паренхиматозного компонента. В группе

больных с метахронным двухсторонним поражением подобных закономерностей обнаружено не было (табл. 2).

Кроме того, в группе больных с односторонним РМЖ при наличии гематогенных метастазов инфильтративный компонент опухоли чаще включал альвеолярные структуры ($p=0,003$) и дискретные группы опухолевых клеток ($p=0,02$). При двухстороннем синхронном поражении в случаях с отдаленной диссеминацией альвеолярные структуры, напротив, выявлялись в паренхиме новообразования реже ($p=0,01$). Трабекулярные структуры в ткани опухоли выявлялись при наличии гематогенных метастазов в группе с односторонним РМЖ чаще ($\chi^2=7,8; p=0,005$), а в группе с двухсторонним синхронным поражением реже ($\chi^2=3,8; p=0,05$).

Таблица 2

**Связь гематогенного метастазирования с количеством разных типов структур
в инфильтративном компоненте опухоли при одностороннем и двухстороннем РМЖ**

Гематогенные метастазы	Количество разных типов структур ($M \pm S.D.$)		
	Односторонний	Синхронный двухсторонний	Метахронный двухсторонний
Нет (M_0)	$2,5 \pm 0,9$ (n=382)	$3,4 \pm 1,2$ (n=19)	$3,0 \pm 1,1$ (n=15)
Есть (M_+)	$2,9 \pm 0,9$ (n=142)	$1,3 \pm 0,5$ (n=3)	$3,2 \pm 1,4$ (n=5)
	$F=13,9$; $p=0,0002$	$F=8,1$; $p=0,01$	$F=0,09$; $p=0,76$

Связи между частотой гематогенного метастазирования и наличием в инфильтративном компоненте опухоли тубулярных структур не было обнаружено ни при одностороннем, ни при двухстороннем синхронном, ни при двухстороннем метахронном РМЖ. В группе больных с синхронными двухсторонними новообразованиями в случаях с наличием гематогенных метастазов инфильтративный компонент опухоли реже был представлен солидными структурами ($p=0,02$).

Связи частоты гематогенного метастазирования с выраженностью воспалительной инфильтрации стромы опухоли не было обнаружено ни в одной из исследуемых групп. Также и в случаях с односторонним, и в случаях с двухсторонним поражением молочных желез частота гематогенного метастазирования не зависела от выраженности гиалиноза стромы новообразования.

Оценка экспрессионного профиля опухолевой ткани показала следующие результаты. Во всех исследуемых группах наличие экспрессии рецепторов к эстрогенам в ткани опухоли не имело связи с частотой гематогенной диссеминации. Однако в группе больных с метахронным двухсторонним РМЖ в случаях с наличием гематогенных метастазов в ткани опухоли регистрировалось меньшее число клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам ($F=31,2$; $p=0,005$). У пациенток с односторонним ($F=0,09$; $p=0,76$) и двухсторонним синхронным поражением ($F=0,20$; $p=0,65$) подобного рода закономерности не выявлялось.

Аналогичная связь прослеживалась и в отношении показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам в группе больных с метахронным двухсторонним раком ($F=9,9$; $p=0,03$). Изучение показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам при одностороннем ($F=3,4$; $p=0,06$) и двухстороннем синхронном ($F=0,18$; $p=0,67$) поражениях не выявило существенной взаимосвязи с наличием гематогенных метастазов.

Ни в одной из сравниваемых групп не было обнаружено связи частоты гематогенного метастазирования с наличием и уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону в опухоли, с HER2/neu статусом и пролиферативной активностью опухоли. Также не выявлено значимых различий в частоте возникновения гематогенных метастазов в группах с разными молекулярно-генетическими типами РМЖ как при односторонних, так и при двухсторонних новообразованиях.

Гематогенные метастазы чаще возникали при поражении регионарных лимфатических узлов при одностороннем РМЖ ($\chi^2=29,2$; $p=0,0000$). У больных с односторонним и двухсторонним метахронным РМЖ при наличии гематогенных метастазов выявлялось большее число метастатически измененных лимфатических узлов: при одностороннем РМЖ с M_+ – $5,5 \pm 2,3$; с M_0 – $4,1 \pm 1,4$ ($p=0,0000$), тогда как при двухстороннем метахронном РМЖ с M_+ – $8,0 \pm 2,3$; с M_0 – $2,0 \pm 0,5$ ($p=0,0002$). При этом у пациенток с односторонним и метахронным двухсторонним РМЖ при наличии гематогенных метастазов определялась большая доля лимфоузлов, вовлеченных в метастазирование: при одностороннем РМЖ с M_+ – $51,9 \pm 20,5$ %; с M_0 – $33,4 \pm 16,0$ % ($p=0,0000$), при двухстороннем метахронном РМЖ с M_+ – $68,0 \pm 15,4$ %; с M_0 – $20,8 \pm 5,8$ % ($p=0,0001$). Таким образом, при билатеральном РМЖ гематогенные метастазы возникают при меньшем размере опухоли, в сравнении с односторонними карциномами, при более выраженной строме и независимо от наличия лимфогенных метастазов.

Обсуждение

Синхронный и метахронный РМЖ различаются между собой по наличию связи параметров морфологического строения первичной опухоли и лимфогенного метастазирования с частотой развития

гематогенных метастазов. В отличие от одностороннего и метакронного РМЖ синхронный РМЖ характеризуется меньшей частотой гематогенного метастазирования; при наличии гематогенных метастазов – меньшей степенью гетерогенности морфологического строения, меньшим количеством альвеолярных и солидных структур в паренхиматозном компоненте первичной опухоли.

Отсутствие связи между частотой гематогенного метастазирования и размером первичной опухоли может косвенно свидетельствовать о том, что возникновения метастазирующего клона при билатеральном раке не требуется, в сравнении с односторонними новообразованиями, более длительного существования опухоли, необходимого для накопления генетических нарушений, ассоциированных с отдаленной диссеминацией. Одной из причин меньшей частоты гематогенного метастазирования синхронного РМЖ может быть меньшая степень гетерогенности новообразования. Это связано с уменьшением вероятности появления субклонов опухоли, способных к инвазивному росту и выходу в циркуляцию («семян»), и субклонов, ответственных за формирование благоприятного микроокружения в местах возникновения метастазов («почвы», преметастатических ниш) [2]. Различия между вариантами билатерального РМЖ по составу структур инфильтративного компонента свидетельствуют о существенных особенностях, определяющих варианты коллективно-индивидуального перехода и виды инвазивного роста [6].

Заключение

Полученные данные диктуют необходимость дифференцированного подхода к прогнозированию гематогенного метастазирования при одностороннем, двухстороннем синхронном и двухстороннем метакронном поражении и открывают новые возможности для изучения патогенеза отдаленной диссеминации у больных указанных групп.

Исследование выполнено при поддержке гранта Президентской Российской Федерации (договор 14.122.13.491-МД).

ЛИТЕРАТУРА

1. Завьялова М.В., Шведова М.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Телегина Н.С., Савенкова О.В. Клинико-морфологические особенности билатерального инвазивного протокового рака молочных желез // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6. С. 17–21.
2. Перельмутер В.М., Манских В.Н. Прениша как отсутствующее звено концепции метастатических ниш, объясняющее избирательное метастазирование злокачественных опухолей и форму метастатической болезни // Биохимия. 2012. Т. 77, № 1. С. 130–139.

3. Щедрин Д.Е. Билатеральный рак молочной железы (эпидемиологические аспекты) // Вопросы онкологии. 2013. № 3. С. 393–396.
4. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // Med. Oncol. 2012. Vol. 29 (1). P. 16–24. doi: 10.1007/s12032-010-9785-8.
5. Drukker C.A., Bueno-de-Mesquita J.M., Retèl V.P., van Harten W.H., van Tinteren H., Wesseling J., Roumen R.M., Knauer M., van 't Veer L.J., Sonke G.S., Rutgers E.J., van de Vijver M.J., Linn S.C. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 133 (4). P. 929–936. doi: 10.1002/ijc.28082.
6. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion // Nat. Cell Biol. 2012. Vol. 14. P. 777–783. doi: 10.1038/ncb2548.
7. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 250727. doi: 10.1155/2014/250727.
8. Patsialou A., Wang Y., Lin J., Whitney K., Goswami S., Kenny P.A., Condeelis J.S. Selective gene-expression profiling of migratory tumor cells in vivo predicts clinical outcome in breast cancer patients // Breast Cancer Res. 2012. Vol. 14 (5). R. 139. doi:10.1186/bcr3344.
9. Sola M., Margeli M., Castellan E., Julian J.F., Rull M., Gubern J.M., Mariscal A., Barnadas A., Fraile M. Prognostic value of hematogenous dissemination and biological profile of the tumor in early breast cancer patients: A prospective observational study // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 252–259. doi: 10.1186/1471-2407-11-252.

Поступила 17.10.14

REFERENCES

1. Zav'jalova M.V., Shvedova M.V., Perel'muter V.M., Slonimskaja E.M., Vtorushin S.V., Telegina N.S., Savenkova O.V. Clinical and morphological features of bilateral invasive ductal breast cancer // Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2010. № 6. P. 17–21. [in Russian]
2. Perel'muter V.M., Manskih V.N. Prenisha as the missing link of the concept of metastatic niches explaining selective metastasis of malignant tumors and metastatic disease form // Biohimiya. 2012. Vol. 77 (1). P. 130–139. [in Russian]
3. Shhedrin D.E. Bilateral breast cancer (epidemiological aspects) // Voprosy onkologii. 2013. № 3. P. 393–396. [in Russian]
4. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // Med. Oncol. 2012. Vol. 29 (1). P. 16–24. doi: 10.1007/s12032-010-9785-8.
5. Drukker C.A., Bueno-de-Mesquita J.M., Retèl V.P., van Harten W.H., van Tinteren H., Wesseling J., Roumen R.M., Knauer M., van 't Veer L.J., Sonke G.S., Rutgers E.J., van de Vijver M.J., Linn S.C. A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 133 (4). P. 929–936. doi: 10.1002/ijc.28082.
6. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion // Nat. Cell Biol. 2012. Vol. 14. P. 777–783. doi: 10.1038/ncb2548.
7. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 250727. doi: 10.1155/2014/250727.
8. Patsialou A., Wang Y., Lin J., Whitney K., Goswami S., Kenny P.A., Condeelis J.S. Selective gene-expression profiling of migratory tumor cells in vivo predicts clinical outcome in breast cancer patients // Breast Cancer Res. 2012. Vol. 14 (5). R. 139. doi:10.1186/bcr3344.
9. Sola M., Margeli M., Castellan E., Julian J.F., Rull M., Gubern J.M., Mariscal A., Barnadas A., Fraile M. Prognostic value of hematogenous dissemination and biological profile of the tumor in early breast cancer patients: A prospective observational study // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 252–259. doi: 10.1186/1471-2407-11-252.

ОБЗОРЫ

УДК: 616.65-006.6-085:577.23

ОСНОВНЫЕ МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТЕРАПИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Г.С. Краснов^{1,2,3}, А.А. Дмитриев^{1,2}, Н.Н. Волченко², Т.В. Данилова²,
А.Ф. Садритдинова¹, А.В. Снежкина^{1,4}, Н.В. Мельникова¹, М.С. Федорова¹,
В.А. Лакунина¹, А.А. Белова¹, Б.Я. Алексеев², А.Д. Каприн², А.В. Кудрявцева^{1,2}

ФГБУН «Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта» РАН, г. Москва¹

*Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена Минздрава РФ,
г. Москва²*

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии» им. В.Н. Ореховича РАМН, г. Москва³
119991, г. Москва, ул. Вавилова, 32, e-mail: rhizamoeba@mail.ru¹*

Андрогенный путь играет главную роль в развитии доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы. Подавляющее большинство опухолей простаты на момент начала лечения являются гормон-зависимыми. Терапевтические меры, направленные на снижение уровня тестостерона в крови, позволяют остановить развитие заболевания. Однако со временем опухоль практически неизбежно начинает прогрессировать, переходя в кастрационно-резистентную форму (КРРПЖ), представляющую серьёзную проблему онкоурологии. В течение последних лет возможности терапии КРРПЖ значительно расширились – в клинической практике стал доступен ряд новых препаратов, позволяющих эффективно затормозить развитие кастрационно-резистентных опухолей и значительно отодвинуть время начала химиотерапии. В обзоре описаны основные лекарственные мишени и механизмы действия абиратерона, энзалутамида, галетерона, VT-464 и других одобренных и перспективных средств терапии КРРПЖ.

Ключевые слова: кастрационно-резистентный рак предстательной железы, андрогенный рецептор, абиратерон, энзалутамид, MV3100, галетерон, VT-464, CYP17A1.

MAIN MOLECULAR TARGETS FOR PROSTATE CANCER THERAPY

G.S. Krasnov^{1,2,3}, A.A. Dmitriev^{1,2}, N.N. Volchenko², T.V. Danilova², A.F. Sadritdinova¹, A.V. Snezhkina¹, N.V. Melnikova¹, M.S. Fedorova¹, V.A. Lakunina¹, A.A. Belova¹, B.Y. Alekseev², A.D. Kaprin², A.V. Kudryavtseva^{1,2}

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow¹

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow²

V. N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow³

32, Vavilova Street, 119991-Moscow, Russia, e-mail: rhizamoeba@mail.ru¹

Androgenic pathway plays a pivotal role in the development of benign and malignant prostate tumors. Most of the prostate neoplasms are hormone-dependent at the time of diagnosis. Therapeutic interventions aimed at reducing the level of testosterone in the blood allow to stop progression of the disease. But over time, the tumor almost inevitably starts to progress, moving in the castration-resistant state (CRPC), representing a serious problem of oncurology. In recent years, the possibility of CRRPC therapy increased significantly – there was developed a number of new drugs that effectively inhibit the development of castration-resistant tumors and significantly push back the start of chemotherapy. This review describes the major drug targets and mechanisms of action of abiraterone, enzalutamide, galeterone, VT-464 and other approved and promising CRPC therapies.

Key words: Castrate resistant prostate cancer, androgen receptor, abiraterone, enzalutamide, MV3100, galeterone, VT-464, CYP17A1.

Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из лидирующих по смертности злокачественных новообразований у мужчин [8]. Прошло более 70 лет с того момента, как Чарлз Хаггинз показал, что снижение уровня андрогенов у пациентов с РПЖ вызывает регрессию опухоли [21]. За

свое открытие Ч. Хаггинз в 1966 г. был удостоен Нобелевской премии по физиологии и медицине. Андрогенный путь остается основной мишенью средств терапии РПЖ – он играет главную роль в формировании и прогрессировании данного вида рака [45].

Андрогенный рецептор (АР) представляет собой белок весом 100 КДа, способный под воздействием андрогенов стимулировать транскрипцию ряда клеточных генов, регулирующих клеточную пролиферацию и дифференцировку [10]. Многие из этих генов отвечают за образование мужских фенотипических признаков в процессе эмбрионального развития, в том числе за формирование предстательной железы. В неактивном состоянии АР локализуется в цитоплазме в комплексе с шаперонами БТШ-70 и БТШ-90 (HSP70/90) [13]. Под воздействием андрогенов происходит диссоциация комплекса АР-БТШ с последующим формированием устойчивого комплекса АР с андрогеном. Этот комплекс транслируется в ядро, где выступает в качестве транскрипционного фактора, связываясь с промоторными областями ряда генов, включая PSA (KLK3). Основными агонистами АР являются тестостерон и дигидрокситестостерон (ДГТ). Последний, синтезируемый в клетках простаты из тестостерона, десятикратно превосходит тестостерон по средству к АР [2].

Непосредственное участие в индукции транскрипции — далеко не единственная роль АР в клетке. Было показано, что активация АР в клетках Сертоли приводит к трансдукции сигнала по пути митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), активации транскрипционного фактора CREB и запуску клеточных программ, связанных с активацией сперматогенеза [15]. Существуют и другие механизмы, в которых участвует АР [15, 20], однако роль АР в качестве транскрипционного фактора, непосредственно регулирующего запуск пролиферативных программ, остаётся на первом плане при разработке средств терапии РПЖ [18].

Терапия, направленная на уменьшение содержания тестостерона в крови, позволяет существенно затормозить процесс развития опухоли и значительно облегчить состояние пациента. Для этого применяется ряд лекарственных препаратов, направленных на блокирование синтеза андрогенов в семенниках или коре надпочечников, или хирургическое вмешательство. Тем не менее эффективность данных методов неполная, во многом это обусловлено присутствием в опухоли ДГТ, активирующего АР-зависимые сигнальные пути [51].

Практически все злокачественные опухоли предстательной железы со временем начинают прогрессировать даже в случае низкого содержания

тестостерона в крови ($<1,73$ нМ/л), что требует применения других подходов к лечению. Это делает кастрацию, в том числе хирургическую, лишь временным средством борьбы с прогрессированием РПЖ. В соответствии с современной западной терминологией опухоли такого типа называют кастрационно-резистентными (КРРПЖ), предполагая под кастрацией снижение уровня андрогенов, прежде всего в плазме крови.

До середины 2000-х гг. лечение КРРПЖ по большей части сводилось к паллиативным мерам — гормональная терапия, эффективная в начальном течении заболевания, имела минимальный эффект на прогрессирование КРРПЖ. Появление препарата доцетаксел и его широкое распространение открыли возможности для значительного увеличения медианы выживаемости пациентов с КРРПЖ, в том числе с метастатическим раком [6]. К настоящему моменту стали доступны новые терапевтические агенты: кабазитаксел, абиратерон, энзалутамид, в том числе позволяющие проводить терапию КРРПЖ, устойчивых к доцетакселу. Однако к ним тоже со временем неизбежно формируется резистентность. Более того, несмотря на то, что эти препараты имеют различные механизмы действия, ярко выражено явление кросс-резистентности: после формирования устойчивости к одному из этих препаратов эффективность других многократно снижается [34, 49].

В обзоре рассматриваются молекулярные механизмы воздействия современных лекарственных препаратов для терапии РПЖ.

Андрогенный путь как основная мишень для терапии РПЖ

Пути синтеза андрогенов в организме человека разнообразны (рис. 1). Основным источником андрогенов служит холестерин, который в серии ферментативных реакций превращается в прогестагены (прегненолон, прогестерон) и далее — в андрогены (тестостерон, ДГТ, андростендион), эстрогены (эстриол и др.), глюко- и минералокортикоиды (кортизол, альдостерон). В катализе реакций, входящих в пути синтеза андрогенов, участвует ряд ферментов: 3β - и 17β -гидроксистероид дегидрогеназы, стероидные 5α редуктазы, цитохром р450 CYP17A1, а также другие белки.

Повышенная экспрессия генов, кодирующих эти ферменты, часто приводит к возникновению РПЖ,

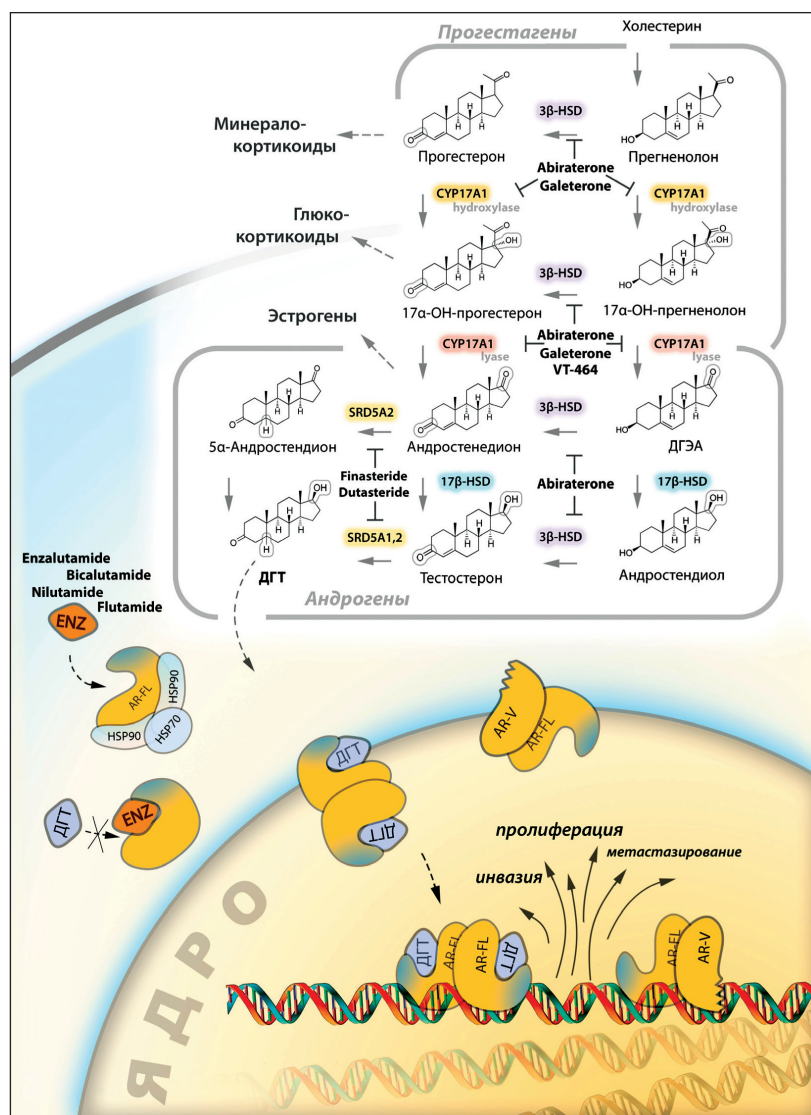


Рис. 1. Основные лекарственные мишени, используемые при лечении РПЖ. Абиратерон, галетерон подавляют лиазную и гидроксилазную функцию CYP17A1, катализирующего два этапа биосинтеза андрогенов. VT-464 избирательно блокирует лиазные функции CYP17A1. Финастерид, дутастерид ингибируют 5 α -редуктазы SRD5A и в составе комбинированной терапии могут потенциально использоваться для лечения КРРПЖ. В неактивном виде АР локализован в клеточной цитоплазме в комплексе с HSP70 и HSP90. Взаимодействие АР с ДГТ и другими андрогенами приводит к диссоциации комплекса АР-HSP, формированию димера АР и транслокации АР в ядро. Находясь в ядре, АР участвует в запуске транскрипционных программ, приводящих к усилению пролиферации и инвазии. В клетке могут присутствовать aberrantные сплайс-варианты АР с отсутствующим лиганд-связывающим доменом (AR-V). В отличие от нормальных полноразмерных форм АР (AR-FL) они не требуют ДГТ для своей активации. Их экспрессия является ведущей причиной кросс-устойчивости к абиратерону, энзалутамиду и доцетакселу

прогрессирующего даже при низком содержании тестостерона в крови, – КРРПЖ. Увеличение уровня их экспрессии позволяет многократно ускорить процесс синтеза андрогенов (главным образом, ДГТ) из стероидных предшественников, доступных опухолевым клеткам [9, 26, 35, 48]. Многие из этих ферментов представляют собой мишени для различных терапевтических средств, позволяющих ингибировать андрогенный синтез клетками опухоли, значительно тормозить ее прогрессирование и увеличивать медиану общей выживаемости пациентов. Часть терапевтических средств одобрена для

лечения КРРПЖ, в то время как другие в настоящий момент проходят клинические испытания.

Цитохром р450 CYP17A1 как лекарственная мишень при КРРПЖ

Важнейшим этапом синтеза андрогенов является превращение прегненолона в 17 α -ОН-прегненолон, а затем в дегидроэпиандростерон (ДГЭА), секретируемый семенниками и корой надпочечников (рис. 1) [46]. Обе реакции протекают при участии цитохрома р450 CYP17A1, сочетающего функции 17 α -гидроксилазы и 17,20-лиазы. Более

10 лет назад было показано, что ингибирование цитохрома CYP17A1 высокими дозами известного противогрибкового препарата кетоконазола усиливает эффективность стандартной терапии КРРПЖ. Однако в этих дозах препарат проявлял высокую токсичность, что не позволило его широко использовать [47]. В 2011 г. был одобрен новый ингибитор CYP17A1 – препарат абиратерон, эффективный для лечения КРРПЖ, нечувствительного к гормональной терапии, в частности к снижению уровня тестостерона в крови [16]. Таким образом, абиратерон, представляющий собой пиридиновую производную ДГЭА, ингибирует две ключевые реакции в пути синтеза андрогенов.

Одной из проблем, связанных с применением ингибиторов CYP17A1, является подавление синтеза глюкокортикоидов, в том числе кортизола: CYP17A1 участвует как в превращении прогестеронов в андрогены, проявляя свою лиазную активность, так и в синтезе минерало- и глюкокортикоидов, проявляя свою гидроксилазную функцию. Ингибирование CYP17A1 абиратероном неспецифично и вызывает снижение и лиазной, и гидроксилазной функции. По этой причине пациентам, принимающим абиратерон, проводят кортизол-замещающую терапию, в частности назначают преднизон. Это приводит к неблагоприятным последствиям – синдрому избытка минералокортикоидов.

Для того чтобы избежать этих побочных эффектов, требуется разработка высокоселективных ингибиторов 17,20-лиазной активности, не затрагивающих 17 α -гидроксилазную активность цитохрома CYP17A1. Одним из таких агентов является ортеронел (Orteronel), для которого показаны антилиазные свойства, в 5,4 раза более выраженные по сравнению с антигидроксилазными [55]. Однако III фаза клинических исследований ортеронела прекращена: несмотря на то, что применение комбинации ортеронела с преднизоном увеличивает время до прогрессирования опухоли (по сравнению с монотерапией преднизоном), медиана общей выживаемости практически не изменяется – 17,0 и 5,2 мес соответственно [12].

В настоящее время проводится поиск других агентов, обладающих дифференциальной активностью в отношении лиазных и гидроксилазных функций CYP17A1. Перспективным является соединение VT-464, обладающее в 2 раза более выраженной избирательностью ингибирования ли-

азных свойств CYP17A1, чем абиратерон. Сейчас проводится II фаза клинических испытаний VT-464 [41]. Способность избирательного ингибирования CYP17A1 была отмечена для модификаций природного соединения ресвератрола, для которого ранее были показаны противоопухолевые свойства, – 3,5,4'-триметилресвератрола [37]. Однако говорить о возможности применения препарата для терапии КРРПЖ пока преждевременно.

Гидроксистероид-дегидрогеназы – перспективная мишень для терапии КРРПЖ

Ферменты класса гидроксистероид-дегидрогеназ играют важную роль в синтезе андрогенов. Они также рассматриваются как перспективные терапевтические мишени для лечения РПЖ. В настоящее время активно исследуют возможности применения ингибиторов семейства 17 β -HSD для терапии КРРПЖ. Одной из трудностей, связанных с разработкой ингибиторов 17- β -HSD, является их возможная кросс-реактивность в отношении других членов этого семейства, отвечающих за деградацию ДГТ. Это накладывает существенные ограничения на спектр агентов, применение которых допустимо для терапии РПЖ. Одним из ингибиторов 17 β -HSD 5-го типа (альдокеторедуктазы AKR1C3), проявляющих избирательность в отношении AKR1C3, является известный препарат индометацин, относящийся к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Несмотря на то, что данные о воздействии индометацина на клетки РПЖ немногочисленны и противоречивы [24, 31], в настоящее время изучаются различные производные индометацина, обладающие по сравнению с ним значительно большей селективностью в отношении AKR1C3 (более чем в 100 раз) [31]. На модели клеточных линий было показано, что модификации индометацина (например, 2'-дез-метил-индометацин) способны эффективно блокировать синтез тестостерона [31]. Еще одной перспективной мишенью для терапии РПЖ является 17 β -HSD 3-го типа. На настоящий момент известен ряд соединений (STX2171, STX1383, а также растительные кумарины), проявляющих избирательные ингибиторные свойства в отношении 17 β -HSD 3-го типа 23132791 19954971. Тем не менее их применение для терапии РПЖ остается вопросом будущего.

Гидроксистероид дегидрогеназы другого класса, 3-бета (3 β -HSD), катализируют реакции превра-

шения 5-андростенодиола в тестостерон, а также ДГЭА – в андростенедион (рис. 1), который далее образует активный ДГТ. В 2012 г. было показано, что механизмом противоопухолевого действия абиратерона является ингибирование не только цитохрома CYP17A1, но и дегидрогеназы 3 β -HSD [30].

Ингибирование 5 α -редуктаз для терапии КРРПЖ

Заключительным этапом синтеза ДГТ, наиболее активного агониста андрогенного рецептора, является гидрирование его предшественника, тестостерона, осуществляемое при участии стероидных 5- α редуктаз 1 и 2 (SRD5A1 и 2). Это основной путь синтеза ДГТ в нормальных клетках предстательной железы и опухолях, чувствительных к андрогенной депривации. При снижении уровня тестостерона в крови существенно понижается и синтез ДГТ в опухолевых клетках, что, главным образом, и обуславливает временную ремиссию РПЖ после кастрации. Однако в опухолях, прогрессирующих на фоне андрогенной депривации, часто наблюдается активация обходного пути синтеза ДГТ, не требующего тестостерона в качестве субстрата. Функциональность ферментов SRD5A1 и 2, отвечающих за конверсию тестостерона в ДГТ, несколько различается. В здоровой предстательной железе SRD5A2 преобладает по содержанию над своим изоэнзимом SRD5A1. В опухолевых клетках, нечувствительных к андрогенной депривации, изменяется баланс этих изоферментов, в результате чего значительно увеличивается содержание формы SRD5A1, способной, в отличие от SRD5A2, эффективно катализировать восстановление андростенедиона, секретлируемого корой надпочечников (и семенниками), в 5 α -андростенедион, который затем превращается в активный ДГТ. В этом заключается один из механизмов, обуславливающих прогрессирование опухоли в условиях низкой доступности тестостерона в крови [9, 50].

На настоящий момент широко известны два ингибитора 5- α редуктаз: финастерид (Finasteride, торговая марка Proscar) и дутастерид (Dutasteride, торговая марка Avodart) [29]. Оба соединения представляют собой сложные модификации тестостерона. Их эффективность в качестве профилактических и терапевтических средств является предметом активных дискуссий. Первое из них, финастерид, проявляет избирательную активность

в отношении SRD5A2, в то время как дутастерид способен ингибировать оба изофермента. Финастерид и дутастерид в настоящий момент широко используются для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы – было показано, что применение этих препаратов с равной эффективностью приводит к уменьшению объема простаты у пожилых людей при меньшем числе побочных эффектов у финастерида [23, 36].

Ингибиторы 5- α редуктаз, включая финастерид, приводят к уменьшению общего объема простаты. Согласно ряду оценок, вследствие этого изменяется и информативность биопсии: при малом объеме простаты существует большая вероятность детектировать наличие агрессивных форм РПЖ с высоким числом баллов по шкале Глисона [11, 39]. Таким образом, наблюдаемые различия в частоте случаев агрессивных форм рака простаты в действительности могут быть несущественными, что в целом могло бы позволить рекомендовать ингибиторы 5- α редуктаз, и в первую очередь финастерид, как средства для профилактики РПЖ [38, 40].

На настоящий момент для дутастерида была показана применимость в качестве агента, увеличивающего средний срок до начала прогрессирования высококодифференцированных форм (сумма Глисона менее 7) РПЖ у пациентов, не получавших ранее гормональную, АДТ и химиотерапию [17]. Помимо этого, в данный момент проводятся оценки эффективности сочетания финастерида с селенометионином для неoadьювантной терапии пациентов с начальными стадиями РПЖ и числом баллов по шкале Глисона менее 8.

Несмотря на то, что ингибиторы 5- α редуктаз широко рассматриваются в качестве средства для профилактики РПЖ, их применение в терапевтических целях не было исследовано в должном объеме. Тем не менее можно ожидать положительных результатов от комбинированной терапии ингибиторами 5- α редуктаз и андрогенных рецепторов – дутастерида и энзалутамида [19].

Прямое ингибирование андрогенного рецептора

За последние несколько лет возможности для терапии КРРПЖ в значительной степени расширились. Это связано с разработкой новых антагонистов AR, обладающих целым рядом преимуществ перед первым поколением ингибиторов андро-

генного рецептора. Энзалутамид (enzalutamide, MDV3100) обладает сродством к андрогенному рецептору, которое в 5 раз превосходит аффинность бикалутамида [53]. Этот препарат продемонстрировал высокую эффективность при терапии КРРПЖ во многих клинических испытаниях и во многих странах допущен к применению.

В то время как основной принцип андроген-депривационной терапии заключается в блокировке путей синтеза тестостерона или ДГТ в семенниках, надпочечниках или непосредственно в опухоли, альтернативный терапевтический подход состоит в непосредственном взаимодействии с андрогенным рецептором, блокировке его транслокации в ядро и транскрипционной активности.

Бикалутамид (bicalutamide), нилутамид (nilutamide) и флутамид (flutamide) относятся к первому поколению антагонистов АР. Эти нестероидные соединения взаимодействуют с лиганд-связывающим доменом АР с аффинностью ниже, чем у ДГТ. По этой причине при использовании данных средств затруднительно добиться полного подавления транскрипционной активности АР [7]. Тем не менее в течение долгого времени эти соединения являлись единственными ингибиторами АР, доступными для терапии РПЖ. К сожалению, большинство экспериментальных антагонистов АР, обладающих высокой эффективностью в моделях *in vitro* и *in vivo*, не показали положительных результатов в последующих клинических исследованиях [3, 42].

Крупнейшие клинические испытания PREVAIL, включавшие 1 700 пациентов, ярко продемонстрировали, что применение энзалутамида у больных КРРПЖ, не принимавших ранее ингибиторы СУР17А1 или химиотерапевтические препараты, позволяет увеличить медиану времени до начала возрастания уровня PSA в крови с 2,8 до 11,2 мес, отсрочить применение химиотерапии с 10,8 до 28 мес. Однако по сравнению со стандартным протоколом лечения, включающим раннее применение цитостатиков, использование энзалутамида приводит лишь к небольшому увеличению медианы общей выживаемости с 30,2 до 32,4 мес, а медиана времени до появления костных метастазов практически не меняется [5].

Мутации в АР – один из механизмов возникновения лекарственной устойчивости при терапии ингибиторами АР. Ранее было показано, что в ответ на применение энзалутамида и экспери-

ментального соединения ARN-509 (антагонистов АР) в опухоли наблюдается экспансия клеток, содержащих мутацию F876L [22], а в случае применения бикалутамида – мутации T877A и W741C [28]. Важное преимущество энзалутамида и ARN-509 перед первым поколением ингибиторов АР заключается в том, что при появлении мутаций, связанных с лекарственной устойчивостью, энзалутамид и ARN-509, утратив антагонистические свойства, выступают лишь как слабые агонисты АР. В то же время бикалутамид и гидроксифлутамид при появлении мутаций начинают проявлять в отношении АР выраженные активирующие свойства, тем самым, напротив, стимулируя клеточную пролиферацию и инвазию опухоли [22, 27]. У пациентов, которым проводилось лечение этими препаратами, нередко развивался так называемый синдром отмены антиандрогенов – после прекращения их приема скорость прогрессии РПЖ значительно снижалась, что отражалось на падении уровня PSA в крови [44]. Помимо выраженных агонистических свойств бикалутамида в отношении АР с мутациями T877A и W741C данный эффект объясняется еще и тем, что характер воздействия бикалутамида на андрогенный путь сам по себе неоднозначен. Бикалутамид не только препятствует связыванию АР с андрогенами, но и стимулирует транспорт нативных и мутантных форм АР в ядро, их связывание с ДНК и индукцию экспрессии генов-мишеней (хотя и в меньшей степени, чем тестостерон и ДГТ) [14, 25, 33]. У энзалутамида эти недостатки отсутствуют. Он вызывает накопление комплексов АР-энзалутамид в ядре в значительно меньшей степени, чем бикалутамид. АР в комплексе с энзалутамидом более не способен взаимодействовать с хроматином и проявлять транскрипционную активность [53, 56].

Другим преимуществом энзалутамида является его способность связываться с мутантными формами АР, которые могут возникнуть в опухоли в результате продолжительной терапии абиратероном [43]. Данные мутации значительно расширяют спектр лигандов АР, охватывая кортизол и другие гормоны, доступные в опухолевой клетке и опухолевом микроокружении в условиях андрогенной депривации, и тем самым обеспечивают устойчивость к терапии абиратероном.

Таким образом, мутации в АР представляют собой существенную проблему при лечении РПЖ.

Они приводят не только к снижению эффективности лечения, но, более того, часто обуславливают увеличение темпов прогрессирования заболевания на фоне лечения. Это говорит о необходимости периодического скрининга мутаций в опухоли и разработки широкого арсенала терапевтических средств, эффективных при возникновении подобных нарушений. Уже сейчас предложено как минимум три новых соединения – химических модификаций энзалутамида, активных в отношении АР с мутацией F876L [4].

Несмотря на широкое применение антагонистов АР и клинически доказанную высокую эффективность, нет однозначного мнения по поводу их влияния на метастатический потенциал РПЖ. Исследование, проведенное на 4 клеточных линиях РПЖ, показало, что возможным недостатком энзалутамида и бикалутамида может являться усиление клеточной миграции и инвазии на фоне выраженного подавления роста первичной опухоли [32]. И, действительно, в крупных клинических исследованиях PREVAIL при использовании энзалутамида время до появления первых костных метастазов, вопреки ожиданиям, не изменялось по сравнению с группой плацебо, в которой больные принимали доцетаксел или абиратерон после начала прогрессирования заболевания [5]. Разрабатываются также другие препараты, потенциально применимые для терапии РПЖ, которые, согласно результатам предварительных исследований [32], могут быть лишены подобных недостатков: ASC-J9 и cryptotanshinon.

Заключение

За последние годы стали доступны несколько новых препаратов для лечения КРРПЖ, показавших своё преимущество перед лекарственными средствами предыдущего поколения. Тем не менее они позволяют лишь на время остановить прогрессирование опухоли – в подавляющем большинстве случаев к препаратам развивается резистентность. Несмотря на то, что принципы действия энзалутамида, абиратерона и кабазитаксела различны, всё больше клинических исследований подтверждают гипотезу о кросс-устойчивости к этим средствам [1, 54]. В основе этого явления лежат различные механизмы: гиперактивация экспрессии генов синтеза андрогенов, мутации в гене АР и другие нарушения, однако главную роль играют аберрантные

конститутивно активные сплайс-варианты АР, не требующие лиганда. Безусловно, это представляет собой центральную проблему в лекарственной терапии КРРПЖ.

Возможным выходом из этой ситуации представляется совместное терапевтическое воздействие на несколько сигнальных путей. Так, например, хороших результатов можно ожидать при ингибировании PI3K/Akt и андрогенного пути: на моделях *in vitro* и *in vivo* было продемонстрировано, что сочетание энзалутамида с ингибитором протеинкиназы В (Akt) AZD5363 позволяет кардинально усилить опухолеподавляющий эффект, в моделях *in vivo* – добиться отсутствия рецидивов, наблюдаемых при монотерапии любым из этих соединений [52]. Ввиду значимости проблемы терапии РРПЖ эти вопросы должны стать предметом клинических исследований.

Работа выполнена при поддержке грантом РНФ «Реализация комплексных научных программ организаций» № 14-50-00060.

ЛИТЕРАТУРА

1. Antonarakis E.S., Lu C., Wang H., Lubner B., Nakazawa M., Roeser J.C., Chen Y., Mohammad T.A., Chen Y., Fedor H.L., Lotan T.L., Zheng Q., De Marzo A.M., Isaacs J.T., Isaacs W.B., Nadal R., Paller C.J., Denmeade S.R., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Luo J. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371 (11). P. 1028–1038. doi: 10.1056/NEJMoa1315815.
2. Askew E.B., Gampe R.T. Jr., Stanley T.B., Faggart J.L., Wilson E.M. Modulation of androgen receptor activation function 2 by testosterone and dihydrotestosterone // *J. Biol. Chem.* 2007. Vol. 282 (35): P. 25801–25816.
3. Attar R.M., Jure-Kunkel M., Balog A., Cvijic M.E., Dell-John J., Rizzo C.A., Schweizer L., Spires T.E., Platero J.S., Obermeier M., Shan W., Salvati M.E., Foster W.R., Dinchuk J., Chen S.J., Vite G., Kramer R., Gottardis M.M. Discovery of BMS-641988, a novel and potent inhibitor of androgen receptor signaling for the treatment of prostate cancer // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (16). P. 6522–6530. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1111.
4. Balbas M.D., Evans M.J., Hosfield D.J., Wongvipat J., Arora V.K., Watson P.A., Chen Y., Greene G.L., Shen Y., Sawyers C.L. Overcoming mutation-based resistance to antiandrogens with rational drug design // *Elife.* 2013. Vol. 2. P. e00499. doi: 10.7554/eLife.00499.
5. Beer T.M., Armstrong A.J., Rathkopf D.E., Loriot Y., Sternberg C.N., Higano C.S., Iversen P., Bhattacharya S., Carles J., Chowdhury S., Davis I.D., de Bono J.S., Evans C.P., Fizazi K., Joshua A.M., Kim C.S., Kimura G., Mainwaring P., Mansbach H., Miller K., Noonberg S.B., Perabo F., Phung D., Saad F., Scher H.I., Taplin M.E., Venner P.M., Tombal B. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 371 (5). P. 424–433. doi: 10.1056/NEJMoa1405095.
6. Beer T.M., El-Geneidi M., Eilers K.M. Docetaxel (taxotere) in the treatment of prostate cancer // *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2003. Vol. 3 (3). P. 261–268.
7. Bluemn E.G., Nelson P.S. The androgen/androgen receptor axis in prostate cancer // *Curr. Opin. Oncol.* 2012. Vol. 24 (3). P. 251–257. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835105b3.
8. Center M.M., Jemal A., Lortet-Tieulent J., Ward E., Ferlay J., Brayley O., Bray F. International variation in prostate cancer incidence

- and mortality rates // *Eur. Urol.* 2012. Vol. 61 (6): P. 1079–1092. doi: 10.1016/j.eururo.2012.02.054.
9. Chang K.H., Li R., Papari-Zareei M., Watumull L., Zhao Y.D., Auchus R.J., Sharifi N. Dihydrotestosterone synthesis bypasses testosterone to drive castration-resistant prostate cancer // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108 (33). P. 13728–33. doi: 10.1073/pnas.1107898108.
10. Claessens F., Denayer S., Van Tilborgh N., Kerkhofs S., Helsen C., Haelens A. Diverse roles of androgen receptor (AR) domains in AR-mediated signaling // *Nucl. Recept Signal.* 2008. 6. P. e008. doi: 10.1621/nrs.06008.
11. Cohen Y.C., Liu K.S., Heyden N.L., Carides A.D., Anderson K.M., Daifotis A.G., Gann P.H. Detection bias due to the effect of finasteride on prostate volume: a modeling approach for analysis of the Prostate Cancer Prevention Trial // *J. Natl. Cancer Inst.* 2007. Vol. 99 (18). P. 1366–1374.
12. Results from a phase 3, randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled trial of orteronel (TAK-700) plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) that has progressed during or following docetaxel-based therapy (ELM-PC 5 Trial) // *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2014. Vol. 12 (4 Suppl. 11): P. 6–7.
13. Fang Y., A.E. Fliss, Robins D.M., Caplan A.J. Hsp90 regulates androgen receptor hormone binding affinity in vivo // *J. Biol. Chem.* 1996. Vol. 271 (45). P. 28697–28702.
14. Farla P., Hersmus R., Trapman J., Houtsmuller A.B. Antiandrogens prevent stable DNA-binding of the androgen receptor // *J. Cell Sci.* 2005. 118 (Pt 18). P. 4187–4198.
15. Fix C., Jordan C., Cano P., Walker W.H. Testosterone activates mitogen-activated protein kinase and the cAMP response element binding protein transcription factor in Sertoli cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 101 (30). P. 10919–10924.
16. Fizazi K., Scher H.I., Molina A., Logothetis C.J., Chi K.N., Jones R.J., Staffurth J.N., North S., Vogelzang N.J., Saad F., Mainwaring P., Harland S., Goodman O.B. Jr., Sternberg C.N., Li J.H., Kheoh T., Haqq C.M., de Bono J.S. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (10). P. 983–992. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0.
17. Fleshner N.E., Lucia M.S., Egerdie B., Aaron L., Eure G., Nandy I., Black L., Rittmaster R.S. Dutasteride in localised prostate cancer management: the REDEEM randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2012. Vol. 379 (9821). P. 1103–1111. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61619-X.
18. Grosse A., Bartsch S., Baniahmad A. Androgen receptor-mediated gene repression // *Mol. Cell Endocrinol.* 2012. Vol. 352 (1–2). P. 46–56. doi: 10.1016/j.mce.2011.06.032.
19. Hamid A.R., Verhaegh G.W., Smit F.P., van Rijt-van de Westerlo C., Armandari I., Armandari I., Brandt A., Sweep F.C., Sedelaar J.P., Schalken J.A. Dutasteride and enzalutamide synergistically suppress prostate tumor cell proliferation // *J. Urol.* 2014. pii: S0022-5347(14)04414-0. doi: 10.1016/j.juro.2014.09.021.
20. Hazzalin C.A., Mahadevan L.C. MAPK-regulated transcription: a continuously variable gene switch? // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2002. 3 (1). P. 30–40.
21. Huggins C.B. Studies on prostatic cancer II: the effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland // *Arch. Surg.* 1941. Vol. 143 (2). P. 209–223.
22. Joseph J.D., Lu N., Qian J., Sensintaffar J., Shao G., Brigham D., Moon M., Maneval E.C., Chen I., Darimont B., Hager J.H. A clinically relevant androgen receptor mutation confers resistance to second-generation antiandrogens enzalutamide and ARN-509 // *Cancer Discov.* 2013. Vol. 3 (9). P. 1020–1029. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0226.
23. Kaplan S.A., Chung D.E., Lee R.K., Scofield S., Te A.E. A 5-year retrospective analysis of 5alpha-reductase inhibitors in men with benign prostatic hyperplasia: finasteride has comparable urinary symptom efficacy and prostate volume reduction, but less sexual side effects and breast complications than dutasteride // *Int. J. Clin. Pract.* 2012. Vol. 66 (11). P. 1052–1055. doi: 10.1111/j.1742-1241.2012.03010.x.
24. Kawabe M., Shibata M.A., Sano M., Takesada Y., Tamano S., Ito N., Shirai T. Decrease of prostaglandin E2 and 5-bromo-2'-deoxyuridine labeling but not prostate tumor development by indomethacin treatment of rats given 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl and testosterone propionate // *Jpn. J. Cancer Res.* 1997. Vol. 88 (4). P. 350–355.
25. Klock T.I., Kurys P., Elbi C., Nagaich A.K., Hendarwanto A., Slagsvold T., Chang C.Y., Hager G.L., Saatcioglu F. Ligand-specific dynamics of the androgen receptor at its response element in living cells // *Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 27 (5). P. 1823–1843.
26. Koh E., Noda T., Kanaya J., Namiki M. Differential expression of 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozyme genes in prostate cancer and noncancer tissues // *Prostate.* 2002. Vol. 53 (2). P. 154–159.
27. Korpai M., Korn J.M., Gao X., Rakiec D.P., Ruddy D.A., Doshi S., Yuan J., Kovats S.G., Kim S., Cooke V.G., Monahan J.E., Stegmeier F., Roberts T.M., Sellers W.R., Zhou W., Zhu P. An F876L mutation in androgen receptor confers genetic and phenotypic resistance to MDV3100 (enzalutamide) // *Cancer Discov.* 2013. Vol. 3 (9). P. 1030–1043. doi: 10.1158/2159-8290.CD-13-0142.
28. Krishnan A.V., Zhao X.Y., Swami S., Brive L., Peehl D.M., Ely K.R., Feldman D. A glucocorticoid-responsive mutant androgen receptor exhibits unique ligand specificity: therapeutic implications for androgen-independent prostate cancer // *Endocrinology.* 2002. Vol. 143 (5). P. 1889–1900.
29. Lacy J.M., Kyprianou N. A tale of two trials: The impact of 5alpha-reductase inhibition on prostate cancer (Review) // *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 8 (4). P. 1391–1396. doi: 10.3892/ol.2014.2388.
30. Li R., Evald K., Sharma K.K., Chang K.H., Yoshimoto J., Liu J., Auchus R.J., Sharifi N. Abiraterone inhibits 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a rationale for increasing drug exposure in castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 18 (13). P. 3571–3579. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-0908.
31. Liedtke A.J., Adeniji A.O., Chen M., Byrns M.C., Jin Y., Christianson D.W., Marnett L.J., Penning T.M. Development of potent and selective indomethacin analogues for the inhibition of AKR1C3 (Type 5 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase/prostaglandin F synthase) in castrate-resistant prostate cancer // *J. Med. Chem.* 2013. Vol. 56 (6). P. 2429–2446. doi: 10.1021/jm3017656.
32. Lin T.H., Lee S.O., Niu Y., Xu D., Liang L., Li L., Yeh S.D., Fujimoto N., Yeh S., Chang C. Differential androgen deprivation therapies with anti-androgens casodex/bicalutamide or MDV3100/Enzalutamide versus anti-androgen receptor ASC-J9(R) Lead to promotion versus suppression of prostate cancer metastasis // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288 (27). P. 19359–19369. doi: 10.1074/jbc.M113.477216.
33. Masiello D., Cheng S., Bubley G.J., Lu M.L., Balk S.P. Bicalutamide functions as an androgen receptor antagonist by assembly of a transcriptionally inactive receptor // *J. Biol. Chem.* 2002. Vol. 277 (29). P. 26321–26326.
34. Mezynski J., Pezaro C., Bianchini D., Zivi A., Sandhu S., Baikady B., Sarvadikar A., Maier G., Reid A.H., Mulick Cassidy A., Olmos D., Attard G., de Bono J. Antitumour activity of docetaxel following treatment with the CYP17A1 inhibitor abiraterone: clinical evidence for cross-resistance? // *Ann. Oncol.* 2012. Vol. 23 (11). P. 2943–2947. doi: 10.1093/annonc/mds119.
35. Montgomery R.B., Mostaghel E.A., Vessella R., Hess D.L., Kalhorn T.F., Higano C.S., True L.D., Nelson P.S. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth // *Cancer Res.* 2008. 68 (11). P. 4447–4454. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-0249.
36. Nickel J.C., Gilling P., Tammela T.L., Morrill B., Wilson T.H., Rittmaster R.S. Comparison of dutasteride and finasteride for treating benign prostatic hyperplasia: the Enlarged Prostate International Comparator Study (EPICS) // *BJU Int.* 2011. Vol. 108 (3). P. 388–394. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10195.x.
37. Oskarsson A., Spatafora C., Tringali C., Andersson A.O. Inhibition of CYP17A1 activity by resveratrol, piceatannol, and synthetic resveratrol analogs // *Prostate.* 2014. Vol. 74 (8). P. 839–851. doi: 10.1002/pros.22801.
38. Payton S. Prostate cancer: mortality unaffected by finasteride treatment // *Nat. Rev. Urol.* 2013. Vol. 10 (10). P. 551. doi: 10.1038/nrurol.2013.203.

39. Pinsky P., Parnes H., Ford L. Estimating rates of true high-grade disease in the prostate cancer prevention trial // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2008. Vol. 1 (3). P. 182–186. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-07-0007.
40. Preston M.A., Wilson K.M., Markt S.C., Ge R., Morash C., Stampfer M.J., Loda M., Giovannucci E., Mucci L.A., Olumi A.F. Salpha-Reductase inhibitors and risk of high-grade or lethal prostate cancer // *JAMA Intern. Med.* 2014. Vol. 174 (8). P. 1301–1307. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.1600.
41. Rafferty S.W., Eisner J.R., Moore W.R., Schotzinger R.J., Hoekstra W.J. Highly-selective 4-(1,2,3-triazole)-based P450c17a 17,20-lyase inhibitors // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2014. Vol. 24 (11). P. 2444–2447. doi: 10.1016/j.bmcl.2014.04.024.
42. Rathkopf D., Liu G., Carducci M.A., Eisenberger M.A., Anand A., Morris M.J., Slovin S.F., Sasaki Y., Takahashi S., Ozono S., Fung N.K., Cheng S., Gan J., Gottardis M., Obermeier M.T., Reddy J., Zhang S., Vakkalagadda B.J., Alland L., Wilding G., Scher H.I. Phase I dose-escalation study of the novel antiandrogen BMS-641988 in patients with castration-resistant prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17 (4). P. 880–887. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2955.
43. Richards J., Lim A.C., Hay C.W., Taylor A.E., Wingate A., Nowakowska K., Pezaro C., Carreira S., Goodall J., Arlt W., McEwan I.J., de Bono J.S., Attard G. Interactions of abiraterone, eplerenone, and prednisolone with wild-type and mutant androgen receptor: a rationale for increasing abiraterone exposure or combining with MDV3100 // *Cancer Res.* 2012. Vol. 72 (9). P. 2176–2182. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-11-3980.
44. Sartor A.O., Tangen C.M., Hussain M.H., Eisenberger M.A., Parab M., Fontana J.A., Chapman R.A., Mills G.M., Raghavan D., Crawford E.D. Antiandrogen withdrawal in castrate-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial (SWOG 9426) // *Cancer*. 2008. Vol. 112 (11). P. 2393–2400. doi: 10.1002/cncr.23473.
45. Saylor P.J. Prostate cancer: The androgen receptor remains front and centre // *Natl. Rev. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 10 (3). P. 126–128. doi: 10.1038/nrclinonc.2013.14.
46. Sharifi N., McPhaul M.J., Auchus R.J. Getting from here to there – mechanisms and limitations to the activation of the androgen receptor in castration-resistant prostate cancer // *J. Investig. Med.* 2010. Vol. 58 (8). P. 938–944. doi: 10.2311/JIM.0b013e3181ff6bb8.
47. Small E.J., Halabi S., Dawson N.A., Stadler W.M., Rini B.I., Picus J., Gable P., Torti F.M., Kaplan E., Vogelzang N.J. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583) // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22 (6). P. 1025–1033.
48. Stanbrough M., Bubley G.J., Ross K., Golub T.R., Rubin M.A., Penning T.M., Febbo P.G., Balk S.P. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (5). P. 2815–2825. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4000.
49. Suzman D.L., Luber B., Schweizer M.T., Nadal R., Antonarakis E.S. Clinical activity of enzalutamide versus docetaxel in men with castration-resistant prostate cancer progressing after abiraterone // *Prostate*. 2014. Vol. 74 (13). P. 1278–1285. doi: 10.1002/pros.22844.
50. Thomas L.N., Douglas R.C., Rittmaster R.S., Too C.K. Overexpression of 5 alpha-reductase type 1 increases sensitivity of prostate cancer cells to low concentrations of testosterone // *Prostate*. 2009. Vol. 69 (6). P. 595–602. doi: 10.1002/pros.20911.
51. Titus M.A., Schell M.J., Lih F.B., Tomer K.B., Mohler J.L. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (13). P. 4653–4657. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-05-0525.
52. Toren P., Kim S., Cordonnier T., Crafter C., Davies B.R., Fazli L., Gleave M.E., Zoubeidi A. Combination AZD5363 with Enzalutamide Significantly Delays Enzalutamide-resistant Prostate Cancer in Preclinical Models // *Eur. Urol.* 2014. pii: S0302-2838(14)00748-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.08.006.
53. Tran C., Ouk S., Clegg N.J., Chen Y., Watson P.A., Arora V., Wongvipat J., Smith-Jones P.M., Yoo D., Kwon A., Wasielewska T., Welsbie D., Chen C.D., Higano C.S., Beer T.M., Hung D.T., Scher H.I., Jung M.E., Sawyers C.L. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer // *Science*. 2009. Vol. 324 (5928). P. 787–790. doi: 10.1126/science.1168175.
54. van Soest R.J., van Royen M.E., de Morree E.S., Moll J.M., Teubel W., Wiemer E.A., Mathijssen R.H., de Wit R., van Weerden W.M. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer // *Eur. J. Cancer*. 2013. Vol. 49 (18). P. 3821–3830. doi: 10.1016/j.ejca.2013.09.026.
55. Yamaoka M., Hara T., Hitaka T., Kaku T., Takeuchi T., Takahashi J., Asahi S., Miki H., Tasaka A., Kusaka M. Orteronel (TAK-700), a novel non-steroidal 17,20-lyase inhibitor: effects on steroid synthesis in human and monkey adrenal cells and serum steroid levels in cynomolgus monkeys // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2012. Vol. 129 (3–5). P. 115–128. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.01.001.
56. Yuan X., Cai C., Chen S., Chen S., Yu Z., Balk S.P. Androgen receptor functions in castration-resistant prostate cancer and mechanisms of resistance to new agents targeting the androgen axis // *Oncogene*. 2014. Vol. 33 (22). P. 2815–2825. doi: 10.1038/onc.2013.235.

Поступила 10.11.14

ОПТИМИЗАЦИЯ ВЫБОРА АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ I СТАДИИ

А.Л. Чернышова^{1,2}, Ж.А. Старцева^{1,2}, А.А. Затолокина¹

Томский НИИ онкологии¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет²

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

Несмотря на большое число проведенных исследований, в том числе рандомизированных, показания к адьювантной лучевой терапии при раке тела матки ранних стадий остаются предметом дискуссий. Представлен обзор литературы и результаты собственных исследований, посвященные анализу эффективности новых прогностических критериев при раке тела матки. Внедрение этих маркеров в клиническую практику позволит персонализировать объем комбинированного лечения у больных раком эндометрия I стадии.

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

OPTIMIZATION OF THE CHOICE OF ADJUVANT THERAPY IN PATIENTS WITH UTERINE CORPUS CANCER

A.L. Chernyshova^{1,2}, Zh.A. Startseva^{1,2}, A.A. Zatolokina¹

Tomsk Cancer Research Institute¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²

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

Despite the large number of studies, including randomized, the role of adjuvant radiotherapy for early-stage uterine corpus cancer remains a matter of debate. We present our results and literature review devoted to the analysis of the effectiveness of new prognostic criteria for cancer of the corpus uteri. The introduction of these markers into routine clinical practice will allow a personalized treatment for patients with stage I uterine corpus cancer.

Key words: uterine corpus cancer, combined modality treatment, adjuvant therapy, radiation therapy.

Рак тела матки (РТМ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости среди злокачественных опухолей женских половых органов и остается одной из самых актуальных проблем в онкогинекологии. За период с 2005 по 2011 г. в РФ абсолютное число вновь выявленных больных РТМ увеличилось на 16,5 %. При этом в структуре заболеваемости женщин ЗНО его доля составила 7,3 %, занимая 2-е место в возрастной группе 55–69 лет (9,7 %) и 3-е место в возрастной группе 40–54 года (8,9 %) [6, 10, 11]. Более чем у 70 % больных РТМ диагностируется в I клинической стадии, когда процесс ограничен телом матки. Распространение на шейку матки (II стадия) обнаруживается у 18 % больных, а внеорганный распространение – у 12 % пациенток с III–IV стадиями [5, 6]. Изучение особенностей развития, а также анализ причин рецидивов и метастазов рака эндометрия показали, что результаты лечения могут широко варьировать даже в пределах одной клинической стадии заболевания в зависимости от факторов риска. Данное обстоятельство определило агрессивность лечебной тактики у больных раком тела матки I стадии: расширение хирургического вмешательства на

лимфатических путях, а также использование различных вариантов лучевой терапии в адьювантном режиме [3, 4].

По данным литературы, хирургический метод является основным методом лечения РТМ. В то же время мнения об объеме вмешательства неоднозначны, до сих пор нет единой точки зрения на то, в каких случаях можно ограничиться простой экстирпацией матки с придатками, а в каких необходимо расширение объема на лимфатических путях до выполнения тазовой и поясничной лимфодиссекции [4, 6]. В случае расширения объема операции онкогинекологам приходится решать два аспекта проблемы: целесообразность удаления лимфатического коллектора и техническая возможность осуществления расширенного вмешательства у соматически отягощенных больных РТМ. При этом большинству больных проводят адьювантную терапию. По данным Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), выбор варианта адьювантного лечения определяется различными клинико-морфологическими факторами и объемом выполненной операции. В этой связи остается неизученным вопрос о прогностических критериях

рака тела матки [8]. Анализируя данные о частоте местных рецидивов (10–15 %), регионарных и отдаленных метастазов (12–27 %), которые являются основными причинами летальности при РТМ, необходимо констатировать, что возможности лучевой терапии при этой патологии не полностью реализованы [6].

Больные раком тела матки I стадии представляют весьма разнородную группу, отличающуюся по морфологической структуре, глубине инвазии в миометрий, форме роста, потенции к лимфогенному и гематогенному метастазированию и, соответственно, прогнозу заболевания. В связи с этим целесообразно деление больных РТМ I стадии по прогностическим критериям на группы низкого, промежуточного и высокого риска. В ряде исследований [6, 21] была выявлена зависимость частоты и характера рецидивов, а также показателей выживаемости у больных РТМ от группы риска. Авторами показано, что у больных РТМ в группе с низким риском рецидивов не наблюдалось, в то время как в группах с промежуточным и высоким риском они возникали в 6,1 % и 16,3 % соответственно. Аналогичная тенденция наблюдалась и при анализе показателей общей выживаемости. Таким образом, объем комбинированного лечения должен зависеть от группы риска, что вызывает необходимость индивидуализации адьювантного лечения и уточнения стадии заболевания.

В настоящее время опубликован ряд рекомендаций ведущих онкологических сообществ по проведению адьювантного лечения РТМ I стадии. Адьювантной лучевой терапии при РТМ посвящен целый ряд рандомизированных исследований [11, 14, 16]. Несмотря на это, рекомендации по ее проведению основаны преимущественно на клиническом опыте, а не на доступной доказательной базе. Так, в рекомендациях NCCN (2012) четко определено, что адьювантная дистанционная лучевая терапия на область малого таза может проводиться при умеренно-дифференцированных формах РТМ IA стадии. Сочетанная адьювантная лучевая терапия с облучением поясничных лимфатических узлов и химиотерапией может проводиться при РТМ I–II стадий низкой степени дифференцировки без инвазии миометрия [16].

По данным ESMO (2013), при раке тела матки IA G1–G2 достаточно оперативного вмешательства, и в дальнейшем необходимо осуществлять

наблюдение больной. При РТМ IA G3 может быть рекомендовано либо наблюдение в динамике, либо курс внутриматочной лучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область малого таза или адьювантная химиотерапия (АХТ) могут быть назначены при наличии неблагоприятных факторов прогноза заболевания. При раке тела матки IB G1–2 рекомендуется наблюдение или курс внутриматочной лучевой терапии (при неблагоприятных факторах прогноза – ДЛТ малого таза и/или АХТ). При РТМ IB G3 – дистанционная лучевая терапия на область малого таза (при неблагоприятных факторах – АХТ) [16].

Анализ данных различных исследований (PORTEC-1, GOG 99 и ASTEC/EN.5) за последние 10 лет показал, что у больных раком тела матки I стадии после хирургического лечения в объеме простой экстирпации матки с придатками при проведении адьювантной лучевой терапии на область малого таза отмечается снижение числа местнораспространенных рецидивов и регионарных метастазов на 10 %, однако это не оказывает влияния на продолжительность жизни пролеченных больных. При этом статистически значимо повышалась частота осложнений лечения (25 %) по сравнению с больными, которым лучевая терапия не проводилась [14]. Также была отмечена тенденция к снижению общей 5-летней выживаемости у больных, получавших дистанционное облучение малого таза, с высоким и промежуточным риском (85 % vs 81 %), тогда как 10-летняя выживаемость в этой группе была значимо выше (73 % vs 66 %) [17].

Аналогичные результаты были получены и в исследованиях MRC ASTEC (A study in the Treatment of Endometrial Cancer), ASTEC/EN 5, посвященных анализу влияния увеличения объема операции до тазовой лимфаденэктомии с адьювантной дистанционной лучевой терапией на выживаемость больных РТМ. Авторы не выявили статистически значимых различий 5-летней общей (84 % в обеих группах) и безрецидивной (85,3 % vs 84,7 %) выживаемости у больных РТМ с адьювантной лучевой терапией и без нее. При этом доказано увеличение количества как ранних (на 30 %), так и поздних (на 16 %) лучевых осложнений. Кроме того, было показано, что выживаемость не зависела ни от группы риска прогрессирования, ни от объема хирургического вмешательства [13].

Результаты метаанализа 7 рандомизированных исследований, которые были завершены в 2007 г., показали, что дистанционное облучение малого таза в адъювантном режиме при РТМ снижает выживаемость больных с низким риском прогрессирования (ОР – 0,71; 95 %), не влияя на общую выживаемость больных при промежуточном риске (ОР – 0,97; 95 %), тогда как при высоком риске прогрессирования отмечается статистически значимое увеличение общей 5-летней выживаемости (ОР – 1,76; 95 %) [13]. Помимо этого, дистанционная лучевая терапия области малого таза меняет характер прогрессирования РТМ, значимо повышая риск отдаленных метастазов (ОР – 1,58; 95 %) [15].

Самое продолжительное исследование было посвящено анализу результатов 21-летнего наблюдения за больными РТМ, получившими комбинированное лечение. При этом не было выявлено статистически значимых различий общей (ОР – 1,12, 95 %) и безрецидивной (ОР – 0,88, 95 %) выживаемости между группами сочетанной и внутрисполостной ЛТ. Тем не менее дистанционное облучение малого таза статистически значимо снижало риск рецидива и региональных метастазов (ОР – 1; 95 %) и повышало риск смертности (ОР – 1,36; 95 %) [15].

По данным В.М. Нечушкиной и др. [4], анализ результатов комбинированного лечения пациенток с РТМ I стадии, получавших послеоперационную лучевую терапию (дистанционную или сочетанную с внутрисполостным компонентом), и больных с РТМ I стадии, получавших адъювантную лучевую терапию, показал, что общая 10-летняя выживаемость была ниже, чем у больных без нее ($45,5 \pm 15,0$ % и $87,4 \pm 2,5$ % соответственно). Статистически значимое повышение выживаемости получено у больных после адъювантной лучевой терапии при РТМ I стадии – $70,0 \pm 4,2$ % и $54,3 \pm 9,1$ % ($p=0,035$).

Результаты представленных выше исследований показали необходимость поиска новых критериев прогноза течения РТМ, а также создания математических моделей для определения степени риска рецидивирования и прогнозирования течения заболевания, особенно для больных ранних стадий. В литературе имеются многочисленные данные о возможных критериях прогноза течения рака эндометрия [7, 9, 20]. При этом отсутствует систематизация и единый алгоритм определения объема адъювантного лечения у больных РТМ I стадии.

При рассмотрении вопросов гормонального канцерогенеза, эндокринного контроля стимуляции и торможения роста новообразований можно с уверенностью констатировать, что для понимания механизмов канцерогенеза необходимо изучение особенностей функционирования местной эндокринной системы, особенностей взаимодействия и взаимопревращения биогенных аминов и пептидных гормонов с гормонами стероидного ряда и энергетического обмена. Понимание этих механизмов способствует расширению спектра факторов, определяющих прогноз заболевания после комбинированного лечения. В этом плане наибольший интерес представляет изучение клинических, гормональных и морфологических критериев [1, 2]. Учитывая то, что рак эндометрия является опухолью со сложным механизмом злокачественной трансформации эпителия матки, в возникновении которого играют роль эндокринно-обменные нарушения, обусловленные поражением нейрогуморальных систем, ответственных за корреляцию между различными органами репродуктивной и эндокринной систем, безусловно, актуальным является изучение различных гормонально-метаболических факторов [9].

В ранее проведенных исследованиях было доказано, что такие клиничко-гормональные критерии, как раннее менархе, нарушение овуляции, хроническая гиперэстрогения, бесплодие, поздний возраст менопаузы, миома матки в сочетании с метаболическими нарушениями (ожирение, гиперлипидемия, гиперинсулинемия, сахарный диабет), значительно ухудшают прогноз течения РТМ после лечения. Метаболические нарушения существенно повышают риск рецидивов и смертности у больных РТМ, что связано с угнетением иммунологической реактивности, противоопухолевой резистентности, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцию дополнительной, ассоциированной с нарушением углеводного и липидного обменов, коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологию [2]. Это связано со способностью эндокринной системы оказывать влияние на процессы инвазии и метастазирования (как в виде стимуляции, так и в виде ограничения).

Значимыми критериями в оценке онкологического прогноза при РТМ являются данные морфологического исследования операционного

материала. К ним относятся степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии в миометрий, наличие распространения опухоли на цервикальный канал, наличие метастазов в подвздошно-тазовые лимфатические узлы. Не менее важным моментом в изучении механизмов злокачественной трансформации клеток и биологического поведения уже возникшей опухоли становится ряд иммуногистохимических маркеров [9]. Ввиду того, что матка – гормональнозависимый орган и клетки эндометрия имеют рецепторы, посредством которых реализуется гормональное воздействие, актуальным является изучение рецепторного аппарата к эстрогену и прогестерону.

Одним из показателей агрессивности опухолевого процесса выступает клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и процентного содержания Ki-67-позитивных ядер. Баланс пролиферативных процессов, дифференциации и апоптоза является ключевым в нормальном функционировании клеток. В основе злокачественной трансформации клеток лежит активация единичных или множественных клеточных онкогенов или генов-супрессоров [8]. Bcl-2 является достаточно мощным антиапоптотическим белком, локализующимся в митохондриях [7]. Функциональным антагонистом белка bcl-2 является p53. Повреждения гена p53, который является продуктом гена-супрессора, регулирующего прохождение клетки по клеточному циклу, играют ключевую роль в канцерогенезе; при необходимости репарации ДНК p53 тормозит пролиферацию клеток. Ген-супрессор p53 кодирует ядерный белок, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз. Мутации p53 и экспрессия bcl-2 имеют большое значение при патогенезе опухолевого роста, ассоциированы с агрессивностью клинического течения заболевания и с устойчивостью опухоли к химио- и лучевой терапии [9]. По данным ряда исследований выявлено, что мутантный белок p53 накапливается в ядрах и чаще всего выявляется при серозных аденокарциномах эндометрия [10], а при раке I типа (эндометриоидные карциноиды) выявляется достаточно редко [1].

Основными проявлениями злокачественного роста являются неограниченный инвазивный рост и метастазирование. Кроме того, важнейшим

патогенетическим звеном, поддерживающим эти свойства опухолей, является процесс неоангиогенеза [10]. Результаты изучения плотности микрососудов CD31 показывают, что у больных РТМ этот показатель зависит от степени дифференцировки опухоли, от стадии опухолевого процесса, от распространенности и глубины инвазии опухоли. При этом, по мере увеличения размеров опухоли и снижения дифференцировки аденокарциномы, уровень плотности микрососудов, как правило, увеличивается. Определить риск возникновения рецидива, развития метастазов и исход онкологического заболевания возможно по степени развития кровеносных сосудов в опухоли, что, бесспорно, является одним из важнейших прогностических факторов.

Известно, что мутации онкосупрессорного гена PTEN и микросателлитные нестабильности – часто встречающиеся генетические события при РТМ. Они относятся к наиболее ранним генетическим повреждениям при эндометриальной карциноме, но типичны преимущественно для эндометриоидных карцином [9, 19]. У больных РТМ частота встречаемости экспрессии PTEN зависит от степени дифференцировки опухоли, от стадии опухолевого процесса, от распространенности и глубины инвазии опухоли, причем зависимость экспрессии PTEN от глубины инвазии и стадии заболевания, как правило, коррелирует с наличием метаболических нарушений.

Таким образом, несмотря на многочисленные публикации по данной проблеме, не решены вопросы относительно адекватного объема лечения РТМ I стадии, в том числе – роли адьювантной лучевой терапии. В настоящее время весьма сложной и до конца не решенной задачей остаются отбор больных для проведения послеоперационной лучевой терапии и выбор оптимального объема облучения у больных РТМ. Показания к проведению и выбору объема послеоперационной лучевой терапии, несомненно, должны быть составлены с учетом факторов прогноза течения РТМ, что в итоге обеспечивает адекватный объем лечения. Стремясь к максимальному контролю над опухолью и достижению высоких показателей выживаемости, необходимо учитывать риск возможных лучевых осложнений, а также показатели качества жизни пациенток после облучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 86–93.
2. Жогина Ж.А., Мусабаева Л.И., Слонимская Е.М. Показания к выбору объема адъювантной лучевой терапии при радикальной мастэктомии у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 3–10.
3. Крикунова Л.И. Лучевая терапия рака матки // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 1. С. 33–40.
4. Нечушкина В.М., Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Адъювантная лучевая терапия при раке тела матки ранних стадий // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 4. С. 33–40.
5. Спирина Л.В., Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Чернышова А.Л., Асадчикова О.Н. Регуляция инсулиноподобных факторов роста и NF-κ в протеасомной системе при раке эндометрия // Молекулярная биология. 2012. Т. 46, № 3. С. 452–460.
6. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтизенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрии // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 23–25.
7. Мусабаева Л.И., Гарбуков Е.Ю., Усова А.В., Фролова И.Г., Старцева Ж.А., Великая В.В., Кучерова Т.Я. Лучевая реакция молочной железы после органосохраняющей операции, интраоперационной электронной и дистанционной гамма-терапии // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2012. Т. 57, № 2. С. 78–82.
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
9. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия // Российский онкологический журнал. 2005. № 3. С. 22–25.
10. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Мартынова Н.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 41–47.
11. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуёкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 29–34.
12. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M., Orton J., Kitchener H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M.K., Amos C., Murray C., Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC-ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // Lancet. 2009. Vol. 373 (9658). P. 137–146. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
13. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., Heintz A.P., Ngan H.Y., Pecorelli S. Carcinoma of the Corpus Uteri FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // Int. J. Gynaecol. Obstet. 2006. Vol. 95. Suppl. 1. S. 105–144.
14. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // BJOG. 2007. Vol. 114 (11). P. 1313–1320.
15. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L., Zaino R.J., Spirtos N.M., Bloss J.D., Pearlman A., Maiman M.A., Bell J.G. A phase III trial of surgery with or without adjuvant external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 92 (3). P. 744–751.
16. Lindemann K., Onsrud M., Tropé C.G., Kristensen G.B. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited // Int. J. Gynecol. Cancer. 2012. Vol. 22 (8). Suppl. 3. E. 111.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).
18. Nout R.A., Smit V., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Lutgens L.C., van der Steen-Banasik E.M., Mens J.W., Slot A., Kroese M.C., van Bunnigen B.N., Ansink A.C., van Putten W.L., Creutzberg C.L. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // Lancet. 2010. Vol. 375 (9717). P. 816–823. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
19. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // Mol. Biol. Rep. 2012. C. 8655-8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
20. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr., Kelly F.J., Roland P.Y., Gold M.A., Powell M., Mutch D.G., Partridge E.E., Kilgore L.C., Barnes M.N., Austin J.M. Jr., Alvarez R.D. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // Gynecol. Oncol. 2003. Vol. 89 (2). P. 295–300.

Поступила 30.05.14

REFERENCES

1. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiec L.A., Chernyshova A.L. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in pathogenesis of endometrial cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 86–93. [in Russian]
2. Zhogina Zh.A., Musabaeva L.I., Slonimskaja E.M. Indications for the choice of adjuvant radiotherapy extent for patients with breast cancer after radical mastectomy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2005. № 3. P. 3–10. [in Russian]
3. Krikunova L.I. Radiation therapy for uterine cancer // Prakticheskaja onkologija. 2004. Vol. 5 (1). P. 33–40. [in Russian]
4. Nechushkina V.M., Morhov K.Ju., Kuznecov V.V. Adjuvant therapy for early-stage endometrial cancer // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2012. Vol. 23 (4). P. 33–40. [in Russian]
5. Spirina L.V., Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiec L.A., Shashova E.E., Koval' V.D., Chernyshova A.L., Asadchikova O.N. Regulation of insulin-like growth factors and NF-κ by proteasome system in endometrial cancer // Molekuljarnaja biologija. 2012. Vol. 46 (3). P. 452–460. [in Russian]
6. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiec L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L. Proteasome activity and growth factor expression in bladder, kidney and endometrial cancers // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 1. P. 23–25 [in Russian]
7. Musabaeva L.I., Garbukov E.Ju., Usova A.V., Frolova I.G., Starceva Zh.A., Velikaja V.V., Kucheroва T.Ja. Acute Radiation Reaction in Breast Cancer Patients Treated with Organ-Preserving Surgery, Intraoperative Electron Beam Therapy and External Beam Radiation Therapy // Medicinskaja radiologija i radiacionnaja bezopasnost'. 2012. Vol. 57 (2). P. 78–82. [in Russian]
8. Chernyshova A.L., Kolomiec L.A., Bochkareva N.V., Asadchikova O.N. Metabolic syndrome, interaction with endometrial carcinogenesis // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
9. Chernyshova A.L., Kolomiec L.A., Krickaja N.G., Suhodolo I.V. Prognostic criteria of cancer risk in proliferative diseases of the endometrium // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2005. № 3. P. 22–25. [in Russian]
10. Chojzonov E.L., Pisareva L.F., Cherdynceva N.V., Bojarkina A.P., Odincova I.N., Martynova N.A. Cancer incidence in Siberia and Russian Far East. Cancer care service and ways of its improvement // Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2004. № 2. P. 41–47. [in Russian]

11. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Zhujkova L.D. Cancer incidence in the Tomsk region during the period 2004–2009. Assessment of diagnostic quality // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 3. P. 29–34. [in Russian]
12. ASTEC/EN.5 Study Group, Blake P., Swart A.M., Orton J., Kitchener H., Whelan T., Lukka H., Eisenhauer E., Bacon M., Tu D., Parmar M.K., Amos C., Murray C., Qian W. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC-ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis // *Lancet*. 2009. Vol. 373 (9658). P. 137–146. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61767-5.
13. Creasman W.T., Odicino F., Maisonneuve P., Quinn M.A., Beller U., Benedet J.L., Heintz A.P., Ngan H.Y., Pecorelli S. Carcinoma of the Corpus Uteri FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2006. Vol. 95. Suppl. 1. S. 105–144.
14. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // *BJOG*. 2007. Vol. 114 (11). P. 1313–1320.
15. Keys H.M., Roberts J.A., Brunetto V.L., Zaino R.J., Spirtos N.M., Bloss J.D., Pearlman A., Maiman M.A., Bell J.G. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 92 (3). P. 744–751.
16. Lindemann K., Onsrud M., Tropé C.G., Kristensen G.B. Long-term survival after radiation therapy for early stage endometrial carcinoma: the Oslo study revisited // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2012. Vol. 22 (8). Suppl. 3. E. 111.
17. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology Uterine Neoplasms. Version 3.2012 [Электронный ресурс] URL: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/uterine.pdf (дата обращения: 01.10.12).
18. Nout R.A., Smit V., Putter H., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Lutgens L.C., van der Steen-Banasik E.M., Mens J.W., Slot A., Kroese M.C., van Bunnigen B.N., Ansink A.C., van Putten W.L., Creutzberg C.L. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial // *Lancet*. 2010. Vol. 375 (9717). P. 816–823. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62163-2.
19. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Rep.* 2012. C. 8655-8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.
20. Straughn J.M., Huh W.K., Orr J.W. Jr., Kelly F.J., Roland P.Y., Gold M.A., Powell M., Mutch D.G., Partridge E.E., Kilgore L.C., Barnes M.N., Austin J.M. Jr., Alvarez R.D. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 89 (2). P. 295–300.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 616.441-006.68

КАРЦИНОСАРКОМА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**В.М. Перельмутер^{1,3}, С.А. Глущенко¹, Н.В. Васильев¹, Е.Л. Чойнзонов^{1,3},
М.Р. Мухамедов^{1,3}, Д.Е. Кульбакин^{1,2}**

Томский НИИ онкологии¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет²

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск³
634050, г. Томск, пер. Кооперативный 5, e-mail: kulbakin_d@mail.ru¹*

Представлен редкий клинический случай карциносаркомы щитовидной железы. Описаны особенности клинического течения и диагностики, морфологической картины, прогрессирования и вариантов метастазирования этого гистотипа опухолей. Анализируются основные причины неблагоприятного течения карциносаркомы щитовидной железы.

Ключевые слова: карциносаркома щитовидной железы, лечение, морфологическая диагностика.

THYROID CARCINOSARCOMA

V.M. Perelmutter^{1,3}, S.A. Glushchenko¹, N.V. Vasilyev¹, E.L. Choinzonov^{1,3},
M.R. Mukhamedov^{1,3}, D.E. Kulbakin^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²

Siberian State Medical University, Tomsk³

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

A rare case of thyroid carcinosarcoma has been presented. Clinical features of progression of this rare disease have been described. The detailed assessment of the histological pattern of metastatic spread of thyroid carcinosarcoma has been given. The main causes of unfavorable outcome of this disease have been analyzed.

Key words: thyroid carcinosarcoma, treatment, histological diagnosis.

Впервые термин «карциносаркома» был употреблен Рудольфом Вирховым в 1865 г. [4]. Карциносаркома описана практически во всех органах: в яичниках, матке, гортани, легких, предстательной железе, слюнных железах, молочной железе, пищеводе, печени и т.д. [3]. Данная нозологическая форма, как правило, поражает висцеральные органы и является диморфной опухолью, сочетающей в себе два структурных компонента: карциноматозный и саркоматозный [7, 8]. Компоненты карциносаркомы различаются между собой как по морфологии, так и по биологическому потенциалу. Карциноматозный компонент чаще соответствует фолликулярному, гюртлеклеточному, папиллярному раку [1, 3, 5, 6]. Саркоматозный компонент обычно представлен остеосаркомой, фибросаркомой, недифференцированной саркомой, хондросаркомой [1, 5, 6].

Карциносаркома щитовидной железы – весьма редкая патология, среди злокачественных опухолей

щитовидной железы она составляет 0,1 % [1]. В литературе описано 30 наблюдений карциносаркомы щитовидной железы (ЩЖ), в частности, в 1973 г. В.И. Власовым был описан случай карциносаркомы щитовидной железы, сочетающий плоскоклеточный рак и недифференцированную саркому [3].

В большинстве случаев структурные компоненты карциносаркомы располагаются в опухолевом узле обособленно, с нерезко выраженной линией соприкосновения или образованием переходных зон с взаимопроникновением компонентов [7, 8]. Гистогенез карциносаркомы щитовидной железы до сих пор остается предметом дискуссий [3]. Чаще всего рассматривается гистогенетический механизм, именуемый как «коллизия опухолей», предполагающий сочетание двух независимых опухолей в едином опухолевом узле [3, 6]. Карциносаркома щитовидной железы отличается крайне

агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [1, 3]. Отмечается выраженный инвазивный и метастатический потенциал опухоли [3, 5, 6].

Пациентка Б., 58 лет. С марта 2013 г. стала отмечать появление опухоли в проекции щитовидной железы. По данным ультразвукового исследования выявлено узловое образование в правой доле щитовидной железы, диаметром до 2 см. Больная наблюдалась по поводу узлового зоба у эндокринолога по месту жительства. С сентября 2013 г. стала отмечать появление увеличенных лимфатических узлов на шее справа, затруднение дыхания при физической нагрузке. В ноябре 2013 г. обследована в Красноярском краевом онкологическом диспансере. При гистологическом исследовании биопсийного материала из лимфатического узла шеи выявлен плоскоклеточный рак. При фиброларингоскопии отмечено интратрахеальное распространение опухоли. При морфологическом исследовании биопсийного материала из интратрахеального компонента опухоли также получен плоскоклеточный рак.

При поступлении пациентки в ноябре 2013 г. в Томский НИИ онкологии на шее справа в средней трети (уровень III) определяется конгломерат лимфатических узлов, размерами до 4 см, спаянных с грудино-ключично-сосцевидной мышцей и внутренней яремной веной. При магнитно-резонансной томографии и ультразвуковом исследовании в правой доле щитовидной железы выявлено объемное образование с распространением на стенку трахеи и интратрахеальным компонентом (сужение просвета трахеи до 1/2). При фиброларингоскопии определялся экзофитный компонент опухоли на уровне подскладочного отдела гортани справа с распространением на кольца трахеи справа и мембранозную часть трахеи. Отмечался субкомпенсированный стеноз трахеи, который проявлялся одышкой при физической нагрузке. При пересмотре готовых гистологических препаратов: плоскоклеточный рак как в лимфатических узлах шеи, так и в интратрахеальном компоненте опухоли. По результатам проведенного обследования сформулирован следующий диагноз: рак щитовидной железы $T_{4a}N_{1b}M_0$.

6 декабря 2013 г. пациентке выполнена лимфодиссекция шеи справа (уровень II–VI) с перевязкой и резекцией внутренней яремной вены, краевой резекции грудино-ключично-сосцевидной мышцы, с

сохранением ветвей шейного и плечевого нервного сплетения, а также добавочного нерва. Проведена тиреоидэктомия с резекцией 3/4 диаметра трахеи (с 1-го по 5-е кольцо), дуги перстневидного хряща и нижних отделов щитовидного хряща справа, с краевой резекцией мышечной стенки пищевода справа. Сформирована ларинготрахеостома. В послеоперационном периоде проводилась антибактериальная терапия, зондовое питание продолжалось в течение 5 дней, затем больная стала питаться самостоятельно. При этом отмечалась незначительная аспирация жидкой части пищи при глотании, которая самостоятельно купировалась через 1 мес.

Операционный материал был представлен щитовидной железой с фрагментом трахеи и дугой перстневидного хряща, клетчаткой с лимфатическими узлами. Правая доля щитовидной железы замещена опухолевой тканью, размером 5,0×6,0×4,0 см, перешеек не визуализировался. На разрезе опухолевый узел серо-коричневого цвета с обширными участками некроза в центре. Опухоль проросла в трахею, образуя со стороны слизистой трахеи экзофитный компонент 1,5×1,0×0,8 см. Клетчатка шеи с лимфатическими узлами до 4 см, с признаками некроза.

Проведены гистологическое (окраска гематоксилином и эозином) и иммуногистохимическое исследования опухоли с использованием антител AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), p63 (7JUL, Leika), Ki67 (clone MIB-1, Dako), Vimentine (clone V9, Novocastra), CEA (clone 12-140-10, Novocastra), TTf (clone 8G7G3/1, Dako), CD56 (clone 123C3, Dako), SMA (clone 1A4, Dako), Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), MyoD1 (clone 5.8A, Dako), GFAP (clone GA5, Novocastra), S-100 (поликлональное, Dako), Thyroglobulin (Novocastra clone), Calcitonin (Novocastra clone), CD 57 (clone TB-01, Dako).

При гистологическом исследовании опухоль в щитовидной железе имеет два компонента. Опухоль из верхнего полюса щитовидной железы и участков прорастания в трахею представлена солидными полями, тяжами плоскоклеточной карциномы умеренной степени дифференцировки. Встречаются очаги ороговения. В опухолевых клетках определяется выраженная экспрессия Cytokeratine AE1/AE3, p63. Пролиферативная активность высокая – Ki67 экспрессируется в ≈56 % опухолевых клеток. Отсутствует экспрессия Vimentine.

В препаратах из опухолевой ткани, замещающей нижний полюс щитовидной железы, и участков прорастания в окружающие мягкие ткани опухоль представлена резко полиморфными клетками с ядрами неправильной и вытянутой формы. Опухолевые клетки, формирующие короткие пучки, экспрессируют *Vimentine*, *CD56*. Отмечается слабая экспрессия *Cytokeratine AE1/AE3*, в небольшой части клеток экспрессируется *SMA*. Проллиферативная активность в саркоматозном компоненте высокая – *Ki67* экспрессируется в $\approx 52\%$ опухолевых клеток. Отсутствует экспрессия *Desmin*, *MyoD1*.

Имеются участки опухоли, в которых обнаруживаются структуры плоскоклеточной карциномы и саркомы. В обоих компонентах опухоли отсутствует экспрессия *GFAP*, *S-100*, *Thyroglobulin*, *Calcitonin*, *CD 57*.

Левая доля щитовидной железы $4,0 \times 2,0 \times 1,0$ см плотно-эластичная, на разрезе – коричневого цвета. При гистологическом исследовании паренхима представлена крупными фолликулами, заполненными неплотным коллоидом.

В 5 из 10 исследованных лимфатических узлов имеются метастазы опухоли: в 1 лимфоузле – метастаз плоскоклеточного рака, в 1 – метастаз саркомы, в 3 – метастазы плоскоклеточного и саркоматозного компонентов.

Окончательный морфологический диагноз: карциносаркома правой доли щитовидной железы с прорастанием капсулы, трахеи и мягких тканей, с обширными некрозами. Карциноматозный компонент представлен плоскоклеточным раком умеренной степени дифференцировки с очагами орогования. Саркоматозный компонент представлен недифференцированной саркомой (G2). Метастазы в 5 лимфоузлах. В левой доле щитовидной железы – узловой макрофолликулярный зоб.

Представленный случай интересен не только в связи с малой частотой встречаемости карциносарком щитовидной железы, но и тем, что карциноматозный компонент представлен редким для щитовидной железы плоскоклеточным раком. При предоперационном морфологическом исследовании, вследствие недостаточной представительности биопсийного материала, был выявлен только плоскоклеточный рак. Этот гистологический вариант рака ЩЖ обладает чрезвычайно агрессивным

характером роста, что клинически проявилось обширным распространением опухоли. Точный диагноз оказался возможным только при анализе операционного материала.

Оба компонента опухоли обладают выраженной способностью к инвазивному росту. Однако лимфогенное метастазирование типично для плоскоклеточных карцином любой локализации. В противоположность этому лимфогенное метастазирование сарком развивается редко. В нашем наблюдении лимфогенные метастазы недифференцированной саркомы были обнаружены в равном с плоскоклеточным раком количестве лимфатических узлов. В соответствии с ранее высказанной гипотезой одним из ключевых условий метастазирования сарком является мезенхимально-эпителиальный переход [2]. Признаки мезенхимально-эпителиального перехода присутствуют в саркоматозном компоненте карциносаркомы щитовидной железы. Об этом свидетельствует экспрессия цитокератина, выявляемого с помощью антител *AE1/AE3*. В перспективе для уточнения гистогенеза карциносаркомы представляет интерес сравнительное изучение хромосомных нарушений карциноматозного и саркоматозного компонентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. G.L. Kumar, L. Rudberck: DAKO / Пер. с англ. под ред. Г.А. Франка, П.Г. Малькова. М., 2011. 224 с.
2. Манских В.Н., Перельмутер В.М. Коллатеральная презентация антигенов как физиологический прототип лимфогенного метастазирования. Обзор // Биохимия. 2013. Т. 78, № 3. С. 413–424.
3. Agrawal M., Uppin S.G., Challa S., Prayaga A.K. Carcinosarcoma thyroid: An unusual morphology with a review of the literature // South Asian J. Cancer. 2013. Vol. 2 (4). P. 226. doi: 10.4103/2278-330-X.119928.
4. Agarwal S.K., Singh S., Sharma S., Lahiri A.K. Carcinosarcoma of the Hypopharynx – A Rare Entity with Unique Surgical Procedure // Intern. J. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2013. Vol. 2 (6). P. 259–262. doi: 10.4236/ijohs.2013.26054.
5. Giuffrida D., Attard M., Marasa L., Ferrau F., Marietta F., Restuccia N., Gambino L., Janni F., Failla G. Thyroid carcinosarcoma, a rare and aggressive histotype: A case report // Ann. Oncol. 2000. Vol. 11 (11). P. 1497–1499.
6. Kostoglou-Athanassiou I., Athanassiou P., Gkoutouvas A., Vecchini G., Arapantoni-Dadioti P., Kaldrymides P. Thyroid Carcinosarcoma in a Patient With Lung Carcinoma // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28 (32). P. 663–664. doi: 10.1200/JCO.2010.29.6772.
7. McCluggage W.G. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? // J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55 (5). P. 321–325.
8. Naqiyah I., Zulkarnaen A.N., Rohaizak M., Das S. Carcinosarcoma of the thyroid: a case report // Hippokratia. 2010. Vol. 14 (2). P. 141–142.

Поступила 9.07.14

REFERENCES

1. *Immunohistochemical methods: Manual*/ Ed. G.L. Kumar, L. Rudberck: DAKO / Translation from English edited by G.A. Frank, P.G. Mal'kov. M., 2011. 224 p. [in Russian]
2. *Manskih V.N., Perel'muter V.M.* Collateral presentation of antigens as physiological prototype for lymph node metastases // *Biohimija*. 2013. Vol. 78 (3). P. 413–424. [in Russian]
3. *Agrawal M., Uppin S.G., Challa S., Prayaga A.K.* Carcinosarcoma thyroid: An unusual morphology with a review of the literature // *South Asian J. Cancer*. 2013. Vol. 2 (4). P. 226. doi: 10.4103/2278-330-X.119928.
4. *Agarwal S.K., Singh S., Sharma S., Lahiri A.K.* Carcinosarcoma of the Hypopharynx – A Rare Entity with Unique Surgical Procedure // *Intern. J. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2013. Vol. 2 (6). P. 259–262. doi: 10.4236/ijohns.2013.26054.
5. *Giuffrida D., Attard M., Marasa L., Ferrau F., Marietta F., Restuccia N., Gambino L., Janni F., Failla G.* Thyroid carcinosarcoma, a rare and aggressive histotype: A case report // *Ann. Oncol.* 2000. Vol. 11 (11). P. 1497–1499.
6. *Kostoglou-Athanassiou I., Athanassiou P., Gkountouvas A., Vecchini G., Arapantoni-Dadioti P., Kaldrymides P.* Thyroid Carcinosarcoma in a Patient With Lung Carcinoma // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (32). P. 663–664. doi: 10.1200/JCO.2010.29.6772.
7. *McCluggage W.G.* Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? // *J. Clin. Pathol.* 2002. Vol. 55 (5). P. 321–325.
8. *Naqiyah I., Zulkarnaen A.N., Rohaizak M., Das S.* Carcinosarcoma of the thyroid: a case report // *Hippokratia*. 2010. Vol. 14 (2). P. 141–142.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ГРИБОВИДНОГО МИКОЗА

Е.С. Филимонова¹, Ю.А. Дыхно², С.Л. Тарасенко¹, Е.В. Асадулина¹,
Т.Л. Кравчук³, Д.М. Подоплекин³

*Филиал ФГБУЗ «Сибирский клинический центр ФМБА России», Клиническая больница № 42,
г. Зеленогорск, Красноярский край¹*

*ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ²
Томский НИИ онкологии³*

663690, Красноярский край, г. Зеленогорск, ул. Комсомольская, 23г, e-mail: Filimonova_es@skc-fmba.ru¹

Грибовидный микоз/синдром Сезари относится к редким заболеваниям. Из-за полиморфизма клинических проявлений, имитирующих доброкачественные заболевания кожи, нередко от момента появления первых симптомов до постановки диагноза проходит несколько лет. Представлен клинический случай прогрессирующего течения грибовидного микоза с неблагоприятным исходом. Диагноз грибовидного микоза впервые был заподозрен на основании лабораторного исследования периферической крови.

Ключевые слова: Т-клеточная злокачественная лимфома, синдром Сезари, грибовидный микоз.

A CLINICAL CASE OF MUCOSIS FUNGOIDES

E.S. Filimonova¹, Yu.A. Dykhno², S.L. Tarasenko¹, E.V. Asadulina¹,
T.L. Kravchuk³, D.M. Podoplekin³

*Clinical Hospital № 42, Zelenogorsk, Krasnoyarsk Krai¹,
V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk²,
Tomsk Cancer Research Institute³*

23-g, Komsomolskaya Street, 663690-Zelenogorsk, Krasnoyarsk Krai, Russia, e-mail: Filimonova_es@skc-fmba.ru¹

Mucosis fungoides (Sezary syndrome) is a rare disease. Because of polymorphism of clinical manifestations that mimic benign diseases of the skin, it often takes several years before the disease is diagnosed. The paper presents a clinical case of progressive mucosis fungoides with unfavorable outcome. The diagnosis of mycosis fungoides was first suspected on the basis of laboratory studies of peripheral blood.

Key words: T-cell lymphoma, Sezary syndrome, mycosis fungoides.

Кожа могут поражать более 25 видов злокачественных опухолей лимфоидной ткани, которые могут развиваться в ней первично или в результате распространения нодальных или экстранодальных лимфом других локализаций. К первичным лимфомам кожи относятся лимфоидные опухоли, которые возникают в коже, и на момент постановки диагноза обследование пациента не обнаруживает внекожные очаги роста опухоли [1].

После гастроинтестинальных первичные лимфомы кожи (ПЛК) являются вторыми по частоте встречаемости среди экстранодальных неходжкинских лимфом. Уровень заболеваемости экстранодальных систем составляет, по разным данным, от 0,5 до 1 случая на 100 000 населения [3]. Количество кожных Т-клеточных лимфом (ТКЛ) значительно превосходит количество В-клеточных лимфом кожи (ВКЛ). Мужчины болеют в 2 раза чаще, чем женщины. Чаще заболевание регистрируется в 5-й или 6-й декадах жизни, но в последнее

время отмечается развитие болезни у лиц более молодого возраста.

В качестве этиологического фактора ТКЛ рассматривают ретровирусы, так как именно с ними связывают развитие наиболее часто встречающейся формы ТКЛ – грибовидного микоза. Отмечают возможную роль наследственных факторов, длительно протекающих хронических дерматозов, воздействие аллергенов, УФ-излучения, химических соединений и др. Все это способствует усиленной рециркуляции лимфоцитов в коже и повышению риска появления мутантного клона клеток.

Необходимо отметить сложность постановки диагноза ЗЛК, что обусловлено, в первую очередь, полиморфизмом клинической картины, имитирующей различные хронические доброкачественные заболевания кожи, а практические врачи недостаточно ознакомлены с данной патологией. ПЛК всегда должны быть четко отдифференцированы от вторичного поражения кожи при диссеминации

лимфом с первичной нодальной или экстра nodальной внекожной локализацией, отличающихся клинически, прогностически и требующих иных терапевтических подходов [3].

По классификации лимфоидных опухолей ВОЗ (2008) грибовидный микоз/синдром Сезари относится к первичным Т-клеточным лимфомам кожи из зрелых (периферических) клеток [2]. Несмотря на то, что большинство авторов указывают на клинико-морфологическое сходство синдрома Сезари с эритродермической формой грибовидного микоза, в настоящее время во всех современных классификациях это заболевание рассматривается как самостоятельная нозологическая единица. Заболевание впервые описал французский дерматолог Алибер в 1806 г. Он же в 1832 г. предложил название, подчеркнув характерные клинические проявления болезни, – грибовидные опухоли. В 1879 г. французский дерматолог Базен подробно описал клинику классической формы заболевания и с тех пор оно носит имя Алибера – Базена. Первое описание болезни в России сделал А.М. Стуковенков в 1889 г. [1, 7]. Французский дерматолог Сезари в 1938 г. впервые описал 59-летнюю женщину с генерализованной эритродермией, лимфаденопатией, интенсивным зудом и наличием в периферической крови «чудовищных», «уродливых» моноцитоподобных клеток [1].

Синдром Сезари составляет 2–3 % всех злокачественных лимфом [2]. Он рассматривается как лейкоемический вариант заболевания, характеризующийся хронической эритродермией с диффузной лимфоидной инфильтрацией дермы, выходом аномальных лимфоцитов в кровь и поражением костного мозга [4, 6]. Классические клетки Сезари имеют крупные складчатые ядра, сходные с головным мозгом, в связи с чем и получили название «церебриформных» или «мозговидных» клеток. В основном они локализуются в верхних слоях дермы и эпидермисе и имеют иммунологический фенотип Т-хелперов (CD2+, CD3+, CD4+, CD5+) [2, 7].

Выделяют три формы грибовидного микоза: классическую, эритродермическую и обезглавленную. В классической форме условно выделяют три стадии: эритематозно-сквамозную, инфильтративно-бляшечную и опухолевую. Начальные проявления заболевания сопровождаются пролиферацией опухолевых клеток в коже без изменений гемограммы и костного

мозга. В лейкоемическую стадию характерно поражение лимфатических узлов, костного мозга и появление в периферической крови атипичных лимфоцитов [7].

Больной К., 1972 г.р., житель г. Зеленогорска, в мае 2006 г. обратился к дерматологу в КБ № 42 с жалобами на появление обширных красновато-бурых пятен на коже верхних и нижних конечностей, выраженный зуд. Из анамнеза: в январе 2006 г. на фоне полного здоровья на коже верхних и нижних конечностей появились единичные бурые пятна неправильной формы до 1 см в диаметре, сопровождающиеся сильным зудом. До момента обращения никакого лечения не получил.

Общий анализ крови (16.05.06): Hb – 163 г/л, RBC – $4,65 \times 10^{12}/л$, WBS – $16,8 \times 10^9/л$, PLT – $187 \times 10^9/л$, СОЭ – 2 мм/ч. Лейкоцитарная формула без клинически значимых изменений. Выставлен диагноз: распространенный токсикоаллергический дерматит. Проведено амбулаторное лечение: натрия тиосульфат, натрия хлорид, дексаметазон, диазолин, тавегил, супрастин, кальция глюконат. Местно – мазь преднизолоновая, фторокорт. Лечение перенес хорошо. Высыпания регрессировали полностью, образовалась вторичная гиперпигментация.

В конце июня 2006 г. состояние ухудшилось, явления дерматита прогрессировали, стали отмечаться подъемы температуры тела до 39°C. 05.07.06 больной поступил в кожно-венерологическое отделение КБ № 42. При осмотре – на коже туловища, конечностей обширные пятнисто-папулезные розовато-красные элементы, сопровождающиеся выраженным зудом, местами явления десквамации. Увеличенные, слегка болезненные левый подмышечный и правый паховый лимфатические узлы.

Общий анализ крови (07.07.06): Hb – 157 г/л, RBC – $4,45 \times 10^{12}/л$, WBS – $12,9 \times 10^9/л$, PLT – $137 \times 10^9/л$. Лейкоцитарная формула: палочкоядерные нейтрофилы – 2 %, сегментоядерные нейтрофилы – 24 %, эозинофилы – 1 %, лимфоциты – 14 %, моноциты – 5 %, бласты – 54 %, СОЭ – 2 мм/ч.

При анализе чешуек с межпальцевых промежутков стоп выделен M. Canis. На основании жалоб, анамнеза, локального статуса, лабораторных данных был выставлен диагноз: распространенный токсикоаллергический дерматит. Острый лейкоз? Сопутствующий диагноз: микоз стоп, интертригинозная форма.

Учитывая результаты последней гемограммы, 31.07.06 пациент был направлен на консультацию к гематологу в Краевую клиническую больницу № 1 г. Красноярск, где провели исследование стерильного пунктата. По результатам миелограммы нарушений в пролиферации и созревании миелоидного и эритроидного ростков не выявлено. Белый росток умеренно раздражен, красный росток умеренно угнетен. Лейко-эритроцитосоотношение – 5,8:1. По данным миелограммы заболевания системы крови не выявляется.

07.08.06 обратился к участковому терапевту КБ № 42 с жалобами на интенсивный зуд, высыпания на коже, повышение температуры тела до 38°C. Объективно: кожа гиперемирована, сухая, местами изъязвлена, интенсивно шелушится. Увеличенный, слегка болезненный правый паховый лимфатический узел. На момент осмотра температура тела 37,9°C. Проконсультирован хирургом: в правой паховой области болезненное образование в диаметре до 2 см, без инфильтрации. Данных за абсцедирование нет.

В клиническом анализе крови от 08.08.06 впервые отмечен лейкоцитоз до $12,9 \times 10^9/\text{л}$. В лейкоцитарной формуле – лимфоцитоз до 67 %, среди лимфоцитов до 52 % составляют клетки с неправильной формой ядра, мозговидной структурой хроматина, сходные по морфологии с клетками Сезари. СОЭ – 6 мм/ч, ретикулоциты – 6 %. На основании результатов гемограммы впервые сделано предположение о грибковидном микозе/синдроме Сезари.

После проведения антибиотикотерапии пациент в августе 2006 г. был направлен на консультацию к аллергологу. В то время сохранялись увеличенный правый паховый лимфоузел, сухость кожных покровов, сильный зуд, шелушение. Явления дерматита компенсировались приемом системных глюкокортикостероидов (ГКС). Заключение: на момент обследования случай диагностически неясен, настороженность в отношении системного заболевания. Синдром Сезари?

На основании полученных результатов анализа периферической крови больной направлен в кожно-венерологический диспансер г. Красноярск, где находился с сентября по ноябрь 2006 г. Было проведено гистологическое исследование биоптата лоскута кожи. Заключение: эпидермис неравномерно утолщен. Слабый кератоз. Много

лимфоцитов малого и среднего калибра, плазматических клеток. Среди лимфоцитов обнаруживаются крупные клетки с гиперхромным ядром. Отмечается экзоцитоз лимфоцитов в эпидермис с тенденцией к формированию микроабсцессов Потрие. Проведено комплексное лечение, выписан с положительной динамикой кожного процесса. Диагноз при выписке: Т-клеточная лимфома кожи, эритродермическая форма.

По поводу основного заболевания с 13.12.07 по 01.02.08 находился в г. Москве в отделении клинической дерматологии ФГУ «ЦНИКВИ Росмедтехнологий». Диагноз: злокачественная лимфома кожи (грибовидный микоз, эритродермическая форма). Сопутствующие заболевания: МКБ. Камень правого мочеточника. Хронический пиелонефрит, обострение. Вторичная гипертензия. Синдром Иценко–Кушинга ятрогенного характера.

Проведено лечение: фильтрационный плазмферез, проспидин, реаферон, преднизолон перорально, кальций-D3-никомед, панангин, тавегил, карсил, цифран. Наружно: 5 %, 10 %, 20 % мочевиная мази, 10 % салициловая мазь, дипросалик, азуленовый крем с ментолом. Лечение перенес хорошо, с положительной динамикой кожного процесса. В течение лечения сохранялся лейкоцитоз до $18,2 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле клетки Сезари составляли до 20 %.

В течение 2008 г. дважды находился на стационарном лечении в КБ № 42. Был поставлен на диспансерный учет, признан инвалидом II группы. В 2009 г. по поводу основного заболевания дважды проходил стационарное лечение в кожно-венерическом диспансере № 1 г. Красноярск с улучшением кожного процесса на фоне проводимой терапии с рекомендациями при выписке продолжить прежнее лечение по месту жительства.

В июне 2009 г. находился на лечении в хирургическом отделении № 1 КБ № 42 с диагнозом постинъекционный абсцесс левой ягодичной области. В гемограмме от 24.06.09: WBC – $16,8 \times 10^9/\text{л}$, атипичные лимфоциты – 14 %. УЗИ органов брюшной полости: гепатоспленомегалия, диффузные изменения в ткани печени и поджелудочной железы. Локальный статус: процесс на коже распространенный. Яркая эритема, на волосистой части головы обильное шелушение. В области кистей, стоп застойная эритема, выраженный гиперкератоз, трещины. Ногтевые

пластинки кистей, стоп желтые, подногтевой гиперкератоз.

В июне 2010 г. находился на лечении в кожно-венерологическом отделении КБ № 42. Гемограмма (28.06.10): лейкоцитоз – $35,7 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле клетки Сезари до 37 %. Появились слабость и боли в нижних конечностях, что привело к нарушению функции ходьбы, температура до $37\text{--}38^\circ\text{C}$. Кожный процесс прогрессирует. Эффект от лечения (дексаметазон, антигистаминные, ГКС наружно) – кратковременный. Присвоена I группа инвалидности. Диспансерное наблюдение.

В июне 2011 г. впервые появились боли в кистях, стопах при движении. Назначен интерферон альфа-2b по 3 млн ЕД через день в течение 3 мес, дексаметазон по 2 таблетки в сут. Сохраняется лейкоцитоз – до $22,1 \times 10^9/\text{л}$, в лейкоцитарной формуле анаплазированные лимфоциты – до 21 %, гемоглобин, тромбоциты в пределах нормы.

В октябре повторно проконсультирован химиотерапевтом Краевого клинического онкодиспансера им. А.И. Крыжановского. Назначено следующее лечение: интерферон альфа-2b 6 млн в/м через день, в течение 3 мес, антибактериальная терапия, кларитин, флюконазол, противогрибковая мазь, дексаметазон ежедневно длительно. В результате коррекции терапии отмечалось заметное улучшение состояния до мая 2012 г.

В мае находился на лечении в хирургическом отделении № 1 КБ № 42 с диагнозом: постинъекционная флегмона левого бедра. В этот период отмечалось значительное ухудшение общего состояния и кожного процесса. Прогноз крайне неблагоприятный.

В июне 2012 г. осмотрен на дому дерматологом и онкологом. Жалобы на ухудшение кожного процесса, усиление зуда, температура до 38°C . Состояние тяжелое. Несколько заторможен. При осмотре: на коже распространенный острый процесс в виде тотальной эритемы, инфильтрации, крупночешуйчатого шелушения, в области локтевых, коленных сгибов, подмышечных ямок крупные трещины, мокнутие. Увеличены надключичные, паховые, подмышечные лимфоузлы. Отек правой верхней конечности. Общий анализ крови (15.06.12): нарастает лейкоцитоз до $36,1 \times 10^9/\text{л}$, с наличием в лейкоцитарной формуле анаплазированных лимфоцитов – до 26 %, гемоглобин, тромбоциты сохраняются в пределах нормы.

Через 3 нед наступил летальный исход в результате декомпенсации основного заболевания.

Представленный клинический случай отражает трудности диагностики и ведения больных со злокачественными лимфомами кожи. Данный диагноз устанавливается на основании комплексной оценки клинической картины заболевания, гистологического и иммунофенотипического исследования биоптатов из очагов поражения кожи, определения перестройки гена Т-клеточного рецептора. Необходимо отметить, что в настоящее время не существует единых общепринятых диагностических критериев грибвидного микоза, а клинические руководства значительно различаются между собой в объеме рекомендуемых исследований, необходимых для постановки диагноза. Клиническое обследование пациента остается основополагающим методом в диагностике, так как дает возможность определить разновидность и стадию этого заболевания, но при лейкомической форме Т-клеточной лимфомы кожи возрастает значимость обычного клинического анализа периферической крови [5]. Несмотря на то, что атипичные лимфоциты первоначально врачом лаборатории были расценены как бласты, дальнейшая правильная морфологическая интерпретация этих клеток позволила клиницистам уже спустя 2 мес после первого обращения пациента к специалистам избрать верную тактику в отношении данного больного.

Методы лечения поздних стадий Т-клеточных лимфом кожи остаются неудовлетворительными, и болезнь обычно прогрессирует, несмотря на применение системной полихимиотерапии и лучевой терапии. Использование новых таргетных препаратов, таких как ингибитор гистон-деацетилазы вориностат, в монотерапии и в сочетании с используемыми в настоящее время видами терапии может оптимизировать лечение пациентов с поздними стадиями кожной Т-клеточной лимфомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каламкьян А.А., Мордовцев В.Н., Трофимова Л.Я. Микоз грибвидный. Сезари синдром // Клиническая дерматология. Редкие и атипичные дерматозы. Ереван: Айастан, 1989. С. 320–473.
2. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Лимфопролиферативные заболевания // Гематологический атлас. М.; Тверь: Трида, 2011. С. 243–245.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) / под ред. С.А. Тюляндина, Д.А. Носова, Н.И. Переводчиковой. М., 2010. С. 270–275.
4. Окорочков А.Н. Лимфомы (лимфоцитомы) и лимфосаркомы / Диагностика болезней внутренних органов. Т. 4: Диагностика болезней крови. М., 2001. С. 409–450.

5. *Российские* клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний / под. ред. И.В. Поддубной, В. Г. Савченко. М., 2013. 104 с.

6. *Тарасенко Ю.Г.* Клиническая и морфоиммуногистохимическая дифференциальная диагностика лимфом кожи: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 120 с.

7. *Хэбиар Томас П.* Предраковые заболевания и немеланомные опухоли кожи / Кожные болезни. Диагностика и лечение / под ред. А.А. Кубановой. М., 2008. С. 458–461.

Поступила 17.04.14

REFERENCES

1. *Kalamkarjan A.A., Mordovcev V.N., Trofimova L.Ja.* Mycosis fungoides. Sezary syndrome // *Clinical Dermatology. Rare and atypical dermatitis*. Erevan: Ajastan, 1989. P. 320, 473. [in Russian]

2. *Lugovskaja S.A., Pochtar' M.E.* Lymphoproliferative disease // *Hematology Atlas*. М.-Tver: Triada, 2011. P. 243–245. [in Russian]

3. *Minimum* clinical recommendations of the European Society for Medical Oncology (ESMO) / ed. S.A. Tjuljandin, D.A. Nosov, N.I. Per-evodchikova. М., 2010. P. 270–275. [in Russian]

4. *Okorokov A.N.* Lymphoma (limfotsitomy) and limfosarkmy / *Diagnostics Internal Medicine: Vol. 4. Diagnosis of diseases of the blood*. М., 2001. P. 409–450. [in Russian]

5. *Russian* clinical recommendations for diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders / ed. I.V. Poddubnaja, V.G. Savchenko. М., 2013. 104 p. [in Russian]

6. *Tarasenko Ju.G.* Clinical and morphological immunohistochemical differential diagnosis of cutaneous lymphomas: Ph.D. dissertation. М., 2008. 120 p. [in Russian]

7. *Hjebiar Tomas P.* Precancerous lesions and non-melanoma skin tumors / *Skin diseases. Diagnosis and treatment* / ed. A.A. Kubanova. М., 2008. P. 458–461. [in Russian]

ЮБИЛЕИ

АКАДЕМИК ВЛАДИМИР ПЕТРОВИЧ ХАРЧЕНКО (к 80-летию со дня рождения)



18 сентября 2014 г. исполнилось 80 лет со дня рождения научного руководителя ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Росмедтехнологий РФ, руководителя хирургического отдела Центра, Почетного президента Российской ассоциации радиологов, заслуженного деятеля науки РФ, лауреата Государственной премии СССР, премии мэрии Москвы, академика РАМН, доктора медицинских наук, профессора Владимира Петровича Харченко.

После окончания в 1959 г. Крымского медицинского института Владимир Петрович в течение двух лет работал районным хирургом в Казахстане. В 1961 г. поступил в аспирантуру по торакальной хирургии Московского НИИ онкологии им. П. А. Герцена

В.П. Харченко участвовал в операциях и интенсивно разрабатывал вопросы лечебной и профилактической бронхоскопии, активно участвовал в разработке нового для того времени направления – комбинированного лечения онкологических больных. Кандидатская диссертация Владимира Петровича посвящена профилактике и лечению послеоперационных осложнений при операциях по поводу рака легкого.

После окончания аспирантуры В.П. Харченко возглавил научную группу МНИОИ им. П.А. Герцена на базе Московской клинической онкологической больницы № 62. Начался новый этап его творческой деятельности, ознаменовавшийся целым рядом оригинальных научных разработок,

в частности реконструктивно-пластических операций при раке легкого. В.П. Харченко впервые и мире были проведены экспериментальные работы по изучению репаративных процессов в межбронхиальных и межтрахеальных анастомозах при сочетании органосохраняющих операций с химио- и лучевой терапией, доказавшие безопасность этого метода. Результаты проведенных исследований были успешно перенесены в клиническую практику.

В 1974 г. В.П. Харченко был избран на должность старшего научного сотрудника МНИОИ им. П.А. Герцена и направлен на стажировку по онкологии в ведущие медицинские центры США. После возвращения В.П. Харченко защитил докторскую диссертацию «Резекция и пластика бронхов и трахеи при раке легкого». В 1976 г. он был назначен на должность руководителя многопрофильной хирургической клиники Московского научно-исследовательского рентгенорадиологического института (МНИРРИ), в настоящее время – Российский научный центр рентгенорадиологии (РНЦРР). Начинается новый этап профессиональной деятельности – реорганизация хирургической клиники МНИРРИ, усовершенствование и поиск новых методик комбинированного лечения, формирование научного коллектива, соответствующего новым задачам.

В 1983 г. В.П. Харченко становится заместителем директора института по научной работе МНИРРИ и одновременно руководит хирургической клиникой. С 1987 по 2009 г. В.П. Харченко

являлся директором МНИРРИ и одновременно заведующим кафедрой онкологии и рентгенорадиологии Российского университета дружбы народов. В настоящее время академик В.П. Харченко – научный руководитель ФГБУ «РНЦРР» Росмедтехнологий, руководитель хирургического отдела Центра. Он кардинальным образом изменил планирование научных разработок МНИРРИ: исходя из оценок, тенденций и характера развития мировой рентгенорадиологии, онкологии, лучевой диагностики ввел систему анализа планируемых научных работ в соответствии с мировыми стандартами. Проводимая реорганизация принесла свои плоды – институт заслужил признание медицинской общественности бывшего СССР как центр комбинированного и комплексного лечения онкологических больных. Являясь ведущим специалистом по хирургии трахеи, В.П. Харченко разработал принципиальные вопросы диагностики и лечения ее заболеваний. Руководимая им клиника стала центром по лечению тяжелых больных с опухолевыми и неопухолевыми стенозами бронхов и трахеи и располагает самым большим в мире опытом реконструктивно-пластических операций на этих органах.

В.П. Харченко много внимания уделяет педагогической деятельности, под его руководством подготовлено более 40 докторов и 140 кандидатов медицинских наук, опубликовано 24 монографии и более 1100 научных статей. За работы в области реконструктивной, восстановительной хирургии трахеи В.П. Харченко в 1988 г. стал лауреатом Государственной премии СССР. В 1994 г. за заслуги в развитии науки и подготовке научных кадров ему присваивается звание «Заслуженный деятель науки», в 1995 г. В.П. Харченко избирается членом-корреспондентом, в 2000 г. – действительным членом РАМН.

Академик В.П. Харченко награжден орденами Почета и «За заслуги перед отечеством» IV степени, золотыми медалями за заслуги перед отечественным здравоохранением, за международный вклад в развитие медицины.

Администрация и коллектив Томского НИИ онкологии, редакция «Сибирского онкологического журнала» поздравляют Владимира Петровича Харченко с юбилеем и желают здоровья, благополучия и дальнейших успехов в развитии онкологии и лечении больных.

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Диагностика и лечение рака гортаноглотки. Клинические рекомендации

Клинические рекомендации подготовлены на основании материалов научно-практической конференции (24 апреля 2014 г., г. Самара), представленных в Проблемную комиссию Российского общества специалистов по опухолям головы и шеи «Рак гортаноглотки. Актуальные вопросы диагностики и лечения».

Авторский коллектив:

**С.О. Подвязников, Е.Л. Чойнзонов, М.А. Кропотов, Л.Г. Кожанов,
И.Н. Пустынский, В.И. Письменный, С.Б. Алиева, Т.А. Акетова, Т.Д. Таболиновская**

Гортаноглотка – анатомически сложная область, играющая важную роль в функции пищеварительной и дыхательной систем. Выделяют следующие анатомические области гортаноглотки.

1. Глоточно-пищеводное соединение (заперстневидная область) представляет собой заднюю поверхность гортани, простирается от черпаловидных хрящей до нижнего края перстневидного хряща, латерально – до задних краев грушевидных синусов, формируя переднюю стенку гортаноглотки.

2. Грушевидный синус простирается от глоточно-надгортанной складки до верхнего края пищевода, латерально ограничен внутренней поверхностью щитовидного хряща, медиально – глоточной поверхностью черпалонадгортанной складки, черпаловидным и перстневидным хрящами.

3. Задняя стенка глотки расположена от уровня верхнего края свободного отдела надгортанника (или валлекулы) до нижнего края перстневидного хряща и от края одного синуса до другого.

Статистические сведения

В 2010 г. в России было зарегистрировано 1844 случая заболевания раком гортаноглотки. По частоте возникновения среди других злокачественных новообразований рак гортаноглотки занял 21-е место у мужчин (0,71 %) и 39-е место у женщин (0,06 %). Соотношение рака гортаноглотки к раку носоглотки равно 3:1; к раку ротоглотки – 1:1,2. Частота возникновения заболевания на 100000 мужского населения России – 2,6, женского – 0,2. Европейские и мировые показатели составили у мужчин 2,8 и 2 на 100000 населения, у женщин – 0,18 и 0,13 соответственно. Средний возраст за-

болевших мужчин 60,5 года, женщин – 56,7 года. Прирост больных раком гортаноглотки в России составил 24,5 %, причем риск заболевания вырос на 23,5 %.

Патоморфология

Преобладающей гистологической формой является плоскоклеточный рак, причем около 50 % случаев приходится на высокодифференцированные формы. В сравнении с другими отделами глотки повышается частота неороговевающего и недифференцированного типов плоскоклеточного рака. Соединительнотканые злокачественные опухоли встречаются примерно у 1,2 % больных.

Клинически выделяют сосочковую, узловую и инфильтративную формы роста опухоли. Наибольшая глубина поражения тканей наблюдается при инфильтративной форме роста опухоли, что определяет степень вовлечения окружающих тканей и органов в опухолевый процесс. Так, основным типом роста опухоли в области медиальной стенки грушевидного синуса является инфильтративный, распространение опухоли происходит в сторону гортани и далее в преднадгортанниковое пространство и корень языка.

Опухоль также может поражать щитовидный хрящ и щитовидную железу, ротоглотку и шейный отдел пищевода. Среди опухолей наружной стенки синуса чаще всего наблюдается сосочковая форма роста с распространением опухоли кнаружи и кзади. Рак гортаноглотки может прорасти мягкие ткани передней и боковой поверхности шеи, ротоглотку, шейный отдел пищевода, не поражая при этом гортань. Преимущественный тип роста

опухоли задней стенки гортаноглотки и заперстневидной области – сосочковый. Локализуясь на задней стенке, опухоль распространяется в просвет гортаноглотки и по поверхности слизистой оболочки – по направлению к ротоглотке, пищеводу, может прорасти гортань, щитовидную железу.

Классификация по системе TNM

T – первичная опухоль

T_x – первичную опухоль оценить невозможно.

T_0 – первичная опухоль не определяется.

T_{is} – рак in situ.

T_1 – опухоль ограничена одним отделом гортаноглотки и/или не более 2 см в наибольшем измерении.

T_2 – опухоль поражает более одного отдела гортаноглотки либо смежные структуры или имеет размер более 2 см, но не более 4 см в наибольшем измерении, без фиксации соответствующей половины гортани.

T_3 – опухоль больше 4 см в наибольшем измерении либо с фиксацией половины гортани или распространяется на пищевод.

T_{4a} – опухоль прорастает в любую из следующих структур: щитовидный/перстневидный хрящ, подъязычную кость, щитовидную железу, пищевод, центрально расположенные мягкие ткани.

T_{4b} – опухоль прорастает в предпозвоночную фасцию, обрастает сонную артерию или прорастает в структуры средостения.

N – регионарные лимфоузлы

N_1 – метастатический узел на стороне поражения, размерами ≤ 3 см.

N_2 – метастаз на стороне поражения, размерами от 3 до 6 см.

N_{3a} – множественные метастатические узлы на стороне поражения, размерами ≤ 6 см.

N_{3b} – двухсторонние метастазы.

N_{3c} – метастаз, размерами более 6 см.

M – отдаленные метастазы

M_0 – отсутствуют отдаленные метастазы.

M_1 – имеются отдаленные метастазы.

Клиника

Клиническая картина заболевания зависит от распространенности опухоли, формы роста и особенностей её локализации в гортаноглотке. Чаще всего опухоли возникают в грушевидном синусе (71,6 %), затем – в заперстневидной области (16,1 %)

и на задней стенке глотки (9,2 %). У 1,6 % больных опухоль возникает на границе с шейным отделом пищевода, в 1,5 % случаев исходную локализацию новообразования установить не удастся.

На ранних стадиях развития опухоли больных могут беспокоить непостоянные болевые ощущения, преходящая дисфагия с чувством «дискомфорта» или «инородного тела» при глотании. Небольшая выраженность симптоматики приводит к тому, что нередко больные длительно не обращаются к врачу. Следует отметить, что даже при обращении больного к врачу, когда при непрямой ларингоскопии опухоль ещё не видна, больным нередко назначается терапия по поводу предполагаемого воспалительного процесса. По мере роста опухоли боль и дисфагия становятся постоянными, нарушается питание. При вовлечении в опухолевый процесс гортани может возникнуть неподвижность ее половины, стеноз с нарушением дыхания, что влечет наложение трахеостомы. Дальнейшему прогрессированию сопутствует воспаление, распад опухоли, возможно кровотечение. Возникают регионарные, а затем и отдаленные метастазы.

Рак гортаноглотки метастазирует в регионарные лимфатические узлы у 40–75 % больных, причём локализация метастазов разнообразна и включает все отделы боковой поверхности шеи, в том числе и поднижнечелюстную область. Характер и частота метастазирования определяются гистологической структурой, формой роста, локализацией и распространенностью опухоли. В 20 % случаев рак гортаноглотки изначально клинически проявляется возникновением регионарных метастазов на шее и только после эндоскопического обследования выявляется опухоль гортаноглотки небольших размеров. Около 20 % больных имеют двухсторонние метастазы. Отдаленные метастазы (в легких, костях) выявляются у 13 % больных. Регионарные и отдаленные метастазы могут появляться и после излечения первичной опухоли.

Общими симптомами для рака гортаноглотки различной локализации и распространенности являются локальная болезненность при глотании иногда с иррадиацией в ухо на стороне поражения, функциональные расстройства различной выраженности (попёрхивание пищей, задержка пищи, чувство «инородного тела» или «перекачивания слюны через валик»). При дальнейшем распространении процесса на гортань возникает

охриплость и стеноз гортани. По мере прогрессирования опухоли и нарастания явлений дисфагии возникает дефицит массы тела, усиливаются боли, которые становятся постоянными. Указанные симптомы могут иметь большую или меньшую выраженность в зависимости от исходной локализации и основного направления роста опухоли, однако чрезвычайно важным является умение врача уже при минимальной симптоматике заподозрить наличие опухолевого процесса в гортаноглотке и назначить адекватное обследование.

Диагностика

Знание ранних симптомов рака гортаноглотки является важным для врачей всех специальностей, к которым на первом этапе может обратиться пациент, страдающий новообразованием гортаноглотки. Обязателен тщательный сбор анамнеза, позволяющий в большинстве случаев выявить характерные симптомы заболевания. Также необходимо выполнить пальпаторное исследование состояния регионарных лимфатических узлов шеи, осмотр органов полости рта, ротоглотки, непрямую ларингоскопию.

В алгоритм обследования пациентов с подозрением на злокачественный процесс в гортаноглотке обязательно должна быть включена фиброларингоскопия с видеозаписью, позволяющая детально осмотреть гортань и гортаноглотку, выявить патологические изменения на слизистых оболочках, оценить распространенность процесса, тип роста опухоли, сопутствующие заболевания смежных органов и провести забор материала на комплексное морфологическое исследование (цитологическое и гистологическое). Эндоскопический осмотр гортаноглотки должен выполняться в трех режимах: стандартное исследование в белом свете, для выявления мультицентричных очагов злокачественного роста в режиме аутофлуоресценции (AFI) и для оценки сосудистого рисунка на измененных участках слизистых оболочек, в режиме узкого спектра (NBI).

Выполняется биопсия опухоли с цитологической и гистологической верификацией диагноза, при необходимости производится иммуногистохимическое исследование. Обязательным является ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи; при подозрении на метастазы выполняется пункция узлов с цитологическим исследованием.

Также по показаниям, в зависимости от результатов предыдущих исследований, выполняется КТ, МРТ, рентгенография глотки и шейного отдела пищевода с контрастированием.

Спиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием и проведение исследования при фонации позволяют уточнить характер роста опухоли, ее исходную локализацию, оценку направления роста и особенно глубину прорастания в подлежащие ткани, состояние окружающих мягких тканей, степень их поражения.

В клинической практике большое значение приобретает возможность оценки взаимоотношения опухоли гортани или гортаноглотки со щитовидной железой, магистральными сосудами шеи, а также определение инвазии и деструкции хрящевой структуры гортани, щитовидной железы, сосудов, что имеет важное значение в определении тактики лечения и объема оперативного вмешательства.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) дает уникальную функциональную информацию, но она ограничивается недостаточной анатомической информацией. Методика совмещения медицинских изображений, отображающая нарушение анатомической структуры исследуемых органов (СКТ) и функциональные изменения (ОФЭКТ) у больных раком гортани и гортаноглотки, позволяет получить ценную информацию о характере и локализации опухоли и повысить эффективность диагностики (чувствительность – 93,7 %, специфичность – 97 %), с учетом точности сопоставления изображений с ошибкой менее 3 мм. Применение метода совмещения лучевых мультимодальных изображений у пациентов с опухолью гортани и гортаноглотки дает возможность объективно оценить эффективность химиолучевого лечения, что превышает значения тех же показателей для СКТ и ОЭКТ при их изолированном использовании (чувствительность – 91,9 % и 78,4 % соответственно).

Функциональное нарушение гортаноглотки (акта глотания) при опухолевом поражении выражается в затруднении проглатывания контрастной массы, непроизвольных глотательных движениях, глотании дробными порциями, поперхивании, что возникает в результате сужения просвета глотки и нарушения работы мышц, участвующих в акте глотания.

Сопоставление полученных данных обследования во всех случаях позволяет установить наличие новообразования гортаноглотки, определить величину опухоли и распространение её на прилежащие ткани и органы, а также морфологически верифицировать опухолевый процесс. Всё это является необходимым для определения тактики специального лечения по поводу рака гортаноглотки.

Лечение

Ведущим методом лечения больных с местно-распространенными формами рака гортаноглотки, которые составляют более 85 % всех случаев заболевания, является комплексное воздействие. Результаты клинических исследований, проведенных в последнее десятилетие как в нашей стране, так и за рубежом, показали высокую эффективность химиолучевого лечения больных раком гортаноглотки с использованием препаратов платины и 5-фторурацила (схемы PF, TPF). Предложены различные режимы лучевой терапии в сочетании с химиотерапией. В зависимости от чувствительности опухоли к химиопрепаратам и общего состояния больного на первом этапе назначаются два или более курсов химиотерапии.

Наилучшие результаты получены при применении так называемой трехкомпонентной схемы химиотерапии с включением доцетаксела, 5-фторурацила и цисплатина. При полном эффекте на первичном очаге лучевая терапия проводится непрерывным курсом, по радикальной программе с включением в объем облучения первичной опухоли и зон регионарного метастазирования. Облучение проводится в режиме классического фракционирования РОД 2 Гр до СОД 66–70 Гр на первичный очаг и 44–50 Гр на зоны регионарного метастазирования. При наличии остаточной опухоли на шее и полном эффекте на первичном очаге проводится хирургическое лечение в объеме шейной диссекции. В случае полной регрессии первичной опухоли и регионарных метастазов, соответствующих символам T_1 или T_2 , показано дальнейшее динамическое наблюдение.

При частичном эффекте на первичном очаге после неоадьювантной химиотерапии лучевая терапия осуществляется на фоне введения химиотерапии препаратом цисплатин в дозе 100 мг/м² в 1, 22 и 43-й дни, при неполном эффекте после завершения терапии возможно проведение хи-

рургического лечения в качестве «спасительного» лечения. При стабилизации и отсутствии эффекта на химиотерапию выполняется операция с последующей лучевой или химиолучевой терапией в случае наличия прогностически неблагоприятных признаков таких как: наличие опухолевых клеток в краях резекции, множественные метастазы на шее, экстракапсулярное распространение, периневральная или сосудистая инвазия. При этом на ложе удаленной опухоли СОД составит 50–54 Гр, на зоны высокого риска 60–64 Гр.

В случае частичной регрессии новообразования или при выявлении рецидива производится операция соответствующего объема, включающая полное удаление гортани, резекцию пораженного отдела гортаноглотки, шейного отдела пищевода при его поражении, фасциально-футлярное иссечение клетчатки шеи или операцию Крайля. Объем хирургического вмешательства определяется распространенностью первичного опухолевого процесса и метастазов.

На ранних стадиях заболевания могут быть использованы ограниченные по объему вмешательства (органосохранные операции) – резекция стенок гортаноглотки и гортани. Эти оперативные вмешательства обеспечивают адекватный онкологический и функциональный результат.

При подозрении на метастазы в лимфатических узлах шеи одновременно выполняют операцию в объеме фасциально-футлярного иссечения клетчатки шеи соответствующей стороны. При опухолях, соответствующих символу T_2 , расширяется доступ, объем резецируемых областей требует выполнения реконструктивных операций (пластика местными тканями, реконструкция гортани). Возможно проведение послеоперационной лучевой терапии.

Наш опыт свидетельствует о том, что при хирургическом лечении больных с распространенностью опухоли, соответствующей символам T_3 и T_4 , целесообразно выполнение профилактических операций на шее, при которых в 41,7 % случаев при морфологическом исследовании были выявлены регионарные метастазы, выживаемость составила 78,9 %. Объем и характер реконструктивной операции (одномоментная, отсроченная) зависят от размеров, сложности и других характеристик дефекта глотки и мягких тканей шеи.

Комбинированный метод лечения больным раком гортаноглотки применяется с различной

последовательностью хирургического и лучевого этапов. Предоперационную дистанционную гамма-терапию на первичный очаг и зоны регионарного метастазирования проводят в СОД 40–45 Гр. После стихания лучевой реакции, как правило через 2–3 нед, выполняют радикальную операцию на первичном очаге, а при наличии регионарных метастазов – одновременно на лимфатическом аппарате шеи (комбинированная или расширенно-комбинированная операция). Послеоперационная дистанционная гамма-терапия на зоны регионарного метастазирования проводится через 3–4 нед после операции до СОД 40–50 Гр, при условии заживления раны.

В случае невозможности выполнения радикальной операции проводится паллиативное химиолучевое или лучевое лечение (при отсутствии противопоказаний), а также по необходимости выполняются симптоматические хирургические пособия для восстановления жизненно важных функций – трахеостомия, гастростомия.

Прогноз

Прогноз зависит от стадии опухолевого процесса, однако в целом его нельзя назвать благоприятным. В значительной степени это обусловлено большой долей пациентов с распространенными формами заболевания. Так, согласно данным литературы и клинических наблюдений, распространенные, запущенные формы рака гортаноглотки составляют более 85 % среди всех впервые выявленных случаев заболевания. При использовании современных схем комплексного лечения в целом удается достичь 5-летней выживаемости у 56 % больных. Прогноз ухудшается при возникновении метастазов: 3-летняя выживаемость в группах больных раком гортаноглотки $T_{3-4}N_{0-1}M_0$ составляет до 80 %, а при $T_{3-4}N_{2-3}M_0$ – не превышает 40 %. При достижении полной регрессии новообразования в результате химиолучевого лечения показано регулярное наблюдение и обследование пациентов с целью своевременного выполнения хирургического вмешательства в случае возникновения рецидива заболевания.

Реабилитация

Качество жизни пациентов, перенесших лечение по поводу рака гортаноглотки, определяется вос-

становлением адекватного питания, дыхательной и голосовой функций. Для восстановления верхних пищеварительных путей при хирургическом удалении новообразований гортаноглотки производится ушивание тканей по разработанным методикам с целью обеспечения надежной герметичности просвета органа и последующего скорейшего заживления раны. В случае возникновения обширного дефекта после удаления опухоли и невозможности ушивания краев раны выполняется пластика кожно-мышечными лоскутами на питающей сосудистой ножке. Для восстановления голосовой функции может использоваться трахеопищеводное шунтирование с установкой голосового протеза, логовостановительная терапия с целью формирования пищеводной речи с применением биологической обратной связи на основе математического моделирования голосообразования, занятия с психологом с использованием дифференцированных программ психопрофилактики.

Профилактика

Профилактика злокачественных новообразований гортаноглотки включает своевременное и адекватное лечение хронических воспалительных заболеваний глотки, удаление доброкачественных, опухолеподобных и предопухолевых процессов. Необходима онкологическая настороженность терапевтов, хирургов, оториноларингологов, к которым на первом этапе обращаются пациенты с новообразованиями гортаноглотки.

При жалобах на нарастающую локальную болезненность в области глотки, дискомфорт при глотании, особенно у лиц старше 40 лет, необходимы тщательный осмотр и обследование, включающие, кроме общего клинического обследования, проведение фиброскопии, при необходимости с биопсией, глотки и гортани. Следует проводить постоянную санитарно-просветительную работу среди населения с разъяснением необходимости исключения факторов риска, к которым относятся курение, злоупотребление алкоголем, различные профессиональные вредности, вызывающие хронические воспалительные процессы с атрофией слизистой оболочки гортаноглотки.

**МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
ПРОБЛЕМНОЙ КОМИССИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ОПУХОЛЯМ ГОЛОВЫ И ШЕИ
«РАК ГОРТАНОГЛОТКИ. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И
ЛЕЧЕНИЯ» (24 АПРЕЛЯ 2014 г., г. САМАРА)**

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ

**Т.А. Акетова, Т.Д. Таболиновская, В.Ж. Бржезовский, М.А. Кропотов,
А.О. Перельман**

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва

Цель исследования – оценка эффективности лечения рака гортаноглотки.

С 1984 по 2011 г. в отделении опухолей головы и шеи Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН по поводу рака гортаноглотки проведено лечение 175 больным. Проанализированы данные о 145 первичных больных, из них мужчин – 140 (96,5 %), женщин – 5 (4,5 %), средний возраст мужчин – 45–69 лет, женщин – 60–65 лет. Преобладающей формой опухоли был плоскоклеточный ороговевающий рак – у 103 (72,7 %) пациентов. Наиболее распространенными клиническими формами были инфильтративный и язвенно-инфильтративный рак. Чаще всего опухоль локализовалась в грушевидном синусе. Первично-множественный характер опухоли выявлен у 11 (8 %) больных. Распространенность процесса: T_1 – 6, T_2 – 17, T_3 – 83, T_4 – 39 пациентов, 56 (38,0 %) больных с T_{2-3-4} не имели регионарных метастазов, у 59 было поражение лимфоузлов – N_{1-2a} , у 30 больных – N_{2b-3} . Химиолучевое лечение проведено 66 (45,1 %) больным, традиционное комбинированное лечение с различной последовательностью операции и лучевой терапии – 43 (29,6 %), сочетание операции с химиотерапией и химиолучевой терапией – 15 (8,2 %), лучевую терапию и хирургическое лечение в самостоятельном варианте получили 12 (8,2 %) и 9 (6,2 %) больных соответственно.

Из 43 больных, получивших комбинированное лечение, продолжился рост опухоли и возникли регионарные рецидивы у 3 (7,3 %) человек, в сроки до 4 мес. Рецидивы возникли у 4 (9,7 %) и регионарные метастазы – у 5 (11 %) в сроки от 7 мес до 7 лет, 5-летняя выживаемость – 20 (46,3 %). В группе химиолучевого лечения ($n=66$) у 45 пациентов

распространенность процесса соответствовала $T_{2-4}N_{0-2}$. Продолженный рост и остаточная опухоль имелись у 12 (26,6 %) больных, рецидивы – у 7 (15,6 %), регионарные метастазы – у 1 (2,2 %), в сроки от 4 мес до 8 лет. Пятилетняя выживаемость составила 33 %. Из 21 больного с $T_{2-4}N_{2b-c-3}$ 5 (41,6 %) живы в сроки от 2,5 до 13 лет, в двух случаях выполнены операции на шее – живы 2,5 года и 5 лет. Умерли от прогрессирования метастатического процесса – 14 больных. Из 15 больных с $T_{3-4}N_{0-2}$, получивших комбинацию операции с химиотерапией и лучевой терапией, живы 5 лет – 8 пациентов, остальные умерли от прогрессирования заболевания.

Анализ клинического материала показал высокую запущенность поступающих на лечение больных – 95,8 %. Выбор тактики лечения определяется распространенностью первичной опухоли и регионарных метастазов, состоянием больных и наличием или отсутствием отягчающих факторов. Эффективность лечения во многом определяется регионарной распространенностью опухоли. Химиолучевое лечение рака гортаноглотки оказалось эффективно при процессах $T_{1-4}N_{0-2a,b}$, показана целесообразность метода при распространенном опухолевом процессе ($T_{2-4}N_{2b-c-3}$) с возможностью выполнения хирургического этапа (шейной лимфодиссекции) у изначально неоперабельных больных. Комбинированный метод может быть применен у больных с $T_{1-4}N_{0-1}$. Обязательным условием успеха метода является радикальность операции как на первичном очаге, так и на регионарных зонах. Сочетание комбинации химиотерапии и лучевой терапии в предоперационном этапе улучшает отдаленные результаты.

ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ

С.Б. Алиева, И.А. Задеренко

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва

Рак гортаноглотки занимает особое место среди опухолей области головы шеи. Это обусловлено тем, что 75–85 % больных поступает на лечение уже с местнораспространенными опухолями, у 60–80 % имеются регионарные метастазы, в 50 % случаев рецидивы возникают в течение одного года. При I–II стадиях 5-летняя выживаемость достигает 60 %, при III–IV – 17–32 %. Традиционным лечением для операбельного местнораспространенного рака гортаноглотки является ларингэктомия с частичной или круговой резекцией глотки и последующей лучевой или химиолучевой терапией. Исследуются возможности химиолучевой терапии с использованием новых технологий облучения (IMRT) и возможностей лекарственной терапии. Однако оптимальная тактика лечения рака гортаноглотки не определена, так как не завершено ни одного рандомизированного исследования, сравнивающего результаты хирургического и лучевого и/или химиолучевого лечения.

Основные вопросы, которые остаются спорными, – возможные варианты и методы отбора больных для проведения органосохраняющего лечения. Ряд исследований, сравнивающих результаты комбинированного и химиолучевого

лечения при местнораспространенных опухолях, показал, что выживаемость при консервативном и хирургическом лечении примерно одинакова, при этом одновременная химиолучевая терапия позволяет сохранить гортань у 44 % больных. Пока не определены прогностические признаки, которые позволили бы с уверенностью предсказать исход органосохраняющего лечения при раке гортаноглотки. На основании проведенных исследований было показано, что органосохраняющие операции, одновременное химиолучевое лечение, а также лучевая терапия в отдельности дают возможность сохранить гортань без ухудшения выживаемости. Но ни один из методов сохранения гортани не увеличивает продолжительность жизни больного по сравнению с ларингэктомией и адьювантным лечением. К сожалению, проведение консервативного органосохраняющего лечения не всегда означает сохранение нормальной функциональной способности органа и лучшее качество жизни. Необходимы рандомизированные исследования, включающие только больных раком гортаноглотки, сравнивающие результаты хирургического и одновременного химиолучевого лечения.

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА В ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛИ ГОРТАНОГЛОТКИ

Е.Л. Дронова

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина», г. Москва

Новообразования гортаноглотки и гортани встречаются в 13–34 % случаев опухолей головы и шеи, среди злокачественных опухолей этих локализаций доля эпителиальных опухолей составляет 64–90 % (из них плоскоклеточный рак – 80,4 %, низкодифференцированный рак – 4,5 % и адено-

карцинома – 2,2 %) (Сперанская А.А., 2006). В гортаноглотке различают три отдела: грушевидный карман (синус), задняя стенка гортаноглотки и глоточно-пищеводный переход (позадиперстневидное пространство). Наиболее часто поражается грушевидный карман (от 60 до 80 %), затем задняя

стенка, рак глоточно-пищеводного перехода встречается редко. На момент установления диагноза примерно у 50 % больных распространенность рака гортаноглотки уже соответствует стадии T_3N_{1-2} , отдаленные метастазы (в легкие, печень, кости) определяются в 10 % случаев (Бербом Х., Кашке О., 2012).

«Золотым стандартом» диагностики остается эндоскопическое исследование, но из-за наличия возможного подслизистого распространения инфильтрации, технических сложностей при эндоскопии, а также при распространенных процессах возникает необходимость выполнения компьютерной или магнитно-резонансной томографии. Методика спиральной компьютерной томографии включает коллимацию 2–3 мм, питч $>1,5$ и реконструкцией 1–3 мм; внутривенное контрастирование обязательно в объеме 70–100 мл со скоростью введения 1,2–2,0 мл в сек, с задержкой сканирования до 20–40 сек, зона сканирования – от основания черепа до ключиц. Диагностика основана на визуализации объемного увеличения толщины слизистой гортаноглотки, более интенсивном накоплении контрастного препарата в зоне поражения и оценке

увеличенных лимфоузлов мягких тканей шеи. При МРТ опухоль имеет более высокую интенсивность в T2ВИ и низкую интенсивность в T1ВИ.

Опухоли гортаноглотки при распространении поражают гортань, корень языка, преднадгортанниковое пространство, ротоглотку, клетчатку предпозвоночного пространства и пищевод. В последнее десятилетие все чаще при обследовании пациентов с опухолями гортаноглотки используется магнитно-резонансная томография как при первичных обследованиях, так и в динамике на фоне лечения из-за более четкой дифференцировки мягких тканей между собой. Методика не отличается от исследования шеи, необходимость применения контрастного препарата решается индивидуально и чаще всего при оценке эффекта химиолучевой терапии или исключении рецидива заболевания. Диффузионно-взвешенные последовательности (b-value 0–800, 1000, ADC) при МРТ исследованиях все чаще используются при обследовании пациентов с опухолью гортаноглотки, определенное место в диагностическом ряду занимает и ПЭТ-КТ для оценки рецидивных процессов или исключения отдаленного метастазирования.

ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ГОРТАНОГЛОТКИ В АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ

А.У. Минкин, М.Ю. Верещагин

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет»

МЗ РФ, г. Архангельск

ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

ГБУ АО «Архангельская областная клиническая больница»

Вопросам диагностики и лечения больных раком гортаноглотки посвящено немало отечественных и зарубежных публикаций. Это наиболее тяжелая и прогностически неблагоприятная форма рака, для которой характерны неспецифичность клинических проявлений, сложность анатомо-топографического строения, распространенность поражения, высокая частота регионарного метастазирования, низкая эффективность применяемых методов лечения, калечащий характер комбинированных и расширенно-комбинированных операций (Бойков В.П., Гладилина И.А., 2003). Нерешенны

ми остаются вопросы последовательности этапов лучевого и хирургического компонентов комбинированного метода, эффективности хирургического метода лечения, эффективности превентивных мероприятий на зонах регионарного метастазирования, не определены возможные пути улучшения отдаленных результатов лечения с учетом индивидуальных особенностей больных (Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., 2011).

По данным канцер-регистра, в Архангельской области за последние 10 лет отмечается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями

глотки. За период с 2003 по 2013 г. заболеваемость раком носоглотки с 0,15 увеличилась до 0,17 ‰ (средний показатель заболеваемости данной локализации в РФ – 0,18 ‰). Показатель заболеваемости раком ротоглотки за тот же период повысился с 1,05 до 1,68 ‰ (в РФ – 0,48 ‰). Заболеваемость раком гортаноглотки в период с 2003 по 2013 г. выросла с 0,38 до 2,52 ‰ (по РФ – 5,75 ‰). Мужчины болели чаще, чем женщины. Средний показатель заболеваемости раком гортаноглотки у мужчин за 10-летний период составил 3,06 ‰, у женщин – 2,69 ‰. Таким образом, заболеваемость злокачественными опухолями гортаноглотки за период с 2003 по 2013 г. увеличилась как у мужского (с 0,64 до 1,24 ‰), так и у женского населения (с 0,14 до 0,16 ‰).

В Архангельском КОД пациенты со злокачественными опухолями гортаноглотки, как правило, получали комплексное лечение. В группе больных, подлежащих радикальному лечению, на первом этапе проводилось 2–4 курса полихимиотерапии (Цисплатин, Фторурацил, Блеомицин). На втором этапе проводился предоперационный курс дистанционной гамма-терапии СОД 36–38 Гр. Лечение завершалось радикальным оперативным вмешательством в объеме расширенной экстирпации гортани с резекцией гортаноглотки, формированием трахео-фаринго-эзофагостом, одно- или двухсторонней фасциально-футлярной лимфаденэктомией. В дальнейшем, в случае отсутствия данных за рецидив, выполнялась пластика фарингостомы дельтопекторальным стеблем и местными тканями.

Одномоментное закрытие дефекта глотки произведено двум больным. Одному из них выполнена

одномоментная пластика дефекта глотки лоскутом с передней грудной стенки (аррозивное кровотечение). У второго больного операция завершилась наложением фаринго-эзофагоанастомоза (некроз кожного лоскута). В обоих случаях возникли послеоперационные осложнения, обусловленные предоперационным облучением и ПХТ, тяжестью состояния, объемом и длительностью оперативного вмешательства. В настоящее время появилась возможность более широкого применения методики одномоментного восстановления дефектов глотки реваскуляризированными комплексами тканей. Однако подавляющее большинство пациентов поступало с распространенным опухолевым процессом III–IV стадий, когда радикальное лечение невозможно, им проводилось паллиативное лечение: ПХТ, ТГТ, трахеостомия, гастростомия, симптоматическое лечение. Прогноз неблагоприятный.

Выводы. В Архангельской области заболеваемость злокачественными опухолями гортаноглотки за период с 2003 по 2013 г. увеличилась у мужского населения в 2 раза (с 0,64 до 1,24 ‰), у женского населения – незначительно (с 0,14 до 0,16 ‰). Результаты лечения больных раком гортаноглотки неудовлетворительны, поскольку большинство поступало в стационар с распространенным опухолевым процессом. Своевременная эндоскопическая диагностика рака гортаноглотки, использование послеоперационной лучевой терапии, внедрение одномоментного восстановления дефектов глотки реваскуляризированными комплексами тканей позволят оптимизировать объем операции и провести органосохраняющее лечение, снизить число послеоперационных осложнений, ускорить реабилитацию и улучшить отдаленные результаты.

ОПЫТ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ III–IV СТАДИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ ИНДУКЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

Е. Н. Новожилова, Д. Л. Строяковский, Л. И. Виноградов

Московская городская онкологическая больница № 62

Основным методом лечения местнораспространенного рака гортаноглотки является комбинированный с расширенным удалением органа, что позволяет достичь 5-летней выживаемости

у 45–60 % больных. Вместе с тем данный метод значительно снижает качество жизни (КЖ) больных. С целью улучшения КЖ используется органосохраняющее лечение (химиолучевая терапия).

При выраженной клинической резорбции опухоли лучевую терапию (ЛТ) проводят по радикальной программе (до 70 Гр), при неудовлетворительном ответе выполняют хирургическое вмешательство.

Целью исследования являлось сравнение эффективности лечения местнораспространенного рака гортаноглотки с использованием индукционной химиотерапии (ХТ) и химиолучевого (ХЛ) метода.

В исследование включены больные с первичным гистологически подтвержденным раком гортаноглотки III–IV стадий ($T_{3-4}N_{0-3}M_0$). В 1-й группе 35 больным проведено 3 курса индукционной ХТ: цисплатин – 100 мг/м², в 1-й день, 5-ФУ – 1250 мг, в виде 24-часовой инфузии, с 1 по 5-й дни, таксотер – 75 мг/м², в 1-й день. В дальнейшем проводили ЛТ по технологии 3D конформного облучения на линейном ускорителе в режиме классического фракционирования по 2 Гр 5 раз в нед до СОД 68–70 Гр. Пациенты без остаточных опухолей после завершения лечения оставались под наблюдением. При наличии остаточной опухоли и/или метастазов проводилось хирургическое лечение. Контрольную (группу 2) составили 48 больных, которым проводилось лучевое лечение в режиме стандартного фракционирования (по той же программе, что и в 1-й группе), но на фоне еженедельного введения цисплатина по 30 мг 1 раз в нед.

Из 35 больных 1-й группы программу лечения завершил 31. Один больной умер от инфаркта миокарда во время 3-го курса ХТ. У одного больного курс ЛТ был прерван на 40 Гр в связи с прогрессированием опухолевого процесса (он был оперирован), в одном случае у пациента отмечена тромбоцитопения, у одного – лейкопения, вследствие чего ХТ была прекращена. Все больные 2-й группы завершили лечение согласно плану. У всех пациентов в обеих группах отмечались явления лучевого эпителиита к концу курса ЛТ, но их удалось

купировать благодаря использованию российского препарата «Гидролактивин» (сыворотка молочная, обогащенная лактатом кальция).

В 1-й группе в целом полный ответ первичной опухоли диагностирован у 20 (64 %), частичный – у 11 (36 %) пациентов. Из 16 больных с N_{1-3} полная регрессия метастазов достигнута у 5. У 18 больных из первой группы на середине курса ХЛ лечения опухоль не определялась. В контрольной (2-й группе) частота полных ответов по первичному очагу составила 40 % (19 больных), а резорбция метастатических узлов не отмечена ни у одного пациента, что потребовало выполнения лимфаденэктомии. При дальнейшем наблюдении у 3 из 20 пациентов 1-й группы (с полной клинической резорбцией первичного очага) в течение 1 года был выявлен рецидив, им выполнена ларингэктомия с резекцией глотки. Еще 3 были оперированы в течение 3 лет наблюдения. Им потребовалось выполнение ларингэктомии или ларингофарингэктомии. У 56 % из первично излеченных больных в течение первых 3 лет наблюдения обнаружены регионарные метастазы. При T_3 – 5-летняя выживаемость в 1-й группе составила 88,2 %, во 2-й группе – 56,4 %; при T_4 – 64 % и 34 % соответственно.

Результаты наших исследований показали более высокую эффективность индукционной химиотерапии по сравнению с классической схемой химиолучевого лечения, несмотря на более высокую токсичность. В 1-й группе непосредственный эффект был получен у 93,7 % пациентов. У половины больных удалось провести органосохраняющее лечение, сохранить гортань, избежать калечащей операции. Хотя число наблюдений в исследовании невелико, но отдаленные результаты также демонстрируют преимущества в выживаемости больных, которым была проведена индукционная ХТ с последующим химиолучевым этапом.

РАК ГОРТАНОГЛОТКИ. ХИРУРГИЧЕСКИЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ

В.И. Письменный, И.В. Письменный

*Самарский областной клинический онкологический диспансер
Самарский государственный медицинский университет*

Злокачественные опухоли гортаноглотки составляют 0,8 % от общей структуры злокачественных новообразований, за последнее десятилетие

прирост заболеваемости составил 21,6 %, ежегодно в РФ выявляется чуть менее 2 000 новых больных. Средний возраст пациентов составил 59 лет, I и II

стадии диагностированы у 17 % больных, в остальных случаях заболевание имело III–IV стадию. Комбинированный метод лечения применялся у трети больных, реже использовали лучевой метод, хирургический способ был выбран и применен у 6 % пациентов. Результаты лечения этих больных остаются неудовлетворительными, годовая летальность составляет 38,6 %, что заставляет вести поиск новых технологических приемов и методик. На ранних стадиях наличие злокачественной опухоли в глотке сопровождается болью, дисфагией различной степени и дыхательной недостаточностью, а также ранней реализацией метастатического поражения регионарного коллектора шеи. Консервативные методы имеют ограниченные возможности в лечении злокачественных опухолей гортаноглотки. Хирургическое вмешательство на первом этапе лечения представляет собой сложное техническое решение, направленное на удаление опухоли, излечение регионарных метастазов и выполнение реконструктивного этапа, также требуется восстановление дыхания и приема пищи

через естественные пути, формирование адекватной речи.

Хирургическое лечение по разработанной методике с реконструкцией дефекта гортаноглотки получили 24 пациента мужского пола, в возрасте от 51 до 76 лет. Первичных больных – 13 (распространенность заболевания – $T_{2-3}N_{1-2}M_0$), рецидив и продолженный рост опухоли наблюдались у 11 пациентов. Выполнялось радикальное вмешательство на первичной опухоли и региональном лимфатическом коллекторе шеи по показаниям с восстановлением дефекта тканей после удаления опухоли, что позволило восстановить дыхательную, разделительную, речевую функции, а также естественный прием пищи. После получения первично-положительных результатов акта приема пищи на 2–3 сут удалялась трахеостомическая канюля, дыхание восстанавливалось через естественные пути. Таким образом, применение при хирургическом лечении рака гортаноглотки реконструкции кожным лоскутом на передних мышцах шеи открывает возможности лечения этого заболевания с хорошим качеством жизни.

РАК ГОРТАНОГЛОТКИ В РОСТОВСКОЙ ОБЛАСТИ

П.В. Светицкий, В.Л. Волкова, И.В. Аединова, Г.П. Нистратов

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Рак гортаноглотки (РГГ) является сложным и тяжелым заболеванием. Статистика по заболеваемости РГГ затруднена, так как эти показатели отсутствуют в перечнях основных онкологических заболеваний, издаваемых Минздравом РФ и Минздравом Ростовской области. Имеются отдельные данные по заболеваемости раком полости рта и глотки и раком гортани, которые не позволяют с достаточной достоверностью судить о состоянии заболеваемости раком гортаноглотки.

Клинически сложно установить первичную локализацию опухоли, при сборе анамнеза также не удается выявить место первичной локализации опухоли. Возникающие сложности обусловили появление термина, все ещё бытующего в литературе, – «рак перекреста дыхательного и пищеварительного путей» (Пачес А.И., 1988). Диагноз «рак гортаноглотки» выставляется практически при выявлении опухоли, захватывающей гортань и нижний отдел глотки, или при их сочетанном по-

ражении. В лечении больных раком гортаноглотки общепринятым является комбинированный метод. При раке I–II стадий принято использовать резекции с реконструкцией или пластикой с последующим облучением. При распространенном процессе применяется ларингэктомию с резекцией глотки. При этом 5-летняя выживаемость с учетом всех стадий не превышает 50 % (Решетов И.В., 2003).

Цель исследования – оценить результаты лечения больных РГГ, поступивших в отделение опухолей головы и шеи РНИОИ.

Объектом исследования были 73 больных РГГ, находившихся на лечении в отделении опухолей головы и шеи за период с 2009 по 2013 г. В направлении диагноза у всех больных значилось: «рак гортани». Мужчин было 70 (96 %), женщин – 3 (4 %). Возраст больных варьировал в интервале 30–78 лет. Из них в возрастной категории 30–39 лет было 3 (4 %), 40–49 – 16 (22 %), 50–59 – 29 (40 %), 60–70 лет – 17 (23 %) и старше 70 лет – 8 (11 %)

пациентов. Среди городских жителей: мужчин – 24 (32,8 %), женщин – 1 (1,4 %), среди сельского населения: мужчин – 46 (63 %), женщин – 2 (2,8 %).

В процессе обследования диагноз рака гортани был заменен на РГГ. По распространенности процесса: $T_3N_0M_0$ – у 38 (52,1 %), $T_4N_0M_0$ – у 17 (32,3%), $T_4N_{1-2}M_0$ – у 18 (24,6 %) больных. Метастазы в регионарные лимфатические узлы шеи обнаружены в 18 (24,6 %) наблюдениях. Распределение по степени дифференцировки: 34 (46,6 %) – высокодифференцированный, 28 (38,4 %) – умеренно дифференцированный, 11 (15,1 %) – низкодифференцированный рак. Распределение больных в зависимости от локализации опухоли: процесс в грушевидном синусе с переходом в гортань наблюдался в 59 (81,9 %), в заперстневидной области и гортани – в 12 (15,3 %), на задней стенке гортаноглотки и гортани – в 2 (2,8 %) случаях.

Перед поступлением в РНИОИ 17 (23,3 %) больных получили предоперационное облучение в дозе

40–45 Гр. Все поступившие пациенты были подвергнуты ларингэктомии с циркулярной резекцией гортаноглотки и последующей лучевой терапией. У 29 (39,7 %) больных заживление произошло первичным натяжением, у 44 (60,3 %) – вторичным. Одногодичная летальность не наблюдалась. При этом в группе больных с предоперационным облучением осложненное течение имело место у 36 (49,3 %) больных. Комбинированное лечение с предоперационной лучевой терапией у пациентов раком гортаноглотки $T_{3-4}N_{1-2}M_0$ позволило добиться 5-летней выживаемости в $73,3 \pm 9,3$ % случаев, при выполнении операции на первом этапе комбинированного метода – в $79,1 \pm 5,9$ %. Разница в выживаемости между группами статистически незначима ($p > 0,05$).

Таким образом, рак гортаноглотки подлежит комбинированному лечению, где операции отводится ведущая роль. Результаты лечения не зависят от пред- или послеоперационного облучения.

НЕКОТОРЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ ОРГАНИЗАЦИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ В Г. МОСКВЕ

А.М. Сдвижков, А.И. Пачес, Л.Г. Кожанов, Н.Х. Шацкая, Е.Н. Белов

*ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1 Департамента здравоохранения города Москвы»
(ГБУЗ «ОКД №1 ДЗМ»)*

Согласно статистическим материалам 2010 г., в России рак гортаноглотки среди других злокачественных опухолей у мужчин составил 0,71 % (21-е место), у женщин – 0,06 % (39-е место). В абсолютном выражении было зарегистрировано 1 844 первично выявленных больных. Распространенность рака гортаноглотки на 100 000 мужского населения России – 2,6, женского – 0,20. Средний возраст заболевших мужчин 60,5 года, женщин – 56,7 года. Прирост больных раком гортаноглотки в России составил 24,5 %, причем риск заболевания вырос на 23,5 %.

По данным Московского городского канцер-регистра, на учете в отделении опухолей головы и шеи консультативной поликлиники ОКД № 1 на 31.12.2013 состоит 4 567 больных со злокачественными опухолями полости рта и верхних дыхательных путей, из них в 2013 г. – 348 больных раком гортаноглотки (в 2012 г. – 333, в 2011 г. – 308),

отмечается тенденция роста. Более 5 лет живы 87 больных (2012 г. – 85, 2011 г. – 77 больных).

В 2013 г. на учет в отделение опухолей головы и шеи консультативной поликлиники ОКД № 1 поставлено 1 113 больных (2012 г. – 1 072, 2011 г. – 1 268 больных). Рак гортаноглотки (134 больных) и рак языка занимают третье место, впереди находятся только рак гортани (293 больных) и рак ротоглотки (194 больных). В основном диагностируется IV стадия заболевания – в 85,5 % (115 больных), III стадия – у 17 больных. По одному пациенту выявлено с I и II стадиями. Аналогичная ситуация прослеживается и в предыдущие годы, в 2012 г.: I ст. – 1 больной, II ст. – 7, III ст. – 21, IV ст. – 109 (78,9 %); 2011 г.: I ст. – 2, II ст. – 1, III ст. – 10, IV ст. – 146 (91,8 %) больных. Основными причинами запущенности больных в 2013 г. являются: позднее обращение за медицинской помощью – 46 больных (2012 г. – 46, 2011 г. – 76 больных), бессимптомное

(скрытое) течение – 39 больных (2012 г. – 38, 2011 г. – 35 больных) и диагностические ошибки – 22 больных (2012 г. – 23, 2011 г. – 16 больных).

Основными методами лечения рака гортаноглотки в г. Москве являются: комбинированный и комплексный – 16 больных (в 2012 г. – 17, в 2011 г. – 20),

хирургический – 1 (в 2012 г. – 4, в 2011 г. – 3), лучевой – 15 (в 2012 г. – 15, в 2011 г. – 32), химиолучевой – 14 (в 2012 г. – 18, в 2011 г. – 29). На симптоматическую терапию в 2013 г. было направлено 76 больных (в 2012 г. – 74, в 2011 г. – 63 больных).

ХИРУРГИЧЕСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НЕУДАЧНОЙ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ГЛОТКИ И ШЕЙНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА

В.С. Ушаков, В.Н. Вавилов

Кафедра отоларингологии ВМА им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

Кафедра факультетской хирургии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург

Цель исследования – обратить внимание специалистов на трудности и ошибки, возникающие при микрохирургической реконструкции дефектов глотки и шейного отдела пищевода у больных раком гортаноглотки, и показать возможности успешной хирургической реабилитации после неудач.

Несмотря на совершенствование и появление новых методик лечения злокачественных опухолей гортаноглотки, прогноз остается неутешительным. Пятилетняя выживаемость не превышает 25 % независимо от вида лечения. Эта ситуация является результатом влияния следующих факторов: большинство больных обращается за помощью с III–IV стадиями, до 24 % имеют метастатическое поражение. Опухоли этой локализации отличаются агрессивный рост с быстрым поражением окружающих тканей, крупных сосудов и лимфатических узлов.

Применение микрохирургической аутотрансплантации тканевых комплексов, включающих участки стенки желудка или фрагменты тонкой кишки, позволило расширить границы операбельности пациентов с распространенными формами злокачественных опухолей гортаноглотки, добиться одномоментного или отсроченного восстановления пищевода путей и улучшить качество жизни этой тяжелой категории больных. Эффективность метода была изучена на собственном клиническом материале, объединившем 57 наблюдений пациентов, оперированных сотрудниками ЛОР кафедры ВМА и факультетской хирургии СПбГМУ. Все больные благополучно перенесли

вмешательства: прижилось 52 трансплантата, в 5 случаях возникли некрозы из-за тромбоза сосудов питающей ножки (дважды имелись технические проблемы, у 3 пациентов – нагноение послеоперационной раны). Приводим клиническое наблюдение, которое представляет интерес для всех врачей нашей специальности.

Больной Ч., 52 года, поступил в клинику 12.03.12 с диагнозом: Рак гортаноглотки с метастазами в лимфоузлы шеи справа, состояние после лучевого и химиотерапевтического лечения в ноябре 2011 г. Учитывая распространенность опухолевого процесса, была запланирована расширенная ларингэктомия с резекцией глотки и одномоментной пластикой дефекта кишечным трансплантатом с использованием микрохирургической техники. Использование желудочного лоскута не представлялось возможным из-за перенесенной ранее операции по поводу язвенной болезни.

29 марта 2012 г. двумя бригадами хирургов выполнялось удаление опухоли и формирование тонкокишечного трансплантата. Восстановление непрерывности осуществлялось путем микрохирургической аутотрансплантации тканевого комплекса на шею. Сосуды кишки соединены с наружной сонной артерией и внутренней яремной веной справа. По окончании операции сегмент кишки имел обычную окраску, перистальтировал, сосуды брыжейки пульсировали во всех видимых отделах.

Утром следующего дня отмечено поступление крови темного цвета изо рта больного, что сви-

детельствовало о возможном тромбозе венозной «линии». При ревизии раны обнаружена кишка темно-багрового цвета с отсутствием перистальтики. Попытки консервативной терапии были безрезультатны, поэтому кишечный трансплантат был удален. Обращало внимание отсутствие поступления крови из дистального отдела внутренней яремной вены. Операция закончилась наложением эзофагостомы для питания больного через зонд.

Неудача выполненной операции значительно ограничивала дальнейшие возможности в выборе трансплантата, использование висцеральных лоскутов было невозможно. Был сделан выбор в пользу лоскута с предплечья, успешная пересадка которого ранее выполнена у двух больных. Через 2 мес, 13.05.12, на левом предплечье пациента на базе лучевого лоскута сформирована кожно-фасциальная трубка длиной 10 см и внутренним диаметром 15 мм, раневая поверхность которой покрыта расщепленным кожным лоскутом. Через 5 мес, 18.10.12, выполнена пересадка трансплантата, сформированного на лучевых сосудах, на шею. Реципиентными сосудами являлись язычная артерия и внутренняя яремная вена слева. Время аноксии – 3,5 ч. К концу операции отмечался умеренный цианоз трансплантата, который значительно увеличился через 2 ч после вмешательства. Больной оперирован повторно, при ревизии обнаружено, что обе вены лоскута увеличены в объеме, но достаточного сброса нет. На следующие сутки явления тромбоза нарастали, что потребовало удаления трансплантата с формированием оростомы и эзофагостомы.

Повторная неудача показала, что в обоих случаях не было адекватного венозного сброса из пересаженных трансплантатов, а дальнейшая судьба больного и наши возможности были весьма неопределенными. Критическая оценка возникшей ситуации и непоколебимая вера больного в успех послужили основанием для планирования третьей

операции с использованием кожно-мышечного лоскута с осевым типом кровообращения. Кроме этого, было необходимо решить проблему формирования внутренней выстилки. Через 4 мес, 28.02.12, произведена операция по пластической реконструкции глотки и пищевода с использованием тканей шеи и торако-дорзального лоскута на питающей ножке. Удалось сформировать пищеводоводящую трубку для питания через естественные пути. Контроль просвета с бария подтвердил проходимость сформированного анастомоза. Осмотр пациента в марте 2014 г. не выявил данных за прогрессирование опухоли. Питание свободное любой пищей. Дыхание через сформированную трахеостому.

Данное наблюдение заслуживает внимания по ряду следующих соображений. Во-первых, не так часто наблюдаются столь тяжелые осложнения микрохирургических пересадок, причем явно технического свойства, у одного и того же больного. Вероятнее всего, в первом случае причиной венозного тромбоза были либо не вполне понятные нарушения оттока по внутренней яремной вене, либо перегиб вены кишечного трансплантата. Во-вторых, причиной венозной недостаточности лучевого лоскута, вероятнее всего, стало неправильное по отношению к реципиентным сосудам расположение трансплантата и его питающей ножки. Последняя располагалась по задней его поверхности и, таким образом, сдавливалась тяжестью тканей. По-видимому, для вены эта позиция оказалась фатальной. Простой поворот лоскута по оси и ликвидация изгиба, скорее всего, могли бы изменить ситуацию, но, к сожалению, понять это можно было только постфактум. В-третьих, использование кожно-мышечных лоскутов с осевым типом кровоснабжения описано достаточно давно, хорошо известно и понятно, но для успеха операции необходимо было сформировать на шее кожные лоскуты с хорошим кровоснабжением и закрыть раневую поверхность надежно питаемым трансплантатом.

ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ РАКА ГОРТАНОГЛОТКИ

Е.Л. Чойнзонов, С.Ю. Чижевская

Томский НИИ онкологии

Злокачественные новообразования гортаноглотки представляют одну из самых актуальных и социально значимых проблем в современной онкологии. В структуре общей заболеваемости злокачественными опухолями рак гортаноглотки составляет 0,4–1,3 %. Традиционным методом лечения больных местнораспространенным плоскоклеточным раком гортаноглотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство в объеме комбинированной ларингэктомии. Часть больных к подобному объему хирургического лечения психологически не готова и нередко отказывается от операции. Наличие постоянной трахеостомы, отсутствие голосовой и нарушение дыхательной функций значительно снижают качество жизни и социальную адаптацию. Это, в свою очередь, заставляет клиницистов думать о новых подходах к лечению опухолей данной локализации.

Цель исследования – повышение эффективности лечения и улучшение качества жизни больных раком гортаноглотки путем совершенствования метода комбинированной терапии с использованием современных противоопухолевых препаратов и режимов лучевой терапии.

В исследование включено 32 больных с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком гортаноглотки T₂₋₄N₀₋₂M₀ стадии, которым проводилось 2 курса неoadъювантной химиотерапии с интервалом 3–4 нед по схеме паклитаксел 175 мг/м², карбоплатин – AUC-6, затем лучевая терапия в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр, 2 раза в день с интервалом 4 ч. При достижении полной регрессии опухоли лучевая терапия проводилась до радикальной дозы 65–72 изоГр. При частичной регрессии и стабилизации процесса выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. Непосредственные

результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение неoadъювантной химиотерапии и лучевой терапии оценивались с помощью шкалы RECIST. Для изучения отдаленных результатов произведен расчёт выживаемости с построением таблиц дожития «Life table», определяемых с помощью интервального метода, рекомендованного Международным противораковым союзом (UICC) и Всемирной организацией здравоохранения, а также с помощью программы PARADOX по методу Каплана – Майера.

В результате лечения полная регрессия зарегистрирована в 28,1 ± 7,9 % случаев, частичная регрессия – в 50,0 ± 8,8 %, стабилизация – в 21,9 ± 7,3 %. Общая эффективность составила 78,1 ± 7,3 %. Осложнения химиотерапии и лучевые повреждения не превышали I–II степени по критериям CTC-NCIC и шкале RTOG/EORTC, легко купировались, не влияли на сроки проведения дальнейшего лечения и не оказывали существенного воздействия на течение послеоперационного периода. Органосохраняющие операции удалось выполнить в 26 % случаев. Общая 5-летняя выживаемость составила 65,4 ± 8,4 %, безрецидивная 5-летняя выживаемость – 60,6 ± 8,9 %. Эффективность восстановления голосовой функции – 73,9 ± 9,1 %. Сроки реабилитации составили 21 ± 8,2 дня.

Выводы. Больным раком гортаноглотки T₂₋₄N₀₋₂M₀ показана неoadъювантная химиотерапия по схеме паклитаксел/карбоплатин с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по радикальной программе при полной резорбции опухоли. В случае достижения частичной регрессии или стабилизации процесса следующим этапом комбинированного лечения необходимо выполнять радикальное хирургическое вмешательство.

СОДЕРЖАНИЕ

«СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА» В 2014 г.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Бит-Сава Е.М. Наследственные характеристики *BRCA1* 5382insC/*CHEK2/BLM*-ассоциированного рака молочной железы. № 6. С. 15–18.

2. Брагина О.Д., Слонимская Е.М., Завьялова М.В., Телегина Н.С., Перельмутер В.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В. Предсказательное значение ряда молекулярных параметров у больных базальноподобным трипл-негативным раком молочной железы. № 3. С. 5–10.

3. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Родичева Н.С., Иванова А.А., Чердынцева Н.В., Стуканов С.Л. Особенности рака яичников у больных с мутацией *BRCA1* 5382insC. № 6. С. 19–26.

4. Гафтон И.Г., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.В., Мацко Д.Е., Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Иевлева А.Г., Михнин А.Е., Лемехов В.Г. Экспрессия гена *BRCA1* при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта. № 4. С. 11–15.

5. Гоголин Д.В., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Рагулин Ю.А., Курсова Л.В. Ускоренное гиперфракционирование с неравномерным дроблением дневной дозы при лучевом и химиолучевом лечении немелкоклеточного рака легкого. № 6. С. 5–9.

6. Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (*MDR*) штаммами *K. pneumoniae*. № 2. С. 5–8.

7. Иванова Н.В., Поляков В.Г., Шишков Р.В., Павловская А.И., Кошечкина Н.А., Панфёрова Т.Р., Матвеева И.Н. Диагностика фолликулярных опухолей щитовидной железы. № 1. С. 11–15.

8. Карицкий А.П. Массивное опухолевое поражение («tumor burden») при лимфоме Ходжкина как фактор прогноза заболевания у лиц молодого возраста. № 4. С. 16–24.

9. Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушикова Е.Л., Непомнящих Л.М. Взаимосвязь маркеров апоптоза (p53, BCL-2, BAX) с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого. № 5. С. 10–16.

10. Лушиников Е.Ф., Абросимов А.Ю., Бердов Б.А., Неборак Ю.Т., Скоропад В.Ю. Патоморфоз рака желудка при неоадьювантной пролонгированной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2. № 1. С. 5–10.

11. Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Перинов Д.А., Хряпенок А.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока (1998–2012 гг.). № 4. С. 5–10.

12. Плавинский С.Л., Шабалкин П.И. Клинико-экономический анализ применения противоопухолевого лекарственного препарата эрибулин (Халавен®) для лечения больных с метастатическим раком молочной железы. № 5. С. 17–23.

13. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Клиническая значимость задержки старта специального лечения у больных неоперабельным немелкоклеточным раком лёгкого III стадии: результаты собственного исследования и литературный обзор. № 3. С. 11–18.

14. Тюкалов Ю.И., Жамгарян Г.С., Слонимская Е.М., Мусабаева Л.И., Жеравин А.А., Васильев Н.В., Трухачева Н.А., Котова О.В. Непосредственная эффективность предоперационной дистанционной гамма-терапии при комбинированном лечении сарком мягких тканей. № 6. С. 10–14.

15. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Панкова О.В., Ляпунов А.Ю. Оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки. № 4. С. 25–30.

16. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки. № 5. С. 5–9.

17. Юмов Е.Л., Миллер С.В., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Тузиков С.А., Черемисина О.В., Гольдберг В.Е., Родионов Е.О. Химиотерапия в комбинированном лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого. № 2. С. 9–13.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ:

18. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Киреева Г.С., Сенчик К.Ю., Стуков А.Н., Беляев А.М. Интраперитонеальное химиоперфузионное лечение диссеминированного рака яичника диоксидом в сравнении с цисплатином в эксперименте. № 2. С. 14–18.

19. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Дубовцева С.В., Подоплекин Д.М., Симолина Е.И. Функциональные и биологические свойства *Escherichia coli*, выделенной от больных раком легкого. № 4. С. 44–47.

20. Булдаков М.А., Литвяков Н.В., Климов И.А., Кутенков О.П., Мельников А.А., Большаков М.А., Ростов В.В., Чердынцева Н.В. Влияние импульсно-периодического рентгеновского излучения на клетки опухоли и костного мозга мышей. № 5. С. 34–38.

21. Вусик М.В., Плешко Р.И., Авдеенко Т.В., Черемисина О.В., [Уразова Л.Н.], Юнусова Н.В. Особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки и раком желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком, ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр. № 6. С. 33–39.

22. Дьячкова Ю.А., Долгих Т.Ю., Домникова Н.П. Клинико-патоморфологическое исследование миелофиброза при множественной миеломе. № 3. С. 34–38.

23. Енгибарян М.А., Ульянова Ю.В., Шихлярова А.И., Марьяновская Г.Я., Барсукова Л.П. Влияние нуклеоспермата натрия на характер интегральных реакций организма при комбинированном лечении злокачественных опухолей органов головы и шеи. № 1. С. 23–28.

24. Зуиков С.А., Борзенко Б.Г., Зуикова О.В. Исследование соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем при опухолях кишечника. № 2. С. 24–27.

25. Карпенко А.Ю., Цветков Д.С., Киселевский М.В. Динамика проницаемости кишечника у онкологических больных в периоперационном периоде. № 6. С. 27–32.

26. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Спирина Л.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани. № 3. С. 45–50.

27. Литвяков Н.В., Цыганов М.М., Чердынцева Н.В., Слонимская Е.М., Ивановская П.В., Ибрагимова М.К., Гарбуков Е.Ю., Коростелев С.А., Потапова О.Ю., Чойнзонов Е.Л. Микроматричный анализ аномалий числа копий ДНК опухоли молочной железы: связь с эффектом неоадьювантной химиотерапии. № 3. С. 19–27.

28. Манских В.Н. Состояние парных лимфатических узлов при спонтанных опухолях системы крови у мышей. № 2. С. 28–30.

29. Манских В.Н., Ганчарова О.С. Опыт диагностики редких опухолей пищеварительной системы у лабораторных мышей. № 4. С. 39–43.

30. Манских В.Н., Ганчарова О.С. Опыт диагностики редких опухолей системы крови у лабораторных мышей. № 5. С. 29–33.

31. Никитина Е.Г., Уразова Л.Н., Черемисина О.В., Кульбакин Д.Е., Стегний В.Н. Вариабельность и уровень экспрессии микроРНК в ткани опухолей головы и шеи. № 3. С. 28–33.

32. Орловский А.А., Кленов О.А., Залеток С.П., Чехун В.Ф. Применение реакции канцеролиза для первичного скрининга противоопухолевой активности продуктов лечебного питания. № 1. С. 29–32.

33. Перельмутер В.М., Васильев Н.В., Таширева Л.А., Савенкова О.В., Кайгородова Е.В., Жамгарян Г.С. Экспрессионный профиль и молекулярно-генетический анализ синовиальной саркомы и саркомы Юинга/PNET. № 2. С. 19–23.

34. Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Бабышкина Н.Н., Паталяк С.В. Роль морфологических и генетических особенностей строения рецепторов эстрогенов альфа в развитии резистентности к эндокринотерапии тамоксифеном у пациентов с люминальным раком молочной железы. № 3. С. 39–44.

35. Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Юрмазов З.А., Слонимская Е.М. Экспрессия транскрипционных факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста и активность внутриклеточных протеиназ у больных с локализованным и диссеминированным раком почки. № 4. С. 31–38.

36. Фесик Е.А., Крахмаль Н.В., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Перельмутер В.М. Характеристика гематогенного метастазирования при двухстороннем раке молочных желез. № 6. С. 40–44.

37. Юмов Е.Л., Цыганов М.М., Литвяков Н.В., Полищук Т.В., Миллер С.В., Родионов Е.О., Тузиков С.А. Экспрессия генов множественной лекарственной устойчивости и монорезистентности при немелкоклеточном раке легкого. № 1. С. 16–22.

38. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шадохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С. Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома. № 5. С. 24–28.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

39. Балаев П.И., Борзунов Д.Ю. Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез по Илизарову в ортопедической реабилитации пациентов с первичными злокачественными опухолями костей нижних конечностей. № 2. С. 41–45.

40. Важенин А.В., Афанасьева Н.Г., Субботин А.С. Диагностика экстранодальных поражений при лимфомах с помощью совмещенной ПЭТ-КТ. № 2. С. 36–40.

41. Запарий С.П., Косенок В.К., Иванюков А.К. Основные тенденции первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями и первичной инвалидности взрослого населения Омской области за 2007–2012 гг. № 2. С. 31–35.

42. Надеев А.П., Жукова В.А., Козяев М.А., Травин М.А., Яценко К.Е. Опыт использования иммуногистохимического метода в дифференциальной диагностике опухолей центральной нервной системы. № 3. С. 51–55.

43. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Ляхова Н.П. Заболеваемость раком пищевода в Томской области. № 1. С. 33–36.

44. Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Славнова Е.Н., Митина Л.А. Особенности диагностики слизистого рака молочной железы. № 4. С. 48–52.

45. Сотников А.В., Поляков В.Г., Салтанов А.И. Шкала АРАСНЕ II и ее модификация для оценки состояния детей, перенесших полихимиотерапию. № 1. С. 37–40.

46. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Гюнтер В.Э., Чекалкин Т.Л. Формирование запирающего аппарата нижнего сегмента матки у больных инвазивным раком шейки матки после радикальной трансабдоминальной трахелэктомии. № 5. С. 39–44.

ОБЗОРЫ

47. Абакушина Е.В., Абакушин Д.Н., Анохин Ю.Н. Экспериментальные и клинические подходы к радиоиммунотерапии в онкологии. № 3. С. 56–64.

48. Белковец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы). № 2. С. 56–64.

49. Гervas П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии. № 2. С. 46–55.

50. Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Усынин Е.А., Величко С.А., Окунев В.В., Гольдберг А.В. Рак мочевого пузыря: возможности высокопольной магнитно-резонансной томографии (Обзор литературы). № 3. С. 65–71.

51. Дмитриева Н.В., Ключникова И.А., Шильникова И.И. Clostridium difficile-ассоциированная диарея (обзор литературы). № 1. С. 46–53.

52. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Старцева Ж.А., Костромицкий Д.Н. Гипертермия в лечении немелкоклеточного рака легкого. № 4. С. 60–65.

53. Иванова Э.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г. Роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка. № 5. С. 64–71.

54. Краснов Г.С., Дмитриев А.А., Волченко Н.Н., Данилова Т.В., Садритдинова А.Ф., Снежкина А.В., Мельникова Н.В., Федорова М.С., Лакунина В.А., Белова А.А., Алексеев Б.Я., Каприн А.Д., Кудрявцева А.В. Основные молекулярные мишени для терапии рака предстательной железы. № 6. С. 45–53.

55. Куприянова И.Е., Тузиков С.А., Гураль Е.С. Качество жизни и психические расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций. № 2. С. 65–70.

56. Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Диссеминированный рак яичников: Возможности хирургического лечения (Обзор литературы). № 5. С. 54–59.

57. Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Дмитриева Н.В. Раневые инфекции у онкоурологических больных. № 5. С. 60–63.

58. Степанов И.В., Падеров Ю.М., Афанасьев С.Г. Перитонеальный канцероматоз. № 5. С. 45–53.

59. Чернышова А.Л., Старцева Ж.А., Затолокина А.А. Оптимизация выбора адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии. № 6. С. 54–59.

60. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Молчанов С.В. Протеасомы и экзосомы при раке яичников: связь с особенностями клинического течения и прогнозом. № 4. С. 53–59.

61. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Шанишвили Е.В. Рецепторы ростовых факторов и адипокинов в патогенезе и прогнозе рака эндометрия на фоне метаболического синдрома. № 1. С. 41–45.

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

62. Волкоморов В.В., Григорьева Е.С., Карбышев М.С., Митрофанова И.В., Кайгородова Е.В., Чердынцева Н.В. Новое моноклональное антитело для детекции опухоль-ассоциированного белка РМЕРА1. № 3. С. 72–77.

63. Манских В.Н., Ганчарова О.С. Смешанная мезотелиома плевры с метастазированием в миокард у мыши BALB/C. № 3. С. 78–80.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

64. Беслекоев У.С., Хутиев Ц.С., Хутиев С.Ц., Засеева М.Т. Гигантская МАЛТ-лимфома с болезнью Менетрие, осложненная стенозом и непроходимостью желудка. № 5. С. 85–88.

65. Добродеев А.Ю., Тузиков С.А., Завьялов А.А., Миллер С.В., Костромицкий Д.Н., Васильев Н.В., Жеравин А.А., Фролова И.Г., Усова А.В. Клинический случай метастаза рака легкого в кожу. № 5. С. 81–84.

66. Каприн А.Д., Зикиряходжаев А.Д., Тыщенко Е.В., Сухотько А.С. Индуцированный рак молочной железы у мужчины с первично-множественными злокачественными новообразованиями (клинический пример). № 5. С. 72–76.

67. Козяев М.А., Надеев А.П., Агеева Т.А., Жукова В.А., Травин М.А. Нераспознанный рак легкого у молодой женщины: наблюдение из практики. № 4. С. 70–72.

68. Кох Л.И. Хориокарцинома (Случай из практики). № 5. С. 77–80.

69. Кулаев К.И., Важенин А.В., Терёшин О.С., Зуйков К.С., Суровцев И.Ю. Опыт применения аргонплазменной коагуляции при видеотораскопической парастернальной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы. № 4. С. 78–80.

70. Панферова Е.В., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Хышиктуев Л.В., Пономаренко Д.М., Чердынцева Н.В. Наследственный первично-множественный рак молочной железы и яичников (клинический случай). № 1. С. 54–57.

71. Перельмутер В.М., Глуценко С.А., Васильев Н.В., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Кульбакин Д.Е. Карциносаркома щитовидной железы. № 6. С. 60–63.

72. Сотников А.В., Поляков В.Г., Пименов Р.И. Осложнение при катетеризации центральной вены (клиническое наблюдение). № 2. С. 71–74.

73. Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Случай диагностики имплантационного метастаза передней брюшной стенки при рецидиве рака прямой кишки по данным высокопольной МРТ. № 4. С. 73–77.

74. Фесик Е.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М., Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Билатеральная карциносаркома яичника (клинический случай). № 4. С. 66–69.

75. Филимонова Е.С., Дыхно Ю.А., Тарасенко С.Л., Асадулина Е.В., Кравчук Т.Л., Подоплекин Д.М. Клинический случай грибовидного микоза. № 6. С. 64–68.

76. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Фесик Е.А., Мерзлякова М.К. Рак шейки матки на фоне замершей беременности. № 3. С. 81–85.

ЮБИЛЕИ

77. Академик В.П. Харченко (к 80-летию со дня рождения). № 6. С. 69–70.

78. Валерий Иванович Чиссов (к 75-летию со дня рождения). № 4. С. 81–83.

79. К 90-летию со дня рождения Е.И. Бехтеревой. № 1. С. 58–59.

80. К 70-летию юбилею академика медицинского отделения Академии наук Молдовы Г.А. Цыбырнэ. № 3. С. 86–87.

81. К юбилею академика Ю.С. Сидоренко. № 5. С. 89–90.

НЕКРОЛОГИ

82. Памяти профессора Л.Н. Уразовой. № 5. С. 91–92.

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

83. Диагностика и лечение рака гортаноглотки. Клинические рекомендации. № 6. С. 71–75.

84. Информация о работе диссертационного совета Д 001.032.01 при НИИ онкологии СО РАМН в 2013 году. № 1. С. 74–75.

85. Календарь конференций по проблемам онкологии на II полугодие 2014 г. № 2. С. 75–77.

86. 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). № 1. С. 64–73.

87. Материалы научно-практической конференции Проблемной комиссии Российского общества специалистов по

опухолям головы и шеи «Рак гортаноглотки. Актуальные вопросы диагностики и лечения» (24 апреля 2014 г., г. Самара). № 6. С. 76–85.

88. Обследование и лечение больных с метастазами рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага. Клинические рекомендации. № 1. С. 60–63.

МАТЕРИАЛЫ IX КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ-ОНКОЛОГОВ, ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАМН Н.В. ВАСИЛЬЕВА «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», г. Томск, 25 апреля 2014 г. Приложение № 1. С. 6–135.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2014 г.

1. Абакушин Д.Н. № 3. С. 56–64
2. Абакушина Е.В. № 3. С. 56–64
3. Абросимов А.Ю. № 1. С. 5–10
4. Авдеенко Т.В. № 6. С. 33–39
5. Агеева Т.А. № 4. С. 70–72
6. Алексеев Б.Я. № 6. С. 45–53
7. Ананина О.А. № 1. С. 33–36; № 4. С. 5–10
8. Анохин Ю.Н. № 3. С. 56–64
9. Асадулина Е.В. № 6. С. 64–68
10. Асахин С.М. № 3. С. 11–18
11. Афанасьев С.Г. № 1. С. 33–36; № 2. С. 46–55; № 4. С. 73–77; № 5. С. 24–28; № 5. С. 45–53; № 5. С. 64–71
12. Афанасьева Н.Г. № 2. С. 36–40
13. Бабышкина Н.Н. № 3. С. 39–44
14. Балаев П.И. № 2. С. 41–45
15. Барсукова Л.П. № 1. С. 23–28
16. Белковец А.В. № 2. С. 56–64
17. Белова А.А. № 6. С. 45–53
18. Беляев А.М. № 2. С. 14–18
19. Беляева О.А. № 2. С. 14–18
20. Бердов Б.А. № 1. С. 5–10
21. Беслеков У.С. № 5. С. 85–88
22. Беспалов В.Г. № 2. С. 14–18
23. Бит-Сава Е.М. № 6. С. 15–18
24. Большаков М.А. № 5. С. 34–38
25. Бондарь Л.Н. № 4. С. 66–69
26. Борзенко Б.Г. № 2. С. 24–27
27. Борзунов Д.Ю. № 2. С. 41–45
28. Бочкарева О.П. № 4. С. 44–47
29. Брагина О.Д. № 3. С. 5–10
30. Булдаков М.А. № 5. С. 34–38
31. Важенин А.В. № 2. С. 36–40; № 4. С. 78–80
32. Вальков М.Ю. № 3. С. 11–18
33. Васильев Н.В. № 2. С. 19–23; № 5. С. 81–84; № 6. С. 10–14; № 6. С. 60–63
34. Величко С.А. № 3. С. 65–71
35. Виллерт А.Б. № 6. С. 19–26
36. Волков М.Ю. № 1. С. 33–36
37. Волкоморов В.В. № 3. С. 72–77
38. Волченко Н.Н. № 6. С. 45–53
39. Вторушин С.В. № 3. С. 39–44; № 6. С. 40–44
40. Вусик М.В. № 6. С. 33–39
41. Ганчарова О.С. № 3. С. 78–80; № 4. С. 39–43; № 5. С. 29–33
42. Гарбуков Е.Ю. № 3. С. 19–27
43. Гафтон Г.И. № 4. С. 11–15
44. Гафтон И.Г. № 4. С. 11–15
45. Гервас П.А. № 2. С. 46–55
46. Глущенко С.А. № 6. С. 60–63
47. Гоголин Д.В. № 6. С. 5–9
48. Гольдберг А.В. № 3. С. 65–71
49. Гольдберг В.Е. № 2. С. 9–13; № 2. С. 46–55; № 4. С. 44–47
50. Грибова О.В. № 5. С. 5–9
51. Григорьев Е.Г. № 3. С. 65–71
52. Григорьева Е.С. № 3. С. 72–77
53. Григорьевская З.В. № 2. С. 5–8; № 5. С. 60–63
54. Гулидов И.А. № 6. С. 5–9
55. Гураль Е.С. № 2. С. 65–70
56. Гюнтер В.Э. № 5. С. 39–44
57. Данилова Т.В. № 6. С. 45–53
58. Дмитриев А.А. № 6. С. 45–53
59. Дмитриева Н.В. № 1. С. 46–53; № 2. С. 5–8; № 5. С. 60–63
60. Добродеев А.Ю. № 2. С. 46–55; № 4. С. 60–65; № 5. С. 81–84
61. Долгих Т.Ю. № 3. С. 34–38
62. Домникова Н.П. № 3. С. 34–38
63. Дорошенко А.В. № 3. С. 5–10
64. Дубовцева С.В. № 4. С. 44–47
65. Дыхно Ю.А. № 6. С. 64–68
66. Дьячкова Ю.А. № 3. С. 34–38
67. Енгибарян М.А. № 1. С. 23–28
68. Жамгарян Г.С. № 2. С. 19–23; № 6. С. 10–14
69. Жеравин А.А. № 5. С. 81–84; № 6. С. 10–14
70. Жукова В.А. № 3. С. 51–55; № 4. С. 70–72
71. Завьялов А.А. № 4. С. 60–65; № 5. С. 81–84
72. Завьялова М.В. № 3. С. 5–10; № 6. С. 40–47
73. Залеток С.П. № 1. С. 29–32
74. Запарий С.П. № 2. С. 31–35
75. Засеева М.Т. № 5. С. 85–88
76. Затолокина А.А. № 6. С. 54–59
77. Зирияходжаев А.Д. № 5. С. 72–76
78. Зуйков К.С. № 4. С. 78–80
79. Зуйков С.А. № 2. С. 24–27
80. Зуйкова О.В. № 2. С. 24–27
81. Ибрагимов М.К. № 3. С. 19–27
82. Иванилов А.К. № 2. С. 31–35
83. Иванова А.А. № 6. С. 19–26
84. Иванова И.Н. № 6. С. 5–9
85. Иванова Н.В. № 1. С. 11–15
86. Иванова Ф.Г. № 2. С. 46–55
87. Иванова Э.В. № 5. С. 64–71
88. Иваньковская П.В. № 3. С. 19–27
89. Иевлева А.Г. № 4. С. 11–15
90. Имянитов Е.Н. № 4. С. 11–15
91. Кайгородова Е.В. № 2. С. 19–23; № 3. С. 72–77
92. Какурина Г.В. № 3. С. 45–50
93. Каприн А.Д. № 5. С. 72–76; № 6. С. 72–77
94. Карбышев М.С. № 3. С. 72–77
95. Карицкий А.П. № 4. С. 16–24
96. Карпенко А.Ю. № 6. С. 27–32
97. Киреева Г.С. № 2. С. 14–18
98. Киселевский М.В. № 6. С. 27–32
99. Кленов О.А. № 1. С. 29–32
100. Климов И.А. № 5. С. 34–38
101. Ключникова И.А. № 1. С. 46–53
102. Кобяков Д.С. № 5. С. 10–16
103. Ковалева Н.П. № 5. С. 24–28
104. Козяев М.А. № 3. С. 51–55; № 4. С. 70–72
105. Колегова Е.С. № 5. С. 24–28
106. Коломиец Л.А. № 1. С. 41–45; № 3. С. 81–85; № 4. С. 25–30; № 4. С. 53–59; № 4. С. 66–69; № 5. С. 39–44; № 5. С. 54–59; № 6. С. 19–26
107. Кондакова И.В. № 1. С. 41–45; № 3. С. 45–50; № 4. С. 31–38; № 4. С. 53–59; № 5. С. 24–28; № 5. С. 64–71
108. Коростылев С.А. № 3. С. 19–27
109. Косенок В.К. № 2. С. 31–35
110. Костромицкий Д.Н. № 4. С. 60–65; № 5. С. 81–84
111. Котова О.В. № 6. С. 10–14
112. Кох Л.И. № 5. С. 77–80

113. Кошечкина Н.А. № 1. С. 11–15
 114. Кравчук Т.Л. № 6. С. 64–68
 115. Краснов Г.С. № 6. С. 45–53
 116. Красноженов Е.П. № 4. С. 44–47
 117. Крахмаль Н.В. № 6. С. 40–44
 118. Кудрявцева А.В. № 6. С. 45–53
 119. Кулаев К.И. № 4. С. 78–80
 120. Кульбакин Д.Е. № 3. С. 28–33; № 5. С. 5–9; № 6. С. 60–63
 121. Куприянова И.Е. № 2. С. 65–70
 122. Курилович С.А. № 2. С. 56–64
 123. Курсова Л.В. № 6. С. 5–9
 124. Кутенков О.П. № 5. С. 34–38
125. Лазарев А.Ф. № 5. С. 10–16
 126. Лакунина В.А. № 6. С. 45–53
 127. Лемехов В.Г. № 4. С. 11–15
 128. Литвяков Н.В. № 1. С. 16–22; № 2. С. 9–13; № 2. С. 46–55;
 № 3. С. 19–27; № 5. С. 34–38
 129. Лушников Е.Ф. № 1. С. 5–10
 130. Лушникова Е.Л. № 5. С. 10–16
 131. Ляпунов А.Ю. № 4. С. 25–30
 132. Ляхова Н.П. № 1. С. 33–36
133. Максимов В.Н. № 2. С. 56–64
 134. Манских В.Н. № 2. С. 28–30; № 3. С. 78–80; № 4. С.
 39–43; № 5. С. 29–33
 135. Мардынский Ю.С. № 6. С. 5–9
 136. Марьяновская Г.Я. № 1. С. 23–28
 137. Матвеева И.Н. № 1. С. 11–15
 138. Мацко Д.Е. № 4. С. 11–15
 139. Мельников А.А. № 5. С. 34–38
 140. Мельникова Н.В. № 6. С. 45–53
 141. Меньшиков К.Ю. № 3. С. 45–50
 142. Мерзлякова М.К. № 3. С. 81–85
 143. Миллер С.В. № 1. С. 16–22; № 2. С. 9–13; № 5. С. 81–84
 144. Митина Л.А. № 4. С. 48–52
 145. Митрофанова И.В. № 3. С. 72–77
 146. Михнин А.Е. № 4. С. 11–15
 147. Молчанов С.В. № 4. С. 53–59; № 4. С. 66–69; № 5.
 С. 54–59
 148. Мусабаева Л.И. № 6. С. 10–14
 149. Мухамедов М.Р. № 5. С. 5–9; № 6. С. 60–63
150. Надеев А.П. № 3. С. 51–55; № 4. С. 70–72
 151. Неборак Ю.Т. № 1. С. 5–10
 152. Непомнящих Л.М. № 5. С. 10–16
 153. Никитина Е.Г. № 3. С. 28–33
154. Одинцова И.Н. № 1. С. 33–36; № 1. С. 54–57; № 4. С. 5–10
 155. Окунев В.В. № 3. С. 65–71
 156. Орловский А.А. № 1. С. 29–32
157. Павловская А.И. № 1. С. 11–15
 158. Падеров Ю.М.Р. № 5. С. 45–53
 159. Панкова О.В. № 3. С. 45–50; № 4. С. 25–30
 160. Панферова Е.В. № 1. С. 54–57
 161. Панферова Т.Р. № 1. С. 11–15
 162. Паталяк С.В. № 3. С. 39–44
 163. Перельмутер В.М. № 2. С. 19–23; № 3. С. 5–10; № 4. С. 66–69;
 № 6. С. 40–44; № 6. С. 60–63
 164. Перинов Д.А. № 4. С. 5–10
 165. Петухова И.Н. № 2. С. 5–8; № 5. С. 60–63
 166. Пименов Р.И. № 2. С. 71–74
 167. Писарева Л.Ф. № 1. С. 33–36; № 1. С. 54–57; № 4. С. 5–10
 168. Плавинский С.Л. № 5. С. 17–23
 169. Плешко Р.И. № 6. С. 33–39
170. Подоплекин Д.М. № 4. С. 44–47; № 6. С. 64–68
 171. Полищук Т.В. № 1. С. 16–22; № 2. С. 9–13
 172. Поляков В.Г. № 1. С. 11–15; № 1. С. 37–40; № 2.
 С. 71–74
 173. Пономаренко Д.М. № 1. С. 54–57
 174. Попова Н.О. № 2. С. 46–55
 175. Потапова О.Ю. № 3. С. 19–27
176. Рагулин Ю.А. № 6. С. 5–9
 177. Рассказова Е.А. № 4. С. 48–52
 178. Решетников О.В. № 2. С. 56–64
 179. Родионов Е.О. № 1. С. 16–22; № 2. С. 9–13
 180. Родичева Н.С. № 6. С. 19–26
 181. Ростов В.В. № 5. С. 34–38
182. Савенкова О.В. № 2. С. 19–23
 183. Садритдинова А.Ф. № 6. С. 45–53
 184. Салтанов А.И. № 1. С. 37–40
 185. Сарибекян Э.К. № 4. С. 48–52
 186. Семиглазов В.В. № 4. С. 11–15
 187. Семилетова Ю.В. № 4. С. 11–15
 188. Сенчик К.Ю. № 2. С. 14–18
 189. Симолина Е.И. № 4. С. 44–47
 190. Синилкин И.Г. № 4. С. 25–30
 191. Скоропад В.Ю. № 1. С. 5–10
 192. Славнова Е.Н. № 4. С. 48–52
 193. Слонимская Е.М. № 3. С. 5–10; № 3. С. 19–27; № 3. С. 39–44;
 № 4. С. 31–38; № 6. С. 10–14
194. Снежкина А.В. № 6. С. 45–53
 195. Соловьева Е.П. № 3. С. 11–18
 196. Сотников А.В. № 1. С. 37–40; № 2. С. 71–74
 197. Спивакова И.О. № 5. С. 5–9
 198. Спирина Л.В. № 3. С. 45–50; № 4. С. 31–38
 199. Старцева Ж.А. № 4. С. 60–65; № 5. С. 5–9; № 6. С. 54–60
 200. Стегний В.Н. № 3. С. 28–33
 201. Степанов И.В. № 5. С. 45–53
 202. Стуканов С.Л. № 6. С. 19–26
 203. Стуков А.Н. № 2. С. 14–18
 204. Субботин А.С. № 2. С. 36–40
 205. Суркова П.В. № 5. С. 5–9
 206. Суровцев И.Ю. № 4. С. 78–80
 207. Сухотько А.С. № 5. С. 72–76
208. Тарабановская Н.А. № 3. С. 5–10
 209. Тарасенко С.Л. № 6. С. 64–68
 210. Тарасова А.С. № 2. С. 46–55; № 4. С. 73–77
211. Таширева Л.А. № 2. С. 19–23
 212. Телегина Н.С. № 3. С. 5–10
213. Терешин О.С. № 4. С. 78–80
 214. Травин М.А. № 3. С. 51–55; № 4. С. 70–72
215. Трухачева Н.А. № 6. С. 10–14
 216. Тузиков С.А. № 1. С. 16–22; № 2. С. 9–13; № 2. С. 65–70;
 № 4. С. 60–65; № 5. С. 81–84
 217. Тыщенко Е.В. № 5. С. 72–76
 218. Тюкалов Ю.И. № 6. С. 10–14
219. Ульянова Ю.В. № 1. С. 23–28
 220. Уразова Л.Н. № 3. С. 28–33; № 6. С. 33–39
 221. Усова А.В. № 4. С. 73–77; № 5. С. 81–84
 222. Усынин Е.А. № 3. С. 65–71; № 4. С. 31–38
223. Федорова М.С. № 6. С. 45–53
 224. Фесик Е.А. № 3. С. 81–85; № 4. С. 66–69
 225. Филимонова Е.С. № 6. С. 64–68

226. Фролова А.Е. № 5. С. 24–28
 227. Фролова И.Г. № 3. С. 65–71; № 4. С. 73–77; № 5. С. 81–84
228. Хряпенков А.В. № 4. С. 5–10
 229. Хутиев С.Ц. № 5. С. 85–88
 230. Хутиев Ц.С. № 5. С. 85–88
 231. Хышиктугев Л.В. № 1. С. 54–57
232. Цветков Д.С. № 6. С. 27–32
 233. Цыганов М.М. № 1. С. 16–22; № 3. С. 19–27
234. Чекалкин Т.Л. № 5. С. 39–44
 235. Чердынцева Н.В. № 1. С. 54–57; № 2. С. 46–55; № 3. С. 19–27; № 3. С. 72–77; № 5. С. 34–38; № 6. С. 19–26
236. Черемисина О.В. № 2. С. 9–13; № 2. С. 46–55; № 3. С. 28–33; № 3. С. 45–50; № 5. С. 5–9; № 5. С. 64–71; № 6. С. 33–39
237. Чернов В.И. № 4. С. 25–30
 238. Чернышова А.Л. № 1. С. 41–45; № 3. С. 81–85; № 4. С. 25–30; № 5. С. 39–44; № 6. С. 54–59
 239. Чехун В.Ф. № 1. С. 29–32
 240. Чойнзонов Е.Л. № 3. С. 19–27; № 5. С. 5–9; № 6. С. 60–64
241. Шабалкин П.И. № 5. С. 17–23
 242. Шаншашвили Е.В. № 1. С. 41–45
 243. Шатохина О.В. № 5. С. 24–28
 244. Шильникова И.И. № 1. С. 46–53
 245. Шихлярова А.И. № 1. С. 23–28
 246. Шишков Р.В. № 1. С. 11–15
247. Юмов Е.Л. № 1. С. 16–22; № 2. С. 9–13; № 2. С. 46–55
 248. Юнусова Н.В. № 1. С. 41–45; № 4. С. 53–59; № 5. С. 24–28; № 6. С. 33–39
249. Юрмазов З.А. № 4. С. 31–38
250. Яценко К.Е. № 3. С. 51–55