

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 14.05.2014 г.
Формат 84x108/16.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 4,9; усл. печ. л. 8,2; уч.-изд. л. 8,0.
Тираж 1000 экз. Заказ.

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 2(62)

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 ВИНИТИ, 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. Чойнзоннов, *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:

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*

В.А. Новиков, *д.м.н.*

И.Н. Одинцова, *д.м.н., профессор*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

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

Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

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

Иностранные члены редколлегии:

И.Б. Щепотин (*Украина*)

Cheung Tak-Hong (*Гонконг, Китай*)

S. Iyer (*Индия*)

V. Kesic (*Хорватия*)

T. Kondo (*Япония*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Германия*)

G. Margolin (*Швеция*)

J. Shah (*США*)

L. Ungar (*Венгрия*)

A. Yu (*Тайвань*)

M. Zhugashvili (*Испания*)

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)

М.В. Волков (*Владивосток*)

В.В. Дворниченко (*Иркутск*)

Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)

П.Д. Каратаев (*Якутск*)

В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)

С.А. Коломиец (*Кемерово*)

В.К. Косенок (*Омск*)

А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)

С.В. Лесков (*Чита*)

А.А. Модестов (*Красноярск*)

А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)

С.В. Сидоров (*Новосибирск*)

С.Н. Тараканов (*Магадан*)

Editor-in-chief –

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

Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*

N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*

Editorial members:

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*

I.V. Kodakova, *DSc, Professor*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*

V.A. Novikov, *DSc*

I.N. Odintsova, *DSc, Professor*

V.M. Perelmutter, *DSc, Professor*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*

Zh.A. Startseva, *DSc*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*

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

L.N. Urazova, *DSc, Professor*

I.G. Frolova, *DSc, Professor*

O.V. Cheremisina, *DSc*

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

Foreign editorial members:

I.B. Shchepotin (*Ukraine*)

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

S. Iyer (*India*)

V. Kesic (*Croatia*)

T. Kondo (*Japan*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Germany*)

G. Margolin (*Sweden*)

J. Shah (*USA*)

L. Ungar (*Hungary*)

A. Yu (*Taiwan*)

M. Zhugashvili (*Spain*)

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)

M.V. Volkov (*Vladivostok*)

V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)

Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)

P.D. Karataev (*Yakutsk*)

V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)

S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)

V.K. Kosenok (*Omsk*)

A.F. Lazarev (*Barnaul*)

S.V. Leskov (*Chita*)

A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)

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

S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)

S.N. Tarakanov (*Magadan*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дмитриева Н.В. Вспышка внутрибольничной инфекции, вызванной мультирезистентными (MDR) штаммами <i>K. Pneumoniae</i>	5
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	9

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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	14
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	19
Зуйков С.А., Борзенко Б.Г., Зуйкова О.В. Исследование соотношения прооксидантной и антиоксидантной систем при опухолях кишечника	24
Манских В.Н. Состояние парных лимфатических узлов при спонтанных опухолях системы крови у мышей	28

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

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.	31
Важенин А.В., Афанасьева Н.Г., Субботин А.С. Диагностика экстранодальных поражений при лимфомах с помощью совмещенной ПЭТ-КТ	36
Балаев П.И., Борзунов Д.Ю. Чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез по Илизарову в ортопедической реабилитации пациентов с первичными злокачественными опухолями костей нижних конечностей	41

ОБЗОРЫ

Гервас 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	46
Белковец А.В., Решетников О.В., Курилович С.А., Максимов В.Н. Рак желудка: современные молекулярно-генетические данные (обзор литературы)	56
Куприянова И.Е., Тузиков С.А., Гураль Е.С. Качество жизни и психические расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями различных локализаций	65

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Сотников А.В., Поляков В.Г., Пименов Р.И. Осложнение при катетеризации центральной вены (клиническое наблюдение)	71
--	----

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Календарь конференций по проблемам онкологии на II полугодие 2014 г.	75
---	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Dmitrieva N.V.</i> Outbreak of hospital-acquired infection caused by multidrug resistant strains of <i>k. pneumoniae</i> -----	5
<i>Yumov E.L., Miller S.V., Litvyakov N.V., Polischuk T.V., Tuzikov S.A., Cheremisina O.V., Goldberg V.E., Rodionov E.O.</i> Chemotherapy in combined modality treatment for locally advanced non-small cell lung cancer -----	9

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Bespalov V.G., Belyaeva O.A., Kireeva G.S., Senchik K.Yu., Stukov A.N., Belyaev A.M.</i> Intraperitoneal chemoperfusion treatment of advanced ovarian cancer with dioxadet compared to cisplatin in experimental study -----	14
<i>Perelmuter V.M., Vasilyev N.V., Tashireva L.A., Savenkova O.V., Kaigarodova E.V., Zhamgaryan G.S.</i> Gene expression profile and molecular-genetic analysis of synovial sarcoma and ewing' sarcoma/pnet -----	19
<i>Zuikov S.A., Borzenko B.G., Zuikova O.V.</i> Correlation of pro-oxidant with antioxidant systems in case of colorectal tumors -----	24
<i>Manskikh V.N.</i> Status of pair lymph nodes in mice with spontaneous tumors of hematopoietic system -----	28

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Zaparyi S.P., Kosenok V.K., Ivanilov A.K.</i> MAIN Trends of primary malignant tumors and primary disability of the adult population of the Omsk region in 2007–2012 years -----	31
<i>Vazhenin A.V., Afanasyeva N.G., Subbotin A.S.</i> Detection of extranodal involvement in patients with lymphomas using the combined pet-ct -----	36
<i>Balaev P.I., Borzunov D.Yu.</i> Ilizarov's transbone compression-distraction osteosynthesis for patients with primary cancer of lower extremities -----	41

REVIEWS

<i>Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V.</i> Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy -----	46
<i>Belkovets A.V., Reschetnikov O.V., Kurilovich S.A., Maksimov V.N.</i> Gastric cancer: molecular and genetic data (literature review) -----	56
<i>Kupriyanova I.E., Tuzikov S.A., Gural E.S.</i> Life quality and mental disorders in cancer patients -----	65

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Sotnikov A.V., Polyakov V.G., Pimenov R.I.</i> Complication of central venous catheterization (case report) -----	71
--	----

CHRONICLE. INFORMATION -----	75
-------------------------------------	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.9-022.36-036.22

ВСПЫШКА ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ МУЛЬТИРЕЗИСТЕНТНЫМИ (MDR) ШТАММАМИ *K. PNEUMONIAE*

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

*Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН
115448, г. Москва, Каширское шоссе, e-mail: zlatadoc@list.ru*

Серьезной клинической проблемой последних нескольких лет являются штаммы *K. pneumoniae*, вырабатывающие металло-бета-лактамазы (карбапенемазы). Карбапенемаз-продуцирующие штаммы (KPC) *K. pneumoniae* резистентны почти ко всем известным антибиотикам и в 40–50 % случаев приводят к смерти пациента. В большинстве клиник мира проводят эпидемиологические расследования инфекционных вспышек, инициированных проблемными микроорганизмами. Организация эпидемиологической политики стационара позволяет контролировать ситуацию. В сентябре 2013 г. в ОРИТ ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина была зафиксирована вспышка инфекции, вызванная MDR штаммами *K. Pneumoniae*, в связи с чем было проведено эпидемиологическое расследование.

Ключевые слова: вспышка внутрибольничной инфекции, эпидемиологическая политика стационара, OXA-48 KPC *K. pneumoniae*.

OUTBREAK OF HOSPITAL-AQUIRED INFECTION CAUSED BY MULTIDRUG RESISTANT STRAINS OF *K. PNEUMONIAE*

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

*Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology,
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115448-Moscow, Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru*

The prevalence of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae is increasing globally and is a major clinical concern. Carbapenemase-producing strains (*K. Pneumoniae*) can develop resistance to nearly all known antibiotics and in 40-50% of cases lead to death of the patient. Epidemiological studies of outbreaks of infections caused by pathogenic microorganisms are carried out in most clinics of the world. Creation of hospital epidemiology program allows the control of hospital's infection. In September, 2013, the outbreak of infection caused by MDR strains of *K. Pneumoniae* was registered at the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, and the epidemiologic study was conducted.

Key words: outbreak of hospital infection, hospital epidemiology, OXA-48 KPC *K. pneumoniae*.

Проблема инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, актуальна для клиник всех стран. В 2001 г. Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) была опубликована «Глобальная стратегия по сдерживанию антибактериальной резистентности» [12]. Странами Евросоюза и Северной Америки в качестве национальных приоритетов принята стратегия по предотвращению развития и распространения резистентных штаммов микроорганизмов. В большинстве стран разработаны подобные национальные программы [1]. Так, в США проблема распространения резистентных микроорганизмов рассматрива-

ется как угроза национальной безопасности [4]. По данным официальной статистики, нозокомиальные инфекции ежегодно становятся причиной смерти 90 000 человек и приводят к экономическим затратам в 4,5 млрд долларов. Под эгидой Center for Disease Control and Prevention США организована система COCA (Clinical Outreach and Communication Activity) – система сбора информации и оповещения обо всех случаях инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами [3].

Реальной проблемой в течение последних нескольких лет являются штаммы *K. pneumoniae*,

вырабатывающие металло-бета-лактамазы (карбапенемазы) [5, 9, 10]. Карбапенемаз-продуцирующие штаммы (КРС) *K. pneumoniae* резистентны почти ко всем известным антибиотикам и в 40–50 % случаев приводят к смерти пациента [6]. В США в 2009–2010 гг. 13 % инфекций кровотока были вызваны КРС *K. pneumoniae* [2, 8]. Наиболее частыми карбапенемазами среди *Enterobacteriaceae* являются ОХА-48, КРС и VIM-1 [7]. В одной из клиник США у 18 больных была зафиксирована вспышка инфекции кровотока, вызванная ОХА-48 КРС *K. pneumoniae*, в 11 (61,1 %) случаях наблюдался летальный исход, причиной которого был сепсис [10].

В большинстве клиник мира проводят эпидемиологические расследования инфекционных вспышек, инициированных проблемными микроорганизмами. Организация эпидемиологической политики стационара позволяет контролировать ситуацию [11]. В сентябре 2013 г. в ОРИТ Российского онкологического научного центра также была зафиксирована вспышка, вызванная *MDR* штаммами *K. pneumoniae*, в связи с чем было проведено эпидемиологическое расследование.

Целью исследования явился анализ вспышки внутрибольничной инфекции, вызванной *MDR* штаммами *K. pneumoniae*, и проведение оценки идентичности штаммов *MDR K. pneumoniae*, выделенных с объектов внутрибольничной среды и от пациентов с инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*.

Материал и методы

Проанализировано 36 *MDR* штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от больных торако-

абдоминального отделения и с объектов больничной среды ОРИТ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Были обнаружены 22 штамма с биотипом 77744372 (16 – от пациентов и 6 – с объектов больничной среды) и 14 штаммов с биотипом 77744272 (13 – от пациентов и 1 – с объектов больничной среды). Биотипы определены с помощью 8-значной экспертной системы обработки данных MicroScan и программного обеспечения системы WalkAway. Кластерный анализ и видовая идентификация штаммов *K. pneumoniae* производились путем сопоставления получаемых масс-спектров с имеющимися базами данных с помощью программного пакета MALDI Biotyper 2,0 (Германия, «Bruker»). Математические модели для классификации масс-спектров, накопленных для разных групп *MDR K. pneumoniae*, строили на основании генетического алгоритма кластеризации, являющегося модулем программы ClinProTools 2,1.

Результаты исследования

Были оценены показатели чувствительности штаммов *K. pneumoniae*, представленных биотипами 77744372 и 77744272 (табл. 1). Штаммы *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272 отличаются большей резистентностью к цефалоспорином III, IV поколения, меропенему. Количество чувствительных штаммов к цефтазидиму и цефепиму – 60 из 508 (11,8 %), к меропенему – 18 из 508 (3,5 %). У 486 из 508 (95,6 %) штаммов сохранена чувствительность к имипенему/циластатину, у 497 из 508 (97,8 %) – к амикацину. К азтреонаму были чувствительны 62 из 508 (12,2 %) штаммов, к тетрациклинам – 39 из 508 (7,7 %), к ципрофлоксацину – 5 из 508 (0,9 %).

Таблица 1

Количество штаммов *K. pneumoniae*, представленных биотипами 77744372 и 77744272, чувствительных к различным антибиотикам, выделенных от онкологических больных

Антибиотики	Биотипы/кол-во чувствительных штаммов (n=509)		MIC, mcg/ml
	77744372 (n=438)	77744272 (n=71)	
Амикацин	428 (97,7%)	69 (97,2%)	<=16
Азтреонам	47 (10,7 %)	15(21,1)	<=8
Цефтазидим	43 (9,8 %)	17 (23,9 %)	<=1
Цефепим	43 (9,8 %)	17 (23,9 %)	<=8
Имипенем/циластатин	422 (96,3 %)	64 (90,1 %)	<=4
Меропенем	12 (2,8 %)	6 (8,5 %)	<=4
Ципрофлоксацин	3 (0,7 %)	2 (2,8 %)	<=1
Тетрациклин	27 (6,2 %)	12 (16,9 %)	<=4

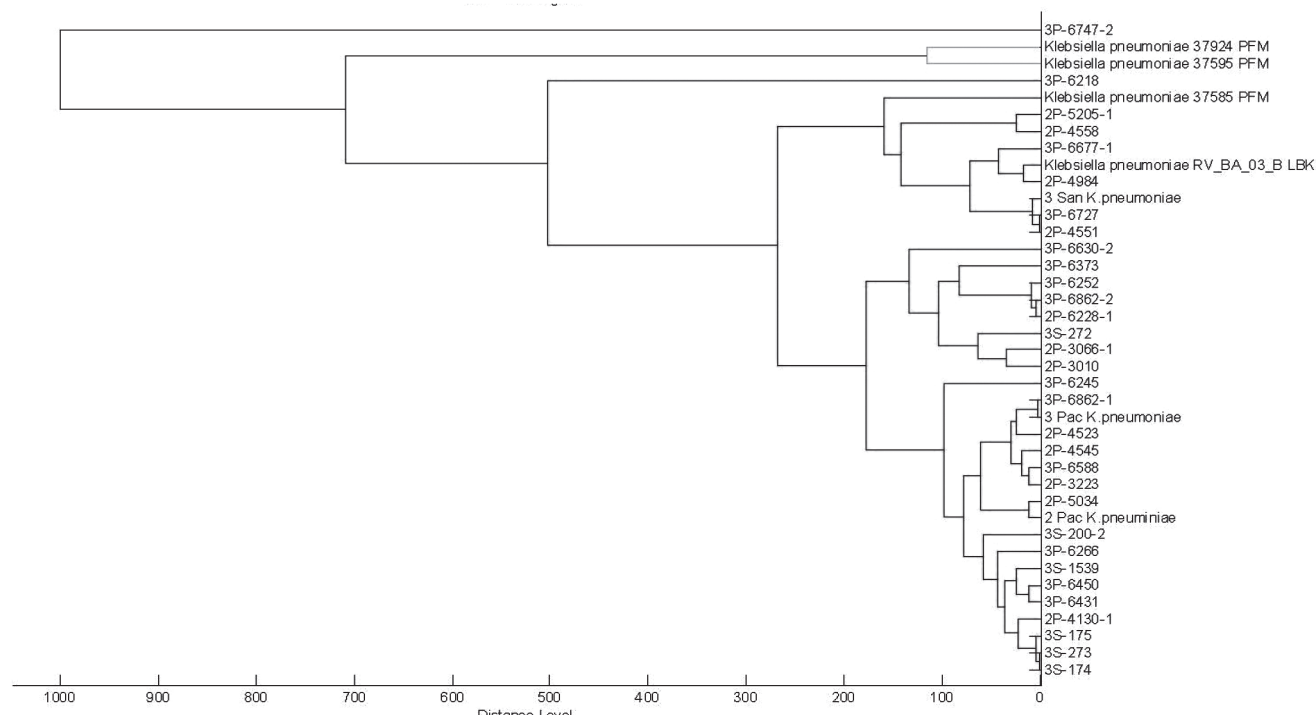


Рис. 1. MSP Dendrogram. Указаны номера анализов согласно внутренней нумерации.

Примечание: P – анализы, полученные от больного, S – санитарно-бактериологические анализы

В целом штаммы *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272 идентичны по тестовому составу. Отличие биотипа 77744372 от 77744272 заключается в идентификационной реакции VP (Voges-Proskauer) – формирование ацетилметилкарбинола, который обнаруживается образованием красного цвета после добавления 40 % гидроксида калия и 5 % альфа-нафтола. В случае определения биотипа штамма *K. pneumoniae* 77744372 – (VP+), при биотипе 77744272 – (VP–).

С целью определения идентичности штаммов *K. pneumoniae*, вызвавших вспышку внутрибольничной инфекции, штаммы MDR *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272 были изучены с использованием прямого MALDI-масс-спектрометрического метода. Проведен кластерный анализ изолятов, который с высокой степенью вероятности отражает истинные филогенетические отношения изучаемых штаммов, и на его основе построена дендрограмма (MSP Dendrogram), на которой имеются три отдельных масс-спектрометрических пика, окрашенных в серый, голубой и коричневый цвета (рис. 1). В «серый» пик вошел 1 штамм, полученный в ма-

териале от больного. «Голубой» пик представлен коллекционными масс-спектрами, заложенными в систему MALDI Biotyper 2,0. В «коричневый» пик вошли все остальные изучаемые штаммы – 34 из 35 (97,1 %), которые образовали две ветви. Первая ветвь образована одним штаммом – 3P-6218, полученным в материале от больного. Во вторую ветвь вошли остальные 33 штамма: 7 (21,2 %) – штаммы, полученные с объектов больничной среды, и 26 (78,8 %) – штаммы, полученные из патологических материалов больных.

В свою очередь, «коричневая» ветвь, образованная 33 штаммами, делится на две подветви, одну из которых образуют 7 штаммов, наиболее близких к коллекционным масс-спектрам *K. pneumoniae* RV_BA_03_BLK и *K. pneumoniae* 37595 PFM, вторую – 26 штаммов, отличных от всех имеющихся в системе MALDI Biotyper 2,0 коллекционных масс-спектров.

Обсуждение

Клон из 26 (74,3 %) штаммов MDR *K. pneumoniae* с биотипами 77744372 и 77744272, которые составили подветвь «коричневого» масс-спектрометрического пика, является основным в СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2014. № 2 (62)

нашей клинике и представлен филогенетически близкими микроорганизмами, отличными от всех коллекционных масс-спектров. Скорее всего, мы имеем дело с филогенетически новыми штаммами, подлежащими изучению и регистрации в системе MALDI Biotyper 2,0.

В Российском онкологическом научном центре у 4 из 6 (66,6 %) больных с бактериемией, вызванной *MDR* штаммами *K. pneumoniae*, в течение 2–4 сут был отмечен летальный исход. Причина смерти – сепсис. Методом генотипирования было выяснено, что все штаммы являлись продуцентами карбапенемаз ОХА-48.

Таким образом, летальность при инфекциях кровотока, вызванных ОХА-48 продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, в Российском онкологическом научном центре составила 66,6 %, что соответствует международным данным [10].

Выводы

Обнаружение штаммов *K. pneumoniae*, представленных биотипами 77744372 и 77744272, на предметах внутрибольничной среды и у пациентов с различными нозокомиальными инфекциями свидетельствует об их внутрибольничной природе. Передача и распространение штаммов происходят контактным путем. Грамотная организация эпидемиологической политики стационара способствует прерыванию путей передачи инфекции и ликвидации госпитальных штаммов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидоренко С.В., Тишков В.И. Молекулярные основы резистентности к антибиотикам // Успехи биологической химии. 2004. Т. 44. С. 263–306.
2. Bush K. Carbapenemases: Partners in crime // J. Global Antimicrob Resist. 2013. Vol. 1. P. 7–16.
3. Center for Disease Control and Prevention, USA. www.cdc.gov
4. Central Intelligence Agency. The global infections diseases threat and its implications for the United States. 1999. www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99and17.html
5. Davies T.A., Queenan M., Morrow B.J., Shang W., Amsler K., He W., Lynch A.S., Pillar C., Flamm R.K. Longitudinal survey of carbapenem resistant and resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* and non-fermenters from USA in 2007–2009 // J. Antimicrobial Chemother. 2011. Vol. 66. P. 2298–2307. doi: 10.1093/jac/dkr290.
6. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2012 CDC (www.cdc.gov)
7. Kaase M. Carbapenemases in gram-negative bacteria : Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012. Vol. 55 (11–12). P. 1401–1404. doi: 10.1007/s00103-012-1552-x.
8. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae // Eurosurveillance. 2012. Vol. 17. Issue 26. P. 28.

9. Park Y.J., Yu J.K., Park K.J., Park Y.G., Lee S., Kim S.Y., Jeong S.H. Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem and meropenem in extended-spectrum beta-lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* // Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 71. P. 87–89. doi: 10.1016

10. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-Like carbapenemases: The phantom menace // J. Antimicrobial Chemother. 2012. Vol. 67. P. 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121.

11. Poulou A., Voulgari E., Vriani G., Xidopoulos G., Pliagkos A., Chatzipantazi V., Markou F., Tsakris A. Imported KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infections control measures to restrain their dissemination // J. Clin. Microbiol. 2012. Vol. 50. P. 2618–2623. doi: 10.1128/JCM.00459-12

12. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F.; NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing // Sci. Transl. Med. 2012. Vol. 4 (148). P. 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.

Поступила 28.12.13

REFERENCES

1. Sidorenko S.V., Tishkov V.I. Molecular basis of radioresistance to antibiotics // Uspehi biologicheskoy himii. 2004. Vol. 44. P. 263–306. [in Russian]
2. Bush K. Carbapenemases: Partners in crime // J. Global Antimicrob Resist. 2013. Vol. 1. P. 7–16.
3. Center for Disease Control and Prevention, USA. www.cdc.gov
4. Central Intelligence Agency. The global infections diseases threat and its implications for the United States. 1999. www.odci.gov/cia/publications/nie/report/nie99and17.html
5. Davies T.A., Queenan M., Morrow B.J., Shang W., Amsler K., He W., Lynch A.S., Pillar C., Flamm R.K. Longitudinal survey of carbapenem resistant and resistance mechanisms in *Enterobacteriaceae* and non-fermenters from USA in 2007–2009 // J. Antimicrobial Chemother. 2011. Vol. 66. P. 2298–2307. doi: 10.1093/jac/dkr290.
6. Guidance for Control of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE), 2012 CDC (www.cdc.gov)
7. Kaase M. Carbapenemases in gram-negative bacteria : Current data and trends of resistance resulting from the work of national reference centres // Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz. 2012. Vol. 55 (11–12). P. 1401–1404. doi: 10.1007/s00103-012-1552-x.
8. Kallen A., Guh A. United states centers for disease control and prevention issue updated guidance for tackling carbapenem-resistant enterobacteriaceae // Eurosurveillance. 2012. Vol. 17. Issue 26. P. 28.
9. Park Y.J., Yu J.K., Park K.J., Park Y.G., Lee S., Kim S.Y., Jeong S.H. Prevalence and contributing factors of nonsusceptibility to imipenem and meropenem in extended-spectrum beta-lactamase- producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* // Microbiol. Infect. Dis. 2011. Vol. 71. P. 87–89. doi: 10.1016
10. Poirel L., Potron A., Nordmann P. OXA-48-Like carbapenemases: The phantom menace // J. Antimicrobial Chemother. 2012. Vol. 67. P. 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121.
11. Poulou A., Voulgari E., Vriani G., Xidopoulos G., Pliagkos A., Chatzipantazi V., Markou F., Tsakris A. Imported KPC- producing *Klebsiella pneumoniae* clones in a Greek hospital: impact of infections control measures to restrain their dissemination // J. Clin. Microbiol. 2012. Vol. 50. P. 2618–2623. doi: 10.1128/JCM.00459-12
12. Snitkin E.S., Zelazny A.M., Thomas P.J., Stock F.; NISC Comparative Sequencing Program Group, Henderson D.K., Palmore T.N., Segre J.A. Tracking a Hospital Outbreak of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* with Whole-Genome Sequencing // Sci. Transl. Med. 2012. Vol. 4 (148). P. 148ra116. doi: 10.1126/scitranslmed.

ХИМИОТЕРАПИЯ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**Е.Л. Юмов¹, С.В. Миллер¹, Н.В. Литвяков^{1,2}, Т.В. Полищук¹, С.А. Тузиков^{1,3},
О.В. Черемисина¹, В.Е. Гольдберг¹, Е.О. Родионов^{1,3}**

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск²

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

Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 68 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Основную группу составили 36 пациентов, которым было проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин с последующей оценкой объективного эффекта. В случаях полной и частичной регрессии и при стабилизации процесса проводилось радикальное хирургическое вмешательство с последующей адъювантной химиотерапией по той же схеме в количестве 3 циклов. Контрольную группу составили 32 пациента, которым выполнено только радикальное хирургическое лечение. Результаты исследования свидетельствуют о повышении эффективности проводимого комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группой хирургического лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, неoadъювантная химиотерапия.

CHEMOTHERAPY IN COMBINED MODALITY TREATMENT FOR LOCALLY ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.L. Yumov¹, S.V. Miller¹, N.V. Litvyakov^{1,2}, T.V. Polischuk¹, S.A. Tuzikov^{1,3}, O.V. Cheremisina¹, V.E. Goldberg¹, E.O. Rodionov^{1,3}

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

National Research Tomsk State University, Tomsk²

Siberian State Medical University, Tomsk³

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

The comparative analysis of immediate and long-term clinical outcomes in 68 patients with stage III non-small cell lung cancer was carried out. The study group comprised 36 patients who received 2 cycles of neoadjuvant vinorelbine/carboplatin-containing chemotherapy with subsequent assessment of objective response. If complete and partial responses were achieved and in cases with stable disease, patients underwent radical surgery followed by 3 cycles of the same regimen of adjuvant chemotherapy. The control group consisted of 32 patients who underwent surgery alone. The results obtained showed efficacy of the combined modality treatment due to significant decrease in the rate of local recurrences, distant metastases and increase in the rate of overall survival as compared to the group with surgery alone.

Key words: non-small cell lung cancer, combined modality treatment, neoadjuvant chemotherapy.

Рак легкого (РЛ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью и ведущей причиной смертности как в мире, так и в нашей стране [7]. В РФ в 2011 г. выявлено 56030 случаев рака легкого (24,04 на 100 000 населения), из них мужчин – 45 442, женщин – 10 588. Зарегистрировано 50 440 случаев смерти (41 767 мужчин и 8 673 женщины). На долю смертельных исходов от рака легкого у мужчин приходится около 27,0 % (1/3 случаев от всех ЗНО) [4].

Хирургический метод лечения эффективен только при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). При прединвазивном внутри-эпителиальном и микроинвазивном раке легкого 5-летняя выживаемость достигает 92 % и 80 % соответственно. Близкие результаты у больных НМРЛ IA стадии – 70–80 %. Однако по мере нарастания распространенности опухолевого процесса показатели 5-летней выживаемости значительно снижаются, составляя при стадии IB – 50–60 %, при IIA и IIB

стадиях – 30–40 %, при IIIA стадии – 15–20 %, при IIIB стадии – 10–12 % [1]. Таким образом, при местнораспространенном НМРЛ перед клиницистами возникает проблема выбора лечебного алгоритма. Одним из направлений комбинированного лечения рака легкого является комбинация хирургического лечения с системной химиотерапией. В ряде исследований было показано, что эффективность химиотерапии прямо коррелирует с лечебным патоморфозом опухоли, определяемым при гистологическом исследовании. Предоперационная системная противоопухолевая терапия позволяет значительно увеличить безрецидивную и общую выживаемость больных местнораспространенным НМРЛ [2, 8, 12]. Данные последнего метаанализа, в котором обобщены результаты лечения 1 507 пациентов, показывают, что использование предоперационной химиотерапии предполагает 12 % относительную пользу ($HR=0,88$; 95 % ДИ=0,76–1,01; $p=0,07$), что эквивалентно абсолютному улучшению в выживании на 5 % в течение 5 лет [5].

Сочетание неоадьювантной и адьювантной химиотерапии при НМРЛ IIIA стадии является одним из рациональных вариантов комбинированного лечения, однако исследования по поиску наиболее оптимальных сочетаний цитостатиков активно ведутся во всем мире [9, 11, 12]. Одной из перспективных комбинаций является схема карбоплатин + винорельбин или паклитаксел, их применение в качестве индукционной терапии показало приемлемую эффективность с хорошей переносимостью и низкой токсичностью. При использовании данных схем химиотерапии достигнуты удовлетворительные показатели выживаемости больных НМРЛ IIIA стадии, особенно при полной резекции опухоли [10].

Важной проблемой комбинированного лечения НМРЛ является токсичность применяемых препаратов, однако показано, что риск послеоперационных осложнений после неоадьювантной химиотерапии не увеличивается. В частности, Evans et al. [6] сообщают, что у 397 больных с НМРЛ III стадии, получавших хирургическое и комбинированное лечение с неоадьювантной химиотерапией, различий в подгруппах по частоте осложнений, продолжительности пребывания в стационаре и смертности после пневмонэктомий и лобэктомий не выявлено. Большое значение имеет токсический профиль используемой комбинации химиотерапевтических

препаратов. J. Giuliani et al. [9] показали безопасность применения карбоплатин-содержащих дублетов, в том числе и у пожилых пациентов с НМРЛ. В целом, использование комбинации карбоплатина с винорельбином или гемцитабином было связано с низким профилем токсичности без отрицательного влияния на эффективность. Тем не менее оценка целесообразности применения системной химиотерапии при комбинированном лечении местнораспространенного НМРЛ остается актуальной проблемой клинической онкологии.

Цель исследования – изучить непосредственную и отдаленную эффективность комбинированного лечения НМРЛ с использованием неоадьювантной химиотерапии по схеме винорельбин/карбоплатин, радикальной операции и адьювантной химиотерапии.

Материал и методы

Проанализированы результаты лечения 68 больных немелкоклеточным раком легкого, находившихся в торакоабдоминальном отделении ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в 2004–2013 гг. До начала лечения во всех случаях была получена морфологическая верификация диагноза плоскоклеточный рак – в 41 (60,3 %), аденокарцинома – в 27 (39,7 %) наблюдениях. Пациенты ранее не получали какого-либо противоопухолевого лечения и не имели соматических противопоказаний для комбинированной терапии. Возраст больных – 18–70 лет, в среднем – $59,20 \pm 5,6$ года, наибольшее число пациентов было в возрастном интервале от 46 до 69 лет, что соответствует статистическим данным о заболеваемости раком легкого. Соотношение заболевших мужчин и женщин в группах составило 7,5:1.

Все пациенты имели III стадию заболевания в соответствии с классификацией TNM 7 пересмотра (2009 г.): IIIA стадия выявлена у 61 (89,7 %), IIIB стадия – у 7 (10,3 %) больных. Опухоль соответствовала T_2 у 5 (7,4 %), T_3 – у 53 (77,9 %), T_4 – у 10 (14,7 %) больных. Распределение по критерию N: N_1 – 35 (51,5 %), N_2 – у 29 (42,6 %), N_3 – у 4 (5,9 %) пациентов.

Центральный и периферический рак диагностирован в 36 (52,9 %) и 32 (47,1 %) наблюдениях соответственно. Левое и правое легкие были поражены с одинаковой частотой. При этом чаще всего опухоль локализовалась в верхних долях – в 41 (60,3 %), реже в нижних долях – в 15 (22,1 %), в

главных бронхах – в 7 (10,3 %) и в средней доле – в 5 (7,3 %) случаях.

Больные были распределены на две группы. Основную группу составили 36 пациентов, которым проведено комбинированное лечение. Контрольную группу составили 32 пациента, которым выполнено только радикальное хирургическое лечение.

Пациентам основной группы химиотерапия проводилась при удовлетворительном общем состоянии и лабораторных показателях без отклонений от нормы. Винорельбин вводили в дозе 25 мг/м² в виде внутривенной инфузии на 1-й и 8-й дни цикла. Во 2-й день, через 20 ч после инфузии винорельбина, внутривенно капельно вводили карбоплатин в дозе по AUC 6, в количестве 2–3 курсов, интервал между курсами составил 20 дней. Далее проводилась оценка эффективности проведенной химиотерапии. В случае клинического объективного эффекта (полные и частичные регрессии) и при стабилизации процесса проводилось радикальное хирургическое вмешательство с последующей адьювантной химиотерапией по той же схеме в количестве 3 циклов. На данный способ лечения получен патент РФ на изобретение № 2455986.

Оценка непосредственных результатов комбинированного лечения больных раком легкого предложенным способом проводилась с использованием шкалы RECIST. После операции удаленное легкое с опухолью и регионарными лимфатическими узлами подвергалось патоморфологическому исследованию, также оценивалась степень лекарственного патоморфоза согласно общепринятой классификации ВОЗ. Обязательному цитологическому и гистологическому исследованию подвергалась линия резекции бронха.

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Количественная оценка исследуемых явлений в ряде случаев представлена в виде относительной величины (%). Оценка достоверности различия результатов по выживаемости исследуемых групп больных проводилась с использованием обобщенного показателя χ^2 .

Результаты исследования и обсуждение

При оценке непосредственной эффективности неоадьювантной химиотерапии частота клинического объективного эффекта составила 22,2 %,

включая полные регрессии (ПР) у 1/36 (2,8 %) пациента и частичные регрессии (ЧР) у 7/36 (19,4 %) больных. Стабилизация процесса наблюдалась у 28/36 (77,8 %) пациентов. Прогрессирования заболевания выявлено не было. В случаях с ПР и ЧР процесса гистологически у 7 пациентов диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки, у 1 пациента – аденокарцинома (эффект ЧР). В случаях стабилизации процесса у 15 больных был выявлен плоскоклеточный рак, аденокарцинома – у 13 пациентов.

Пациентам основной группы всего было проведено 180 курсов химиотерапии (ХТ), из них 72 курса в неоадьювантном режиме. Осложнения ХТ оценивались с помощью стандартных критериев ВОЗ. Применение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) по схеме винорельбин/карбоплатин вызвало непосредственные побочные реакции в виде слабости, снижения аппетита, тошноты, рвоты, которые отмечались во время инфузии химиопрепаратов или в первые часы после ее окончания. Самым частым осложнением НАХТ являлась гематологическая токсичность (31,5 ± 7,9 %), в том числе лейкопения I–II степени – 11 %, нейтропения I–II степени – 9,8 %, anemia легкой степени – 5,5 %, тромбоцитопения I–II степени – 5,2 %. Инфекционных осложнений, связанных с уменьшением количества лейкоцитов, не отмечено. На втором месте по частоте были гастроинтестинальные осложнения: тошнота и рвота I–II степени наблюдалась в 10,3 ± 5,9 % случаев, гепатотоксичность, проявлявшаяся повышением уровня трансаминаз в периферической крови, – в 9,1 ± 4,3 %. Нефротоксичность выявлена в 9,4 ± 4,6 %, алоpecia – в 11,3 ± 5,5 %. Осложнения химиотерапии гастроинтестинального и гематологического характера были кратковременными и обратимыми.

На хирургическом этапе лечения в обеих группах пневмонэктомии выполнены 36 (52,9 %) больным (из них 9 комбинированных), лобэктомия – 31 (45,6 %), билобэктомия – 1 (1,5 %) пациенту. Операции выполнялись из переднебокового торакотомного доступа с обязательной системной ипсилатеральной лимфодиссекцией. Послеоперационные осложнения в основной группе развились у 5 (13,9 ± 5,8 %) больных, в контрольной группе – у 5 пациентов, что составило 15,6 ± 6,4 %. Различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Такие осложнения, как бронхиальный

свищ и эмпиема плевры, пневмония, гемоторакс, по частоте и степени тяжести отличий в сравниваемых группах не имели. Непосредственно после оперативного вмешательства в контрольной группе умерло 2 ($6,2 \pm 4,2$ %) пациента, в основной группе смертельных исходов не наблюдалось.

После операции всем пациентам основной группы назначалась адъювантная химиотерапия, было проведено 108 курсов. Наиболее частым видом гематологической токсичности ($40,7 \pm 8,1$ %) была лейкопения II–III степени – 13 %, затем нейтропения II–III степени – 11,6 %, анемия легкой и средней степени тяжести – 10,2 %, тромбоцитопения III степени – 3,9 %, тромбоцитопения IV степени – 2,0 %. Частота негематологической токсичности (преимущественно гастроинтестинальной) была низкой, ее тяжесть во всех случаях не превышала уровень II степени. В целом осложнения при послеоперационной ХТ встречались несколько чаще, чем при НАХТ, что, по-видимому, связано с истощением организма после обширного хирургического вмешательства.

Степень лекарственного патоморфоза (ЛП) была изучена у 36 пациентов. Чаще всего выявлялся ЛП II степени – у 18 (50 %), ЛП I степени наблюдался у 12 (33,3 %) больных. Лекарственный патоморфоз как III, так и IV степеней наблюдался с одинаковой частотой, в обоих случаях они были выявлены у 3 (8,3 %) больных. В целом эффективность лечения по критерию «лечебный патоморфоз III–IV степеней» составила 16,7 % (6 из 36 больных). У пациентов с лекарственным патоморфозом III–IV степеней гистологический тип опухоли был представлен плоскоклеточным раком в 3 случаях, аденокарциномой легкого – еще в 3 наблюдениях. При ЛП II степени в 13 случаях выявлен плоскоклеточный рак, в 5 – аденокарцинома. Лекарственный патоморфоз I степени наблюдался у 6 пациентов с плоскоклеточным раком и с той же частотой при аденокарциномах.

При сопоставлении частоты клинического объективного ответа опухоли на терапию и степени лекарственного патоморфоза было выявлено, что случаи с ЛП IV степени соответствовали частичной регрессии и полной регрессии (2 и 1 случай соответственно). Лекарственному патоморфозу III степени соответствовали 2 случая с ЧР и 1 – со стабилизацией опухолевого процесса. При ЛП II степени чаще всего наблюдалась стабилизация (у

16 из 18 пациентов) и лишь 2 случая с частичной регрессией. Интересно отметить, что в случаях с ЛП I степени у 2 пациентов была выявлена частичная регрессия, у остальных 10 больных наблюдалась стабилизация процесса.

Для анализа отдаленных результатов были прослежены исходы лечения больных в течение трех лет, поскольку, по данным литературы, свыше 60 % рецидивов и отдаленных метастазов НМЛР возникают в эти сроки [3]. В основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 14 ($38,9 \pm 2,9$ %) больных. У 9 ($25,1 \pm 4,5$ %) пациентов зарегистрированы отдаленные метастазы (у 6 – в головной мозг, у 3 – в печень), у 3 пациентов – сочетание местного рецидива и отдаленных метастазов. В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено в 18 ($56,3 \pm 2,4$ %) случаях, причем за счет отдаленного метастазирования – в 11 ($34,4 \pm 2,5$ %) наблюдениях. В первый год мониторинга прогрессирование заболевания развилось у 9 больных, во 2-й год – у 6, в 3-й год – у 3 пациентов. Следует также отметить одновременное развитие местного рецидива и отдаленных метастазов после операции у двух больных на 6-й и 10-й мес наблюдения. В сравниваемых группах прогрессирование заболевания за счет отдаленного метастазирования в основном выявлено в первые 6–12 мес после лечения.

Проведение комбинированного лечения уменьшает количество местных рецидивов по сравнению с контрольной группой. За период трехлетнего наблюдения рецидивы наблюдались у 5 ($13,9 \pm 4,4$ %) и 7 ($25,0 \pm 4,8$ %) больных соответственно. За этот же срок в основной группе умерло от прогрессирования заболевания 7 больных, в контрольной группе – 14 пациентов. Различия статистически значимы ($p < 0,05$).

Для оценки отдаленной эффективности комбинированного лечения была изучена трехлетняя безрецидивная и общая выживаемость в обеих группах больных. В основной группе показатель 3-летней безрецидивной выживаемости равнялся $61,1 \pm 4,5$ %, в контрольной группе – $46,5 \pm 3,5$ %. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Общая 3-летняя выживаемость составила $80,5 \pm 3,5$ % и $50,1 \pm 3,9$ % соответственно ($p < 0,05$).

Таким образом, установлено, что предложенная схема неоадъювантной химиотерапии не вызывает тяжелых осложнений, удовлетворительно переносится

сится больными с НМРЛ III стадии. Полученные данные свидетельствуют о повышении эффективности проводимого комбинированного лечения за счет достоверного уменьшения количества местных рецидивов, отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группой хирургического лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Зборовская И.Б., Богатырев В.Н., Никуличев Л.А., Степанова Е.В., Аллавердиев А.К., Ардзинба М.С. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 145–153.
2. Миллер С.В., Тузиков С.А., Гольдберг В.Е., Завьялов А.А., Полищук Т.В., Добродеев А.Ю., Юмов Е.Л., Лобыкин А.Ф. Неоадьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2011. № 5. С. 4–8.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: Медицина, 2000. 599 с.
4. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013. 289 с.
5. D'Amato T.A., Landreneau R.J., McKenna R.J., Santos R.S., Parker R.J. Prevalence of in vitro extreme chemotherapy resistance in resected non small-cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 440–447.
6. Evans N.R., Li S., Wright C.D., Wright C.D., Allen M.S., Gaissert H.A. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 139 (4). P. 991–996. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.070.
7. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
8. Gilligan D., Nicolson M., Smith I., Groen H., Dalesio O., Goldstraw P., Hattom M., Hopwood P., Manegold C., Schramel F., Smit H., van Meerbeeck J., Nankivell M., Parmar M., Pugh C., Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NValT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1929–1937.
9. Giuliani J., Piacentini P., Greco F., Mercanti A., Trolese A.R., Furini L., Durante E., Moratello G., Tognetto M., Bonetti A. Carboplatin-containing regimens as front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in two groups of elderly // J. Chemother. 2014. Vol. 26 (2). P. 111–116. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000112.
10. Kolek V., Grygarkova I., Hajdich M., Klein J., Cwiera K., Neoral C., Langova K., Mihal V. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of IIIA stage non-small-cell-lung cancer: results of neoadjuvant carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regimens combined with selective adjuvant chemotherapy according to in-vitro chemoresistance test // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. 2008. Vol. 152 (2). P. 259–266.
11. Sato Y., Yamamoto N., Kunitoh H., Ohe Y., Minami H., Laird N.M., Katori N., Saito Y., Ohnami S., Sakamoto H., Sawada J., Saijo N., Yoshida T., Tamura T. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6 (1). P. 132–138. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200f415.
12. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orłowski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschinger M., Visseren-Grul C., Torri V. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIa non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

Visseren-Grul C., Torri V. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIa non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

Поступила 21.02.14

REFERENCES

1. Laktionov K.K., Davydov M.I., Polockij B.E., Zborovskaja I.B., Bogatyrev V.N., Nikulichev L.A., Stepanova E.V., Allahverdiev A.K., Ardzinba M.S. Prognostic and predicting factors in patients with non-small cell lung cancer // Prakticheskaja onkologija. 2006. Vol. 7 (3). P. 145–153. [in Russian]
2. Miller S.V., Tuzikov S.A., Gol'dberg V.E., Zav'jalov A.A., Polishchuk T.V., Dobrodeev A.Ju., Jumov E.L., Lobykin A.F. Neoadjuvant chemotherapy with taxanes in combined modality treatment of non-small cell lung cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2011. № 5. P. 4–8. [in Russian]
3. Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Clinical oncopolmonogy. M.: Medicina, 2000. 599 p. [in Russian]
4. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2011 (morbidity and mortality). M., 2013. 289 p. [in Russian]
5. D'Amato T.A., Landreneau R.J., McKenna R.J., Santos R.S., Parker R.J. Prevalence of in vitro extreme chemotherapy resistance in resected non small-cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. 2006. Vol. 81. P. 440–447. [in Russian]
6. Evans N.R., Li S., Wright C.D., Wright C.D., Allen M.S., Gaissert H.A. The impact of induction therapy on morbidity and operative mortality after resection of primary lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2010. Vol. 139 (4). P. 991–996. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.11.070.
7. Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010.
8. Gilligan D., Nicolson M., Smith I., Groen H., Dalesio O., Goldstraw P., Hattom M., Hopwood P., Manegold C., Schramel F., Smit H., van Meerbeeck J., Nankivell M., Parmar M., Pugh C., Stephens R. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NValT2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review // Lancet. 2007. Vol. 369. P. 1929–1937.
9. Giuliani J., Piacentini P., Greco F., Mercanti A., Trolese A.R., Furini L., Durante E., Moratello G., Tognetto M., Bonetti A. Carboplatin-containing regimens as front-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer in two groups of elderly // J. Chemother. 2014. Vol. 26 (2). P. 111–116. doi: 10.1179/1973947813Y.0000000112.
10. Kolek V., Grygarkova I., Hajdich M., Klein J., Cwiera K., Neoral C., Langova K., Mihal V. Long term follow-up of neoadjuvant-adjuvant combination treatment of IIIA stage non-small-cell-lung cancer: results of neoadjuvant carboplatin/vinorelbine and carboplatin/paclitaxel regimens combined with selective adjuvant chemotherapy according to in-vitro chemoresistance test // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky. Olomouc. Czech. Repub. 2008. Vol. 152 (2). P. 259–266.
11. Sato Y., Yamamoto N., Kunitoh H., Ohe Y., Minami H., Laird N.M., Katori N., Saito Y., Ohnami S., Sakamoto H., Sawada J., Saijo N., Yoshida T., Tamura T. Genome-wide association study on overall survival of advanced non-small cell lung cancer patients treated with carboplatin and paclitaxel // J. Thorac. Oncol. 2011. Vol. 6 (1). P. 132–138. doi: 10.1097/JTO.0b013e318200f415.
12. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orłowski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschinger M., Visseren-Grul C., Torri V. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIa non-small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30. P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

УДК: 618.11–006:615.28]–092.9

ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНОЕ ХИМИОПЕРФУЗИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКА ДИОКСАДЭТОМ В СРАВНЕНИИ С ЦИСПЛАТИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**В.Г. Беспалов, О.А. Беляева, Г.С. Киреева, К.Ю. Сенчик, А.Н. Стуков,
А.М. Беляев**

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

Проведено сравнительное изучение противоопухолевой активности цисплатина и диоксадэта в химиоперфузионном лечении на модели асцитной опухоли яичника (ОЯ) у 172 самок крыс линии Вистар. Асцитная ОЯ перевивалась внутрибрюшинно по 0,5 мл асцитической жидкости каждой крысе в концентрации 2×10^7 опухолевых клеток/мл. Препараты вводили однократно через 48 ч после перевивки ОЯ в максимально переносимых дозах (МПД). Нормотермическую интраперитонеальную химиоперфузию (НИПХ) и гипертермическую интраперитонеальную химиоперфузию (ГИПХ) с цисплатином и диоксадэтом осуществляли в дозах, в 5–20 раз превышающих дозы этих препаратов при их обычном интраперитонеальном введении. Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по увеличению продолжительности жизни животных. При нормо- и гипертермической химиоперфузии цисплатин увеличивал МПЖ на 317 % и 183 % ($p < 0,05$), а диоксадэт – на 244 % и 444 % ($p < 0,05$) соответственно, по сравнению с МПЖ в контрольной группе животных, не получавших лечения. Наиболее эффективным режимом лечения диссеминированного рака яичника в эксперименте является ГИПХ с диоксадэтом.

Ключевые слова: нормо- и гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия, опухоль яичников, диоксадэт, цисплатин.

INTRAPERITONEAL CHEMOPERFUSION TREATMENT OF ADVANCED OVARIAN CANCER WITH DIOXADET COMPARED TO CISPLATIN IN EXPERIMENTAL STUDY

V.G. Bespalov, O.A. Belyaeva, G.S. Kireeva, K.Yu. Senchik, A.N. Stukov, A.M. Belyaev
*N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health, St. Petersburg
68, Leningradskay Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia,
e-mail: bespalov_nio@mail.ru*

Comparative study of antitumor activity of cisplatin and dioxadet in chemoperfusion treatment was carried out on ascitic ovarian cancer model in 172 Vistar female rats. Ovarian cancer was inoculated intraperitoneally at a volume of 0.5 ml per rat with concentration of tumor cells 2×10^7 /ml. The drugs were administered once in 48 hours after inoculation of ovarian cancer in maximum tolerated doses (MTD). Normothermic intraperitoneal chemoperfusion (IPEC) and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion (HIPEC) were performed with cisplatin or dioxadet at doses that were 5–20 times higher than those for their standard intraperitoneal administration. Antitumor effects of the drugs were estimated in increase of median survival time (MST). In case of IPEC and HIPEC cisplatin increased the MST by 317 % and 183 % ($p < 0.05$) respectively, when dioxadet increased the MST by 244 % and 444 % ($p < 0.05$) respectively compared to the control group of animals that didn't receive any treatment. HIPEC with dioxadet is the most effective regimen in experimental treatment of advanced ovarian cancer.

Key words: normo- and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion, ovarian cancer, dioxadet, cisplatin.

Заболеваемость раком яичника (РЯ) в России составляет 2,5 % в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и 4,6 % среди гинекологических опухолей (3-е место после рака тела и шейки матки). Согласно данным попу-

ляционных регистров, 5-летняя выживаемость при РЯ варьирует в пределах от 12 до 42 % [4]. Прогрессирование РЯ происходит преимущественно в виде диссеминации по брюшине с развитием карциноматоза [1]. Для лечения перитонеального карцино-

матоза и асцита используется внутривентральная (в/б) химиотерапия цитостатиками, позволяющая увеличить концентрацию лекарственного вещества в брюшной полости, усилить его проникновение в опухолевую ткань и уменьшить системное токсическое действие [8].

Одним из вариантов в/б химиотерапии является высокотехнологичный метод интраперитонеальной химиооперфузии. Сочетание данного метода лечения с локальной гипертермией рассматривается как перспективный вариант лечения карциноматоза брюшной полости, позволяющий значительно увеличить выживаемость больных диссеминированным РЯ. Согласно данным одного из последних метаанализов гипертермическая интраперитонеальная химиооперфузия (ГИПХ) с цисплатином или другими цитостатиками после циторедуктивной операции обеспечивает среднюю продолжительность жизни пациентов с РЯ до 64 мес, тогда как при стандартной внутривенной химиотерапии цисплатином этот показатель составляет около 30 мес. Однако результаты этого же исследования свидетельствуют о том, что токсичность химиотерапии III степени регистрировалась у 40 % больных, IV степени – у 15 % больных [6]. Для улучшения результатов лечения больных с диссеминированным РЯ и снижения токсичности в/б химиотерапии необходим поиск новых противоопухолевых препаратов [2].

В «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» был разработан отечественный противоопухолевый препарат из группы алкилирующих соединений этилениминов – диоксадэт, обладающий высоким контактным противоопухолевым действием [5]. Ранее нами было показано, что при обычном в/б введении в максимально переносимых дозах (МПД) диоксадэт проявил противоопухолевую активность, сравнимую с цисплатином [3]. В то же время диоксадэт отличается меньшей системной токсичностью и не вызывает спаек в брюшной полости, что характерно для цисплатина [5].

Цель исследования – изучить противоопухолевое действие диоксадэта в сравнении с цисплатином в химиооперфузионном лечении РЯ в эксперименте.

Материал и методы

Исследование проведено на 172 самках крысы линии Вистар с массой тела 200–260 г из питомника «Рапполово» РАМН. Животные получали стандартный полнорационный брикетированный комбикорм (рецепт ПК-120) производства компании «Лабора-

торкорм» (Москва) и водопроводную питьевую воду без ограничений.

Использован штамм ОЯ, созданный в 1958 г. перевивкой ОЯ от крысы, подвергшейся трансплацентарному воздействию 7,12-диметилбенз(а)антрацена. Штамм ОЯ был получен из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. При проведении эксперимента штамм ОЯ постоянно перевивали в/б нескольким крысам: всего для поддержания штамма были использованы 44 крысы. От одной крысы на 5–7-й день после перевивки ОЯ брали асцит, разбавляли его стерильным физиологическим раствором и вводили в/б точное количество опухолевых клеток (1×10^7) всем крысам, включенным в эксперимент.

После перевивки ОЯ крысы рандомизировались на 9 групп: I группа (n=19) – контроль (0,5 мл физиологического раствора в/б); II группа (n=11) – нормотермическая интраперитонеальная перфузия физиологическим раствором (НИПХ); III группа (n=14) – гипертермическая интраперитонеальная перфузия физиологическим раствором (ГИПХ); IV группа (n=12) – цисплатин, растворенный в физиологическом растворе в дозе 4 мг/кг массы тела в/б; V группа (n=12) – цисплатин при НИПХ (нормотермическая интраперитонеальная химиооперфузия) в дозе 40 мг/кг; VI группа (n=14) – цисплатин при ГИПХ в дозе 20 мг/кг; VII группа (n=19) – диоксадэт, растворенный в физиологическом растворе в дозе 1,5 мг/кг массы тела в/б; VIII группа (n=14) – диоксадэт при НИПХ в дозе 30 мг/кг; IX группа (n=13) – диоксадэт при ГИПХ в дозе 15 мг/кг. Все описанные манипуляции проводились однократно через 48 ч после перевивки ОЯ.

Экспериментальная установка для перфузий собрана из оборудования производства Центрального научно-исследовательского и опытно-конструкторского института робототехники и технической кибернетики (Россия): мехатронный перфузионный перистальтический насос «Марс»; баня термостатирующая прецизионная LOIP LB-200; универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец». Используются грелка (Microlife FH 80, размер 30,5×34,5 см, Германия), цифровые термометры CheckTemp (Hanna, Германия), катетеры (КД Медикал ГмбХ Хоспитал Продактс, Германия), рассасывающийся шовный материал (Safil 3/0 B/Braun, Германия), нерассасывающийся шовный материал (Ethibond Excel 2.0, Johnson & Johnson, Ethicon,

США). Использованы лекарственные препараты: диоксидэ, цисплатин (Фармахеми Б.В., Нидерланды) в виде раствора для инъекций (0,5 мг/мл), гемобаланс (Nature Vet, Австралия), кетопрофен (Фламакс, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), тиопентал натрия (ОАО «Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий «Синтез», Россия), цефтриаксон (Медокеми Лтд., Кипр). Диоксидэ в виде порошка для приготовления раствора для инфузий был синтезирован компанией «Кемконсалт» (Россия) в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата.

Перед проведением перфузии в брюшную полость помещали цифровой термометр и катетеры на приток (в левой подвздошной области) и на отток (в правой подвздошной области) жидкости и затем зашивали в 2 слоя абдоминальную стенку с использованием стерильного рассасывающегося шовного материала для мышечной ткани и плетеного нерассасывающегося стерильного шовного материала для кожи. Температура перфузата, поступавшего в брюшную полость, составляла 36–37°C при НИПХ и 40,5–41,5°C при ГИПХ. Время перфузии составляло 45 мин, объем перфузата – 200 мл. После химиоперфузии проводилась промывка брюшной полости 0,9 % раствором натрия хлорида (20 мин), катетеры и термометры вынимались, и стенка брюшной полости зашивалась таким же образом. На протяжении операции крыса лежала на теплой грелке для предотвращения гипотермии организма. В день после операции и через

24 ч животному внутримышечно вводили цефтриаксон (Медаксон, «Медокеми Лтд.», Кипр) в дозе 93 мг/кг, гемобаланс подкожно 0,1 мл и 10 мл 0,9 % раствора натрия хлорида подкожно.

Результаты оценивали по продолжительности жизни крыс. День перевивки ОЯ был принят за нулевой. Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по увеличению продолжительности жизни (УПЖ) по сравнению с контрольными животными, не получавшими лечения.

УПЖ в % рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{\text{МПЖ}_0 - \text{МПЖ}_K}{\text{МПЖ}_K} \times 100,$$

где МПЖ₀ и МПЖ_К – медиана продолжительности жизни крыс опытной и контрольной группы соответственно.

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ GraphPad Prism 6, SPSS Statistics 17.0. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, показателей МПЖ в группах – с помощью непараметрического критерия U (Манна – Уитни), кривых выживаемости – по тесту Мантел – Кокса (Long-rank test). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Статистически значимые различия от контроля по кривым выживаемости в результате лечения ци-

Таблица

Влияние диоксидэ и цисплатина при обычном и химиоперфузионном введении на продолжительность жизни у крыс самок с асцитной опухолью яичника

Группа	Показатель		
	СПЖ, сут	МПЖ, сут	УПЖ по сравнению с I группой
I. Контроль (n=19)	14,4 ± 2,28	9	-
II. НИПП (n=11)	14,8 ± 1,52	16	78 %
III. ГИПП (n=14)	29,6 ± 6,13	22,5 ^I	150 %
IV. Цисплатин в/б (n=12)	22,8 ± 2,41	19,5 ^{I, II}	117 %
V. Цисплатин НИПХ (n=12)	39,3 ± 5,67	37,5 ^{I, II, IV}	317 %
VI. Цисплатин ГИПХ (n=14)	34,6 ± 6,48	25,5 ^I	183 %
VII. Диоксидэ в/б (n=19)	28,5 ± 3,24	28 ^{I, II}	211 %
VIII. Диоксидэ НИПХ (n=14)	30,14 ± 3,95	31 ^{I, II}	244 %
IX. Диоксидэ ГИПХ (n=13)	46,2 ± 6,44	49 ^{I, III, VII}	444 %

Примечание: разница статистически значима: ^I – по сравнению с I группой, ^{II} – по сравнению со II группой, ^{III} – по сравнению с III группой, ^{IV} – по сравнению с IV группой, ^{VII} – по сравнению с VII группой. СПЖ – средняя продолжительность жизни.

сплатином и диоксадэтом наблюдались с 9-х сут и до конца эксперимента. По тесту Мантела – Кокса статистически значимые различия наблюдались между кривыми выживаемости нормотермической химиоперфузии цисплатином ($p=0,0002$), диоксадэтом ($p=0,0005$) и физиологическим раствором и отсутствовали между кривыми выживаемости гипертермической химиоперфузии цисплатином ($p=0,6117$), диоксадэтом ($p=0,0958$) и физиологическим раствором (таблица, рис. 1).

Как видно из таблицы, при НИПХ с цисплатином (V группа) и диоксадэтом (VIII группа) по сравнению с I группой наблюдали увеличение МПЖ соответственно на 317 % ($p<0,001$) и 244 % ($p=0,001$), причем при НИПХ цисплатин (V группа) по сравнению с его обычным в/б введением (IV группа) увеличивал МПЖ на 92 % ($p=0,039$), а диоксадэт (VIII группа) – лишь на 11 % ($p>0,05$). При ГИПХ с цисплатином (VI группа) и диоксадэтом (IX группа) по сравнению с I группой наблюдали увеличение МПЖ соответственно на 183 % ($p=0,002$) и 444 % ($p<0,001$). Причем для цисплатина статистически значимой разницы по сравнению с его обычным в/б введением (IV группа) и ГИПП с физиологическим раствором (III группа), не было, тогда как диоксадэт при ГИПХ (IX группа) по сравнению с его обычным в/б введением (VII группа) и ГИПП с физиологическим раствором (III группа) увеличивал МПЖ соответственно на 75 % ($p=0,002$) и 118 % ($p=0,038$) (таблица).

Обсуждение

Применение цисплатина и диоксадэта в виде НИПХ и ГИПХ увеличивает их противоопухолевую активность, причем усиление противоопухолевых эффектов цисплатина проявляется больше при НИПХ, а диоксадэта при ГИПХ. Следовательно, технология химиоперфузионного лечения позволяет вводить цитостатики в значительно более высоких дозах по сравнению с обычным в/б введением, без сопутствующего увеличения токсичности за счет фиксированного уровня всасывания химиопрепаратов в системный кровоток из брюшной полости [7]. Так, в данном исследовании НИПХ с цисплатином и диоксадэтом осуществлялась в дозах 40 и 30 мг/кг массы тела соответственно, что в 10 и 20 раз превышает МПД препаратов при их обычном внутрибрюшинном введении, тогда как ГИПХ – в дозах 20 и 15 мг/кг массы тела соответственно, что в 5 и 10 раз превышает

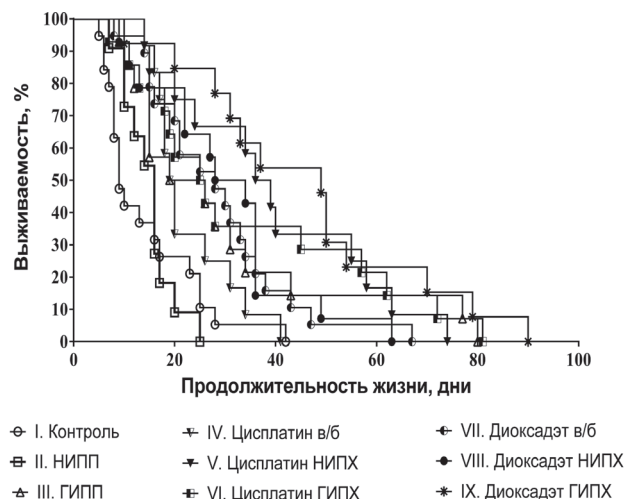


Рис. 1. Влияние диоксадэта и цисплатина при нормо- и гипертермической химиоперфузии на выживаемость животных с опухолью яичников.

Примечание: НИПП – нормотермическая интраперитонеальная перфузия; ГИПП – гипертермическая интраперитонеальная перфузия; НИПХ – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия; ГИПХ – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия

МПД препаратов при их обычном интраперитонеальном введении.

Полученные в ходе эксперимента результаты позволяют говорить о том, что химиоперфузионное лечение диссеминированного РЯ является более эффективным, чем стандартная интраперитонеальная химиотерапия. Наибольшее увеличение выживаемости экспериментальных животных было выявлено в группе, получавшей ГИПХ с диоксадэтом. На основании этого данный режим может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику для лечения карциноматоза брюшины у больных с далеко зашедшими стадиями РЯ.

Заключение

В эксперименте на самках крыс линии Вистар с перевиваемой асцитной ОЯ показано, что интраперитонеальная нормо- и гипертермическая химиоперфузии позволяют вводить цитостатические препараты в значительно более высоких дозах, чем при обычном внутрибрюшинном введении, что увеличивает выживаемость животных. НИПХ или ГИПХ с диоксадэтом или цисплатином увеличивают МПЖ на 75–92 % по сравнению с их обычным в/б введением. В условиях НИПХ противоопухолевое действие цисплатина проявляется сильнее действия

диоксадэ. С другой стороны, диоксадэ при ГИПХ более эффективен в лечении диссеминированного РЯ, чем цисплатин. У крыс с перевитой ОЯ по сравнению с нелеченными животными УПЖ при ГИПХ с цисплатином составило 183 %, при ГИПХ с диоксадэтом – 444 %.

Работа выполнена при поддержке гранта Минобрнауки России «Разработка инновационной технологии лечения диссеминированного рака яичника», Соглашение 8305, и стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики, на 2012–2014 годы «Разработка инновационного противоопухолевого лекарственного препарата для химиоперфузионного лечения канцероматоза брюшины».

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева О.А., Беспалов В.Г., Сенчик К.Ю., Коньков С.А., Стуков А.Н., Муразов Я.Г., Александров В.А. Химиоперфузионное лечение злокачественных опухолей // Медлайн экспресс. 2011. № 2–3. С. 58–65.
2. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Панченко А.В., Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Латипова Д.Х., Муразов Я.Г., Коньков С.А., Кильмаева Н.Е., Крылова И.М., МIRONJUK Т.А. Сравнительное изучение противоопухолевых эффектов цитостатиков на модели асцитной опухоли яичника // Медлайн экспресс. 2011. № 2–3. С. 48–52.
3. Беспалов В.Г., Жабин А.А., Стуков А.Н., Беляева О.А., Муразов Я.Г., Семенов А.Л., Коньков С.А., Крылова И.М. Синергизм противоопухолевого действия диоксадэ и цисплатина на модели асцитной опухоли яичника // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 1 (55). С. 42–46.
4. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 230 с.
5. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства. СПб.: NIKA, 2011. 656 с.

6. Chua T.C., Robertson G., Liauw W., Farrell R., Yan T.D., Morris D.L. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2009. Vol. 135. P. 1637–1645.

7. Kwa M., Muggia F. Ovarian cancer: A brief historical overview of intraperitoneal trials // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21 (5). P. 1429–1434. doi: 10.1245.

8. Mulier S., Claes J.P., Dierieck V., Amiel J.O., Pahaut J.P., Marcelis L., Bastin F., Vanderbeeken D., Finet C., Cran S., Velu T. Survival benefit of adding Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence // Curr. Pharm. Des. 2012. Vol. 18. P. 3793–3803.

Поступила 10.12.13

REFERENCES

1. Beljaeva O.A., Bepalov V.G., Senchik K.Ju., Kon'kov S.A., Stukov A.N., Murazov Ja.G., Aleksandrov V.A. Chemoperfusion treatment for cancer // Medlajn jekspress. 2011. № 2–3. P. 48–52. [in Russian]
2. Bepalov V.G., Beljaeva O.A., Panchenko A.V., Stukov A.N., Gershanovich M.L., Latipova D.H., Murazov Ja.G., Kon'kov S.A., Kil'maeva N.E., Krylova I.M., Mironjuk T.A. Comparative study of antitumor effect of cytostatic agents using the model of ascitic ovarian cancer // Medlajn jekspress. 2011. № 2–3. P. 48–52. [in Russian]
3. Bepalov V.G., Zhabin A.A., Stukov A.N., Beljaeva O.A., Murazov Ja.G., Semenov A.L., Kon'kov S.A., Krylova I.M. Synergism of antitumor action of dioxadet and cisplatin in model of ascitic ovarian tumor // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2013. № 1 (55). P. 42–46. [in Russian]
4. Cancer incidence in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2013. 230 p. [in Russian]
5. Stukov A.N., Gershanovich M.L., Blank M.A. et al. Antitumor agents. SPb.: NIKA, 2011. 656 p.
6. Chua T.C., Robertson G., Liauw W., Farrell R., Yan T.D., Morris D.L. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2009. Vol. 135. P. 1637–1645.
7. Kwa M., Muggia F. Ovarian cancer: A brief historical overview of intraperitoneal trials // Ann. Surg. Oncol. 2014. Vol. 21 (5). P. 1429–1434. doi: 10.1245.
8. Mulier S., Claes J.P., Dierieck V., Amiel J.O., Pahaut J.P., Marcelis L., Bastin F., Vanderbeeken D., Finet C., Cran S., Velu T. Survival benefit of adding Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence // Curr. Pharm. Des. 2012. Vol. 18. P. 3793–3803.

ЭКСПРЕССИОННЫЙ ПРОФИЛЬ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИНОВИАЛЬНОЙ САРКОМЫ И САРКОМЫ ЮИНГА/PNET

**В.М. Перельмутер^{1,2}, Н.В. Васильев¹, Л.А. Таширева¹, О.В. Савенкова¹,
Е.В. Кайгородова¹, Г.С. Жамгарян¹**

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; e-mail: pvm@ngs.ru¹*

Проведена оценка взаимосвязи гистологических и иммуногистохимических показателей синовиальной саркомы и саркомы Юинга/PNET с количеством клеток, несущих транслокацию t(X;18)(p11.2;q11.2). При гистологическом исследовании изучали цитотипические характеристики, типы структур опухолевого роста, распространенность и характер опухолевого матрикса, вторичные дистрофические изменения опухоли. Оценку митотической активности опухоли осуществляли посредством определения митотического индекса. Методом иммуногистохимии определяли наличие маркеров: vimentine, desmin, SMA, Myf-4, MyoD1, S-100, CD57, bcl-2, CD99, cytokeratine AE1/AE3, cytokeratine 7, EMA, Synaptophysin, chromogranin, Ki67. Детекцию транслокаций, характерных для синовиальной саркомы и саркомы Юинга/PNET, осуществляли с помощью хромогенной гибридизации in situ. Результаты исследования показали определенную связь морфологии и иммунофенотипа синовиальной саркомы с процентом опухолевых клеток, имеющих специфическую транслокацию t(X;18)(p11.2;q11.2).

Ключевые слова: синовиальная саркома, саркома Юинга/PNET, иммуногистохимические маркеры, CISH.

GENE EXPRESSION PROFILE AND MOLECULAR-GENETIC ANALYSIS OF SYNOVIAL SARCOMA AND EWING'S SARCOMA/PNET

V.M. Perelmutter^{1,2}, N.V. Vasilyev¹, L.A. Tashireva¹, O.V. Savenkova¹, E.V. Kaigarodova¹, G.S. Zhamgaryan¹
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, Tomsk-634050, e-mail: pvm@ngs.ru¹*

The relationship between histological and immunohistochemical parameters of synovial sarcoma and Ewing's sarcoma/PNET and the number of cells carrying the t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation. Histological examination was carried out to study the cytotypical characteristics, types of structures of tumor growth, tumor spread and secondary dystrophic changes in the tumor. The tumor mitotic activity was assessed by determining the mitotic index. The presence of markers such as vimentine, desmin, SMA, Myf-4, MyoD1, S-100, CD57, bcl-2, CD99, cytokeratine AE1/AE3, cytokeratine 7, EMA, Synaptophysin, chromogranin and Ki67 was determined by immunohistochemical assay. Detection of translocations characteristic of synovial sarcoma and Ewing's sarcoma/PNET was performed using chromogenic in situ hybridization. The study results showed the relationship between the histological and immunohistochemical parameters of synovial sarcoma and Ewing's sarcoma/PNET and the percentage of tumor cells having specific t(X;18)(p11.2;q11.2) translocation.

Key words: synovial sarcoma, Ewing's sarcoma/PNET, immunohistochemical markers, CISH.

Проблема морфологической диагностики мягкотканых сарком существует уже на протяжении десятилетий, и это обусловлено несколькими обстоятельствами. Группа сарком мягких тканей гетерогенна, что объясняется их широкой гистогенетической вариабельностью. Саркомы различных гистогенетических типов часто структурно сходны между собой, и при микроскопическом изучении лишены специфических черт. Все это требует комплексного подхода патолога в исследовании

опухоли с обязательным привлечением иммуногистохимического анализа [2].

Однако существует ряд сарком, при которых постановка точного нозологического диагноза затруднительна даже при использовании полного общепринятого стандарта. Так, среди мелкокруглоклеточных опухолей у патолога особенные трудности вызывает дифференциальная диагностика саркомы Юинга/PNET и низкодифференцированного субтипа синовиальной саркомы. Для них

характерна схожая морфология – опухоли представлены популяцией мелких однотипных клеток округлой формы с одинаковыми ядерными характеристиками, с возможным присутствием розеток и подобных им структур, с минимальной тканевой дифференцировкой [2, 4, 9]. Для дифференциации указанных опухолевых процессов S.H. Olsen et al. [10] на большой серии наблюдений с использованием широкой панели моноклональных антител разработали метод кластерного анализа иммуногистохимического профиля сарком, заключающийся в совокупной оценке различия экспрессии маркеров и их интенсивности при той или иной саркоме. Между тем данный метод не обладает абсолютными критериями, разграничивающими саркому Юинга/PNET и синовиальную саркому низкодифференцированного субтипа.

При иммуногистохимическом исследовании саркомы Юинга/PNET и низкодифференцированного субтипа синовиальной саркомы иммунофенотип опухолей часто не демонстрирует четких различий – специфичность таких маркеров, как CD99, cytokeratin-AE1/AE3, cytokeratin-7, -19, EMA, Bcl-2, весьма относительна или полностью утрачивается [1, 2, 4, 9, 11]. В этой связи, когда исчерпываются возможности методов морфологической и иммуногистохимической диагностики, решение вопроса лежит в плоскости молекулярно-генетического анализа. Факт наличия специфических транслокаций как при саркоме Юинга/PNET (EWSR1), так и при синовиальной саркоме (SYT) позволяет прибегнуть к проведению FISH (CISH)-метода с целью точной верификации опухоли.

Поскольку иммунофенотип саркомы Юинга/PNET и низкодифференцированной синовиальной саркомы вариабелен, представляют интерес его сопоставления с процентом опухолевых клеток, имеющих специфические для этих процессов транслокации.

Материал и методы

Исследовались 14 случаев сарком мягких тканей, из которых саркома Юинга/PNET составила 5 и синовиальная саркома – 9 случаев. Материал опухоли фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, заливали в парафин и готовили срезы толщиной 4–5 мкм. Срезы окрашивали в водном растворе гематоксилина и эозина. При гистологическом исследовании изучали цитотипические характеристики, типы структур опухолевого роста,

распространенность и характер опухолевого матрикса, вторичные дистрофические изменения опухоли. Оценку митотической активности опухоли осуществляли посредством определения митотического индекса – подсчета митотических фигур в десяти полях зрения при большом увеличении объектива.

С целью определения иммунофенотипа сарком проводили иммуногистохимическое исследование. Использовались моноклональные антитела к следующим антигенам: vimentine (clone V9, «Novocastra»), desmin (clone DE-R-11, «Novocastra»), SMA (clone 1A4, «Dako»), Myf-4 (clone LO26, «Novocastra»), MyoD1 (clone 5.8A, «Dako»), S-100 (поликлональные, «Dako»), CD57 (clone NK-1, «Novocastra»), bcl-2 (clone bcl-2, «Dako»), CD99 (Ewing's Sarcoma Marker) (clone 12E7, «Dako»), cytokeratine AE1/AE3 (clone AE1/AE3, «Dako»), cytokeratine 7 (clone OV-TL12/30, «Novocastra»), EMA (clone GP1.4, «Novocastra»), Synaptophysin (clone SY38, «Dako»), chromogranin (clone 5H7, «Novocastra»), Ki67 (clone MIB-1, «Dako»). Демаскировка антигенов (в тех случаях, где была необходима) проводилась в программируемой барокамере Pascal («Dako»). Инкубация с антителами составляла 30 мин при 25 °C. Применяли полимерную систему визуализации EnVision Flex High pH («Dako»). Срезы докрашивали гематоксилином.

Материалом для реакции хромогенной гибридизации *in situ* служили парафиновые срезы тканей, фиксированных в 10 % формалине. После стандартной процедуры депарафинизации срезы обрабатывались с помощью Paraffin Pretreatment Reagent Kit II («Abbot Molecular», США) по протоколу фирмы производителя. Для выявления клеток, несущих транслокации, характерные для синовиальной саркомы и саркомы Юинга/PNET, проводилась гибридизация тканей с пробамми SPOT-Light SYT Translocation Probe Pair и SPOT-Light Ewing's Sarcoma Translocation Probe Pair (Invitrogen, США) соответственно. Реакция гибридизации проводилась в приборе ThermoBrite Hybridizer («StatSpin», США). Детекция транслокаций осуществлялась с использованием набора SPOT-Light CISH Detection Kit («Invitrogen», США). После окраски срезов ткани гематоксилином («Invitrogen», США) проводилась оценка полученных результатов с использованием световой микроскопии.

Ядро, содержащее два спаренных сигнала, учитывалось как не несущее транслокацию; ядро, содержащее один спаренный и два одиночных

сигнала, учитывалось как имеющее транслокацию. Ядра, наложенные друг на друга, имеющие нечеткие контуры, пузыри и сомнительные сигналы, не учитывались. Подсчет производился на 100 клеток, количество ядер, имеющих транслокацию, выражалось в процентах к общему числу учтенных ядер. Положительными (т.е. соответствующими идентифицируемой саркоме) считались образцы, имеющие $\geq 10\%$ ядер, несущих транслокацию.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми различия считались при $p < 0,05$. Значения $p < 0,2$ рассматривались как тенденция.

Результаты исследования

По совокупности результатов гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследований были сформулированы окончательные нозологические диагнозы. В 4 из 5 случаев саркома Юинга/PNET была представлена классическим (мелкокруглоклеточным) и одним веретенноклеточным вариантами. При иммуногистохимическом исследовании в большинстве случаев опухолевые клетки экспрессировали Bcl-2, CD99, слабо экспрессировали CD57, экспрессия AE1/AE3 отсутствовала. За исключением одного случая пролиферативная активность опухолевой ткани была высокой – количество клеток с экспрессией Ki-67 составляло более 30 %. Все случаи саркомы Юинга/PNET были подтверждены молекулярно-генетическим методом. Так, одним из основных признаков принадлежности опухоли к вышеуказанному семейству является генетическая перестройка с участием гена EWS (22q12). Продуктом данного гена является белок длиной 656 аминокислот с неясной функцией [7, 10]. Метод гибридизации *in situ* с использованием специального зонда позволяет выявить точку разрыва в локусе 22q12, т.е. с его помощью можно диагностировать не только основную транслокацию t(11;12)(q24;q12), но и остальные перестройки с участием минорных партнеров гена EWS. В результате проведенного CISH-исследования было показано, что доля клеток, несущих транслокацию t(11;12)(q24;q12), колебалась от 11 до 57 %.

Обсуждение

В настоящее время установлено, что хромосомная транслокация t(X;18)(p11.2;q11.2) в синовиальных саркомах определяется с частотой от 95 до 98 %. В

результате транслокации происходит слияние гена SYT (SS18) с одним из генов – членов семейства SSX-SSX1, SSX2 или SSX4, с образованием нового химерного онкогена SYT/SSX. Белковый продукт SYT/SSX играет важную роль в формировании опухолевого фенотипа синовиальной саркомы [3–5, 8].

Проведенные нами исследования показали, что во всех случаях синовиальной саркомы имел место низкодифференцированный субтип, из них 4 случая представлены мелкокруглоклеточным фенотипом, 3 – веретенноклеточным и 1 случай – плеоморфноклеточным. Пролиферативная активность была высокой – количество клеток с экспрессией Ki-67, за исключением одного случая, составило более 20 %. Доля клеток, несущих транслокацию t(X;18)(p11.2;q11.2), варьировала от 12 до 64 %.

При синовиальной саркоме проведен анализ взаимосвязи показателей гистологических и иммуногистохимических признаков с количеством клеток, несущих транслокацию (таблица). Так, синовиальные саркомы, обладающие большим количеством клеток, несущих транслокацию t(X;18)(p11.2;q11.2), характеризуются тенденцией к слабой экспрессии bcl-2, к большему значению критерия G по системе FNCLCC – G3 и высокой митотической активностью. Данное обстоятельство позволяет думать, что синовиальные саркомы с высоким процентом клеток, несущих специфическую транслокацию, являются биологически более агрессивными опухолями. Кроме того, выраженная митотическая активность, а также отсутствие или слабая экспрессия bcl-2 предполагают большую чувствительность данных опухолей к химиотерапии.

В исследуемый массив (n=14) не вошли 2 случая сарком мягких тканей, в которых при проведении метода хромогенной *in situ* гибридизации наряду с клетками, несущими специфическую транслокацию (SYT), были обнаружены клетки, несущие другие хромосомные aberrации. В одном случае, помимо 5 % клеток с транслокацией t(X;18)(p11.2;q11.2), 12 % клеток имели del(18q11.2). В литературе отсутствуют данные об интерпретации подобных генетических нарушений при синовиальной саркоме, поэтому диагноз был сформулирован как «недифференцированная веретенноклеточная саркома G2». В другом случае опухоль имела бифазное строение (веретенноклеточный и железистый компонент). При анализе веретенноклеточного компонента транслокация обнаружена в

Таблица

**Взаимосвязь гистологических и иммуногистохимических признаков
с количеством клеток, несущих транслокацию**

Показатель	Значение показателя	Количество клеток, несущих транслокацию t(X;18) (p11.2;q11.2), M ± σ	
Критерий G (система FNCLCC)	2	11,5 ± 0,7	p=0,14
	3	26,43 ± 17,5	
Cytokeratin AE1/AE3	Положительный	18,0 ± 6,55	p=0,33
	Отрицательный/ слабоположительный	21,0 ± 8,54	
Bcl-2	Положительный	16,5 ± 0,7	p=0,19
	Отрицательный/ слабоположительный	32,5 ± 22,2	
CD57	Положительный	20,0 ± 12,7	p>0,5
	Отрицательный/ слабоположительный	16,6 ± 5,0	
Клеточный тип	Веретенноклеточный	30,66 ± 28,9	p=0,24
	Плеоморфноклеточный	—	
	Мелкокруглоклеточный	19,7 ± 7,6	
Спонтанные некрозы	Отсутствуют	28,75 ± 23,8	p=0,27
	<15 %	19,0 ± 8,9	
	>15 %	—	
Митотическая активность	<9 митозов	17,6 ± 11,0	p=0,05
	>9 митозов	34,0 ± 16,0	
Атипические митозы	Отсутствуют	23,0 ± 19,1	p>0,5
	Присутствуют	23,5 ± 2,1	

54 % опухолевых клеток, из них в 25 % на фоне амплификации сигнала. В 13 % клеток обнаружены ядра с амплификацией сигнала без транслокации. В железистом компоненте транслокация обнаружена в 37 % опухолевых клеток, из них в 8 % на фоне амплификации сигнала. В 23 % клеток обнаружены ядра с амплификацией сигнала без транслокации. В этом случае процесс квалифицирован как «бифазный субтип синовиальной саркомы».

Настоящее исследование демонстрирует объективные трудности диагностики, с которыми приходится сталкиваться патологу в повседневной практике. В случаях, когда иммуногистохимическое исследование не позволяет дифференцировать мелкоклеточные варианты саркомы Юинга/PNET и синовиальной саркомы, значимость CISH (FISH)-метода достаточно велика. Однако тот факт, что специфические транслокации встречаются в 95 % синовиальной саркомы и в 85 % случаев саркомы Юинга/PNET [6], а также выявление иных генети-

ческих aberrаций при этих процессах накладывают определенные ограничения на интерпретацию результатов гибридизации in situ. Кроме того, показана определенная связь морфологии и иммунофенотипа синовиальной саркомы с процентом опухолевых клеток, имеющих специфическую транслокацию. Дальнейшие исследования позволят выяснить, имеет ли процент клеток, несущих транслокацию t(X;18)(p11.2;q11.2), предсказательное значение для оптимизации лечения синовиальных сарком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буланов Д.В., Махсон А.Н. Иммуногистохимическая характеристика и критерии прогноза саркомы Юинга/PNET // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 17–19.
2. Васильев Н.В. Синовиальная саркома. Оценка прогноза // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 73–78.
3. Кекеева Т.В., Рязанцева А.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Бабенко О.В., Залетаев Д.В., Франк Г.А. Анализ химерных онкогенов SYT/SSX1 и SYT/SSX2 при синовиальной саркомке // Молекулярная биология. 2011. Т. 45, № 5. С. 840–844.
4. Кекеева Т.В., Рязанцева А.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Бабенко О.В., Залетаев Д.В., Франк Г.А. Комплексная молекулярная

диагностика синовиальной саркомы // Молекулярная медицина. 2010. № 3. С. 43–47.

5. Amary M., Berisha F., Bernardi F.C., Herbert A., James M., Reis-Filho J.S., Fisher C., Nicholson A.G., Tirabosco R., Diss T.C., Flanagan A.M. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-Bxed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma // *Mod. Pathol.* 2007. Vol. 20 (4). P. 482–496.

6. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon, 2013. 468 p.

7. Hakky T.S., Gonzalvo A.A., Lockhart J.L., Rodriguez A.R. Primary Ewing sarcoma of the kidney: a symptomatic presentation and review of the literature // *Ther. Adv. Urol.* 2013. Vol. 5 (3). P. 153–159. doi: 10.1177/1756287212471095.

8. Hosono T., Hironaka M., Kobayashi A., Yamasawa H., Bando M., Ohno S., Sohara Y., Sugiyama Y. Primary pulmonary synovial sarcoma confirmed by molecular detection of SYT-SSX1 Fusion Gene Transcripts: a case report and review of the literature // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 35 (5). P. 274–279.

9. Lopes H., Pereira C.A., Zucca L.E., Serrano S.V., Silva S.R., Camparoto M.L., Cárcano F.M. Primary monophasic synovial sarcoma of the kidney: a case report and review of literature // *Clin. Med. Insights Oncol.* 2013. Vol. 7 (7). P. 257–262. doi: 10.4137/CMO.S12243.

10. Olsen S.H., Thomas D.G., Lucas D.R. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor and Ewing sarcoma // *Mod. Pathol.* 2006. Vol. 19 (5). P. 659–668.

11. White B.E., Kaplan A., Lopez-Terrada D.H., Ro J.Y., Benjamin R.S., Ayala A.G. Monophasic synovial sarcoma arising in the vulva // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. Vol. 132. P. 698–702. doi: 10.1043/1543-2165

Поступила 13.01.14

REFERENCES

1. Bulanov D.V., Mahson A.N. The immunohistochemical characteristics and prognostic criteria of Ewing's sarcoma/PNET // *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal.* 2010. № 1. P. 17–19. [in Russian]

2. Vasil'ev N.V. Synovial sarcoma. Prognostic assessment // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2010. № 1. P. 73–78. [in Russian]

3. Kekeeva T.V., Rjazanceva A.A., Zavalishina L.Je., Andreeva Ju.Ju., Babenko O.V., Zaletaev D.V., Frank G.A. Analysis of SYT/SSX1 and SYT/SSX2 fusion genes in synovial sarcoma // *Molekuljarnaja biologija.* 2011. Vol. 45 (5). P. 840–844. [in Russian]

4. Kekeeva T.V., Rjazanceva A.A., Zavalishina L.Je., Andreeva Ju.Ju., Babenko O.V., Zaletaev D.V., Frank G.A. Integrated molecular diagnosis of synovial sarcoma // *Molekuljarnaja medicina.* 2010. № 3. P. 43–47. [in Russian]

5. Amary M., Berisha F., Bernardi F.C., Herbert A., James M., Reis-Filho J.S., Fisher C., Nicholson A.G., Tirabosco R., Diss T.C., Flanagan A.M. Detection of SS18-SSX fusion transcripts in formalin-Bxed paraffin-embedded neoplasms: analysis of conventional RT-PCR, qRT-PCR and dual color FISH as diagnostic tools for synovial sarcoma // *Mod. Pathol.* 2007. Vol. 20 (4). P. 482–496.

6. Fletcher C.D.M., Bridge J.A., Hogendoorn P.C.W., Mertens F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. IARC: Lyon, 2013. 468 p.

7. Hakky T.S., Gonzalvo A.A., Lockhart J.L., Rodriguez A.R. Primary Ewing sarcoma of the kidney: a symptomatic presentation and review of the literature // *Ther. Adv. Urol.* 2013. Vol. 5 (3). P. 153–159. doi: 10.1177/1756287212471095.

8. Hosono T., Hironaka M., Kobayashi A., Yamasawa H., Bando M., Ohno S., Sohara Y., Sugiyama Y. Primary pulmonary synovial sarcoma confirmed by molecular detection of SYT-SSX1 Fusion Gene Transcripts: a case report and review of the literature // *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 35 (5). P. 274–279.

9. Lopes H., Pereira C.A., Zucca L.E., Serrano S.V., Silva S.R., Camparoto M.L., Cárcano F.M. Primary monophasic synovial sarcoma of the kidney: a case report and review of literature // *Clin. Med. Insights Oncol.* 2013. Vol. 7 (7). P. 257–262. doi: 10.4137/CMO.S12243.

10. Olsen S.H., Thomas D.G., Lucas D.R. Cluster analysis of immunohistochemical profiles in synovial sarcoma, malignant peripheral nerve sheath tumor, and Ewing sarcoma // *Mod. Pathol.* 2006. Vol. 19 (5). P. 659–668.

11. White B.E., Kaplan A., Lopez-Terrada D.H., Ro J.Y., Benjamin R.S., Ayala A.G. Monophasic synovial sarcoma arising in the vulva // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2008. Vol. 132. P. 698–702. doi: 10.1043/1543-2165

ИССЛЕДОВАНИЕ СООТНОШЕНИЯ ПРООКСИДАНТНОЙ И АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМ ПРИ ОПУХОЛЯХ КИШЕЧНИКА

С.А. Зуйков, Б.Г. Борзенко, О.В. Зуйкова

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» г. Донецк
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, 16, e-mail: 83chem@mail.ru*

Исследована взаимосвязь обмена пуриновых нуклеотидов с антиоксидантной системой у больных раком толстой кишки, а также влияние ключевых ферментов распада пуринов на пул образования активных форм кислорода. В ходе исследования были определены ферментативные показатели прооксидантной системы: аденозиндезаминаза и ксантиноксидаза, а также уровень оксида азота. Показателем антирадикальной системы служили супероксиддисмутаза и глутатионпероксидаза. Было обследовано 22 больных колоректальным раком (КРР) I–IV стадий, в возрасте 40–59 лет. Установлено значимое повышение показателей прооксидантной системы в гомогенате опухолевой ткани относительно неизменной ткани слизистой кишечника у больных КРР и неоднозначное изменение активности антиоксидантной системы в зависимости от стадии заболевания. Выявлено, что при окислительном стрессе и в условиях гипоксии на более поздних стадиях рака антиоксиданты могут способствовать лучшему выживанию опухолевых клеток и более быстрому прогрессированию опухоли.

Ключевые слова: ксантиноксидаза, аденозиндезаминаза, оксид азота, супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, колоректальный рак.

CORRELATION OF PRO-OXIDANT WITH ANTIOXIDANT SYSTEMS IN CASE OF COLORECTAL TUMORS

S.A. Zuikov, B.G. Borzenko, O.V. Zuikova

Donetsk National Medical University, Donetsk

16, Illyicha Avenue, 83003-Donetsk, Ukraine, e-mail: 83chem@mail.ru

Correlation between purinenucleotides exchange and antioxidant system in patients with colorectal cancer (CC), as well as influence of key enzymes of purine decomposition on formation of active forms of oxygen were studied. During the process of study, enzymatic indicators of prooxidant system – adenosine deaminase and xanthineoxidase, as well as the level of nitric oxide were identified. Superoxidedismutase and glutathione peroxidase were the indicator of antiradical system. 22 patients aged 40–59 years with colorectal cancer of different stage were examined. A significant increase in indicators of prooxidant system in tissue homogenate of patients with CC and ambiguous changes in the activity of the antioxidant system, depending on the stage of the disease, were established. It was established that during the oxidative stress and in conditions of hypoxia, at the later stages of cancer, antioxidants may contribute to better survival ability of tumor cells and to more rapid tumor progression.

Key words: xanthine oxidase, adenosine deaminase, nitric oxide, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, homogenate, colorectal cancer.

Онкологические заболевания являются актуальной проблемой в Украине и во всем мире, а опухоли кишечника занимают одно из первых мест в структуре данной патологии [2]. Известно, что при раке толстой кишки происходит нарушение кровотока в слизистой оболочке, приводящее к гипоксическим явлениям различной выраженности, с последующим нарушением утилизации кислорода и усиленной генерацией свободных радикалов [10]. Такие факторы, как активация гликолиза, усиление синтеза компонентов нуклеиновых кислот и клеточных структур: нуклеотидов, белков, компонентов мембран, как правило, связаны с высокой

пролиферативной активностью. Установлено, что онкологическим больным присуща серия метаболических нарушений, тесно связанных между собой [6]. При этом изменения в нуклеиновом, углеводном, энергетическом обменах и в антиоксидантной системе могут быть обусловлены репаративными процессами и быть этапом в развитии онкологической патологии [1].

Целью исследования являлось изучение обмена нуклеотидов и его взаимосвязи с прооксидантной (ПОС) и антиоксидантной системами (АОС) в гомогенате опухолевых тканей больных колоректальным раком (КРР) различной стадии.

Нами была изучена активность ключевых ферментов распада пуриновых нуклеотидов: аденозиндеаминазы (АДА) и ксантиноксидазы (КО), которые являются ферментативными источниками образования активных форм кислорода (АФК), оказывающих существенное влияние на пул прооксидантов [13], а также неферментативного представителя ПОС – оксида азота (NO), способного проявлять свободнорадикальные свойства. Для изучения антиоксидантного звена защиты нами были определены активности ее ключевых ферментов: супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) [12]. Значения этих показателей в гомогенатах тканей мы определяли для изучения действия ПОС и АОС при РТК.

Материал и методы

Исследование показателей проводилось в гомогенате ткани опухоли. Контролем служила неизменная ткань слизистой оболочки кишечника – ткань края резекции, отдаленная от опухоли (min 30 мм от опухолевого инфильтрата) и не имеющая признаков злокачественной трансформации. Материал для исследования был взят после радикальной операции. Обследовано 22 больных (15 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 40 до 59 лет, средний возраст составил 52 года. Основной гистологической формой КРР была умереннодифференцированная аденокарцинома (G2), выявленная в 11 случаях, низкодифференцированная аденокарцинома (G3) диагностирована у 7, высокодифференцированная аденокарцинома (G1) – у 4 больных. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от стадии рака: в 1-ю группу были включены 12 человек с I–II стадией, во 2-ю группу – 10 человек с III–IV стадией рака. При проведении статистического анализа исследуемых показателей ПОС и АОС по гендерному признаку значимых отличий нами не обнаружено.

Активность АДА определяли по изменению оптической плотности реакционной смеси при длине волны 265 нм, обусловленному накоплением инозина при гидролитическом распаде аденозина [11]. Определение активности КО основано на способности фермента генерировать супероксид-анион-радикал, о содержании которого судили по скорости восстановления нитросинего тетразолия в формазан [3]. Эндогенный уровень NO в форме нитрит-аниона (NO_2^-) после ферментативного восстановления нитратов в нитриты определяли с по-

мощью классической реакции Грисса и обозначали как NO_x [4]. Активность СОД определялась по торможению аутоокисления адреналина, окисляющегося самопроизвольно в щелочной среде с образованием окрашенного соединения – адrenoхрома с пиком поглощения на 480 нм. Активность СОД выражалась в единицах активности на мг белка (ед/мг). За 1 условную единицу активности СОД принимают количество фермента, необходимое для замедления реакции аутоокисления адреналина в 2 раза. Определение активности ГПО основано на измерении скорости окисления восстановленного глутатиона (GSH) в присутствии фермента и НАДФН, регистрируемого спектрофотометрически по изменению оптической плотности среды в процессе реакции, 1 мкМ НАДФН соответствует 1 мкМ GSH. Все исследуемые показатели определялись спектрофотометрически и регистрировались на спектрофотометре Specord-200. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «Statistica 10.0» Statsoft. Для проверки распределения данных на нормальность использовался критерий W Шапиро – Уилка. Корреляционный анализ проводился с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена.

Исследование соответствует этическим принципам клинических испытаний и положениям Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, не нарушает интересы пациента и не вредит его здоровью (Комиссия по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького).

Авторы заявляют, что не имеют конкурирующих интересов.

Результаты исследования

При исследовании ферментативных и неферментативных представителей ПОС у больных КРР нами было установлено увеличение всех показателей в опухолевой ткани относительно слизистой как в первой, так и во второй группе онкобольных. Одновременно исследовав активность ферментов АОС, мы установили снижение всех показателей в опухолевой ткани относительно неизменной ткани слизистой (таблица). Полученные данные свидетельствуют об ослаблении антиоксидантной системы в опухолевой ткани относительно неизменной слизистой, что проявляется снижением активности ее ферментативных представителей СОД и ГПО, при этом обнаруженное увеличение

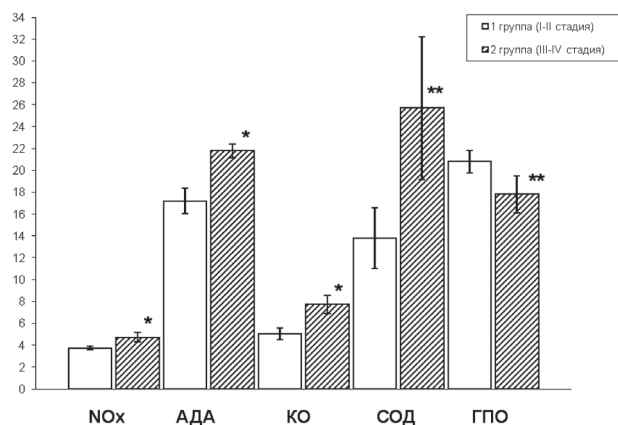


Рис. 1. Сравнение исследуемых показателей прооксидантной и антиоксидантной систем в гомогенате опухолевых тканей у больных КРР при разной стадии заболевания ($M \pm \sigma$): по оси X – исследуемые показатели ПОС и АОС в гомогенате ткани опухоли, по оси Y – активности исследуемых показателей.

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями 1-й группы (КРР I–II стадий), $p < 0,001$; ** – различия статистически значимы по сравнению с показателями 1-й группы (КРР I–II стадий), $p < 0,05$

активности ферментативных и уровня неферментативных показателей ПОС способствует усилению окислительного стресса у онкобольных.

Обсуждение

При сравнении исследуемых показателей в гомогенате опухолевой ткани в зависимости от стадии рака было обнаружено значимое увеличение всех представителей ПОС у больных КРР на более поздних стадиях заболевания. Однако в работе АОС наблюдались неоднозначные изменения: обнаружено, что активность СОД увеличивалась в опухолевой ткани во второй группе относительно первой практически в 2 раза, при этом фермент

второй линии защиты ГПО сохранял тенденцию к снижению (рис. 1).

Такую динамику можно объяснить следующим. Повышение содержания АФК сопровождается истощением активности ферментов АОС, а именно, известно, что АФК наиболее интенсивно атакуют тиоловые белки, окисляя SH-группы, что приводит к их структурной модификации. Такими белками являются ключевые ферменты метаболизма углеводов, нуклеотидов и системы антирадикальной защиты, один из которых ГПО [5]. Причем данная модификация приводит к переходу КО из дегидрогеназной формы, которая работает в физиологических условиях, в оксидазную, образующую супероксиданион радикал (O_2^-), что еще больше способствует усиленному образованию АФК [7].

Известно, что при данной патологии наблюдаются гипоксические процессы в клетке, стимулирующие нитратредуктазную активность, и, как следствие, возрастание уровня NO_x , необходимых для генерации NO. Избыточный синтез NO, сочетающийся с гиперпродукцией O_2^- , приводит к взаимодействию этих метаболитов друг с другом с синтезом пероксинитрита ($ONOO^-$), способного к образованию нитрозаминов, обладающих канцерогенными свойствами, что, в свою очередь, препятствует гибели раковых клеток по механизму апоптоза, но способствует усилению метастазирования опухолевых клеток [8], так как опухолевый процесс связан с усиленной генерацией активных форм кислорода, которые играют двоякую роль в канцерогенезе, выступая, с одной стороны, фактором прогрессии опухоли, а с другой – при очень высокой концентрации могут необратимо повредить и саму раковую клетку [9].

Таблица

Показатели прооксидантной и антиоксидантной систем в гомогенате тканей у больных КРР в зависимости от стадии заболевания ($M \pm \sigma$)

Показатели	1-я группа, I–II стадия (n=12)		2-я группа, III–IV стадия (n=10)	
	Неизменная слизистая	Опухоль	Неизменная слизистая	Опухоль
NO _x , мкмоль/л	2,02 ± 0,22	3,74 ± 0,16**	2,56 ± 0,38	4,74 ± 0,42**
АДА, нмоль/мин×мг	10,2 ± 0,87	17,2 ± 1,17**	12,6 ± 0,81	21,8 ± 0,63**
КО, мкмоль/мин×мг	2,88 ± 0,29	5,06 ± 0,52*	3,58 ± 0,34	7,75 ± 0,83**
СОД, ед/мг	46,7 ± 8,06	13,8 ± 2,79**	57,7 ± 6,40	25,7 ± 6,52**
ГПО, мкмоль/мин×мг	26,3 ± 1,15	20,8 ± 1,02*	22,6 ± 0,99	17,8 ± 1,66**

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению неизменной тканью слизистой оболочки кишечника ($p < 0,05$); ** – различия статистически значимы по сравнению с неизменной тканью слизистой оболочки кишечника ($p < 0,001$).

Таким образом, можно говорить о том, что при сходном уровне генерации супероксида (безусловно, повышенном), у больных 2-й группы в опухоли имеется значительное усиление антирадикальной защиты, что может способствовать лучшему выживанию опухолевых клеток и более быстрому прогрессированию опухоли (это согласуется с клиническим течением заболевания у данной группы больных).

Заключение

Установленные нарушения работы АОС в гомогенате ткани опухоли оказывают существенное влияние на жизнеспособность опухолевой клетки и её функциональную полноценность, что более характерно на поздних стадиях заболевания. Такие нарушения вызывают дисбаланс между ПОС и АОС, которые тесно связаны с ферментативными изменениями в обмене нуклеотидов, способствуют регуляции друг друга по принципу обратной связи, что приводит к развитию окислительного стресса и, как следствие, структурной модификации, прежде всего, биомембран, ферментов и нуклеотидов. От степени выраженности этих нарушений, в свою очередь, зависит интенсивность обменных процессов и патогенетическая перестройка на клеточном уровне. Следовательно, баланс между окислителями и антиоксидантами является ключевым вопросом в развитии рака, который остается актуальным до настоящего времени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения: в 2 т. СПб.: Наука. 2008. Т. 2. 434 с.
2. Денисенко В.Л., Гаин Ю.М. Осложнения колоректального рака: проблемы и перспективы // Новости хирургии. 2011. Т. 19, № 1. С. 103–111.
3. Карпищенко А.И. Медицинские лабораторные технологии: Руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. М., 2013. Т. 2. С. 40–41.
4. Мажитова М.В. Спектрофотометрическое определение уровня метаболитов монооксида азота в плазме крови и ткани мозга белых крыс // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 3. URL: www.science-education.ru/97-4655
5. Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты. М.: Фирма «Слово», 2006. 556 с.
6. Georg T. Redox-Directed Cancer Therapeutics: Molecular Mechanisms and Opportunities // Wondrak Antioxidants & Redox Signaling. 2009. Vol. 11 (12). P. 3013–3069.
7. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? // Free Radic. Biol. Med. 2002. Vol. 33 (6). P. 774–797.
8. Kamat J.P. Peroxynitrite: a potent oxidizing and nitrating agent. // Indian J. Exp. Biol. 2006. Vol. 44 (6). P. 436–447.
9. Kariya S., Sawada K., Kobayashi T., Karashima T., Shuin T., Nishioka A., Ogawa Y. Combination treatment of hydrogen peroxide and X-rays induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 75 (2). P. 449–454. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.092.
10. Rainis T., Maor I., Lanir A., Shnizer S., Lavy A. Enhanced oxidative stress and leucocyte activation in neoplastic tissues of the colon // Dig. Dis. Sci. 2007. Vol. 52 (2). P. 526–530.
11. Shatova O.P., Borzenko B.G., Zinkovich I.I., Sedakov I.E. Lactate dehydrogenase, adenosine deaminase and thymidine phosphorylase activity of blood and tissues in breast cancer // Ukr. Biokhim. Zh. 2009. Vol. 81 (4). P. 88–93.
12. Singh K., Singh N., Chandy A., Manigauha A. In vivo antioxidant and hepatoprotective activity of methanolic extracts of *Daucus carota* seeds in experimental animals // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2012. Vol. 2 (6). P. 385–388. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60061-6.
13. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C., Meng S., Bai G.G., Wang B.Y., Yang H.Y., Tian W., Meng X., Zhang H., Chen S.P. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285 (20). P. 15010–15015. doi: 10.1074/jbc.M110.103713.

Поступила 28.12.13

REFERENCES

1. Anisimov V.N. Molecular and physiological mechanisms of aging. SPb.: Nauka, 2008. Vol. 2. 434 p. [in Russian]
2. Denisenko V.L., Gain Ju.M. Complications of colorectal cancer: problems and prospects // Novosti hirurgii. 2011. Vol. 19 (1). P. 103–111. [in Russian]
3. Karpishchenko A.I. Medical laboratory technologies: Clinical Laboratory Practice Guidelines in two volumes. M., 2013. Vol. 2. P. 40–41. [in Russian]
4. Mazhitova M.V. Spectrophotometric determination of the level of metabolites of nitrogen monoxide in blood plasma and brain tissue of white rats // Современные проблемы науки и образования. 2011. № 3. URL: www.science-education.ru/97-4655 [in Russian]
5. Men'shnikova E.B., Lankin V.Z., Zenkov N.K., Bondar' I.A., Krugovyh N.F., Trufakin V.A. Oxidative stress. Pro-oxidants and oxidants. M.: Firma «Slovo», 2006. 556 p. [in Russian]
6. Georg T. Redox-Directed Cancer Therapeutics: Molecular Mechanisms and Opportunities // Wondrak Antioxidants & Redox Signaling. 2009. Vol. 11 (12). P. 3013–3069.
7. Harrison R. Structure and function of xanthine oxidoreductase: where are we now? // Free Radic. Biol. Med. 2002. Vol. 33 (6). P. 774–797.
8. Kamat J.P. Peroxynitrite: a potent oxidizing and nitrating agent. // Indian J. Exp. Biol. 2006. Vol. 44 (6). P. 436–447.
9. Kariya S., Sawada K., Kobayashi T., Karashima T., Shuin T., Nishioka A., Ogawa Y. Combination treatment of hydrogen peroxide and X-rays induces apoptosis in human prostate cancer PC-3 cells // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 75 (2). P. 449–454. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.04.092.
10. Rainis T., Maor I., Lanir A., Shnizer S., Lavy A. Enhanced oxidative stress and leucocyte activation in neoplastic tissues of the colon // Dig. Dis. Sci. 2007. Vol. 52 (2). P. 526–530.
11. Shatova O.P., Borzenko B.G., Zinkovich I.I., Sedakov I.E. Lactate dehydrogenase, adenosine deaminase and thymidine phosphorylase activity of blood and tissues in breast cancer // Ukr. Biokhim. Zh. 2009. Vol. 81 (4). P. 88–93.
12. Singh K., Singh N., Chandy A., Manigauha A. In vivo antioxidant and hepatoprotective activity of methanolic extracts of *Daucus carota* seeds in experimental animals // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2012. Vol. 2 (6). P. 385–388. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60061-6.
13. Zhou F.L., Zhang W.G., Wei Y.C., Meng S., Bai G.G., Wang B.Y., Yang H.Y., Tian W., Meng X., Zhang H., Chen S.P. Involvement of oxidative stress in the relapse of acute myeloid leukemia // J. Biol. Chem. 2010. Vol. 285 (20). P. 15010–15015. doi: 10.1074/jbc.M110.103713.

СОСТОЯНИЕ ПАРНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЯХ СИСТЕМЫ КРОВИ У МЫШЕЙ

В.Н. Манских

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

Обнаружена асимметрия поражения ренальных лимфатических узлов у лабораторных мышей (BALB/c) со спонтанными опухолями системы крови (лимфомами и лейкозами): левый орган вовлекался значительно чаще и его поражение (увеличение) было более выраженным по сравнению с правым. Различия не зависели от гистологической формы опухоли и пола. Микроскопическая картина в пораженных лимфатических узлах также не различалась. Вовлечение других лимфатических узлов не проявляло закономерной асимметрии. Вероятно, обнаруженные различия связаны с описанным в литературе феноменом более интенсивного синтеза правым надпочечником глюкокортикоидов по сравнению с левым и, соответственно, большим количеством этих гормонов, оказывающих антипролиферативное действие на клетки лимфом в лимфе, оттекающей в ипсилатеральные лимфатические узлы.

Ключевые слова: спонтанные лимфомы у мышей, функциональная асимметрия, ренальные лимфатические узлы.

STATUS OF PAIR LYMPH NODES IN MICE WITH SPONTANEOUS TUMORS OF HEMATOPOETIC SYSTEM

V.N. Manskikh

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

An asymmetry of renal lymph nodes involvement has been found in laboratory mice (BALB/c) with spontaneous blood neoplasms (lymphomas and leukemias). Left lymph node is more frequently involved and its enlargement (lymphadenopathy) is significantly more expressive in compare to right lymph node. The difference is not related to sex of animals and histological type of neoplasm. Microscopic pictures of the affected right and left lymph nodes also do not demonstrate differences. The involvement of other pair lymph nodes is not shown to be asymmetrical constantly. It seems that the asymmetry of renal lymph nodes involvement is related to more intensive glucocorticoids production by right adrenal gland in compare to left adrenal gland, consequently, higher level of antiproliferative adrenal hormones in lymph which drain from adrenal glands to ipsilateral lymph nodes.

Key words: spontaneous lymphomas in mice, functional asymmetry, renal lymph nodes.

Явление морфологической и функциональной асимметрии парных органов, в том числе и лимфатических узлов, хорошо известно [1, 2]. Исходя из этого, можно ожидать, что асимметрия должна сказываться и на развитии патологических процессов в парных лимфоидных органах, в частности на проявлениях метастатического распространения опухолей. Однако единичные работы на данную тему рассматривают только зависимость право- и левостороннего поражения лимфатических узлов от стороны локализации первичной опухоли [3], тогда как значительно больший интерес представляет вовлечение парных органов при диссеминированном опухолевом процессе.

В настоящей работе представлен анализ поражений парных лимфатических узлов на основе материалов некропсий мышей, погибших от спонтанных неоплазм крови.

Цель работы – выяснить существование закономерной асимметрии при развитии диссеминированных опухолей в лимфатических узлах.

Материал и методы

Были исследованы 213 мышей линии BALB/c (176 самок и 37 самцов, из питомника «Пушино»), погибших от спонтанных лимфом и лейкозов. Мыши содержались в SPF-условиях (в соответствии с этическими требованиями, предъявляемыми к работе с лабораторными животными) до их естественной гибели (возраст животных от 1 года и более); вода и сбалансированный корм давались *ad libitum*. В каждом случае было выполнено тщательное макроскопическое исследование с регистрацией и измерением всех пораженных лимфоидных органов. Для обозначения лимфатических узлов пользовались номенклатурой T. Dunn [4]. В каждом случае из всех пораженных

органов забирались образцы, которые фиксировали 10 % формалином (рН=7,4) и заливали в парафин. Срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилин-эозином и азур-П-эозином по Гимза. Диагноз устанавливался согласно международным классификациям опухолей у мышей, опубликованным ВОЗ и Bethesda Group [5, 6]. Статистический анализ результатов производился с использованием пакета программ Statistica 6.0 (методами χ^2 , Манна – Уитни и Краскала – Уоллиса).

Результаты исследования

Из лимфоидных органов у мышей при опухолях системы крови наиболее часто (почти в 100 % случаев) поражались селезенка и мезентериальный лимфатический узел, которые, однако, не являются парными органами. Частота поражений тимуса была небольшой (главным образом, при лимфобластных лимфомах), а его правая и левая доли всегда вовлекались симметрично. Из лимфатических узлов чаще всего поражались ренальные, затем медиастинальные, паховые, шейные, аксиллярные и брахиальные (рис. 1). Во всех случаях не было выявлено достоверной предпочтительной право- или левосторонней локализации поражений, за исключением ренальных лимфатических узлов (рис. 2). В последнем случае левый узел поражался в два раза чаще, чем правый (9,2 % против 19,9 %, $\chi^2=36,13$, $p=0,00001$). Только левые лимфатические узлы были поражены у 55 % животных с вовлеченными ренальными узлами, только правые – у 4 %, а у 41 % наблюдалось поражение обоих лимфатических узлов ($p=0,000011$, тест Краскала – Уоллиса). Условный объем лимфатических узлов (произведение размеров в трех измерениях), отражающий активность развития в них опухолевой ткани (опухолевой лимфоаденопатии), также существенно различался: в правом он составил $35,7 \pm 5,8$ мм³, а в левом – $123,8 \pm 26,7$ мм³ ($p=0,0367$).

При гистологическом исследовании у животных были обнаружены различные неоплазмы крови. Наиболее часто встречались фолликулярная лимфома (свыше половины всех случаев), лимфобластные лимфомы, миелоидный лейкоз, мелкоклеточная лимфома (лимфатический лейкоз), согласно классификации ВОЗ [6], а также единичные случаи диффузной крупноклеточной лимфомы (центробластный и иммунобластный варианты) и лимфомы маргинальной зоны – по классификации Bethesda Group [5]. Гистологический спектр опухо-

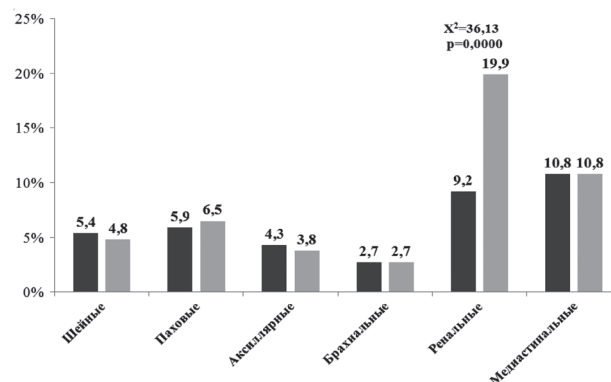


Рис. 1. Частота поражения парных лимфатических узлов разных групп (правые – черный столбик, левые – серый) при опухолях системы крови у мышей BALB/c

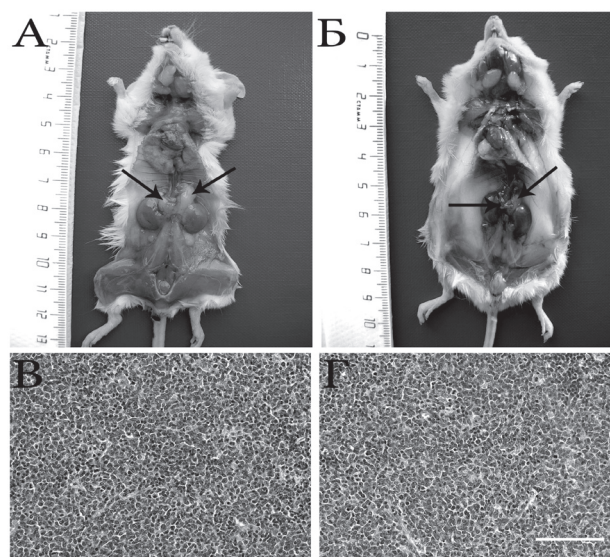


Рис. 2. Морфология асимметричного поражения ренальных лимфатических узлов при лимфоме. А, Б – макроскопическая картина (ренальные лимфатические узлы указаны стрелками), В и Г – гистологическая картина в пораженных левом (В) и правом (Г) лимфатических узлах (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$). Масштабная линейка – 100 мк

лей у животных с изолированным правосторонним, левосторонним и двухсторонним вовлечением ренальных лимфатических узлов не различался. Не было обнаружено и половых различий. Микроскопическая картина поражения также была одинакова для право- и левосторонних узлов (рис. 2).

Обсуждение

Таким образом, нами было обнаружено, что асимметрия поражения при неоплазмах крови характерна только для одной группы лимфатиче-

ских узлов у мышей – ренальной, причем различия касались не только частоты, но и степени развития опухолей в лимфатических узлах и не зависели от пола и гистологической формы опухолевого заболевания. Возможны два варианта объяснения причины обнаруженного явления:

– исходная физиологическая асимметрия самих ренальных лимфатических узлов (разный уровень экспрессии на эндотелии рецепторов, ответственных за хоминг иммуноцитов);

– разная функциональная активность правого и левого надпочечников, лимфоотток от которых происходит в ипсилатеральные лимфатические узлы.

Первая гипотеза кажется менее вероятной, так как она трудно объясняет, во-первых, почему такие различия имеются только в одной группе лимфатических узлов, во-вторых, различия в степени поражения правого и левого узлов зависят, прежде всего, от скорости пролиферации, а не от хоминга. Наконец, в-третьих, трудно представить, чтобы различия в рецепторах хоминга не отразились на предпочтительном асимметричном поражении лимфатических узлов при опухолях определенного гистологического типа. Кроме того, само представление об асимметрии в экспрессии рецепторов хоминга в лимфатических узлах до настоящего времени существует лишь в форме предположения [1].

Вторая гипотеза, напротив, не только вполне согласуется с перечисленными условиями, но и имеет достаточное фактическое обоснование. Как известно, правый надпочечник активнее синтезирует глюкокортикоиды [2], попадающие в лимфу, возможно, это может обеспечивать антипролиферативное действие на клетки различных лимфом и лейкозов, что должно приводить к подавлению размножения попавших в узел опухолевых клеток и сказываться не только на частоте, но и на выраженности поражения в соответствующем лимфатическом узле.

Следовательно, обнаруженный феномен асимметричного поражения лимфатических узлов при опухолях системы крови скорее отражает не собственную функциональную асимметрию лимфоидных органов, а физиологические различия между правым и левым надпочечником у мышей.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Перельмутер В.М.* Отражение функциональной асимметрии тимико-адренальной системы в состоянии сетчатой зоны надпочечников при гомотрансплантации правой и левой половин тимуса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1997. Т. 124, № 11. С. 577–579.
2. *Перельмутер В.М., Падеров Ю.М.* Исходная морфофункциональная асимметрия надпочечников у мышей СВА/Lacy // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004. Т. 137, № 4. С. 444–446.
3. *Ayhan A., Yuksel H., Dursun P.* The spread pattern of right and left epithelial ovarian cancers // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2010. Vol. 31 (6). P. 654–657.
4. *Dunn T.B.* Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice // J. Natl. Cancer Inst. 1954. Vol. 14. P. 1281–1433.
5. *Mohr U.* International Classification of Rodent Tumors: The Mouse. New York: WHO, Springer. 2001. 474 p.
6. *Morse H.C. 3rd, Anver M.R., Fredrickson T.N., Haines D.C., Harris A.W., Harris N.L., Jaffe E.S., Kogan S.C., MacLennan I.C., Pattengale P.K., Ward J.M.* Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice // Blood. 2002. Vol. 100 (1). P. 246–258.

Поступила 13.01.14

REFERENCES

1. *Perel'muter V.M.* Functional asymmetry of the thymicoadrenal system is reflected in the state of the reticular zone of adrenals after allogenic transplantation of the left or right thymic lobe // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 1997. Vol. 124 (11). P. 577–579. [in Russian]
2. *Perel'muter V.M., Paderov Ju.M.* Initial morphofunctional asymmetry of the adrenal glands in CBA/Lacy mice // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2004. Vol. 137 (4). P. 444–446. [in Russian]
3. *Ayhan A., Yuksel H., Dursun P.* The spread pattern of right and left epithelial ovarian cancers // Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2010. Vol. 31 (6). P. 654–657.
4. *Dunn T.B.* Normal and pathologic anatomy of the reticular tissue in laboratory mice // J. Natl. Cancer Inst. 1954. Vol. 14. P. 1281–1433.
5. *Mohr U.* International Classification of Rodent Tumors: The Mouse. New York: WHO, Springer. 2001. 474 p.
6. *Morse H.C. 3rd, Anver M.R., Fredrickson T.N., Haines D.C., Harris A.W., Harris N.L., Jaffe E.S., Kogan S.C., MacLennan I.C., Pattengale P.K., Ward J.M.* Bethesda proposals for classification of lymphoid neoplasms in mice // Blood. 2002. Vol. 100 (1). P. 246–258.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616-006.04

ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ПЕРВИЧНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ И ПЕРВИЧНОЙ ИНВАЛИДНОСТИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ ОМСКОЙ ОБЛАСТИ ЗА 2007–2012 гг.

С.П. Запарий¹, В.К. Косенок², А.К. Иванилов¹

*ФКУ «ГБ МСЭ по Омской области», г. Омск¹
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия», г. Омск²
646532, Омская область, г. Тара, ул. Заречная, 11,
e-mail: ivanilov5@gmail.com¹*

Представлен анализ первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями и первичной инвалидности взрослого населения Омской области за период 2007–2012 гг. и даны медико-социальные характеристики данного контингента.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, первичная инвалидность, медико-социальная экспертиза, первичная заболеваемость.

MAIN TRENDS OF PRIMARY MALIGNANT TUMORS AND PRIMARY DISABILITY OF THE ADULT POPULATION OF THE OMSK REGION IN 2007–2012 YEARS

S.P. Zapariy¹, V.K. Kosenok², A.K. Ivanilov¹
*FKU «GB ITU in the Omsk region», Omsk¹
Omsk State Medical Academy, Omsk²
11, Zarechnaya Street, Omsk Region, 646532-Tara-city, Russia,
e-mail: ivanilov5@gmail.com¹*

The analysis of primary cancer and primary disability of adult population of the Omsk region during the period 2007 to 2012 and medical-social characteristics has been presented.

Key words: cancer, primary disability, medical-social expertise, primary cancer.

Высокий уровень заболеваемости и инвалидности вследствие злокачественных новообразований (ЗНО) является актуальной проблемой для мирового сообщества. В последние годы отмечается рост этих показателей как в РФ, так и в Омской области. В структуре смертности от злокачественных новообразований более 30 % занимают лица моложе 60 лет, что свидетельствует о социальной значимости данной проблемы [2]. Тенденция к росту первичной заболеваемости и численности впервые признанных инвалидами вследствие ЗНО среди взрослого населения Омской области и явилась основанием для нашего исследования.

Результаты исследования

В регионе за период 2007–2012 гг. уровень первичной заболеваемости по классу ЗНО вырос

с 354,2 случая в 2007 г. до 415,0 случаев на 100 тыс. населения в 2012 г. (в РФ – с 341,5 до 367,9, в СФО – с 339,4 до 406,8 соответственно) с темпом +117,2 %. Уровень первичной заболеваемости от этих причин в Омской области традиционно выше среди жителей г. Омска, однако в районах области в динамике регистрируется тенденция к росту от 294,9 ± 6,86 случая в 2007 г. до 373,6 ± 7,52 случая в 2012 г. (прирост +4,5 % в год), в то время как уровень первичной заболеваемости среди жителей г. Омска вырос с 400,4 ± 5,33 случая в 2007 г. до 442,5 ± 6,68 случая в 2012 г. (прирост +1,7 % в год) (табл. 1). Интенсивный показатель первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями выше среди лиц мужского пола и составил 388,7 случая в 2010 г., 414,0 случаев в 2011 г. и 430,0

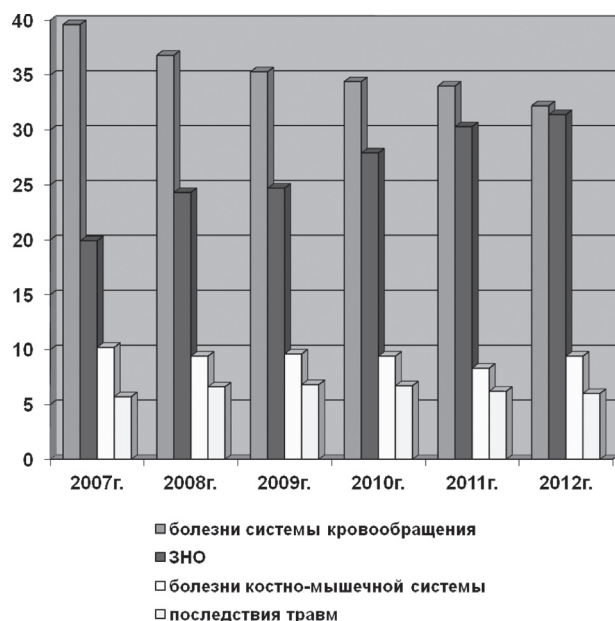


Рис. 1. Структура первичной инвалидности взрослого населения Омской области за 2007–2012 гг. (%)

случаев в 2012 г. на 100 тыс. мужского населения (прирост +3,5 % в год). Аналогичный показатель среди лиц женского пола регистрировался с ростом от 388,2 случая в 2010 г., 400,2 случая в 2011 г. до 402,2 случая в 2012 г. на 100 тыс. женского населения (прирост +1,2 % в год). Рост заболеваемости отмечается с 50-летнего возраста среди обоих полов. На возрастную группу 70–74 года приходится 17,1 %, 60–64 года – 15,1 %, 55–59 года – 13,8 %, 18–54 года – 54,0 % всех случаев заболевания ЗНО.

Тенденция к росту уровня первичной заболеваемости взрослого населения по классу злокачественных новообразований в Омской области неразрывно связана с улучшением их выявляемости как при профосмотрах, так и при проведении скрининговых обследований. Выявляемость при профосмотрах злокачественных новообразований у взрослого населения в Омской области имеет тенденцию к росту от 20,2 % в 2007 г. до 23,3 % в 2012 г. (прирост +15,4 %), с минимальным значением, равным 11,0 %, в 2008 г. В г. Омске выявляемость выше, чем в районах, с выраженной тенденцией к росту от 15,4 % в 2007 г. до 23,7 % в 2012 г. (прирост +53,9 %), в то время как в районах области отмечается тенденция к снижению с 28,4 % в 2007 г. до 22,9 % в 2012 г. (убыль –19,4 %). Мор-

фологическая верификация ЗНО в Омской области имеет положительную динамику с тенденцией к росту от 74,3 % в 2007 г. до 87,4 % в 2012 г. с приростом +17,6 %, причем в г. Омске этот показатель выше, чем в районах области. В 2007 г. в районах области он составлял 75,5 % с ростом до 86,1 % в 2012 г. (прирост +14,0 %), в г. Омске – 73,6 % в 2007 г. с ростом до 87,6 % в 2012 г. (прирост +19,0 %) [4].

При изучении первичной инвалидности выявлено, что в общей структуре злокачественные новообразования занимают второе ранговое место после болезней системы кровообращения, в динамике отмечается тенденция к росту их удельного веса от 19,9 % в 2007 г. до 31,4 % в 2012 г. (в 2008 г. – 24,3 %, в 2009 г. – 24,7 %, в 2010 г. – 27,9 %, в 2011 г. – 30,3 %), что в среднем составило 26,4 %. В РФ также регистрируется аналогичная тенденция к росту ЗНО, но более низкими темпами: от 15,5 % в 2007 г. до 21,9 % в 2012 г. (в 2008 г. – 17,6 %, в 2009 г. – 19,5 %, в 2010 г. – 20,3 %, в 2011 г. – 22,9 %), в среднем – 19,6 % (рис.1).

За изучаемый период уровень первичной инвалидности взрослого населения вследствие злокачественных новообразований в Омской области имел тенденцию к росту от $13,7 \pm 0,92$ случая в 2007 г. до $16,8 \pm 0,32$ случая на 10 тыс. населения в 2012 г. (прирост +22,6 %). В сельских районах показатель ниже, чем в г. Омске, но отмечается более выраженная тенденция к росту: от $12,6 \pm 0,55$ случая в 2007 г. до $16,1 \pm 0,50$ случая на 10 тыс. населения в 2012 г. (прирост +27,8 %), со среднемноголетним значением интенсивного показателя $14,1 \pm 0,57$. В г. Омске тенденция к росту менее выражена, прирост составил +13,8 %.

При анализе численности впервые признанных инвалидами (ВПИ) вследствие злокачественных новообразований с учетом возрастных групп выявлено, что их количество в трудоспособном возрасте в Омской области остается стабильным с незначительными колебаниями от 1 130 человек в 2007 г. до 1 121 человека в 2012 г. В первой возрастной категории (18–44 года) регистрировалось снижение числа ВПИ с 290 человек в 2007 г. до 264 человек в 2012 г. (убыль –9,0 %), но отмечался рост уровня первичной инвалидности от $3,1 \pm 0,14$ случая в 2007 г. до $3,7 \pm 0,22$ случая на 10 тыс. соответствующего населения (прирост +19,4 %) (табл. 2). Во второй возрастной категории (женщи-

Таблица 1

Уровень первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями взрослого населения в Омской области за период 2007–2012 гг.

Год	Территория	Показатель заболеваемости на 100 тыс. нас. ($M \pm m$)	Прирост (убыль), %
2007	Омская область	$354,2 \pm 4,17$	-
	Районы области	$294,9 \pm 6,86$	-
	г. Омск	$400,4 \pm 5,33$	-
	СФО	$339,4 \pm 1,31$	-
	РФ	$341,5 \pm 0,49$	-
2008	Омская область	$342,3 \pm 4,11$	-3,4
	Районы области	$290,2 \pm 6,83$	-1,6
	г. Омск	$389,2 \pm 5,27$	-2,8
	СФО	$338,9 \pm 1,31$	-0,2
	РФ	$345,7 \pm 0,49$	+1,2
2009	Омская область	$375,3 \pm 4,31$	+9,6
	Районы области	$312,8 \pm 7,10$	+7,8
	г. Омск	$423,6 \pm 5,50$	+8,8
	СФО	$353,9 \pm 1,34$	+4,4
	РФ	$355,8 \pm 0,50$	+2,9
2010	Омская область	$388,5 \pm 4,38$	+3,5
	Районы области	$331,6 \pm 7,31$	+6,0
	г. Омск	$431,7 \pm 5,43$	+1,9
	СФО	$364,2 \pm 1,36$	+2,9
	РФ	$364,2 \pm 0,51$	+2,4
2011	Омская область	$406,9 \pm 4,53$	+4,7
	Районы области	$374,5 \pm 6,75$	+12,9
	г. Омск	$432,1 \pm 6,10$	+0,1
	СФО	$375,4 \pm 1,38$	+3,1
	РФ	$365,7 \pm 0,51$	+0,4
2012	Омская область	$415,0 \pm 5,01$	+2,0
	Районы области	$373,6 \pm 7,52$	-0,2
	г. Омск	$442,5 \pm 6,68$	+2,4
	СФО	$406,8 \pm 1,58$	+8,3
	РФ	$367,9 \pm 0,51$	+0,6

ны до 54, мужчины до 59 лет) отмечен рост числа ВПИ от 840 человек в 2007 г. до 857 человек в 2012 г. (прирост +2,0 %), но регистрировалось снижение уровня первичной инвалидности: с

$28,0 \pm 0,41$ случая в 2007 г. до $23,1 \pm 0,79$ случая в 2012 г. (-17,5 %). Число ВПИ среди лиц пенсионного возраста за изучаемый период увеличилось от 1 111 человек в 2007 г. до 1 566 человек в 2012 г.

Таблица 2

**Распределение ВПИ вследствие злокачественных новообразований по возрасту
в Омской области за период 2007–2012 гг. (абс., %, случаев на 10 тыс. нас.)**

Год	Всего	Возраст					
		18–44 года		Жен. 45–54 года, муж. до 45–59 лет		Пенсионный возраст	
		Всего	На 10 тыс.	Всего	на 10 тыс.	Всего	На 10 тыс.
2007	2241	290 (12,9 %)	3,1 ± 0,14	840 (37,5 %)	28,0 ± 0,41	1111 (49,6 %)	28,6 ± 0,41
2008	2311	281 (12,2 %)	3,0 ± 0,14	847 (36,6 %)	27,8 ± 0,41	1183 (51,2 %)	30,0 ± 0,42
2009	2185	257 (11,8 %)	2,8 ± 0,14	780 (35,6 %)	25,1 ± 0,39	1148 (52,6 %)	28,8 ± 0,42
2010	2459	296 (12,0 %)	3,5 ± 0,14	793 (32,2 %)	20,5 ± 0,35	1370 (55,8 %)	33,7 ± 0,44
2011	2579	250 (9,6 %)	3,0 ± 0,14	892 (34,6 %)	23,0 ± 0,37	1437 (55,8 %)	35,4 ± 0,47
2012	2687	264 (9,8 %)	3,7 ± 0,22	857 (31,9 %)	23,1 ± 0,37	1566 (58,3 %)	36,7 ± 0,48

Таблица 3

**Распределение ВПИ вследствие злокачественных новообразований по тяжести
инвалидности среди взрослого населения Омской области за период 2007–2012 гг.**

Год	Всего	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
		Всего	На 10 тыс.	Всего	На 10 тыс.	Всего	На 10 тыс.
2007	2241	244 (10,8 %)	1,5 ± 0,10	1660 (74,1 %)	10,2 ± 0,25	337 (15,1 %)	1,6 ± 0,10
2008	2311	271 (11,7 %)	1,7 ± 0,10	1719 (74,4 %)	10,5 ± 0,24	321 (13,9 %)	2,0 ± 0,10
2009	2185	329 (15,1 %)	2,0 ± 0,10	1481 (67,7 %)	9,1 ± 0,24	375 (17,2 %)	2,3 ± 0,10
2010	2459	722 (29,4 %)	4,4 ± 0,17	1344 (54,7 %)	8,2 ± 0,22	393 (15,9 %)	2,4 ± 0,10
2011	2579	583 (22,6 %)	3,6 ± 0,14	1576 (61,1 %)	9,6 ± 0,24	420 (16,3 %)	2,6 ± 0,14
2012	2687	530 (19,7 %)	3,3 ± 0,14	1714 (63,8 %)	10,7 ± 0,26	443 (16,5 %)	2,8 ± 0,14

Таблица 4

**Прогнозные значения показателей первичной заболеваемости и первичной инвалидности
взрослого населения Омской области вследствие злокачественных новообразований
на 2013–2015 гг. (случаев на 10 тыс. человек населения)**

Год	Омская область		Районы области		г. Омск	
	Впервые зарегистрировано больных	Впервые признано инвалидами	Впервые зарегистрировано больных	Впервые признано инвалидами	Впервые зарегистрировано больных	Впервые признано инвалидами
2013	42,7	17,4	39,1	17,5	45,0	17,4
2014	43,9	18,1	40,9	18,4	45,8	17,9
2015	45,2	18,9	42,7	19,4	46,6	18,4

(прирост +40,9 %), соответственно, регистрируется и значительный рост уровня первичной инвалидности в данной возрастной группе: от $28,6 \pm 0,41$ случая в 2007 г. до $36,7 \pm 0,93$ случая в 2012 г. (прирост +28,3 %).

При изучении динамики численности лиц, впервые признанных инвалидами, в зависимости от тяжести инвалидности в 2007–2012 гг. в регионе выявлено увеличение числа инвалидов первой группы с 244 человек в 2007 г. до 530 человек в 2012 г. (прирост +117,2 %). Доля лиц с первой группой инвалидности незначительна, но отмечается рост от $1,5 \pm 0,10$ случая в 2007 г. до $3,3 \pm 0,14$ случая в 2012 г. (прирост +120,0 %) (табл. 3). Регистрируется рост ВПИ во второй группе – от 1 660 человек в 2007 г. до 1 714 человек в 2012 г. (прирост +3,3 %), уровень первичной инвалидности увеличился от $10,2 \pm 0,25$ случая в 2007 г. до $10,7 \pm 0,26$ случая в 2012 г. (прирост +4,9 %). Число инвалидов, которым установлена третья группа, также выросло – от 337 человек в 2007 г. до 443 человек в 2012 г. (прирост +31,5 %), регистрировался рост уровня первичной инвалидности от $1,6 \pm 0,10$ случая в 2007 г. до $2,8 \pm 0,14$ случая в 2012 г. (прирост +75,0 %). В контингенте лиц ВПИ удельный вес первой группы инвалидности в Омской области увеличился с 10,8 % в 2007 г. до 19,7 % в 2012 г. (прирост +82,4 %), второй группы уменьшился с 74,1 % в 2007 г. до 63,8 % в 2012 г. (убыль –13,9 %), удельный вес третьей группы инвалидности вырос от 15,1 % в 2007 г. до 16,5 % в 2012 г. (прирост +9,3 %) [1, 3].

Прогнозируется рост уровня первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями за период 2013–2015 гг. от 42,7 случая до 45,2 случая и рост уровня первичной инвалидности вследствие этих причин от 17,4 случая в 2013 г. до 18,9 случая в 2015 г. (табл. 4). Прогнозные значения темпа роста первичной заболеваемости в районах области превышают значения по г. Омску: +109,2 % и +103,6 % соответственно. Прогнозируемый темп роста уровня первичной инвалидности в районах области – от 17,5 случаев в 2013 г. до 19,4 случая в 2015 г. (+110,9 %) – более значительный, чем по г. Омску, – от 17,4 случая до 18,4 случая (+105,7 %) соответственно.

Обсуждение

Таким образом, в Омской области выявлен рост уровня первичной заболеваемости злокачественными новообразованиями с темпом +117,2 %, причем данный уровень с 2008 г. превышает аналогичный показатель по РФ. Прирост в сельских районах (+4,5 % в год) превышает прирост в г. Омске (+1,7 % в год), прирост среди лиц мужского пола (+3,5 % в год) превышает аналогичный показатель среди лиц женского пола (+1,2 % в год). Значительный рост заболеваемости отмечен среди лиц обоих полов начиная с 50-летнего возраста.

При изучении первичной инвалидности взрослого населения вследствие ЗНО выявлен рост интенсивного показателя в регионе, не превышающий показатели в РФ и СФО. В структуре по возрасту преобладают лица пенсионного возраста, составив в среднем 53,9 %, по тяжести инвалидности преобладает вторая группа, составив в среднем 66,0 %, с тенденцией к снижению, но в первой группе инвалидности регистрируется тенденция к росту с приростом +82,4 %. Приведённые данные могут быть использованы для разработки программ профилактики заболеваемости злокачественными новообразованиями в регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запарий С.П., Калашикова С.Н., Шамшева Е.В. и др. Сборник информационно-аналитических материалов о деятельности ФГУ «ГБ МСЭ по Омской области» и состоянии инвалидности в Омской области в 2007 г. Омск, 2008. Ч. 1. 57 с.
2. Запарий С.П., Калашикова С.Н., Шамшева Е.В. и др. Сборник информационно-аналитических материалов о деятельности ФКУ «ГБ МСЭ по Омской области» Минтруда России и состоянии инвалидности в Омской области в 2012 г. Омск, 2013. Ч. 1. 116 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 232 с.
4. Состояние онкологической помощи населению Омской области в 2012 г. / Под ред. А.Е. Стороженко, О.А. Попова. Омск: Полиснаб, 2013. 84 с.

Поступила 14.01.14

REFERENCES

1. Zapariy S.P., Kalashnikova S.N., Shamsheva E.V. et al. The collection of information-analytical materials on the activity of GB ITU in the Omsk region and disability status in the Omsk region in 2007. Omsk, 2008. 57 p. [in Russian]
2. Zapariy S.P., Kalashnikova S.N., Shamsheva E.V. et al. Collection of informative-analytical materials on the activity of GB ITU in the Omsk region and disability status in the Omsk region in 2012, Part I. Omsk, 2013. 116 p. [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. The state of cancer care to the population of Russia in 2012. M., 2013. 232 p. [in Russian]
4. State of cancer care to the population of the Omsk region in 2012 / Eds. A.E. Storozhenko, O.A. Popov. Omsk: Polissnab, 2013. 84 p. [in Russian]

ДИАГНОСТИКА ЭКСТРАНОДАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ПРИ ЛИМФОМАХ С ПОМОЩЬЮ СОВМЕЩЕННОЙ ПЭТ-КТ

А.В. Важенин, Н.Г. Афанасьева, А.С. Субботин

*ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, e-mail: acsubbotin@yandex.ru; rochel@mail.ru*

Представлен опыт Центра позитронно-эмиссионной томографии Челябинского окружного клинического онкологического диспансера в диагностике экстранодальных поражений при лимфомах. ПЭТ-КТ исследование проведено 316 пациентам с лимфомами Ходжкина и неходжкинскими лимфомами, в 43,6 % случаев выявлены экстранодальные поражения. При их оценке учитывались стандартизованный уровень накопления (SUV_{max}), характер поражения (очаговое или диффузное) и наличие структурного субстрата, выявляемого с помощью КТ-компонента исследования (кроме очагов метаболической активности без четко визуализируемого морфологического субстрата).

Ключевые слова: лимфома, экстранодальная локализация, совмещенная ПЭТ-КТ, 18-F ФДГ.

DETECTION OF EXTRANODAL INVOLVEMENT IN PATIENTS WITH LYMPHOMAS USING THE COMBINED PET-CT

A.V. Vazhenin, N.G. Afanasyeva, A.S. Subbotin
*Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk
42, Blyukhera Street, 454000-Chelyabinsk, Russia,
e-mail: acsubbotin@yandex.ru; rochel@mail.ru*

The experience of the Center of Positron Emission Tomography of Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center in the diagnosis of extranodal involvement in patients with lymphomas has been presented. Three hundred and sixteen patients with Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas underwent a PET-CT examination, which revealed extranodal involvement in 43.6% of cases. The standardized uptake value (SUV_{max}), nature of the lesion (focal or diffuse) and the presence of structural substrate detected on the CT component of the study (except metabolic activity foci without clearly visualized morphological substrate) were taken into account.

Key words: lymphoma, extranodal localization, combined 18-F-FDG-PET-CT.

Во всем мире отмечается тенденция к росту заболеваемости лимфомами [1, 19]. При этом частота встречаемости экстранодальных поражений в разных странах варьируется от 24 до 48 % [4, 14]. За последние два десятилетия отмечается увеличение доли экстранодальных лимфом в структуре заболеваемости лимфомами, превосходящее темпы роста заболеваемости лимфомами. Экстранодальные поражения встречаются чаще при агрессивных неходжкинских лимфомах [19].

Достижения медицинской науки позволяют считать лимфомы, в частности лимфому Ходжкина, злокачественными новообразованиями с высокой вероятностью получения благоприятного исхода. Для этого обязательным условием является точное стадирование и определение прогностической группы [2, 6, 11, 13]. Выбор оптимальной схемы химиотерапии невозможен без точной оценки объема опухолевой ткани, для назначения лучевой терапии необходимо определить локализацию очагов пора-

жения [3]. Традиционно это проводится с помощью конвенциональных методов исследования, определяющих структурные изменения (рентгенография, УЗИ, МСКТ, МРТ), диагностика при этом базируется на определении размеров очагов поражения и их денситометрических характеристиках [3, 5, 12, 16, 18]. В то же время реактивные изменения, некротические и фиброзные процессы могут ошибочно интерпретироваться как опухолевое поражение, а злокачественные процессы в структурно измененных органах и тканях не приниматься во внимание [5, 12, 13, 17, 18].

Применение функциональных методов диагностики, направленных на оценку метаболических процессов в тканях, позволяет оценивать наличие и объем жизнеспособной опухолевой ткани, что незаменимо как при первичном исследовании пациента, так и при оценке ответа на проведенное лечение [8–10, 15]. Реактивные воспалительные процессы, а также наличие фокусов метаболической актив-

ности в нормально функционирующих органах и тканях, таких как миокард, кишечник, бурый жир, могут имитировать злокачественное поражение или маскировать его. Кроме того, определение анатомической принадлежности очагов метаболической активности к тем или иным структурам представляет значительные затруднения при интерпретации полученных данных. Совмещение данных, полученных в процессе конвенциональных и функциональных методов исследования, потенцирует информативность этих методов, практически полностью нивелируя их недостатки [5, 14, 15].

К данным методам относится позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Диагностическая ценность ПЭТ-КТ для большинства злокачественных новообразований, в том числе и для лимфо-пролиферативных заболеваний, была доказана многочисленными исследованиями [15, 17, 18]. Большинство исследований, посвященных целесообразности ПЭТ-КТ у пациентов с лимфомами, было направлено на определение диагностической ценности ПЭТ-КТ либо для нодальных локализаций, либо без разделения на нодальные и экстра-нодальные локализации процесса [7, 18]. С учетом тенденций к увеличению частоты экстранодальных поражений при лимфомах возникает потребность в оценке информативности ПЭТ-КТ при данной патологии. Поскольку трудности в диагностике поражений селезенки при лимфомах во многом схожи с трудностями диагностики экстранодальных поражений, вовлечение в процесс селезенки также было рассмотрено в данном исследовании, несмотря на то, что фактически поражение селезенки не относится к экстранодальным поражениям при лимфомах.

Материал и методы

В Центре позитронно-эмиссионной томографии на базе Челябинского окружного клинического онкологического диспансера было проведено исследование, в которое были включены 316 пациентов с гистологически верифицированными лимфомами. ПЭТ-КТ исследования проводились на аппаратах Biograph 40 и Biograph 64, производства фирмы Siemens. Перед исследованием пациентам рекомендовалось в течение 3 дней исключить из диеты газообразующие продукты, вечером накануне исследования – легкий ужин и очистительная клизма. Для подготовки желудочно-кишечного тракта к

исследованию пациенты принимали внутрь воду в объеме 1500 мл, полностью исключался прием пищи за 6 ч до проведения ПЭТ-КТ.

Пациентам внутривенно вводилась фтордезоксиглюкоза, меченная ^{18}F , в объемах, обладающих активностью 309–580 МБк. Через 60–120 мин после введения радиофармпрепарата проводилось ПЭТ-КТ исследование в режиме WholeBody (от основания черепа до средней трети бедер), которому предшествовала мультиспиральная компьютерная томография с внутривенным многофазным болюсным контрастным усилением йодсодержащими неионными мономерными рентгеноконтрастными препаратами, за исключением пациентов с противопоказаниями к введению контраста. С целью стандартизации заболевания исследование проведено 67 % пациентам, для оценки динамики после лечения – 33 % больным.

Результаты исследования

Лимфома Ходжкина (ЛХ) была верифицирована у 159 (50,4 %) пациентов, неходжкинская лимфома (НХЛ) – у 155 (49 %), сочетание ЛХ и НХЛ – у 2 (0,6 %) больных. По результатам проведенных исследований у 58 (17,2 %) пациентов метаболически активного патологического процесса на момент исследования не было выявлено, что было характерно для индолентных форм НХЛ ($n=16$) и пациентов с полным метаболическим ответом на ранее проведенную терапию ($n=42$). Нодальные поражения были обнаружены в 96 (28,4 %) случаях, экстранодальные поражения – в 19 (5 %), сочетание экстранодальных и нодальных поражений – в 128 (38,6%) наблюдениях (таблица).

У 39 (12,3 %) пациентов обнаружены метаболически активные очаги без четко дифференцируемых или сомнительных сопутствующих структурных изменений: в костях (54,8 % от выявленных поражений костей), мягких тканях (42,8 %), печени (15,4 %), селезенке (31,4 %) (рис. 1). Метаболически активные очаги в костях свидетельствовали о поражении костного мозга, в том числе и при негативных результатах его биопсии, поскольку забор биопсийного материала, как правило, осуществлялся из стандартных зон (крылья подвздошных костей), а изменения при ПЭТ-КТ выявлялись в других участках скелета. У 20 (6,3 %) пациентов легочные проявления лимфомы не сопровождалась изменениями метаболической активности в легких. Для дифференциального диа-

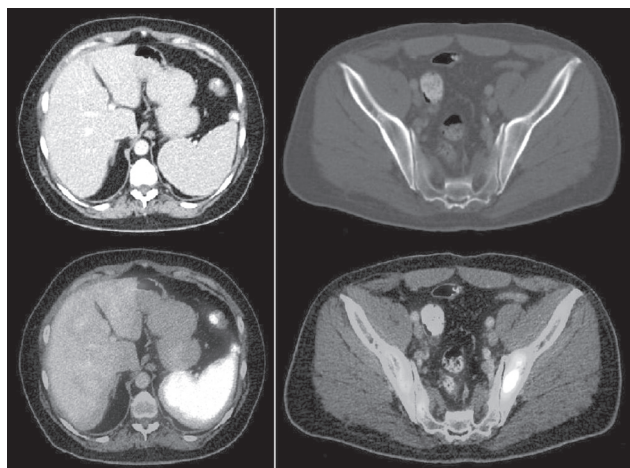


Рис. 1. ПЭТ-КТ-сканы. Поражение органов при лимфомах без четко выраженных или при сомнительных структурных изменениях. Слева: пациент с лимфомой Ходжкина, незначительно увеличенная селезенка на МСКТ при совмещении изображения с ПЭТ показывает существенно повышенный уровень метаболической активности. Справа: пациент с лимфомой Ходжкина, в структурно не измененном теле левой подвздошной кости определяется очаг повышения метаболической активности

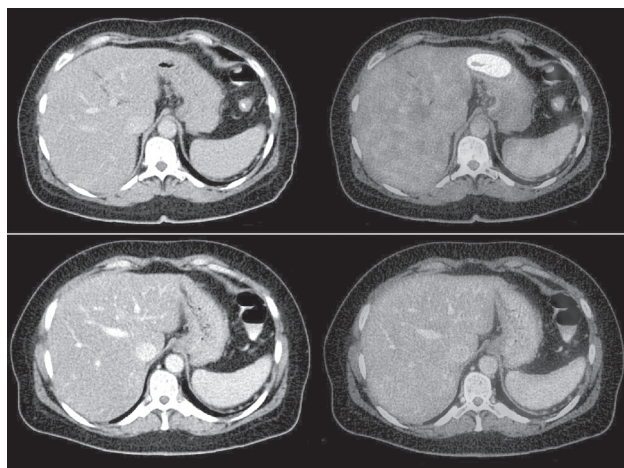


Рис. 2. ПЭТ-КТ-сканы. Пациент с неходжкинской лимфомой. Вверху: первичное стадирование, на фоне неспецифических изменений стенки антрального отдела желудка (сглаженность складок слизистой оболочки, повышенное накопление рентгеноконтрастного вещества) определяется выраженное локальное повышение метаболической активности. Внизу: состояние после 8 циклов химиотерапии, структурные изменения стенки желудка без существенной динамики по сравнению с предыдущим исследованием, однако уровень метаболической активности в области поражения опухолевым процессом снизился, достигнув нормальных значений. Полный метаболический ответ на проведенное лечение

гноза между легочными проявлениями лимфомы и воспалительными изменениями рекомендовалось проводить ПЭТ-КТ в динамике через 8–12 нед. Экстранодальные поражения при ПЭТ-КТ

были выявлены почти у половины больных – 43,6 %. Чаще всего наблюдались легочные проявления лимфомы, поражение селезенки и плоских костей.

Таблица

Частота встречаемости экстранодальных поражений по данным ПЭТ-КТ

Локализация	Процентное соотношение		Соотношение ЛХ:НХЛ
	От пациентов с лимфомами	От пациентов с экстранодальными поражениями	
Легкие (n=64)	20,2 %	40,7 %	1,46:1
Селезенка (n=35)	11 %	22,3 %	1,5:1
Плоские кости (n=35)	11 %	22,4 %	1,9:1
Печень (n=15)	4,7 %	9,5 %	1,5:1
ЖКТ и поджелудочная железа (n=17)	4,4 %	8,9 %	1:4,6
Миндалины (n=13)	4,1 %	8,3 %	1,6:1
Мягкие ткани (n=10)	3,1 %	6,4 %	1:1,5
Почки (n=4)	1,2 %	2,5 %	0:4
Трубчатые кости (n=4)	1,2 %	2,5 %	1:3
Прочие (n=30)	10,6 %	21,6 %	1:3,25

По результатам обследования тактика лечения изменена у 24 (7,6 %) пациентов. Из них у 9 был обнаружен рецидив или неизлеченность основного заболевания, у 15 пациентов изменена стадия, преимущественно за счет выявления поражения селезенки и очагов, не сопровождающихся структурными изменениями по КТ-картине.

Таким образом, ПЭТ-КТ имеет большую диагностическую значимость для оценки опухолевого ответа на проведенную терапию. Наиболее актуальным является проведение ПЭТ-КТ для поражений без структурных изменений, но с высокой метаболической активностью (в мягких тканях, желудочно-кишечном тракте), а также для процессов со структурными изменениями, которые медленно регрессируют в ответ на лечение (поражение костей) (рис. 2). За счет обнаружения экстранодальных поражений с помощью ПЭТ-КТ у 7,6 % пациентов была изменена тактика лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. 232 с.
2. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 2. С. 53–56.
3. Новиков С.Н., Гиришович М.М. Диагностика и стадирование лимфомы Ходжкина // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 2. С. 65–72.
4. Поддубная И.В., Дёмина Е.А. Диагностика и определение распространенности (стадирование) неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 3. С. 176–184.
5. Тюрин И.Е. Диагностическая онкорадиология // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 4. С. 188–193.
6. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология неходжкинских лимфом // Практическая онкология. 2004. Т. 5, № 3. С. 163–168.
7. Beal K.P., Yeung H.W., Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16 (3). P. 473–480.
8. Ben-Haim S., Bar-Shalom R., Israel O., Gaitini D., Haim N., Epelbaum R., Even-Sapir E., Jerushalmi J., Gips S., Kolodny G.M. Liver Involvement in Lymphoma: Role of Gallium-67 Scintigraphy // J. Nucl. Med. 1995. Vol. 36 (5). P. 900–904.
9. Berkman N., Breuer R., Kramer M.R., Polliack A. Pulmonary involvement in lymphoma // Leukemia. Lymphoma. 1996. Vol. 20 (3–4). P. 229–237.
10. De Jong P.A., van Ufford H.M., Baarslag H.J., de Haas M.J., Wittebol S.H., Quekel L.G., de Klerk J.M. CT and 18F-FDG PET for Noninvasive Detection of Splenic Involvement in Patients with Malignant Lymphoma // AJR. 2009. Vol. 192 (3). P. 745–753. doi: 10.2214/AJR.08.1160.
11. Dhanapathi H., Kumar R. F-18 FDG PET/PET-CT in the Management of Lymphoma // Ind. J. Med. Paediatr. Oncol. 2007. № 3. P. 17–23.
12. Even-Sapir E., Lievshitz G., Perry C., Herishanu Y., Lerman H., Metser U. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT Patterns of Extranodal Involvement in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin's Disease // Radiol. Clin. 2007. № 45. P. 697–709.
13. Ilica A.T., Kocacelebi K., Savas R., Ayan A. Imaging of extranodal lymphoma with PET/CT // Clin. Nucl. Med. 2011. Vol. 36 (10). P. 127–138. doi: 10.1097/RLU.0b013e31821c99cd.

14. Krol A.D., le Cessie S., Snijder S., Kluin-Nelemans J.C., Kluin P.M., Noordijk E.M. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry // Ann. Oncol. 2003. № 14. P. 131–139.
15. Metser U., Goor O., Lerman H., Naparstek E., Even-Sapir E. PET-CT of Extranodal Lymphoma // AJR. 2004. Vol. 182 (6). P. 1579–1586.
16. Nihashi T., Hayasaka K., Itou T., Ito K., Kato R., Okae T., Ishigaki T. Findings of fluorine-18-FDG PET in extranodal origin lymphoma. In three cases of diffuse large B cell type lymphoma // Ann. Nucl. Med. 2006. Vol. 20 (10). P. 689–693.
17. Paes F.M., Kalkanis D.G., Sideras P.A., Serafini A.N. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease // RadioGraphics. 2010. № 30. P. 269–291. doi: 10.1148/rg.301095088.
18. Schwaiger M., Wieder H. Role of PET in Lymphoma // Chang Gung Med. J. 2005. № 5. P. 315–325.
19. Zucca E., Roggero E., Bertoni F., Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas // Ann. Oncol. 1997. № 8. P. 727–737.

Поступила 17.02.14

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer care in Russia in 2012. M., 2013. 232 p. [in Russian]
2. Imjanitov E.N. Epidemiology and biology of Hodgkin's lymphoma // Prakticheskaja onkologija. 2007. Vol. 8 (2). P. 53–56. [in Russian]
3. Novikov S.N., Girshovich M.M. Diagnosis and staging of Hodgkin's lymphoma // Prakticheskaja onkologija. 2007. Vol. 8 (2). P. 65–72. [in Russian]
4. Poddubnaja I.V., Djomina E.A. Diagnosis and staging of non-Hodgkin's lymphoma // Prakticheskaja onkologija. 2004. Vol. 5 (3). P. 176–184. [in Russian]
5. Tjurin I.E. Diagnostic radiation oncology // Prakticheskaja onkologija. 2007. Vol. 8 (4). P. 188–193. [in Russian]
6. Hanson K.P., Imjanitov E.N. Epidemiology and biology of non-Hodgkin's lymphoma // Prakticheskaja onkologija. 2004. Vol. 5 (3). P. 163–168. [in Russian]
7. Beal K.P., Yeung H.W., Yahalom J. FDG-PET scanning for detection and staging of extranodal marginal zone lymphomas of the MALT type: a report of 42 cases // Ann. Oncol. 2005. Vol. 16 (3). P. 473–480.
8. Ben-Haim S., Bar-Shalom R., Israel O., Gaitini D., Haim N., Epelbaum R., Even-Sapir E., Jerushalmi J., Gips S., Kolodny G.M. Liver Involvement in Lymphoma: Role of Gallium-67 Scintigraphy // J. Nucl. Med. 1995. Vol. 36 (5). P. 900–904.
9. Berkman N., Breuer R., Kramer M.R., Polliack A. Pulmonary involvement in lymphoma // Leukemia. Lymphoma. 1996. Vol. 20 (3–4). P. 229–237.
10. De Jong P.A., van Ufford H.M., Baarslag H.J., de Haas M.J., Wittebol S.H., Quekel L.G., de Klerk J.M. CT and 18F-FDG PET for Noninvasive Detection of Splenic Involvement in Patients with Malignant Lymphoma // AJR. 2009. Vol. 192 (3). P. 745–753. doi: 10.2214/AJR.08.1160.
11. Dhanapathi H., Kumar R. F-18 FDG PET/PET-CT in the Management of Lymphoma // Ind. J. Med. Paediatr. Oncol. 2007. № 3. P. 17–23.
12. Even-Sapir E., Lievshitz G., Perry C., Herishanu Y., Lerman H., Metser U. Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose PET/CT Patterns of Extranodal Involvement in Patients with Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin's Disease // Radiol. Clin. 2007. № 45. P. 697–709.
13. Ilica A.T., Kocacelebi K., Savas R., Ayan A. Imaging of extranodal lymphoma with PET/CT // Clin. Nucl. Med. 2011. Vol. 36 (10). P. 127–138. doi: 10.1097/RLU.0b013e31821c99cd.
14. Krol A.D., le Cessie S., Snijder S., Kluin-Nelemans J.C., Kluin P.M., Noordijk E.M. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry // Ann. Oncol. 2003. № 14. P. 131–139.

15. Metser U., Goor O., Lerman H., Naparstek E., Even-Sapir E. PET-CT of Extranodal Lymphoma // AJR. 2004. Vol. 182 (6). P. 1579–1586.
16. Nihashi T., Hayasaka K., Itou T., Ito K., Kato R., Okae T., Ishigaki T. Findings of fluorine-18-FDG PET in extranodal origin lymphoma. In three cases of diffuse large B cell type lymphoma // Ann. Nucl. Med. 2006. Vol. 20 (10). P. 689–693.
17. Paes F.M., Kalkanis D.G., Sideras P.A., Serafini A.N. FDG PET/CT of Extranodal Involvement in Non-Hodgkin Lymphoma and Hodgkin Disease // RadioGraphics. 2010. № 30. P. 269–291. doi: 10.1148/rg.301095088.
18. Schwaiger M., Wieder H. Role of PET in Lymphoma // Chang Gung Med. J. 2005. № 5. P. 315–325.
19. Zucca E., Roggero E., Bertoni F., Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: gastrointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas // Ann. Oncol. 1997. № 8. P. 727–737.

ЧРЕСКОСТНЫЙ КОМПРЕССИОННО-ДИСТРАКЦИОННЫЙ ОСТЕОСИНТЕЗ ПО ИЛИЗАРОВУ В ОРТОПЕДИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

П.И. Балаев¹, Д.Ю. Борзунов²

*Областной онкологический диспансер, г. Курган¹,
ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. ак. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России, г. Курган²
640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: borzunov@bk.ru²*

Исследуется эффективность чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова в ортопедической реабилитации при злокачественных опухолях костей нижних конечностей. Исследованы результаты лечения 34 пациентов в возрасте от 5 до 40 лет с морфологически верифицированным диагнозом первичной злокачественной опухоли кости голени или бедра. Остеосинтез проводили после радикальной резекции опухоли с неoadъювантной химиотерапией. Пострезекционные дефекты были замещены путем чрескостного остеосинтеза аппаратом Илизарова. Показатели 3-летней выживаемости составили 73,6 %, 5-летней – 52,6 %. Анатомо-функциональные исходы лечения показали, что технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову были эффективны у 97,5 % пациентов. Таким образом, технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову позволяют эффективно замещать пострезекционные дефекты кости с оптимальной реконструкцией конечности как у взрослых пациентов, так и у больных с незавершенным формированием скелета.

Ключевые слова: злокачественные опухоли костей, сегментарная резекция, остеопластика, компрессионно-дистракционный остеосинтез.

ILIZAROV'S TRANSBONE COMPRESSION-DISTRACTION OSTEOSYNTHESIS FOR PATIENTS WITH PRIMARY CANCER OF LOWER EXTREMITIES

P. I. Balaev¹, D. Yu. Borzunov²
*Regional Cancer Clinic, Kurgan¹,
Russian Ilizarov Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan²
6, M. Ulyanova Street, 640014-Kurgan; e-mail: borzunov@bk.ru²*

The purpose of the study was to analyze the efficacy of Ilizarov transbone osteosynthesis in orthopedic rehabilitation of patients with cancer of the lower extremities. The study included 34 patients aged from 5 to 40 years with histologically verified primary cancer of the tibia or femur bones. Osteosynthesis was performed after radical resection of the tumor and neoadjuvant chemotherapy. Defects after the resection were replaced with transbone osteosynthesis using the Ilizarov apparatus. The 3- and 5-year survival rates were 73.6 % and 52.6 %, respectively. Anatomical and functional outcomes showed that technologies of Ilizarov's transbone osteosynthesis were effective in 97.5 % of patients. The Ilizarov's transbone osteosynthesis allows the defects after resection to be effectively replaced with optimal reconstruction of the extremity both in adult patients and in patients with incomplete formation of the skeleton.

Key words: bone cancer, segment resection, osteoplastics, compression-distraction osteosynthesis.

Первичные опухоли костей встречаются сравнительно редко, составляя 1–4 % в общей структуре всех онкологических заболеваний человека, но по тяжести патологии это один из трудных в диагностическом и лечебном плане разделов клинической онкологии. В большинстве случаев эти опухоли возникают у детей и лиц молодого возраста и в

70–80 % поражают длинные трубчатые кости [2, 7]. Причем у больных в детском возрасте опухоль в большинстве случаев носит злокачественный характер [8, 12]. Чаше злокачественные новообразования поражают кости нижних конечностей, наиболее частой локализацией является область коленного сустава [4, 6].

Для лечения злокачественных опухолей костей применяют хирургический, лучевой и лекарственный методы лечения. Хирургический метод лечения является основным в комплексном лечении, при этом в зависимости от показаний больным со злокачественным поражением костей голени и/или бедра проводят как калечащие (ампутация, экзартикуляция), так и органосохраняющие (различные виды резекций, эндопротезирование и костная пластика) операции. Органосохраняющие операции – передовое направление в современной онкологии и восстановительной хирургии. Задачей этих операций является не только ликвидация патологического процесса, но и адекватное замещение образующегося дефекта кости для сохранения опорно-двигательной функции конечности. Для замещения резецированного фрагмента кости используют аллотрансплантаты, аутооттрансплантаты и эндопротезы [2, 5, 8–11].

Несмотря на определенные преимущества костнопластических методов лечения больных с обширными пострезекционными дефектами трубчатых костей, не всегда удается осуществить прогнозируемое восстановление длины пораженного костного сегмента, а достижение полноценной опороспособности нижних конечностей требует большого периода времени в связи с продолжительной и неполной органотипической перестройкой пересаженных трансплантатов [10, 11]. Метод эндопротезирования имеет ограниченные показания и далеко не во всех случаях удается получить стойкие и полноценные функциональные результаты [1, 3, 6]. Особенно это касается опухолей костей голени [5, 9, 10, 11]. У детей раннего возраста с костными опухолями

применение эндопротезирования существенно ограничено. Использование телескопических, удлиняющих эндопротезов у данной категории пациентов с репротезированием не позволяет добиться полноценной реабилитации оперированной конечности.

Мы располагаем достаточным клиническим опытом успешного применения чрескостного остеосинтеза по Илизарову в ортопедической реабилитации 34 больных со злокачественными новообразованиями костей голени и бедра, что определило **цель исследования** – разработка дифференцированных рекомендаций по применению чрескостного остеосинтеза по Илизарову и онкологических подходов в системе реконструктивно-восстановительного лечения данной патологии.

Материал и методы

В исследовании проведен анализ результатов лечения 34 больных в возрасте от 5 до 40 лет с морфологически верифицированным диагнозом первичной злокачественной опухоли кости (остеогенная саркома – 23, юкстакортикальная остеосаркома – 2, злокачественная фиброзная гистиоцитома – 7, «адамантинома» длинных костей – 2). Голень была поражена у 19 пациентов, опухоль локализовалась в проксимальном метаэпифизе большеберцовой кости – у 10, в проксимальном метадиафизе большеберцовой – у 6, в диафизе большеберцовой кости – у 3 больных. Поражение бедренной кости было в 15 наблюдениях, из них в нижней трети – в 10, в средней трети – в 5 случаях. Больных мужского пола – 14, женского – 20. Распределение пациентов в зависимости от хирургической стадии заболевания по W.F. Enneking et al. представлено в таблице.

Таблица

Распределение больных с злокачественными опухолями костей нижних конечностей в зависимости от хирургической стадии заболевания

Нозология	Стадия				
	IA	IB	IIA	IIIB	III
Остеогенная саркома (n=23)	1	4	6	11	1
Юкстакортикальная остеосаркома (n=2)	2	-	-	-	-
Злокачественная фиброзная гистиоцитома (n=6)	-	2	-	3	1
Адамантинома (n=2)	-	2	-	-	-
Хондросаркома (n=1)	-	1	-	-	-
Всего (n=34)	3	9	6	14	2

Результаты исследования

С учетом показаний 29 (85,3 %) больным (остеогенная саркома – 23, злокачественная фиброзная гистиоцитома – 6) была проведена неoadъювантная химиотерапия согласно методикам, разработанным в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (г. Москва), 3 пациентов в предоперационном периоде получили и лучевую терапию, СОД 36 Гр. Эффективность предоперационного химиолучевого лечения оценивали по степени лечебного патоморфоза опухоли согласно схеме A.G. Huvos et al. У 11 (37,9 %) пациентов была достигнута III степень лечебного патоморфоза опухоли, у 15 (51,7 %) – I–II степень, у 3 (10,3 %) больных, из них 2 – с остеогенной саркомой и 1 – со злокачественной фиброзной гистиоцитомой, степень патоморфоза опухоли оценили как нулевую. Размеры пострезекционных дефектов кости составили от 5 до 22 см. Для их замещения были применены варианты моно- и полилокального удлинения отломков, смежных сегментов и межкостного синостозирования.

Эффективность лечения оценивалась дифференцированно, с учетом онкологических принципов и критериев анатомо-функциональной реабилитации пациентов с костными дефектами длинных костей в условиях применения чрескостного остеосинтеза по Илизарову [6]. Анализ отдаленных результатов лечения 34 больных со злокачественными опухолями выявил, что они соответствовали данным мировой литературы, показатели 3-летней выживаемости составили 73,6 %, 5-летней – 52,6 %. Оценка анатомо-функциональных исходов ортопедической реабилитации свидетельствовала о том, что технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову были эффективны у 97,5 % пациентов, закончивших лечение.

С целью иллюстрации эффективности чрескостного остеосинтеза при лечении первичных костных опухолей приводим клиническое наблюдение.

Больная С., 16 лет, поступила на лечение с жалобами на ноющие боли в нижней трети правого бедра, возникающие при сгибании в коленном суставе. Считает себя больной 3 мес. При поступлении на задней поверхности правого бедра в проекции дистального метадиафиза бедренной кости имеется опухоль с бугристыми контурами, костной консистенции, болезненная при пальпации, размером 10×3 см. Объем движений в коленном суставе ограничен за счет сгибания до угла 100°.

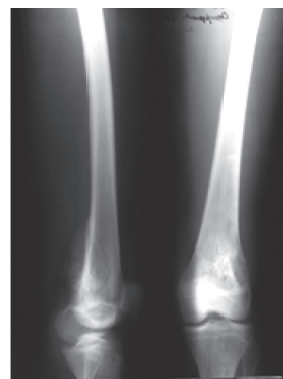


Рис. 1. Рентгенограммы больной С. до лечения



Рис. 2. Рентгенограммы больной С. после сегментарной резекции нижней трети бедренной кости

Умеренная атрофия мышц бедра и голени. На рентгенограммах (рис. 1) над мышечками бедра определяется деформация контура кости размером 10×4 см с фрагментацией и неравномерной толщиной кортикальной пластинки. Периостальная реакция нерезко выражена в виде линейного периостоза. Заключение: остеогенная саркома дистального метадиафиза правой бедренной кости. Гистологическое исследование ткани опухоли: фибросаркома кости.

Учитывая гистотип, локализацию и размеры опухоли, а также молодой возраст, больной показано комбинированное лечение в объеме операции с послеоперационной химиотерапией. Было принято решение выполнить сегментарную резекцию дистального суставного конца бедренной кости с формированием хронического дефекта кости, с отсроченной костной пластикой. Длина резецированного дистального суставного конца бедренной кости составила 22 см (рис. 2). Гистологическое

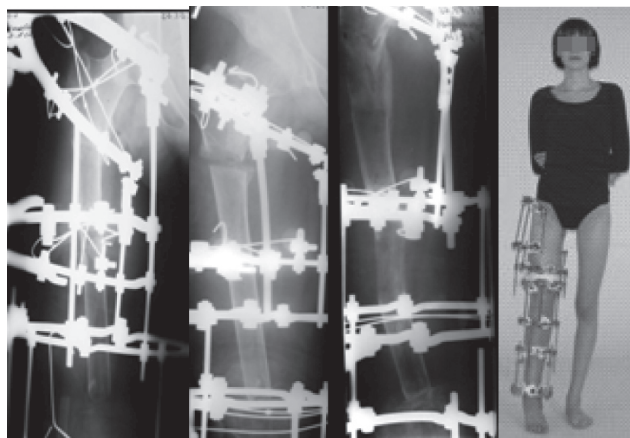


Рис. 3. Рентгенограммы и больная С. в процессе остеосинтеза

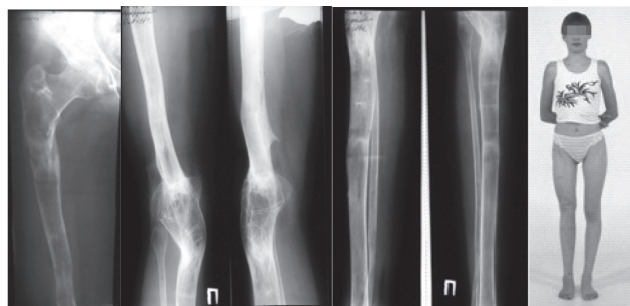


Рис. 4. Больная С. и ее рентгенограммы через 3 года после лечения

исследование операционного материала: остеогенная саркома, фибробластический вариант. С учетом этого в послеоперационном периоде провели 6 курсов химиотерапии с использованием доксорубицина.

При контрольном обследовании, проведенном через 22 мес после операции и 15 мес после завершения курсов химиотерапии, данных за рецидив опухоли и отдаленное метастазирование не получено. С учетом этого больной был выполнен второй (реконструктивный) этап лечения – послеоперационный дефект замещен путем удлинения проксимального отломка бедренной кости и обеих костей голени на двух уровнях, создания тиббио-фemorального артродеза с применением комбинированного билокального дистракционно-компрессионного остеосинтеза. Через неделю после пластической операции в подвертельной области бедра и в верхней трети большеберцовой кости начали выполнять дистракцию. Для увели-

чения темпа замещения дефекта и сокращения общего срока лечения выполнили дополнительные остеотомии в диафизе удлиняемого фрагмента бедренной и в проксимальном метадиафизе большеберцовой кости. Дистракцию продолжали в течение 4 мес до удлинения проксимального отломка бедренной кости на 9 см и костей голени на 13 см (рис. 3). В месте стыка удлинненного отломка бедренной кости с большеберцовой создали компрессию для достижения консолидации. Фиксацию конечности в аппарате продолжали в течение 7 мес. Общий срок лечения в аппарате Илизарова – 11 мес.

Через 3 года после операции пациентка жалоб не предъявляет, ходит свободно без дополнительных средств опоры. На контрольных рентгенограммах (рис. 4) отмечается восстановление целостности бедренной кости, данных за рецидив опухоли нет.

Заключение

Таким образом, у больных с первичными злокачественными опухолями костей нижних конечностей технология чрескостного остеосинтеза используется только после неoadъювантной химиотерапии и радикальной резекции опухоли. Ортопедический этап лечения (замещение послеоперационного дефекта конечности) может проводиться как в сочетании с послеоперационной химиотерапией, так и после её завершения. Технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову высокоэффективны, позволяют замещать пострезекционные дефекты кости и осуществлять оптимальную реконструкцию конечности не только у взрослых, но и у пациентов с незавершенным формированием скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д. Инфекционные осложнения эндопротезирования суставов у онкологических больных // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2011. № 1. С. 3–10.
2. Алиев М.Д., Сушенцов Е.А. Современная онкоортопедия // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 4. С. 3–10.
3. Бабалаев А.А., Соколовский В.А., Сергеев П.С., Кубиров М.С., Соколовский В.А., Буров Д.А. Резендопротезирование при нестабильности онкологических эндопротезов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 1. С. 25–29.
4. Балберкин А.В., Шавырин А.В. Клиника, диагностика и хирургическое лечение опухолей костей области коленного сустава (обзор литературы) // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2013. № 1. С. 15–23.
5. Дворниченко В.В., Кожневников А.Б., Шишкин К.Г., Борисенко Е.Г., Зарубин С.С. Виды органосохраняющих операций при костных саркомах дистального отдела голени // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012. № 1. С. 18–21.

6. Засульский Ф.Ю., Куляба Т.А., Пташников Д.А., Григорьев П.В., Михайлов И.М. Анализ осложнений после эндопротезирования коленного сустава по поводу опухолевых поражений (20-летний опыт) // Травматология и ортопедия России. 2013. № 4. С. 24–32.

7. Соболевский В.А., Азимова Р.Б. Выбор метода реконструкции дефектов нижней конечности у больных со злокачественными опухолями костей, кожи и мягких тканей / Материалы Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием «Актуальные вопросы реконструктивной микрохирургии конечностей» // Травматология и ортопедия России. 2013. № 4. С. 126.

8. Шварова А.В., Волкова Л.Д., Очкуренко А.А., Иванова Н.М. Результаты инновационного программного лечения детей со злокачественными опухолями опорно-двигательного аппарата в городе Москве // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 2013. № 1. С. 52–57.

9. El-Sherbiny M. Long term behavior of pedicled vascularized fibular grafts in reconstruction of middle and distal tibia after resection of malignant bone tumors // J. Egypt Natl Canc Inst. 2008. Vol. 20 (2). P. 187–195.

10. Shalaby S., Shalaby H., Bassiony A. Limb salvage for osteosarcoma of the distal tibia with resection arthrodesis, autogenous fibular graft and Ilizarov external fixator // J. Bone Joint Surg. Br. 2006. Vol. 88 (12). P. 1642–1646.

11. Shirai T., Tsuchiya H., Yamamoto N., Sakurakichi K., Karita M., Tomita K. Successful management of complications from distraction osteogenesis after osteosarcoma resection: a case report // J. Orthop. Sci. 2004. Vol. 9 (6). P. 638–642.

12. Stéphane S., Eric M., Philippe W., Félix D.J., Raphael S. Resection arthrodesis of the ankle for aggressive tumors of the distal tibia in children // J. Pediatr. Orthop. 2009. Vol. 29 (7). P. 811–816. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181b768ef.

Поступила 12.12.13

REFERENCES

1. Aliev M.D. Infectious complications after endoprosthetic reconstruction in cancer patients // Sarkomy kostej, mjagkih tkanej i opuholi kozhi. 2011. № 1. P. 3–10. [in Russian]

2. Aliev M.D., Sushencov E.A. Current orthopedic oncology // Sarkomy kostej, mjagkih tkanej i opuholi kozhi. 2012. № 4. P. 3–10. [in Russian]

3. Babalaev A.A., Sokolovskij V.A., Sergeev P.S., Kubirov M.S., Sokolovskij V.A., Burov D.A. Re-endoprosthetic reconstruction for patients

with instability of endoprostheses // Sarkomy kostej, mjagkih tkanej i opuholi kozhi. 2012. № 1. P. 25–29. [in Russian]

4. Balberkin A.V., Shavyrin A.V. Clinical picture, diagnosis and surgical treatment of bone tumors around the knee (literature review) // Sarkomy kostej, mjagkih tkanej i opuholi kozhi. 2013. № 1. P. 15–23. [in Russian]

5. Dvornichenko V.V., Kozhevnikov A.B., Shishkin K.G., Borisenko E.G., Zarubin S.S. Types of organ-preserving surgeries for bone sarcomas of the distal tibia // Sarkomy kostej, mjagkih tkanej i opuholi kozhi. 2012. № 1. P. 18–21. [in Russian]

6. Zasl'skij F.Ju., Kuljaba T.A., Ptashnikov D.A., Grigor'ev P.V., Mikajlov I.M. Analysis of complications after endoprosthetic reconstruction of the knee joint for neoplastic disease (20-year experience) // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2013. № 4. С. 24–32. [in Russian]

7. Soboлевский V.A., Azimova R.B. The choice of the technique for reconstruction of defects in the lower extremity of patients with cancers of the bones, skin and soft tissues / Materialy Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem «Aktual'nye voprosy rekonstruktivnoj mikrohirurgii konechnostej» // Travmatologija i ortopedija Rossii. 2013. № 4. P. 126. [in Russian]

8. Shvarova A.V., Volkova L.D., Ochkuренко A.A., Ivanova N.M. Results of innovative therapy program for children diagnosed with musculoskeletal system cancer in Moscow // Vestnik travmatologii i ortopedii im. N.N. Priorova. 2013. № 1. P. 52–57. [in Russian]

9. El-Sherbiny M. Long term behavior of pedicled vascularized fibular grafts in reconstruction of middle and distal tibia after resection of malignant bone tumors // J. Egypt Natl Canc Inst. 2008. Vol. 20 (2). P. 187–195.

10. Shalaby S., Shalaby H., Bassiony A. Limb salvage for osteosarcoma of the distal tibia with resection arthrodesis, autogenous fibular graft and Ilizarov external fixator // J. Bone Joint Surg. Br. 2006. Vol. 88 (12). P. 1642–1646.

11. Shirai T., Tsuchiya H., Yamamoto N., Sakurakichi K., Karita M., Tomita K. Successful management of complications from distraction osteogenesis after osteosarcoma resection: a case report // J. Orthop. Sci. 2004. Vol. 9 (6). P. 638–642.

12. Stéphane S., Eric M., Philippe W., Félix D.J., Raphael S. Resection arthrodesis of the ankle for aggressive tumors of the distal tibia in children // J. Pediatr. Orthop. 2009. Vol. 29 (7). P. 811–816. doi: 10.1097/BPO.0b013e3181b768ef.

ОБЗОРЫ

УДК: 616-006-07-08:576.3:577.21:615.277.3

ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ В ОНКОЛОГИИ

П.А. Гервас¹, Н.В. Литвяков^{1,4}, Н.О. Попова¹, А.Ю. Добродеев¹,
А.С. Тарасова¹, Е.Л. Юмов¹, Ф.Г. Иванова², О.В. Черемисина¹, С.Г. Афанасьев¹,
В.Е. Гольдберг¹, Н.В. Чердынцева^{1,3,4}

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

ГБУ РС(Я) «Якутский республиканский онкологический диспансер», г. Якутск²

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск³

Томский государственный университет, г. Томск⁴

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,

e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru¹

В последнее десятилетие молекулярно-нацеленная, или таргетная, терапия заняла доминирующее место в онкологии. В качестве основных мишеней могут выступать многочисленные элементы сигнальных путей, связанные с регуляцией клеточного цикла и апоптоза, нарушение которых ассоциировано со злокачественным ростом. Одной из мишеней выступает рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), активация которого происходит при раке лёгкого, колоректальном раке, плоскоклеточном раке головы и шеи, раке молочной железы, меланоме и др. Для блокирования EGFR-опосредованного онкогенного сигнального пути созданы низкомолекулярные тирозинкиназные ингибиторы, пептид-ассоциированные цитотоксины и моноклональные антиEGFR антитела. Однако в ряде исследований (FLEX, SATURN, INTEREST, IPASS) было показано, что клиническая эффективность применения таргетных препаратов оказалась ниже ожидаемой, в первую очередь, не произошло увеличения такого показателя, как время до прогрессирования опухоли. Причиной этого несоответствия может быть отсутствие селекции больных с учетом дополнительных молекулярных маркеров чувствительности и/или резистентности в результате мутаций или генетического полиморфизма. Ведущая роль в несовпадении реального и ожидаемого эффекта таргетных препаратов отводится феномену внутриопухолевой гетерогенности, т.е. сосуществованию в пределах одной опухоли клеток с различными биологическими свойствами, которые обусловлены генетическими, эпигенетическими, фенотипическими особенностями опухолевых клонов. Для повышения эффективности таргетной терапии необходим поиск новых драйверных мишеней и создание препаратов, направленных против них, а также разработка мультитаргетного подхода. Кроме того, чрезвычайно важным является вопрос об использовании генетического тестирования для мониторинга эффективности проводимого лечения, поскольку терапия сама по себе служит мощным фактором клональной эволюции, приводящей к появлению резистентных клонов опухолевых клеток.

Ключевые слова: рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), молекулярное тестирование, таргетная терапия, внутриопухолевая гетерогенность.

PROBLEM AND PERSPECTIVE TO IMPROVE MOLECULAR TESTING TO CHOOSE APPROPRIATE TARGET THERAPY

P.A. Gervas¹, N.V. Litviakov^{1,4}, N.O. Popova¹, A.Yu. Dobrodeev¹, A.S. Tarasova¹, E.L. Yumov¹, F.G. Ivanova², O.V. Cheremisina¹,
S.G. Afanasyev¹, V.E. Goldberg¹, N.V. Cherdynseva^{1,3,4}

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the RAMS, Tomsk¹

Yakutsk Republic Oncologic Dispensary, Yakutsk, Sakha Republic²

Siberian State Medical University, Tomsk³

National Research Tomsk State University, Tomsk⁴

5, Kooperativny Street, 63405-Tomsk, Russia, e-mail: nvch@oncology.tomsk.ru¹

In the last decade, molecularly-targeted therapy is the most intensively developing treatment modalities in oncology. The main targets for this therapy are many elements of apoptosis signaling pathways and cell cycle regulation, the damage of which is associated with a malignant growth. One of the available molecular targets is the epidermal growth factor receptor (EGFR), which activation occurs in lung cancer, colorectal cancer, squamous cell carcinoma of the head and neck, breast cancer, melanomas, etc. To block oncogenic EGFR signaling, target drug as small molecule tyrosine kinase inhibitors, peptide associated cytotoxins and antiEGFR monoclonal antibodies were created. However, there are a number of studies (FLEX, SATURN, INTEREST, IPASS), where the expected and observed clinical cure rates of target drugs are not the same, including primary goal - increasing time to tumor progression. As the cause of inconsistency of treatment results may be lack the selection of patients with the additional molecular damages (mutations or genetic polymorphisms), providing the sensitivity and /or resistance to therapeutic agent. The most important reason for discrepancy between the real and the expected treatment effect of target drugs is the phenomenon of intratumoral heterogeneity, that is manifested as coexist of cells with different biological properties, due to genetic, epigenetic, phenotypic peculiarities of tumor clones within the tumor. Search for new driver targets and the creation of drugs directed against them, development of multitarget approach are perspective to improve the effectiveness of targeted therapy. In addition, it is important to use molecular testing to monitor the treatment efficacy, because therapy can drive the tumor clonal evolution, leading to the emergence of resistant cell clones.

Key words: epidermal growth factor receptor (EGFR), molecular testing, target therapy, intratumor heterogeneity.

В последнее десятилетие молекулярно-нацеленная, или таргетная, терапия занимает доминирующее место в мировых исследованиях в области онкологии [5, 18, 25, 26, 34, 40]. Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США FDA (Food and Drug Administration, USA) одобрено более 40 таргетных препаратов (<http://nci.org.au/>). Новые препараты ежегодно изучаются в сотнях доклинических и клинических программ. Апробируются различные схемы, в которых таргетные препараты назначаются в монорежиме, в комбинациях друг с другом, в сочетании с химиопрепаратами. Таргетная терапия, по сравнению с конвенциональной химиотерапией, имеет ряд преимуществ: индивидуализация назначения, более низкая токсичность, таблетированные формы большинства препаратов исключают необходимость госпитализации и позволяют больным радикально не менять образ жизни. Использование таргетных препаратов позволяет улучшить клиническую эффективность лечения в целевых группах, а также снизить его себестоимость за счет отказа от заведомо неэффективных вмешательств [23, 24, 27, 29].

В настоящее время на территории РФ под патронажем общества химиотерапевтов RUSSCO осуществляется программа «Совершенствование молекулярно-генетической диагностики в РФ» для назначения таргетных препаратов, которая предусматривает создание и развитие сети лабораторий молекулярной диагностики по всей территории России. Любой врач-онколог, желающий выполнить тест на мутацию EGFR/RAS/ALK,

должен заполнить анкету и зарегистрировать заявку на сайте www.cancergenome.ru или по телефону «горячей» линии. Отправка материала, тест на мутацию и доставка ответа осуществляются бесплатно. Благодаря действующей программе при наличии соответствующей мутации врач может персонализированно назначить пациенту лечение таргетным препаратом.

Сигнальный путь эпидермального фактора роста EGFR как мишень для таргетной терапии

В качестве основных мишеней целенаправленной терапии могут выступать многочисленные элементы сигнальных путей, связанные с регуляцией клеточного цикла и апоптоза, нарушение которых ассоциировано со злокачественным ростом. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), или HER1, – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 kD, обладающий тирозинкиназной активностью, является наиболее хорошо изученной мишенью. EGFR экспрессируется на поверхности как нормальных, так и трансформированных эпителиальных клеток и участвует в регуляции клеточного роста и дифференцировки. EGFR состоит из трех участков: внеклеточного лиганд-связывающего домена, трансмембранного гидрофобного участка и внутриклеточного тирозинкиназного домена. В роли лигандов выступают экскретируемые нормальными и/или опухолевыми клетками ростовые факторы EGF (epidermal growth factor) и TGF-α (transforming growth factor-α), которые аутокринным и/или паракринным путем регулируют активность рецептора. Активация

EGFR происходит после связывания одного из специфических лигандов с внеклеточным доменом, последовательных конформационных изменений в виде гомо- или гетеродимеризации рецептора и реакции фосфорилирования тирозиновых остатков внутриклеточного домена, что приводит к значительному усилению внутриклеточных сигнальных импульсов. В результате всех этих взаимодействий активированная тирозинкиназа через специальные белки запускает целый каскад внутриклеточных процессов, передающих импульс к ядру клетки, тем самым инициируя клеточную пролиферацию и ряд других биологических эффектов, ответственных за опухолевую прогрессию: адгезию и инвазию трансформированных клеток, включение антиапоптотических механизмов. Более того, лиганды EGFR – TGF- α и EGF могут индуцировать процессы опухолевого ангиогенеза за счет гиперэкспрессии васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF, vascular endothelium growth factor) [11, 16]. Основные механизмы активации EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолевых клетках обеспечиваются: 1) мутацией тирозинкиназного домена гена EGFR и, как следствие этого, его аутоактивацией при отсутствии факторов роста, приводящей к неконтролируемой пролиферации; 2) гиперэкспрессией EGFR; 3) избыточной продукцией факторов роста – лигандов EGFR (TGF- α , EGF) [7].

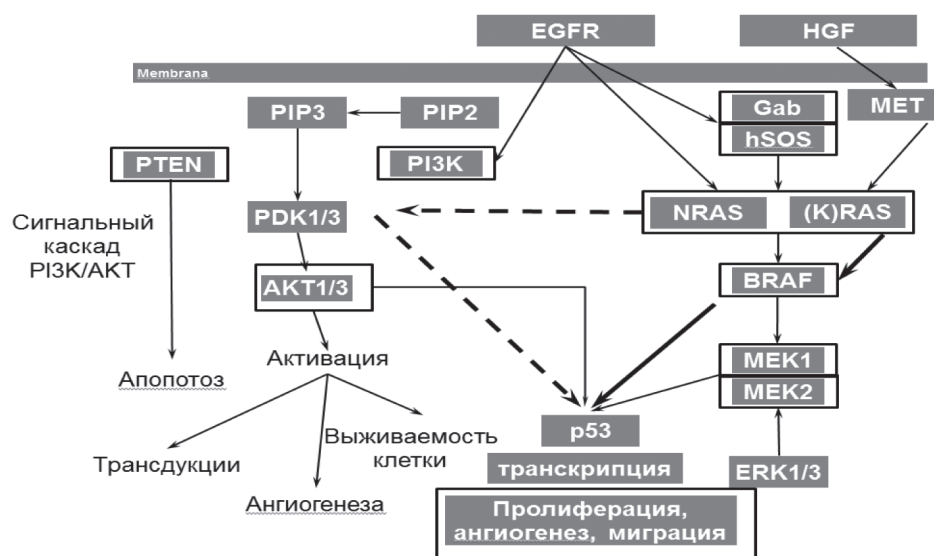
EGFR активирован во многих опухолях человека: раке лёгкого, колоректальном раке, плоскоклеточном раке головы и шеи, раке молочной железы, меланоме и др. Существует несколько вариантов блокирования онкогенного эффекта, реализуемого через активированный EGFR: 1) использование низкомолекулярных ингибиторов, способных воздействовать на внутриклеточный, несущий мутацию домен EGFR, и прерывать процесс тирозинкиназного фосфорилирования; 2) применение рекомбинантных пептидных лигандов EGF и/или TGF- α , конъюгированных с проникающими внутрь клетки цитотоксинами; 3) использование моноклональных антител, связывающих экстраклеточный участок рецептора или образующих неактивный комплекс с его лигандами EGF и TGF- α . В настоящее время к клиническому применению разрешены 9 ингибиторов передачи сигнала в клетки (иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лапатиниб, gefitinib, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб) и 5 моноклональных антител (тра-

стузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб) [10].

Ингибиторы тирозинкиназ в лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ): возможные причины резистентности

Низкомолекулярный тирозинкиназный ингибитор gefitinib (Иресса) одобрен в 2003 г. FDA для лечения химиорезистентного диссеминированного НМРЛ. Доказана эффективность назначения этого препарата при наличии у пациентов мутаций в 18–21 экзонах гена *EGFR* [12, 28]. Следует отметить, что частота активирующих мутаций *EGFR*, которые обуславливают чувствительность к ингибиторам тирозинкиназ (ИТК), существенно варьирует в разных популяциях. Так, активирующие *EGFR* мутации в европейской популяции встречаются примерно у 5–15 % пациентов с аденокарциномами, в Азии – у 40–50 % пациентов, в России этот показатель достигает 20 % [4]. Ответ на терапию gefitinibом в популяции пациентов НМРЛ с мутацией гена *EGFR* выявил невиданную ранее, практически 100 %, частоту объективных ответов, а медиана времени до прогрессирования опухоли почти вдвое превышала исторический контроль [6, 33, 35].

Большинство таргетных препаратов, применяемых в том числе при метастатическом НМРЛ, зарегистрированы на основании результатов больших рандомизированных клинических исследований III фазы. Однако существует ряд исследований (FLEX, SATURN, INTEREST, IPASS), где ожидаемые и наблюдаемые клинические показатели эффективности лечения таргетными препаратами не совпадают, включая первичную цель – увеличение времени до прогрессирования опухоли [6]. Причинами для столь различных результатов эффективности препаратов, обладающих одинаковым механизмом действия, могут быть ошибки дизайна исследований, различия в дозах назначаемых препаратов, потенциальный антагонизм с цитостатическими препаратами, также может иметь значение отсутствие селекции больных с учетом дополнительных молекулярных маркеров чувствительности в результате мутаций или генетического полиморфизма. Очевидно, сегодня найдены далеко не все биомаркеры, которые могли бы предсказать эффект от таких препаратов, и не известно, есть ли для всех (или большинства) пациентов относительно небольшая польза или

Рис. 1. Сигнальные пути гена *EGFR* (адаптировано из [34])

существенный эффект наблюдается у какой-то незначительной части больных, но он «растворяется» в общей группе.

С другой стороны, уже на начальных клинических этапах тестирования ИТК многими исследователями было отмечено, что развитие выраженного эффекта при НМРЛ наиболее вероятно у женщин, лиц азиатской расы, больных с опухолью железистого и, в частности, бронхоалоальвеолярного строения, а также никогда не куривших пациентов [2]. Следовательно, на основании более чем 10-летнего изучения особенностей НМРЛ с мутацией *EGFR* в настоящее время можно говорить о необходимости изучения клинической эффективности назначения таргетных препаратов с учетом дополнительных маркеров чувствительности (резистентности), расовой принадлежности пациентов, включенных в исследование. Отсутствие эффекта ИТК при наличии целевой мутации рецептора *EGFR* может быть обусловлено тем, что клеточные сигнальные пути могут быть активированы не только вследствие мутации в тирозинкиназном домене соответствующего рецептора, но и включения сигнальных путей в результате повреждения других участников внутриклеточного каскада. Чаще всего это происходит в результате мутаций онкогенов, кодирующих или регулирующих соответствующие элементы киназных каскадов: фосфатидилинозит-3-киназу (PI3K), *gas*-белок, *gaf*-киназу, митогенактивированную

протеинкиназу (MAPK), PTEN (рис. 1). Вполне логично, что сигнальные пути, стимулированные таким образом, не поддаются коррекции с помощью ингибиторов тирозинкиназ *EGFR*. В этих случаях для остановки или ослабления митогенного сигнала должны быть использованы ингибиторы перечисленных выше сигнальных белков. Встречаются единичные сообщения об одновременном выявлении мутации в генах *EGFR* и *KRAS*, которые ассоциируются со снижением чувствительности к ИТК *EGFR*, так как мутации гена *KRAS* запускают *EGFR*-опосредованный путь через Ras/MAPK каскад вне зависимости от наличия мутации *EGFR*, обеспечивая неконтролируемое клеточное деление (рис. 1) [11].

Амплификация гена *MET*, кодирующего рецептор фактора роста гепатоцитов (HGFR, hepatocyte growth factor receptor), ассоциируется со вторичной резистентностью к ингибиторам тирозинкиназ *EGFR*. Амплификация *MET* обнаружена в 20 % образцов опухолей легкого, резистентных к таргетной химиотерапии ИТК, причем данные по частоте ее выявления широко варьируют – от 1,4 до 21 %, в зависимости от метода определения и пороговых значений, выбранных исследователями. Амплификация *MET* выявляется при плоскоклеточном раке и аденокарциноме легкого, независимо от наличия мутаций *KRAS* и *EGFR* [2, 31]. Также могут возникать генетические нарушения, отменяющие

ответ на ИТК. Например, в ходе лечения НМРЛ гефитинибом более чем у половины пациентов регистрируется селекция клеток, содержащих вторую мутацию гена *EGFR* 20 экзона – Т790М, эта замена ассоциирована с конформационными изменениями рецептора и приводит к резистентности к терапии ИТК. Установлено, что новый необратимый ингибитор мутированного *EGFR* – Афатиниб (afatinib, Gilotrif, Tomtovok, Tovok) может проявлять активность по отношению к опухолям с мутацией Т790М [9].

Таким образом, для повышения эффективности лечения пациентов с НМРЛ необходимы поиск новых мишеней и создание направленных против них препаратов. Кроме того, чрезвычайно важным является вопрос о возможности использования генетического тестирования для мониторинга эффективности проводимой терапии, которая сама по себе служит мощным фактором клональной эволюции, приводящей к появлению резистентных клонов опухолевых клеток (новых драйверных мутаций), что может сделать необходимым назначение другого препарата [15].

Перспективы мультитаргетного подхода к терапии злокачественных новообразований

Необходимо помнить, что механизм внутриклеточной передачи сигнала – это сложный комплексный процесс, а НМРЛ является гетерогенным заболеванием со множеством молекулярных нарушений на различных уровнях сигнального пути. Все это обосновывает целесообразность клинического использования «мультитаргетного» подхода, подразумевающего одновременное назначение нескольких таргетных препаратов или применение одного препарата, действующего сразу на несколько мишеней. Так, с учетом имеющихся на данный момент знаний о патогенетически значимых нарушениях в сигнальном каскаде *EGFR* на 14-й Всемирной конференции по вопросам лечения рака легкого (ASCO, 2012) испанская группа по изучению рака легкого представила алгоритм лечения больных с НМРЛ, который может появиться в клинической практике в ближайшем будущем [22]. На первом этапе у пациента оценивается мутация гена *EGFR*, при положительном результате рекомендуются ингибиторы *EGFR* (гефитиниб или эрлотиниб), в случае отсутствия мутации *EGFR* проводится поиск транслокации *ALK* и/или мутации *KRAS*. При положительном тесте на *ALK* назначается кризо-

тиниб, при отрицательном – оценивается мутация *HER2* и при ее наличии рассматривается лечение афатинибом. При выявлении мутации *KRAS* можно рассмотреть возможность лечения ингибиторами MEK, а при отсутствии мутации *KRAS* оценивается мутация в гене *BRAF* с последующими рекомендациями назначения ингибиторов RAF.

ALK-мутация – это внутрихромосомная перестройка (транслокация) короткого плеча 2-й хромосомы, ведущая к образованию химерного онкогена EML4/ALK. Понимание роли ALK-мутации в развитии немелкоклеточного рака легкого стало одним из важнейших шагов в дальнейшей расшифровке генома этого заболевания и расширении возможностей персонализации его лечения. В ходе «Программы совершенствования молекулярно-генетической диагностики в РФ» RUSSCO предоставляется возможность выявления ALK-транслокации методом FISH-тестирования как единственным методом, одобренным FDA, Международной ассоциацией по изучению рака легкого (IASLC) и Ассоциацией молекулярных патологов (США) [39, 44].

Raf-киназа – серин-треониновая киназа, представленная тремя изоформами (ARAF, BRAF, CRAF), участвует в передаче сигнала от рецептора к ядру клетки по тому же сигнальному пути *gas/raf/MEK/MAPK* (рис. 1). Ген *BRAF* кодирует серин-треониновую киназу, участвующую в передаче сигналов пролиферативного каскада. В норме активация белков семейства RAF происходит только при поступлении к клетке сигнала к делению. Активация данного сигнального пути в трансформированных клетках наблюдается в результате мутации вышележащего *gas*-белка (K-Ras) либо вследствие мутации непосредственно самой *raf*-киназы (BRAF), которые отмечаются в небольшой подгруппе больных НМРЛ. Как правило, мутации *EGFR* и *KRAS* – взаимоисключающие события. Появление первого специфического ингибитора мутированного BRAF – препарата «Вемурафениб» – пробудило интерес к систематическому выявлению мутации 1799T > A, приводящей к замене валина на глутаминовую кислоту в позиции 600 (V600E) гена *BRAF*. В дальнейшем было установлено, что до 15–20 % активирующих событий гена *BRAF* составляют точковые замены V600K, V600R, V600D и V600M [23, 30].

Таким образом, может быть выделена дополнительная популяция больных НМРЛ, в которой

целесообразно проведение терапии ингибиторами *raf*-киназы, а не ингибиторами EGFR. Это обстоятельство требует отдельных исследований для прояснения вопроса об эффективности назначения вемурафениба при вышеупомянутых нуклеотидных заменах.

Моноклональные антитела против EGFR в таргетной терапии

Другой путь активации EGFR-зависимых сигнальных путей в опухолевых клетках обусловлен гиперэкспрессией гена *EGFR* за счет амплификации его локуса. Подобная амплификация локуса *EGFR* отмечается при колоректальном раке (КРР) и плоскоклеточных опухолях головы и шеи. Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом заболевания и, соответственно, коррелирует с плохим прогнозом [1, 37]. Моноклональные антитела (Mab) к рецепторам EGFR-семейства блокируют рецептор, прикрепляясь к его внеклеточному домену, и конкурируют при этом с естественными лигандами – факторами роста EGF, TGF-α и др. В этих условиях стимуляции рецептора и инициации дальнейшей передачи сигнала внутрь клетки не происходит, а рецептор подвергается деградации. Цетуксимаб (Эрбитукс) – химерное моноклональное антитело, специфичное к EGFR, уже одобрено к клиническому использованию у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), резистентным к химиотерапии иринотеканом, а также у пациентов с опухолями головы и шеи в комбинации с лучевой терапией [4, 13]. При мКРР происходит активация EGFR-RAS/MAPK сигнального пути. В Ras-зависимом сигнальном пути ключевую роль играют белки семейства Ras.

Суперсемейство Ras включает H-Ras, K-Ras, N-Ras гомологичные белки. Прикрепленные к внутренней стороне клеточной мембраны белки Ras являются первыми членами каскада киназ, которые приводят к активации тирозинкиназных сигнальных путей с последующей транскрипцией генов. Доказано, что активация генов семейства Ras, за счет мутаций сводит на нет эффект ингибирования EGFR моноклональными антителами при терапии мКРР (рис. 1) [4, 17, 36, 43]. Мутации в гене *KRAS* в опухолях толстой кишки встречаются в 30–60 % случаев. Наиболее часто мутации *KRAS* определяются в экзоне 2, кодонах 12 и 13. Однако описаны мутации в экзоне 3, кодоне 61 и в экзоне 4, кодонах

117 и 146. Мутации в гене *NRAS* (в идентичных экзонах и кодонах) при КРР составляют до 5 %. Мутации в гене *HRAS* при аденокарциноме толстой кишки не описаны. Самым изученным биомаркером в таргетной анти-EGFR терапии пациентов с мКРР является статус мутаций кодонов 12 и 13 гена *KRAS*. Наличие мутантных аллелей гена *KRAS* является независимым предсказательным маркером эффективности терапии ингибиторами EGFR. Поэтому моноклональные антитела назначают только больным мКРР с диким типом гена *KRAS* [19, 20].

Предиктивное значение мутаций в разных генах семейства RAS неодинаково, и отсутствие результатов крупных проспективных рандомизированных исследований пока не позволяет применять дифференцированный подход при обнаружении разных видов мутаций. Так, опубликованы данные о зависимости эффективности лечения метастатического колоректального рака от статуса мутации *KRAS*. У пациентов с G13D мутацией цетуксимаб в сочетании с химиотерапией достоверно улучшал, по сравнению с химиотерапией, частоту ответов и выживаемость без прогрессирования. У пациентов с G12V и другими типами мутаций подобных отличий не выявлено [41, 42]. Влияние мутаций гена *NRAS* и *BRAF* на эффективность таргетной терапии анти-EGFR моноклональными антителами (панитумумаб) изучалось у пациентов с мКРР, и было показано их негативное влияние на результаты лечения [32, 36]. Активация мутированного пути Ras проявляется в том, что активированный K-Ras приводит к гиперпролиферации, а активированный NRAS подавляет апоптоз, что полностью нивелирует терапевтический эффект антител [32, 38].

Внутриопухолевая гетерогенность как фактор ограничения эффективности таргетной терапии

При внедрении в клиническую практику таргетной терапии считалось, что для любого таргетного агента можно будет определить мишень на опухолевых клетках конкретного больного, а наличие или отсутствие такой мишени будет четко коррелировать с клинической эффективностью, что оказалось не совсем верным. Одной из причин несовпадения реального и ожидаемого эффекта таргетных препаратов является феномен внутриопухолевой гетерогенности – сосуществование в пределах одной опухоли клеток с различными биологическими свойствами, которые обусловлены генетическими,

эпигенетическими, фенотипическими особенностями опухолевых клонов [3, 8, 15].

Внутриопухолевая гетерогенность является одной из важнейших причин, ограничивающих эффективность таргетной терапии, и оказывается главным препятствием на путях ее развития. Внутриопухолевая гетерогенность предполагает наличие клеток с уникальными геномами и разными свойствами, обеспечивающими разные потенции к прогрессированию и резистентности к терапии, в пределах одной опухоли, а также предполагает различия между клетками первичных и вторичных опухолей и обеспечивает их разную чувствительность к терапии. Отсутствие мутаций в клетках первичной опухоли не гарантирует, что их не будет в клетках метастазов. Внутриопухолевая гетерогенность является существенным фактором снижения эффективности диагностики (ввиду невозможности иметь образцы со всех участков опухоли при постановке диагноза), поэтому могут быть получены некорректные результаты молекулярного тестирования об отсутствии мутации или о наличии мутации при низкой представленности мутантных клонов в опухоли и на этом основании приняты ошибочные решения о назначении таргетной терапии [8, 14, 15]. Одной из современных методологий изучения внутриопухолевой гетерогенности является лазерная микродиссекция, позволяющая прицельно выделять из тканей морфологически различающиеся клеточные варианты, что позволяет характеризовать свойства отдельных клонов опухоли как основу внутриопухолевой гетерогенности. Сотрудники НИИ онкологии имеют многолетний опыт работы на оборудовании фирмы Carl Zeiss, Germany (лазерный микродиссектор (PALM MicroBeam), микроскопы Axio Scope A1 и Axio Star plus), что позволило получить оригинальные результаты о функционально-генетических особенностях морфологической гетерогенности опухолей, которые являются основой для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению [3].

Представления о феномене внутриопухолевой гетерогенности указывают на существование различных механизмов чувствительности к таргетным препаратам в различных участках опухоли, которые могут быть и не связаны с известными мутациями генов-мишеней таргетных препаратов [14, 21]. Следует особо отметить, что лекарственная терапия является одним из мощных факторов клональной

эволюции опухолей, приводящей к изменению ее популяционного состава и, соответственно, изменению чувствительности (резистентности) к назначенному таргетному препарату в процессе терапии [21, 25]. При появлении рецидивов и отдаленных метастазов молекулярное тестирование позволяет прояснить, какие мишени могут быть объектом воздействия на этапах лечения.

Поскольку развитие фундаментальных представлений о разнообразии молекулярных механизмов опухолевой прогрессии идет практически вровень с последними достижениями молекулярно-генетических технологий, для многих вновь выявленных мишеней нет стандартных методов и тест-систем детекции, поэтому необходима постоянная оптимизация технических условий и организационных алгоритмов молекулярного тестирования. В этих условиях чрезвычайно важным является контроль качества исследований лабораторий, вовлеченных в программу совершенствования молекулярной диагностики в России, который систематически проводит RUSSCO в тесном сотрудничестве с известными зарубежными специалистами.

Таким образом, очевидна потребность клинического внедрения и расширения возможностей технологии молекулярного тестирования для эффективного принятия решений о назначении молекулярно-направленной терапии онкологических больных. При этом необходима оптимизация подходов на основе учета популяционной специфики, объективных условий, связанных с наличием внутриопухолевой гетерогенности, а также организационно-технических возможностей. Все это внесет значимый вклад в совершенствование молекулярно-генетической диагностики в онкологии.

Работа поддержана грантом компании ОПТЭК № 9/2013.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артамонова Е.В. Новые возможности в лечении рака прямой кишки // Современная онкология. 2011. № 13 (3). С. 29–32.
2. Борисова Е.И., Гуторов С.Л. Рациональное лекарственное лечение немелкоклеточного рака легкого // Современная онкология. 2011. № 13 (3). С. 45–49.
3. Геращенко Т.С., Денисов Е.В., Литвяков Н.В., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Цыганов М.М., Перельмутер В.М., Чердынцева Н.В. Внутриопухолевая гетерогенность: природа и биологическое значение // Биохимия. 2013. № 78 (11). С. 1531–1549.
4. Имянитов Е.Н. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // Практическая онкология. 2005. № 6 (2). С. 65–68.

5. Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты // Практическая онкология. 2006. № 7 (3). С. 131–137.
6. Моисеенко Ф.В., Имянитов Е.Н., Мацко Д.Е., Семенов И.И., Левченко Е.В., Моисеенко В.М., Проценко С.А., Чубенко В.А., Брежнев Н.В., Иевлева А.Г., Иванцов А.О., Абдулова Н.Х. Роль gefitinib в лечении больных немелкоклеточным раком легкого с мутацией в гене рецептора эпидермального фактора роста // Современная онкология. 2011. № 13 (3). С. 50–55.
7. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы // Практическая онкология. 2010. № 11 (3). С. 171–181.
8. Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В., Слонимская Е.М., Савенкова О.В. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3. С. 58–63.
9. Поляков И.С., Имянитов Е.Н. Молекулярная патология рака лёгкого: клинические аспекты // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6 (60). С. 48–55.
10. Проценко С.А. Таргетная терапия при меланоме, гастроинтестинальных стромальных опухолях, дерматофибросаркоме протуберанс // Практическая онкология. 2010. № 11 (3). С. 162–170.
11. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2011. № 12 (4). С. 166–170.
12. Тюляндин С.А. Первые результаты клинического применения ингибиторов передачи внутриклеточных сигналов // Практическая онкология. 2010. № 11 (3). С. 236–245.
13. Трякин А.А. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы // Практическая онкология. 2010. № 11 (3). С. 143–150.
14. Bedard P.L., Hansen A.R., Ratain M.J., Siu L.L. Tumour heterogeneity in the clinic // *Nature*. 2013. 501 (7467). P. 355–364. doi: 10.1038/nature12627.
15. Bhatia S., Frangioni J.V., Hoffman R.M., Iafrate A.J., Polyak K. The challenges posed by cancer heterogeneity // *Nat. Biotechnol.* 2012. Vol. 30. P. 604–610. doi: 10.1038/nbt.2294
16. Cherdynseva N.V., Gervais P.A., Litvyakov N.V., Stakcheeva M.N., Ponomareva A.A., Dobrodeev A.Y., Denisov E.V., Belyavskaya V.A., Choinzonov E.L. Age-related function of tumor suppressor gene tp53: contribution to cancer risk and progression // *Exp. Oncol.* 2010. Vol. 32 (3). P. 205–208.
17. De Roock W., Jonker D.J., Di Nicolantonio F., Sartore-Bianchi A., Tu D., Siena S., Lamba S., Arena S., Frattini M., Piessevaux H., Van Cutsem E., O'Callaghan C.J., Khambata-Ford S., Zalcborg J.R., Simes J., Karapetis C.S., Bardelli A., Tejpar S. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *JAMA*. 2010. Vol. 304 (16). P. 1812–1820. doi: 10.1001/jama.2010.1535.
18. Duffy M.J., Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2014. Vol. 51 (1). P. 30–45. doi: 10.3109/10408363.2013.865700.
19. Ebos J.M., Lee C.R., Kerbel R.S. Tumor and host-mediated pathways of resistance and disease progression in response to antiangiogenic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15 (16). P. 5020–5025. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0095.
20. Ellis L.M., Hicklin D.J. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (20). P. 6371–6375. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5287.
21. Fisher R., Pusztai L., Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics // *Br. J. Cancer*. 2013. Vol. 108 (3). P. 479–485. doi: 10.1038/bjc.2012.581.
22. Gold K.A., Wistuba I.I., Kim E.S. New strategies in squamous cell carcinoma of the lung: identification of tumor drivers to personalize therapy // *Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 18 (11). P. 3002–3007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2055.
23. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., Davies M.A., Barkoh B.A., Galbincea J.M., Yao H., Lazar A.J., Aldape K.D., Medeiros L.J., Luthra R. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma // *J. Mol. Diagn.* 2013. Vol. 15 (2). P. 220–226. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.10.002.
24. Gridelli C., De Marinis F., Di Maio M., Cortinovis D., Cappuzzo F., Mok T. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation: implications for clinical practice and open issues // *Lung Cancer*. 2011. Vol. 72 (1). P. 3–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.12.009
25. Imyanitov E.N. Molecular diagnosis in oncology // *Mol. Biol.* 2008. Vol. 42 (5). P. 772–785.
26. Linardou H., Briasoulis E., Dahabreh I.J., Mountzios G., Papadimitriou C., Papadopoulos S., Bafaloukos D., Kosmidis P., Murray S. All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2011. Vol. 37 (3). P. 221–233. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.008
27. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., Chitale D.A., Dacic S., Giaccone G., Jenkins R.B., Kwiatkowski D.J., Saldivar J.S., Squire J., Thunnissen E., Ladanyi M. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology // *J. Mol. Diagn.* 2013. Vol. 15 (4). P. 415–453. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.
28. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362 (25). P. 2380–2388. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
29. Medves S., Demoulin J.B. Tyrosine kinase gene fusions in cancer: translating mechanisms into targeted therapies // *J. Cell Mol. Med.* 2012. Vol. 16 (2). P. 237–248. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01415.x.
30. Moreau S., Saiag P., Aegerter P., Bosset D., Longvert C., Hélias-Rodziewicz Z., Marin C., Peschard F., Chagnon S., Zimmermann U., Clerici T., Emile J.F. Prognostic value of BRAF (V600) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (13). P. 4314–4321. doi: 10.1245/s10434-012-2457-5
31. Ng K.P., Hillmer A.M., Chuah C.T., Juan W.C., Ko T.K., Teo A.S., Ariyaratne P.N., Takahashi N., Sawada K., Fei Y., Soh S., Lee W.H., Huang J.W., Allen J.C. Jr., Woo X.Y., Nagarajan N., Kumar V., Thalamuthu A., Poh W.T., Ang A.L., Mya H.T., How G.F., Yang L.Y., Koh L.P., Chowbay B., Chang C.T., Nadarajan V.S., Chng W.J., Than H., Lim L.C., Goh Y.T., Zhang S., Poh D., Tan P., Seet J.E., Ang M.K., Chau N.M., Ng Q.S., Tan D.S., Soda M., Isobe K., Nöthen M.M., Wong T.Y., Shahab A.M., Ruan X., Cacheux-Rataboul V., Sung W.K., Tan E.H., Yatabe Y., Mano H., Soo R.A., Chin T.M., Lim W.T., Ruan Y., Ong S.T. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 521–528. doi: 10.1038/nm.2713.
32. Oliner K., Douillard J.Y., Siena S. et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // ASCO, 2013 (poster discussion): 3511.
33. Pao W. New approaches to targeted therapy in lung cancer // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012. Vol. 9 (2). P. 72–73. doi: 10.1513/pats.201112-054MS.
34. Peeters M., Oliner K.S., Parker A., Siena S., Van Cutsem E., Huang J., Humblet Y., Van Laethem J.L., André T., Wizeorek J., Reese D., Patterson S.D. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19 (7). P. 1902–1912. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1913.
35. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terraza J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu

- D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (3). P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
36. Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M., Yan P., Fiocca R., Klingbiel D., Dietrich D., Biesmans B., Bodoky G., Barone C., Aranda E., Nordlinger B., Cisar L., Labianca R., Cunningham D., Van Cutsem E., Bosman F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (3). P. 466–474. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3452.
37. Salomon D.S., Brandt R. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995. Vol. 19. P. 183–232.
38. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with unresectable wild type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 30 (Suppl. 34). P. 446.
39. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Ohno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sohara Y., Sugiyama Y., Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature.* 2007. Vol. 448 (7153). P. 561–566.
40. Tamkovic S.N., Litviakov N.V., Bryzgunova O.E., Dobrodeev A.Y., Rykova E.Y., Tuzikov S.A., Zav'jalova A.A., Vlassov V.V., Cherdynseva N.V., Laktionov P.P. Cell-surface-bound circulating DNA as a prognostic factor in lung cancer // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. Vol. 1137. C. 214–217. doi: 10.1196/annals.1448.042.
41. Tejpar S., Celik I., Schlichting M., Sartorius U., Bokemeyer C., Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (29). P. 3570–3577. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2592.
42. Thiel A., Heinonen M., Kantonen J., Gylling A., Lahtinen L., Korhonen M., Kytölä S., Mecklin J.P., Orpán A., Peltomäki P., Ristimäki A. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome // *Virchows Arch.* 2013. Vol. 463 (5). P. 613–621. doi: 10.1007/s00428-013-1470-9.
43. Tie J., Lipton L., Desai J., Gibbs P., Jorissen R.N., Christie M., Drummond K.J., Thomson B.N., Usatoff V., Evans P.M., Pick A.W., Knight S., Carne P.W., Berry R., Polglase A., McMurrick P., Zhao Q., Busam D., Strausberg R.L., Domingo E., Tomlinson I.P., Midgley R., Kerr D., Sieber O.M. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17 (5). P. 1122–1130. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1720.
44. Zhang X., Zhang S., Yang X., Yang J., Zhou Q., Yin L., An S., Lin J., Chen S., Xie Z., Zhu M., Zhang X., Wu Y.L. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression // *Mol. Cancer.* 2010. Vol. 13 (9). P. 188. doi: 10.1186/1476-4598-9-188.
4. Imjanitov E.N. Клинико-молекулярные аспекты колоректального рака: этиопатогенез, профилактика, индивидуализация лечения // *Prakticheskaja onkologija.* 2005. Vol. 6 (2). P. 65–68. [in Russian]
5. Imjanitov E.N. Молекулярная патология рака легкого: клинические аспекты // *Prakticheskaja onkologija.* 2006. Vol. 7 (3). P. 131–137. [in Russian]
6. Moiseenko F.V., Imjanitov E.N., Macko D.E., Semenov I.I., Levchenko E.V., Moiseenko V.M., Procenko C.A., Chubenko V.A., Brezhnev N.V., Ievleva A.G., Ivancov A.O., Abduloeva N.H. The role of gefitinib in the treatment of inoperable NSCLC carrying EGFR-mutation // *Sovremennaja onkologija.* 2011. Vol. 13 (3). P. 50–55. [in Russian]
7. Nosov D.A. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы // *Prakticheskaja onkologija.* 2010. Vol. 11 (3). P. 171–181. [in Russian]
8. Perel'muter V.M., Zav'jalova M.V., Vtorushin S.V., Slonimskaja E.M., Savenkova O.V. Interaction between morphologic heterogeneity of infiltrating ductal breast carcinoma and various forms of tumor progression // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2007. № 3. P. 58–63. [in Russian]
9. Poljakov I.S., Imjanitov E.N. Molecular pathology of lung cancer: clinical aspects // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2013. № 6. P. 48–55. [in Russian]
10. Procenko S.A. Таргетная терапия при меланоме, гастроинтестинальных стромальных опухолях, дерматофибросаркоме протуберанса // *Prakticheskaja onkologija.* 2010. Vol. 11 (3). P. 162–170. [in Russian]
11. Snegovoj A.V., Manjuk L.V. Значение биомаркеров для определения тактики лечения и прогноза злокачественных опухолей // *Prakticheskaja onkologija.* 2011. Vol. 12 (4). P. 166–170. [in Russian]
12. Tjuljandin S.A. Первые результаты клинического применения ингибиторов передачи внутриклеточных сигналов // *Prakticheskaja onkologija.* 2010. № 11 (3). C. 236–245. [in Russian]
13. Trjakin A.A. Таргетная терапия колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы // *Prakticheskaja onkologija.* 2010. Vol. 11 (3). P. 143–150. [in Russian]
14. Bedard P.L., Hansen A.R., Ratain M.J., Siu L.L. Tumour heterogeneity in the clinic // *Nature.* 2013. 501 (7467). P. 355–364. doi: 10.1038/nature12627.
15. Bhatia S., Frangioni J.V., Hoffman R.M., Iafrate A.J., Polyak K. The challenges posed by cancer heterogeneity // *Nat. Biotechnol.* 2012. Vol. 30. P. 604–610. doi: 10.1038/nbt.2294
16. Cherdynseva N.V., Gervas P.A., Litviakov N.V., Stakcheva M.N., Ponomaryeva A.A., Dobrodeev A.Y., Denisov E.V., Belyavskaya V.A., Choinzonov E.L. Age-related function of tumor suppressor gene tp53: contribution to cancer risk and progression // *Exp. Oncol.* 2010. Vol. 32 (3). P. 205–208.
17. De Roock W., Jonker D.J., Di Nicolantonio F., Sartore-Bianchi A., Tu D., Siena S., Lamba S., Arena S., Frattini M., Piessevaux H., Van Cutsem E., O'Callaghan C.J., Khambata-Ford S., Zalberg J.R., Simes J., Karapetis C.S., Bardelli A., Tejpar S. Association of KRAS p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab // *JAMA.* 2010. Vol. 304 (16). P.1812–1820. doi: 10.1001/jama.2010.1535.
18. Duffy M.J., Crown J. Precision treatment for cancer: role of prognostic and predictive markers // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 2014. Vol. 51 (1). P. 30–45. doi: 10.3109/10408363.2013.865700.
19. Ebos J.M., Lee C.R., Kerbel R.S. Tumor and host-mediated pathways of resistance and disease progression in response to antiangiogenic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2009. Vol. 15 (16). P. 5020–5025. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0095.
20. Ellis L.M., Hicklin D.J. Pathways mediating resistance to vascular endothelial growth factor-targeted therapy // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (20). P. 6371–6375. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-5287.
21. Fisher R., Pusztai L., Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108 (3). P. 479–485. doi: 10.1038/bjc.2012.581.

Поступила 21.02.14

REFERENCES

1. Artamonova E.V. New possibilities of treatment of locally advanced rectal cancer // *Sovremennaja onkologija.* 2011. Vol. 13 (3). P. 29–34. [in Russian]
2. Borisova E.I., Gutorov S.L. Rational drug therapy of non-small cell lung cancer // *Sovremennaja onkologija.* 2011. Vol. 13 (3). P. 45–50. [in Russian]
3. Gerashchenko T.S., Denisov E.V., Litviakov N.V., Zav'jalova M.V., Vtorushin S.V., Cyganov M.M., Perel'muter V.M., Cherdynseva N.V. Intratumoral Heterogeneity: Nature and Biological Significance (review) // *Biohimija.* 2013. Vol. 78 (11). P. 1531–1549. [in Russian]

22. Gold K.A., Wistuba I.I., Kim E.S. New strategies in squamous cell carcinoma of the lung: identification of tumor drivers to personalize therapy // *Clin. Cancer Res.* 2012. Vol. 18 (11). P. 3002–3007. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2055.
23. Greaves W.O., Verma S., Patel K.P., Davies M.A., Barkoh B.A., Galbincea J.M., Yao H., Lazar A.J., Aldape K.D., Medeiros L.J., Luthra R. Frequency and spectrum of BRAF mutations in a retrospective, single-institution study of 1112 cases of melanoma // *J. Mol. Diagn.* 2013. Vol. 15 (2). P. 220–226. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.10.002.
24. Gridelli C., De Marinis F., Di Maio M., Cortinovis D., Cappuzzo F., Mok T. Gefitinib as first-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer with activating Epidermal Growth Factor Receptor mutation: implications for clinical practice and open issues // *Lung Cancer.* 2011. Vol. 72 (1). P. 3–8. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.12.009.
25. Imianitov E.N. Molecular diagnosis in oncology // *Mol. Biol.* 2008. Vol. 42 (5). P. 772–785.
26. Linardou H., Briasoulis E., Dahabreh I.J., Mountzios G., Papadimitriou C., Papadopoulos S., Bafaloukos D., Kosmidis P., Murray S. All about KRAS for clinical oncology practice: gene profile, clinical implications and laboratory recommendations for somatic mutational testing in colorectal cancer // *Cancer Treat. Rev.* 2011. Vol. 37 (3). P. 221–233. doi: 10.1016/j.ctrv.2010.07.008.
27. Lindeman N.I., Cagle P.T., Beasley M.B., Chitale D.A., Dacic S., Giaccone G., Jenkins R.B., Kwiatkowski D.J., Saldivar J.S., Squire J., Thunnissen E., Ladanyi M. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology // *J. Mol. Diagn.* 2013. Vol. 15 (4). P. 415–453. doi: 10.1016/j.jmoldx.2013.03.001.
28. Maemondo M., Inoue A., Kobayashi K., Sugawara S., Oizumi S., Isobe H., Gemma A., Harada M., Yoshizawa H., Kinoshita I., Fujita Y., Okinaga S., Hirano H., Yoshimori K., Harada T., Ogura T., Ando M., Miyazawa H., Tanaka T., Saijo Y., Hagiwara K., Morita S., Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362 (25). P. 2380–2388. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
29. Medves S., Demoulin J.B. Tyrosine kinase gene fusions in cancer: translating mechanisms into targeted therapies // *J. Cell Mol. Med.* 2012. Vol. 16 (2). P. 237–248. doi: 10.1111/j.1582-4934.2011.01415.x.
30. Moreau S., Saïag P., Aegerter P., Bosset D., Longvert C., Hélias-Rodziewicz Z., Marin C., Peschaud F., Chagnon S., Zimmermann U., Clerici T., Emile J.F. Prognostic value of BRAF (V600) mutations in melanoma patients after resection of metastatic lymph nodes // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19 (13). P. 4314–4321. doi: 10.1245/s10434-012-2457-5.
31. Ng K.P., Hillmer A.M., Chuah C.T., Juan W.C., Ko T.K., Teo A.S., Ariyaratne P.N., Takahashi N., Sawada K., Fei Y., Soh S., Lee W.H., Huang J.W., Allen J.C. Jr., Woo X.Y., Nagarajan N., Kumar V., Thalamuthu A., Poh W.T., Ang A.L., Mya H.T., How G.F., Yang L.Y., Koh L.P., Chowbay B., Chang C.T., Nadarajan V.S., Chng W.J., Than H., Lim L.C., Goh Y.T., Zhang S., Poh D., Tan P., Seet J.E., Ang M.K., Chau N.M., Ng Q.S., Tan D.S., Soda M., Isobe K., Nöthen M.M., Wong T.Y., Shahab A., Ruan X., Cacheux-Rataboul V., Sung W.K., Tan E.H., Yatabe Y., Mano H., Soo R.A., Chin T.M., Lim W.T., Ruan Y., Ong S.T. A common BIM deletion polymorphism mediates intrinsic resistance and inferior responses to tyrosine kinase inhibitors in cancer // *Nat. Med.* 2012. Vol. 18. P. 521–528. doi: 10.1038/nm.2713.
32. Oliner K., Douillard J.Y., Siena S. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in the phase III PRIME study of panitumumab plus FOLFOX versus FOLFOX as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) // *ASCO*, 2013 (poster discussion): 3511.
33. Pao W. New approaches to targeted therapy in lung cancer // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2012. Vol. 9 (2). P. 72–73. doi: 10.1513/pats.201112-054MS.
34. Peeters M., Oliner K.S., Parker A., Siena S., Van Cutsem E., Huang J., Humblet Y., Van Laethem J.L., André T., Wizezorek J., Reese D., Patterson S.D. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19 (7). P. 1902–1912. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1913.
35. Rosell R., Carcereny E., Gervais R., Vergnenegre A., Massuti B., Felip E., Palmero R., Garcia-Gomez R., Pallares C., Sanchez J.M., Porta R., Cobo M., Garrido P., Longo F., Moran T., Insa A., De Marinis F., Corre R., Bover I., Illiano A., Dansin E., de Castro J., Milella M., Reguart N., Altavilla G., Jimenez U., Provencio M., Moreno M.A., Terrasa J., Muñoz-Langa J., Valdivia J., Isla D., Domine M., Molinier O., Mazieres J., Baize N., Garcia-Campelo R., Robinet G., Rodriguez-Abreu D., Lopez-Vivanco G., Gebbia V., Ferrera-Delgado L., Bombaron P., Bernabe R., Bearz A., Artal A., Cortesi E., Rolfo C., Sanchez-Ronco M., Drozdowskyj A., Queralt C., de Aguirre I., Ramirez J.L., Sanchez J.J., Molina M.A., Taron M., Paz-Ares L. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2012. Vol. 13 (3). P. 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
36. Roth A.D., Tejpar S., Delorenzi M., Yan P., Fiocca R., Klingbiel D., Dietrich D., Biesmans B., Bodoky G., Barone C., Aranda E., Nordlinger B., Cisar L., Labianca R., Cunningham D., Van Cutsem E., Bosman F. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (3). P. 466–474. doi: 10.1200/JCO.2009.23.3452.
37. Salomon D.S., Brandt R. Epidermal growth factor related peptides and their receptors in human malignancies // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 1995. Vol. 19. P. 183–232.
38. Schwartzberg L.S., Rivera F., Karthaus M. et al. A randomized phase II study of mFOLFOX6 with either panitumumab or bevacizumab as first-line treatment in patients with unresectable wild type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC) // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 30 (Suppl. 34). P. 446.
39. Soda M., Choi Y.L., Enomoto M., Takada S., Yamashita Y., Ishikawa S., Fujiwara S., Watanabe H., Kurashina K., Hatanaka H., Bando M., Ohno S., Ishikawa Y., Aburatani H., Niki T., Sohara Y., Sugiyama Y., Mano H. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer // *Nature*. 2007. Vol. 448 (7153). P. 561–566.
40. Tamkovic S.N., Litviakov N.V., Bryzgunova O.E., Dobrodeev A.Y., Rykova E.Y., Tuzikov S.A., Zav'yalov A.A., Vlassov V.V., Cherdyntseva N.V., Laktionov P.P. Cell-surface-bound circulating DNA as a prognostic factor in lung cancer // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. Vol. 1137. C. 214–217. doi: 10.1196/annals.1448.042.
41. Tejpar S., Celik I., Schlichting M., Sartorius U., Bokemeyer C., Van Cutsem E. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (29). P. 3570–3577. doi: 10.1200/JCO.2012.42.2592.
42. Thiel A., Heinonen M., Kantonen J., Gylling A., Lahtinen L., Korhonen M., Kytölä S., Mecklin J.P., Orpana A., Peltomäki P., Ristimäki A. BRAF mutation in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome // *Virchows Arch.* 2013. Vol. 463 (5). P. 613–621. doi: 10.1007/s00428-013-1470-9.
43. Tie J., Lipton L., Desai J., Gibbs P., Jorissen R.N., Christie M., Drummond K.J., Thomson B.N., Usatoff V., Evans P.M., Pick A.W., Knight S., Carne P.W., Berry R., Polglase A., McMurrick P., Zhao Q., Busam D., Strausberg R.L., Domingo E., Tomlinson I.P., Midgley R., Kerr D., Sieber O.M. KRAS mutation is associated with lung metastasis in patients with curatively resected colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17 (5). P. 1122–1130. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1720.
44. Zhang X., Zhang S., Yang X., Yang J., Zhou Q., Yin L., An S., Lin J., Chen S., Xie Z., Zhu M., Zhang X., Wu Y.L. Fusion of EML4 and ALK is associated with development of lung adenocarcinomas lacking EGFR and KRAS mutations and is correlated with ALK expression // *Mol. Cancer.* 2010. Vol. 13 (9). P. 188. doi: 10.1186/1476-4598-9-188.

РАК ЖЕЛУДКА: СОВРЕМЕННЫЕ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.В. Белковец¹, О.В. Решетников¹, С.А. Курилович^{1,2}, В.Н. Максимов¹

*ФГБУ «НИИ терапии и профилактической медицины» СО РАМН, г. Новосибирск¹
ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», г. Новосибирск²
630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1,
e-mail: belkovets@gmx.de¹*

Обобщены современные данные о молекулярно-генетических поломках, выявленных при разных морфологических вариантах рака желудка в популяционных и семейных исследованиях. Приводятся сведения о множественных генетических и эпигенетических поломках в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетической нестабильности и активации теломераз, вовлеченных в многоступенчатый процесс канцерогенеза и вносящих вклад в скорость опухолевого роста и метастазирования. Обсуждаются возможности использования специфических молекулярных маркеров для ранней диагностики рака желудка и прогноза выживаемости.

Ключевые слова: рак желудка, генетическая предрасположенность, мутации генов, диагностика.

GASTRIC CANCER: MOLECULAR AND GENETIC DATA (LITERATURE REVIEW)

A.V. Belkovets¹, O.V. Reschetnikov¹, S.A. Kurilovich^{1,2}, V.N. Maksimov¹
*Institute of Internal and Prophylactic Medicine of SB RAMS, Novosibirsk¹
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation²
175/1, B. Bogatkova st., 630089-Novosibirsk, Russia, e-mail: belkovets@gmx.de¹*

In the review a data about molecular and genetic aspects of different morphological variants of gastric cancer in population and family studies are generalized. Data about multiple genetic and epigenetic damages in oncogenes, tumor suppressor genes, cell cycle regulators, adhesion molecules, DNA repair genes as well as genetic instability and telomerase activation involved in the multistep process of carcinogenesis and making a contribution to uncontrolled growth and ability to form metastases are included in the review. In article possibilities of use of specific molecular markers for early GC diagnostics are discussed.

Key words: gastric cancer, genetic predisposition, gene mutations, diagnosis.

Заболеваемость раком желудка (РЖ) широко варьируется в различных популяциях, к странам с высокой заболеваемостью относятся Япония, Китай, Корея, Чили [12]. В структуре онкологических заболеваний в России РЖ устойчиво занимает лидирующие позиции. Несмотря на снижение заболеваемости РЖ за последние 10 лет, около 40 тыс. россиян ежегодно умирают от этой патологии [2]. За год в РФ диагностируется 45–49 тыс. новых случаев рака желудка, что составляет более 11 % от всех злокачественных опухолей [3]. В Японии, благодаря принятым национальным программам по борьбе с раком и проведению массового скрининга, отмечается самая высокая в мире выживаемость при РЖ, составляющая 53 %. При этом возрастает доля выявленного раннего рака в общей структуре РЖ [48]. В большинстве стран выживаемость при РЖ не превышает 20 % [4]. Учитывая положитель-

ный опыт японских коллег и принимая во внимание то, что в России РЖ выявляется, как правило, на поздних стадиях, необходимо уделять особое внимание ранней диагностике, так как только в этом случае можно рассчитывать на успешное лечение.

Японское общество гастроэнтерологической эндоскопии разработало свою классификацию РЖ, с включением в неё раннего РЖ (РРЖ). Ранний рак (рак «in situ») – это аденокарцинома, ограниченная слизистым или подслизистым слоем вне зависимости от инвазии в лимфатические узлы [28]. В Японии и странах Европы подходы и тактика ведения пациентов с различными неопластическими изменениями эпителия желудка заметно отличаются. Например, термин «дисплазия» японскими учеными практически не используется, а европейские патологи рак «in situ» не рассматривают как

рак [34]. Однако пациенты с дисплазией могут оставаться под наблюдением, а ситуация с ранним раком требует немедленного лечения.

Оригинальную классификацию РЖ предложил в 1960-х гг. Lauren, в ней аденокарцинома желудка подразделена на два основных гистологических типа: 1 – хорошо дифференцированный или интестинальный (кишечный), тип и 2 – недифференцированный или диффузный тип [22]. Интестинальные опухоли, как правило, являются экзофитными, часто изъязвляются, ассоциированы с гастритом тела желудка, с атрофией и кишечной метаплазией. Кишечный тип рака состоит из клеток, формирующих железы. Четко формируемые железы определяются как высокодифференцированная аденокарцинома, плохо формируемые железы – как низкодифференцированная аденокарцинома. Рак диффузного типа обычно развивается при пангастрите без атрофии [22]. Диффузный тип рака представлен клетками, которые, как правило, не связаны межклеточными контактами, обнаруживаются в толще стенки желудка, часто на большом протяжении, окружены соединительнотканной стромой и не образуют железистых структур. Макроскопически такая опухоль часто представлена инфильтративно-утолщенной и ригидной стенкой желудка и лучше выявляется рентгенологическим методом, чем эндоскопическим. Интестинальный тип чаще встречается у мужчин и в старших возрастных группах, в то время как диффузный тип рака имеет примерно одинаковое соотношение между полами и чаще выявляется в молодом возрасте. В Центральной и Южной Америке, в Юго-Восточной Азии и Восточной Европе преобладает интестинальный тип аденокарцином. Опухоли диффузного типа имеют более равномерное распределение. В последние десятилетия наблюдается снижение доли опухолей кишечного типа в странах Северной Америки и Западной Европы, с увеличением распространенности диффузного типа РЖ, например перстневидно-клеточного [14].

В последние годы всё большее внимание уделяется генетическим факторам, которые не только определяют индивидуальный риск развития РЖ, но и необходимы для понимания процессов канцерогенеза в целом. Нельзя не отметить недавний аналитический обзор с учетом мнения морфологов, клиницистов и генетиков, в котором представлены данные, посвященные этой проблеме, включающие

и экзогенные факторы РЖ, такие как, например, хеликобактерная инфекция [5].

Доказательством генетической предрасположенности к РЖ служат результаты, полученные в исследованиях «случай – контроль» и в когортных исследованиях лиц с РЖ, показавшие увеличение риска РЖ у родственников первой степени родства в 2–3 раза [14, 21, 31]. Наблюдается связь между РЖ и опухолями других локализаций (колоректальный рак и опухоли ЦНС), что говорит о плеiotропных эффектах генов. Было также показано, что риск развития РЖ у родственников зависит и от морфологического типа опухоли [31]. Так, у родственников пациентов с интестинальной формой риск развития РЖ повышается в 1,4 раза, а с диффузной формой – в 7 раз. Это свидетельствует о большем значении наследственной предрасположенности для развития диффузной формы РЖ. Некоторые случаи РЖ были найдены в ассоциации с наличием колоректального рака в семье [43].

Множественные генетические и эпигенетические изменения в онкогенах, генах-супрессорах опухолей, регуляторах клеточного цикла, адгезивных молекулах, генах репарации ДНК, а также генетическая нестабильность и активация теломераз вовлечены в многоступенчатый процесс канцерогенеза. Однако молекулярно-генетические факторы, лежащие в основе канцерогенеза РЖ кишечного и диффузного типов, различны [38]. Так, потеря гетерозиготности и мутация p53, уменьшение экспрессии p27, экспрессия циклина E и 6.0-kb транскрипты *c-met* гена вовлечены в процесс малигнизации от предраковых изменений до развития интестинального типа РЖ. Потеря гена DCC, мутации в гене APC, потеря гетерозиготности (LOH) 1q, потеря p27, уменьшение экспрессии рецептора фактора роста опухоли (TGF)- β типа I и амплификация гена HER2 часто связаны с поздней стадией карциномы интестинального типа. С другой стороны, потеря гетерозиготности в хромосоме 17p, мутация или потеря гетерозиготности p53 и мутация или потеря E-кадгерина преимущественно вовлечены в развитие низкодифференцированных, диффузных форм РЖ. Прогрессированию заболевания, метастазированию и диффузному фиброзу способствуют такие изменения, как амплификация гена K-sam, потеря генов c-met и p27, а также снижение экспрессии гена nm23 [38]. Смешанные формы карцином желудка, содержащие как высо-

кодифференцированные, так и низкодифференцированные компоненты, демонстрируют лишь некоторые молекулярные нарушения, описанные для каждого типа РЖ в отдельности. Помимо этого, для высоко- и низкодифференцированного РЖ характерны различные типы взаимодействия между раковыми клетками и клетками стромы. Эти различия опосредованы через систему ростовых факторов и рецепторов к цитокинам, играющих важную роль в клеточном росте, апоптозе, морфогенезе, ангиогенезе, прогрессировании и метастазировании [38].

Метаанализ эпидемиологических исследований и модели на животных показали, что оба типа РЖ одинаково ассоциированы с *H. pylori* инфекцией. Однако *H. pylori* инфекция может играть роль только на начальных этапах канцерогенеза. Различия в штаммах *H. pylori*, возрасте пациентов, экзогенных и эндогенных канцерогенах, а также генетические факторы, такие как полиморфизм ДНК и генетическая нестабильность, могут быть вовлечены в два различных генетических механизма для развития РЖ [38].

Геномная нестабильность

Два фенотипа для геномной нестабильности являются общепринятыми при РЖ: фенотип, ассоциированный с микросателлитной нестабильностью (МН), и фенотип, связанный с хромосомной нестабильностью (ХН). Эти фенотипы не являются независимыми и в некоторых случаях могут накладываться друг на друга [18].

Микросателлитная нестабильность (МН) (MSI)

Особенностью микросателлитов (участки ДНК, состоящие из коротких повторов, длиной от 1 до 6 пар нуклеотидов, разбросанные по всему геному человека) является высокий уровень индивидуальных вариаций вследствие происходящих в этих локусах мутаций. Изменения в клетках опухоли микросателлитных последовательностей, сопровождающиеся делециями или инсерциями одного или нескольких повторов, были названы «микросателлитной нестабильностью» [18]. Анализ высокополиморфных микросателлитных локусов дает информацию не только о МН, но и позволяет выявлять делецию нормальных аллелей генов-супрессоров опухолевых клеток. Стандартная панель микросателлитных маркеров, включая мононуклеотидные (*BAT26* и *BAT25*) и динуклео-

тидные (*D2S123*, *D5S346* и *D17S250*) повторы, была рекомендована и включена в руководства по тестированию МН (Bethesda) [9]. Используя такую панель, можно определить три уровня МН: высокий уровень МН (MSI-H), низкий уровень МН (MSI-L) и микросателлитная стабильность (MSS). После адаптации панели Bethesda о фенотипе с высоким уровнем МН сообщалось, что она встречается в пределах от 5 до 50 % всех карцином желудка со значительными различиями в разных этнических группах. МН с высоким уровнем является фенотипическим проявлением основного клеточного дефекта с вовлечением нарушений репарации ДНК (MMR-mismatch repair). Мутации или эпигенетические изменения гена MMR, включая *hMLH1* и *hMSH2*, ответственны за фенотип с высоким уровнем МН при РЖ. Так, при РЖ с высокой МН наблюдается снижение экспрессии белка hMLH1 или hMSH2, что является результатом инактивации гена вследствие гиперметилирования промотора [36]. В случаях карцином желудка с высоким уровнем МН задействованы гены, регулирующие клеточный цикл и апоптотические сигналы, такие как *TGFβRII*, *IGFIR*, *TCF4*, *RIZ*, *BAX*, *CASPASE5*, *FAS*, *BCL10* и *APAF1* [17]. Гены *hMSH6*, *hMSH3*, *MED1*, *RAD50*, *BLM*, *ATR* и *MRE11*, вовлеченные в поддержание геномной целостности, также часто изменяются при опухолях с высоким уровнем МН [30]. Несколько исследований указывают на то, что в большинстве случаев РЖ с высокой МН подвергаются мутациям одновременно множество генов мишеней [19]. При РЖ с микросателлитной стабильностью или низким уровнем МН преобладают мутации в гене *p53* [36]. Карциномы желудка с микросателлитной стабильностью или низким уровнем МН чаще локализованы в антральном отделе желудка, относятся к интестинальному типу рака, характеризуются редким метастазированием в лимфатические узлы и лучшим прогнозом в плане выживаемости в сравнении с карциномами с высоким уровнем МН [13].

Хромосомная нестабильность (ХН)

ХН характерна для многих опухолей, включая рак желудка. Чаще всего она связана с изменением числа копий хромосом, высоким уровнем потери гетерозиготности, делециями или дупликациями гена [37]. Все эти повреждения могут вести к активации онкогенов и/или инактивации генов-супрессоров опухолей. Высокий уровень ХН также

ассоциирован с низкой выживаемостью больных РЖ. Потеря гетерозиготности часто наблюдается в тех же самых плечах хромосом, включая 1p, 3p, 4p, 5q, 7p, 8p, 8q, 9p, 12p, 13q, 17p, 18q, 20q и 22q [11]. Аллелотип карциномы желудка является схожим с аллелотипом колоректального рака и рака пищевода, что наводит на мысль о наличии общих генетических дефектов, необходимых для развития этих опухолей. Некоторые хромосомные сегменты включают в себя гены, вовлеченные в канцерогенез, такие как ген *p53* на 17 хромосоме, гены *DCC*, *DPC4* и *SMAD2* на 18 хромосоме и гены *APC* и *MCC* на 5 хромосоме. Было также обнаружено, что опухоли с потерей гетерозиготности с локализацией на хромосомах 5q, 18q или 17p имеют худший прогноз [7].

Эпигенетическая нестабильность

Эпигенетической составляющей генома является метилирование ДНК. Это процесс модификации молекулы ДНК без изменения нуклеотидной последовательности, заключающийся в присоединении метильной группы к цитозину в составе CpG-динуклеотида в позиции C5 цитозинового кольца. Метилирование вовлечено в такие фундаментальные процессы жизнедеятельности клетки, как регуляция экспрессии генов и поддержание стабильности генома. Нарушения метилирования CpG островков в промоторном регионе в основном встречаются при опухолевом процессе, что влечет за собой инактивацию генов-супрессоров опухолей и может влиять на важные моменты регуляции клеточного цикла и пролиферации [41]. Метилирование CpG островков может считаться третьим молекулярным фенотипом РЖ, и гены, имеющие отношение к развитию опухоли, такие как *APC*, *CDH1*, *MHL1*, *CDKN2A*, *CDKN2B* и *RUNX3*, часто подвергаются метилированию. Также сообщалось о том, что чаще причиной инактивации генов *CDKN2A*, *CDH1* и *MLH1* является именно метилирование промотора, а не мутации [41]. Метилирование целого ряда генов имеет отношение к прогнозу при РЖ. Метилирование генов-супрессоров опухолей *CDH1*, *DKK3*, *PTEN*, *MGMT*, а также предполагаемых генов-супрессоров опухолей *TFP12* и *CACNA2D3* и других генов, имеющих отношение к опухолям, таким как *PCDH10* [45] и *SOX2* [29], ассоциировано с низкой продолжительностью выживания. Комбинация нескольких маркеров метилирования (*APC* и *CDH1*) позволила выделить

подгруппу пациентов с неудовлетворительным прогнозом [25]. Однако в некоторых случаях метилирование единичных генов *APC*, M1 региона *MAL* промотора и циклооксигеназы-2 (*COX2*) ассоциировано с длительной выживаемостью [10].

Гены, вовлеченные в молекулярные механизмы канцерогенеза

Генетические и геномные изменения, происходящие в генах и молекулах, участвующих в процессах пролиферации, инвазии и метастазирования (ростовые факторы и их рецепторы, сигнальные трансдукторы, регуляторы клеточного цикла и апоптоза, молекулы клеточной адгезии, гены репарации ДНК и матриксные металлопротеиназы), могут оказывать влияние на прогноз у пациентов с РЖ [5].

Тирозинкиназы

Амплификация некоторых тирозинкиназ (*c-met*, *K-sam* и *HER2/neu*) ассоциирована с прогрессированием РЖ у человека. Амплификация онкогена *c-met*, кодирующего для гепатоцитов рецептор фактора роста, наблюдается преимущественно при диффузном типе РЖ и коррелирует со стадией заболевания и прогнозом [40]. *K-sam* – онкоген, относящийся к семейству рецепторов фактора роста фибробластов, который также чаще активирован при диффузном типе РЖ [38]. Повышенная экспрессия белка *K-sam* встречается приблизительно в 32 % РЖ диффузного типа, и прогноз у *K-sam*-позитивных пациентов хуже, чем у *K-sam*-негативных пациентов [39]. Протеин *HER2* (*HER2/neu* или *ErbB-2*) гомологичен рецептору эпидермального фактора роста и является гликопротеином с киназной активностью. Установлено, что повышенная экспрессия *c-ErbB2* селективно обнаруживается при интестинальных опухолях и может служить прогностическим показателем для инвазивных характеристик опухоли и метастазирования в лимфатические узлы [46].

RUNX3

RUNX3 – это ген, кодирующий белок, относящийся к семейству транскрипционных факторов, содержащих Runt-домен. При РЖ часто наблюдается потеря экспрессии этого гена, в основном из-за гемизиготной делеции (при анеуплоидиях) или гиперметилирования. Этот ген экспрессируется только у 45–50 % пациентов с РЖ, позитивно регулирует экспрессию *BIM* и *p21* и негативно – сосудистый эндотелиальный фактор роста (*VEGF*),

что сказывается на апоптозе, задержке роста клеток и ангиогенезе. Потеря или существенное снижение экспрессии RUNX3 протеина при РЖ значимо ассоциировано с низкой выживаемостью [16].

FHIT

FHIT – ген, относящийся к семейству генов триады гистидина, кодирующий диаденозин 5',5'''-Р1,Р3-трифосфатгидролазу. Причинами инактивации этого гена в некоторых опухолях, включая РЖ, главным образом, являются делеция или метилирование. Отсутствие *FHIT* протеина коррелирует со стадией опухоли и низкой выживаемостью [47].

VEGF

VEGF (vascular endothelial growth factor – сосудистый эндотелиальный фактор роста) является проангиогенетическим фактором и часто гиперэкспрессирован в опухолях. Мутации в гене *p53*, который в физиологических условиях осуществляет низкоуровневую регуляцию VEGF, могут быть ответственными за его гиперэкспрессию [33]. Пациенты с VEGF-положительными опухолями имеют неблагоприятный прогноз по сравнению с больными с VEGF-негативными опухолями [42].

HIF-1 α

HIF-1 α является транскрипционным фактором, который играет важную роль в клеточном и системном гомеостатическом ответе на гипоксию. При РЖ нарушение его регуляции (высокий HIF-1 α mRNA или уровень белка) позитивно коррелирует с экспрессией таких белков, как VEGF и *p53* [35].

COX-2

COX-2 является ключевым ферментом, участвующим в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты, а также вовлеченным в процесс канцерогенеза. В ткани опухоли простагландины усиливают пролиферативную активность, способствуют ангиогенезу и метастазированию. Таким образом, COX-2 играет роль в развитии интестинальной формы РЖ, и его гиперэкспрессия ассоциирована с метастазами в лимфатические узлы, инвазивными характеристиками опухоли, уровнем дифференцировки и негативным прогнозом [35]. Выявлено двукратное увеличение прогрессирования РЖ при наличии гомозиготного генотипа 1195AA гена *COX-2* в сравнении с гетерозиготным генотипом или гомозиготным по G аллелю, а у носителей AA генотипа экспрессия *COX-2* выше, чем у носителей GG генотипа: при этом гомогенаты ткани, инфицированные *H. pylori* могут стимули-

ровать активность COX-2 промотора в большей степени и особенно в присутствии A аллеля [26]. Преобладающая экспрессия *COX-2* в высоко- и умеренно дифференцированных карциномах интестинального типа, а также в предшествующих раку изменениях, таких как дисплазия эпителия и кишечная метаплазия, была продемонстрирована и в другом исследовании [23]. Кроме того, показана корреляция между COX-2 экспрессией и VEGF, что говорит об усилении процессов ангиогенеза в этой группе опухолей.

p53

Белок *p53* является продуктом гена-супрессора опухоли *p53* и экспрессируется во всех клетках организма. Ген занимает 20 Kb геномной ДНК, локализован на коротком плече 17 хромосомы, содержит 11 экзонов и кодирует белок, который играет критическую роль в транскрипции ДНК, регуляции клеточного цикла, при сильном стрессовом сигнале – в запуске апоптоза, а также в подавлении опухолевого роста [44]. Функция *p53* гена чаще нарушается из-за потери гетерозиготности и мутации (чаще всего в экзонах 5–8), чем из-за метилирования ДНК. Эти изменения в гене *p53* ведут к потере белком *p53* функции супрессора опухоли, что приводит к развитию и прогрессированию опухолей разных локализаций у человека. Результатом полиморфизма кодона 72 в экзоне 4 гена *p53* является продукция белка с вариантами в аминокислотном составе (Arg – аргинином или Pro – пролином), что, в свою очередь, связано с риском развития некоторых видов рака. Предполагается, что гиперэкспрессия *p53* чаще встречается на ранних стадиях интестинального типа опухоли и, наоборот, нарушения в экспрессии *p53* редко обнаруживаются на ранних стадиях диффузного типа РЖ и имеют тенденцию выявляться при прогрессировании заболевания [27]. При исследовании соматического мутагенеза гена *p53* у больных РЖ в ДНК, выделенной из резецированного желудка, выявлено увеличение частоты генотипа Pro/Pro при существенном снижении доли гетерозигот Arg/Pro. Частота соматических мутаций *p53* в 5, 7, 8 экзонах составила 70,8 % [1].

BCL2

Для реализации своих функций *p53* нуждается в генах семейства BCL, белковые продукты которых оказывают порой диаметрально противоположное действие на апоптоз и пролиферацию. Ген *BCL2*

выполняет уникальную среди онкогенов функцию негативного регулятора апоптоза. Подавление апоптоза осуществляется через блокаду кальциевых каналов клеточных мембран, что, в свою очередь, усиливает пролиферацию и способствует дифференцировке клеток. Белок BCL2 экспрессируется целым рядом гемопоэтических клеток, а также определяется в малигнизированном и не связанном с опухолью эпителии. Потеря гетерозиготности в локусе гена *BCL2* часто встречается при РЖ. Пациенты с Bcl-2+ опухолями показывают лучшую 5-летнюю выживаемость по сравнению с Bcl-2– [24].

ВАХ

Ген *ВАХ* кодирует белок, принадлежащий к BCL семейству, который, наоборот, синергически взаимодействуют с p53, подавляя пролиферацию и усиливая апоптоз. Негативная экспрессия белка ВАХ связана с нарушениями дифференцировки клеток, метастазированием в лимфатические узлы и более короткой выживаемостью при РЖ [6]. Таким образом, баланс между белковыми продуктами этих генов (*p53*, *BCL2*, *ВАХ*) определяет равновесие между пролиферацией и апоптозом.

с-тус

Ген *с-тус* кодирует multifunctional ядерный фосфопротеин, играющий роль в регуляции клеточного цикла, апоптозе и клеточной трансформации. Его функция заключается в регуляции транскрипции специфических генов-мишеней. Показано значительное повышение экспрессии белка с-тус при РЖ, особенно в случае высокодифференцированных карцином [32].

Циклин Е

Ген циклина Е амплифицируется в 15–20 % РЖ. Его гиперэкспрессия коррелирует с инвазивными и пролиферативными характеристиками опухоли и может быть маркером её агрессивности. Однако недавнее исследование показало отсутствие различия в выживаемости у пациентов с циклин Е-позитивными и циклин Е-негативными опухолями [20].

Е-кадгерин

Е-кадгерин (увоморулин) принадлежит к семейству трансмембранных кальций-зависимых гликопротеинов, обеспечивающих адгезивные межклеточные контакты эпителиальных клеток. Ген, кодирующий Е-кадгерин, *CDH1*, был одним среди первых, относящихся к генам-супрессорам

инвазии. Мутации гена *CDH1* со снижением экспрессии белка Е-кадгерина дестабилизируют связи между клетками, являются одним из основных механизмов инвазии и приводят к так называемому рассыпному диффузному типу роста опухоли при РЖ. Около 25–40 % наследственных диффузных форм РЖ являются результатом потери гетерозиготности по гену Е-кадгерина [8]. Еще в 1998 г. было продемонстрировано, что ген, кодирующий молекулу Е-кадгерина (*CDH1*), является ответственным за высокую распространенность диффузного РЖ во многих поколениях большой семьи маори из Новой Зеландии [15]. Выделение наследственного диффузного РЖ, ассоциированного с *CDH1*, привело к организации группы ученых, объединившей разных специалистов в Международный консорциум (International Gastric Cancer Linkage Consortium – IGCLC) по разработке критериев наследственного РЖ.

Таким образом, РЖ относится к группе гетерогенных заболеваний, в основе которых находится комплекс генетических нарушений, определяющих свойство неконтролируемого роста и способность к метастазированию. Достижения в молекулярной биологии последних десятилетий оказали огромное влияние на понимание природы инициализации и прогрессирования злокачественных образований. Влияние конкретных генетических нарушений, лежащих в основе опухолевого роста, позволяет обнаруживать специфические молекулярные маркеры и разрабатывать на их основе тесты ранней диагностики опухолей, что особенно актуально для семей с высоким риском развития рака. Изучение генетических дефектов может быть важным для лучшего понимания связи генотипа и фенотипа среди больных в семьях с РЖ. Дальнейшее изучение этой проблемы пополнит знания об особенностях мутационного процесса в разных популяциях, структурно-функциональных особенностях генов и будет способствовать практической диагностике наследственной предрасположенности к РЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белявская В.А., Вардосанидзе В.К., Смирнова О.Ю., Каракин Е.И., Савкин И.В., Гервас П.А., Чердынцева Н.В., Воевода М.И. Генетический статус p53 при раке желудка: соматические мутации и полиморфизм кодона 72 // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2006. № 2. С. 205–209.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2006 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2008. Т. 19. № 2. (прил. 1). С. 52–90.

3. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Современная стратегия хирургического лечения рака желудка // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 1. С. 4–10.
4. Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. М.: Научный мир. 2000. С. 26–30; 34–56.
5. 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 типов карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4 (40). С. 55–66.
6. Anagnostopoulos G.K., Stefanou D., Arkoumani E., Chalkley L., Karagiannis J., Paraskeva K., Mathou N., Dellaporta E., Tsiannos E., Agnantis N.J. Expression of Bax protein in gastric carcinomas. A clinicopathological and immunohistochemical study // Acta. Gastroenterol. Belg. 2007. Vol. 70. P. 285–289.
7. Bamias A.T., Bai M.C., Agnantis N.J., Michael M.C., Alamanos Y.P., Stefanaki S.V., Razi E.D., Skarlos D.V., Kappas A.M., Pavlidis N.A. Prognostic significance of the deleted in colorectal cancer gene protein expression in high-risk resected gastric carcinoma // Cancer Invest. 2003. Vol. 21. P. 333–340.
8. Becker K.F., Keller G., Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer // Surg. Oncol. 2000. Vol. 9. P. 5–11.
9. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // Cancer Res. 1998. Vol. 58. P. 5248–5257.
10. Buffart T.E., Overmeer R.M., Steenbergen R.D., Tijssen M., van Grieken N.C., Snijders P.J., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. MAL promoter hypermethylation as a novel prognostic marker in gastric cancer // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 99. P. 1802–1807. doi: 10.1038/sj.bjc.6604777.
11. Buffart T.E., van Grieken N.C., Tijssen M., Coffa J., Ylstra B., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. High resolution analysis of DNA copy-number aberrations of chromosomes 8, 13, and 20 in gastric cancers // Virchows Arch. 2009. Vol. 455. P. 213–223. doi: 10.1007/s00428-009-0814-y.
12. Cancer incidence in five continents. IARC Press. 1996.
13. Corso G., Pedrazzani C., Marrelli D., Pascale V., Pinto E., Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma // Arch. Surg. 2009. Vol. 144. P. 722–727. doi: 10.1001/archsurg.2009.42.
14. Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A., Skolnick M.H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands // J. Natl. Cancer Inst. 1994. Vol. 86. P. 1600–1608.
15. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // Nature. 1998. Vol. 392. P. 402–405.
16. Hsu P.I., Hsieh H.L., Lee J., Lin L.F., Chen H.C., Lu P.J., Hsiao M. Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis of gastric cancer // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol. 16. P. 1686–1694. doi: 10.1245/s10434-009-0428-2.
17. Iacopetta B.J., Soong R., House A.K., Hamelin R. Gastric carcinomas with microsatellite instability: clinical features and mutations to the TGF-beta type II receptor, IGFII receptor, and BAX genes // J. Pathol. 1999. Vol. 187. P. 428–432.
18. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics // Carcinogenesis. 2008. Vol. 29. P. 673–680.
19. Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H. Frameshift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability // Hum. Pathol. 2009. Vol. 40. P. 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.
20. Kouraklis G., Katsoulis I.E., Theocharis S., Tsourouflis G., Xipolitas N., Glinavou A., Sioka C., Kostakis A. Does the expression of cyclin E, pRb, and p21 correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma? // Dig. Dis. Sci. 2009. Vol. 54. P. 1015–1020. doi: 10.1007/s10620-008-0464-y.
21. La Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer // Cancer. 1992. Vol. 70. P. 50–55.
22. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histoclinical classification // Acta Pathol. Microbiol. Scand. 1965. Vol. 64. P. 31–49.
23. Lazar D., Taban S., Ardeleanu C., Simionescu C., Sporea I., Cornianu M., Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival // Rom. J. Morphol. Embryol. 2008. Vol. 49. P. 371–379.
24. Lee H.K., Lee H.S., Yang H.K. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer // Int. J. Colorectal. Dis. 2003. Vol. 18. P. 518–525.
25. Leung W.K., To K.F., Chu E.S., Chan M.W., Bai A.H., Ng E.K., Chan F.K., Sung J.J. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer // Br. J. Cancer. 2005. Vol. 92. P. 2190–2194.
26. Liu F., Pan K., Zhang X., Zhang Y., Zhang L., Ma J., Dong C., Shen L., Li J., Deng D., Lin D., You W. Genetic variants in cyclooxygenase-2, expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population // Gastroenterology. 2006. Vol. 130. P. 1975–1984.
27. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furuya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma // Pathol. Int. 2001. Vol. 51. P. 440–444.
28. Ono H., Kondo H., Gotoda T., Shirao K., Yamaguchi H., Saito D., Hosokawa K., Shimoda T., Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer // Gut. 2001. Vol. 48. P. 225–229.
29. Otsubo T., Akiyama Y., Yanagihara K., Yuasa Y. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis // Br. J. Cancer. 2008. Vol. 98. P. 824–831. doi: 10.1038/sj.bjc.6604193.
30. Ottini L., Falchetti M., Saieva C., De Marco M., Masala G., Zanna I., Paglierani M., Giannini G., Gulino A., Nesi G., Mariani Costantini R., Palli D. MRE11 expression is impaired in gastric cancer with microsatellite instability // Carcinogenesis. 2004. Vol. 25. P. 2337–2343.
31. Palli D., Galli M., Caporaso N.E., Cipriani F., Decarli A., Saieva C., Fraumeni J.F. Jr., Buiatti E. Family history and risk of stomach cancer in Italy // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1994. Vol. 3. P. 15–18.
32. Sanz-Ortega J., Steinberg S.M., Moro E., Saez M., Lopez J.A., Sierra E., Sanz-Espouza J., Merino M.J. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer // Histol. Histopathol. 2000. Vol. 15. P. 455–462.
33. Scartozzi M., Galizia E., Freddari F., Berardi R., Cellerino R., Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches // Cancer Treat. Rev. 2004. Vol. 30. P. 451–459.
34. Schlemper R.J., Kato Y., Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists // J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 445–456.
35. Shi H., Xu J.M., Hu N.Z., Xie H.J. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9. P. 1421–1426.
36. Simpson A.J., Caballero O.L., Pena S.D. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer // Trends Mol. Med. 2001. Vol. 7. P. 76–80.

37. Sugai T., Habano W., Jiao Y.F., Suzuki M., Takagane A., Nakamura S. Analysis of genetic alterations associated with DNA diploidy, aneuploidy and multiploidy in gastric cancers // *Oncology*. 2005. Vol. 68. P. 548–557.
38. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer // *IARC Sci. Publ.* 2004. P. 327–349.
39. Toyokawa T., Yashiro M., Hirakawa K. Co-expression of keratinocyte growth factor and K-sam is an independent prognostic factor in gastric carcinoma // *Oncol. Rep.* 2009. Vol. 21. P. 875–880.
40. Tsugawa K., Yonemura Y., Hirono Y., Fushida S., Kaji M., Miwa K., Miyazaki I., Yamamoto H. Amplification of the c-met, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor gene in human gastric cancers: correlation to clinical features // *Oncology*. 1998. Vol. 55. P. 475–481.
41. Ushijima T., Sasako M. Focus on gastric cancer // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. P. 121–125.
42. Vidal O., Metges J.P., Elizalde I., Valentini M., Volant A., Molina R., Castells A., Pera M. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer // *Br. J. Surg.* 2009. Vol. 96. P. 1443–1451. doi: 10.1002/bjs.6780.
43. Watson P., Lynch H.T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 677–85.
44. Wynford D., Thomas J., Blaydes J. The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 29–36.
45. Yu J., Cheng Y.Y., Tao Q., Lam C.N., Geng H., Tian L.W., Wong Y.P., Tong J.H., Ying J.M., Jin H., To K.F., Chan F.K., Sung J.J. Methylation of protocadherin 10, a novel tumor suppressor, is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 640–651. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.050.
46. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P., Qu J.H., Guo M.Z., Gong Y., Huang J. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer // *World J. Surg.* 2009. Vol. 33. P. 2112–2118. doi: 10.1007/s00268-009-0142-z.
47. Zhao P., Liu W., Lu Y.L. Clinicopathological significance of FHIT protein expression in gastric adenocarcinoma patients // *World J. Gastroenterol.* 2005. Vol. 11. P. 5735–5738.
48. Zheng H., Takahashi H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray // *J. Clin. Pathol.* 2007. Vol. 60. P. 273–277.

Поступила 17.01.14

REFERENCES

1. Beljavskaja V.A., Vardosanidze V.K., Smirnova O.Ju., Karakin E.I., Savkin I.V., Gervas P.A., Cherdynceva N.V., Voevoda M.I. Genetic status of p53 in stomach cancer: Somatic mutations and polymorphism of codon 72 // *Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2006. № 2. P. 205–209. [in Russian]
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer incidence among the population of Russia and the CIS countries in 2006 // *Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN*. 2008. Vol. 19 (2). Suppl. 1. P. 52–90. [in Russian]
3. Davydov M.I., Ter-Ovanesov M.D. Current strategy of surgical treatment for gastric cancer // *Sovremennaja onkologija*. 2000. Vol. 2 (1). P. 4–10. [in Russian]
4. Zaridze D.G. Epidemiology and etiology of cancer. *Carcinogenesis*. M.: Nauchnyj mir, 2000. P. 26–30; 34–56. [in Russian]
5. 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. P. 55–66. [in Russian]
6. Anagnostopoulos G.K., Stefanou D., Arkoumani E., Chalkley L., Karagiannis J., Paraskeva K., Mathou N., Dellaporta E., Tsiolos E., Agnantis N.J. Expression of Bax protein in gastric carcinomas. A clinicopathological and immunohistochemical study // *Acta. Gastroenterol. Belg*. 2007. Vol. 70. P. 285–289.
7. Bamias A.T., Bai M.C., Agnantis N.J., Michael M.C., Alamanos Y.P., Stefanaki S.V., Razi E.D., Skarlos D.V., Kappas A.M., Pavlidis N.A. Prognostic significance of the deleted in colorectal cancer gene protein

expression in high-risk resected gastric carcinoma // *Cancer Invest*. 2003. Vol. 21. P. 333–340.

8. Becker K.F., Keller G., Hoefler H. The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer // *Surg. Oncol*. 2000. Vol. 9. P. 5–11.
9. Boland C.R., Thibodeau S.N., Hamilton S.R., Sidransky D., Eshleman J.R., Burt R.W., Meltzer S.J., Rodriguez-Bigas M.A., Fodde R., Ranzani G.N., Srivastava S. A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer // *Cancer Res*. 1998. Vol. 58. P. 5248–5257.
10. Buffart T.E., Overmeer R.M., Steenbergen R.D., Tijssen M., van Grieken N.C., Snijders P.J., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. MAL promoter hypermethylation as a novel prognostic marker in gastric cancer // *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 99. P. 1802–1807. doi: 10.1038/sj.bjc.6604777.
11. Buffart T.E., van Grieken N.C., Tijssen M., Coffa J., Ylstra B., Grabsch H.I., van de Velde C.J., Carvalho B., Meijer G.A. High resolution analysis of DNA copy-number aberrations of chromosomes 8, 13, and 20 in gastric cancers // *Virchows Arch*. 2009. Vol. 455. P. 213–223. doi: 10.1007/s00428-009-0814-y.
12. *Cancer incidence in five continents*. IARC Press. 1996.
13. Corso G., Pedrazzani C., Marrelli D., Pascale V., Pinto E., Roviello F. Correlation of microsatellite instability at multiple loci with long-term survival in advanced gastric carcinoma // *Arch. Surg.* 2009. Vol. 144. P. 722–727. doi: 10.1001/archsurg.2009.42.
14. Goldgar D.E., Easton D.F., Cannon-Albright L.A., Skolnick M.H. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands // *J. Natl. Cancer Inst*. 1994. Vol. 86. P. 1600–1608.
15. Guilford P., Hopkins J., Harraway J., McLeod M., McLeod N., Harawira P., Taite H., Scoular R., Miller A., Reeve A.E. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer // *Nature*. 1998. Vol. 392. P. 402–405.
16. Hsu P.I., Hsieh H.L., Lee J., Lin L.F., Chen H.C., Lu P.J., Hsiao M. Loss of RUNX3 expression correlates with differentiation, nodal metastasis, and poor prognosis of gastric cancer // *Ann. Surg. Oncol*. 2009. Vol. 16. P. 1686–1694. doi: 10.1245/s10434-009-0428-2.
17. Iacopetta B.J., Soong R., House A.K., Hamelin R. Gastric carcinomas with microsatellite instability: clinical features and mutations to the TGF-beta type II receptor, IGFII receptor, and BAX genes // *J. Pathol*. 1999. Vol. 187. P. 428–432.
18. Imai K., Yamamoto H. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics // *Carcinogenesis*. 2008. Vol. 29. P. 673–680.
19. Kim M.S., Kim S.S., Ahn C.H., Yoo N.J., Lee S.H. Frameshift mutations of Wnt pathway genes AXIN2 and TCF7L2 in gastric carcinomas with high microsatellite instability // *Hum. Pathol*. 2009. Vol. 40. P. 58–64. doi: 10.1016/j.humpath.2008.06.006.
20. Kouraklis G., Katsoulis I.E., Theocharis S., Tsourouftis G., Xipolitis N., Glinavou A., Sioka C., Kostakis A. Does the expression of cyclin E, pRb, and p21 correlate with prognosis in gastric adenocarcinoma? // *Dig. Dis. Sci*. 2009. Vol. 54. P. 1015–1020. doi: 10.1007/s10620-008-0464-y.
21. La Vecchia C., Negri E., Franceschi S., Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer // *Cancer*. 1992. Vol. 70. P. 50–55.
22. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal type carcinoma. An attempt at a histo-clinical classification // *Acta Pathol. Microbiol. Scand*. 1965. Vol. 64. P. 31–49.
23. Lazar D., Taban S., Ardeleanu C., Simionescu C., Sporea I., Cornianu M., Vernic C. Immunohistochemical expression of the cyclooxygenase-2 (COX-2) in gastric cancer. The correlations with the tumor angiogenesis and patients' survival // *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2008. Vol. 49. P. 371–379.
24. Lee H.K., Lee H.S., Yang H.K. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in gastric cancer // *Int. J. Colorectal. Dis*. 2003. Vol. 18. P. 518–525.

25. Leung W.K., To K.F., Chu E.S., Chan M.W., Bai A.H., Ng E.K., Chan F.K., Sung J.J. Potential diagnostic and prognostic values of detecting promoter hypermethylation in the serum of patients with gastric cancer // *Br. J. Cancer*. 2005. Vol. 92. P. 2190–2194.
26. Liu F., Pan K., Zhang X., Zhang Y., Zhang L., Ma J., Dong C., Shen L., Li J., Deng D., Lin D., You W. Genetic variants in cyclooxygenase-2, expression and risk of gastric cancer and its precursors in a Chinese population // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1975–1984.
27. Liu X.P., Tsushimi K., Tsushimi M., Tsushimi M., Oga A., Kawauchi S., Furiya T., Sasaki K. Expression of p53 protein as a prognostic indicator of reduced survival time in diffuse-type gastric carcinoma // *Pathol. Int*. 2001. Vol. 51. P. 440–444.
28. Ono H., Kondo H., Gotoda T., Shirao K., Yamaguchi H., Saito D., Hosokawa K., Shimoda T., Yoshida S. Endoscopic mucosal resection for treatment of early gastric cancer // *Gut*. 2001. Vol. 48. P. 225–229.
29. Otsubo T., Akiyama Y., Yanagihara K., Yuasa Y. SOX2 is frequently downregulated in gastric cancers and inhibits cell growth through cell-cycle arrest and apoptosis // *Br. J. Cancer*. 2008. Vol. 98. P. 824–831. doi: 10.1038/sj.bjc.6604193.
30. Ottini L., Falchetti M., Saieva C., De Marco M., Masala G., Zanna I., Paglierani M., Giannini G., Gulino A., Nesi G., Mariani Costantini R., Palli D. MRE11 expression is impaired in gastric cancer with microsatellite instability // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25. P. 2337–2343.
31. Palli D., Galli M., Caporaso N.E., Cipriani F., Decarli A., Saieva C., Fraumeni J.F. Jr., Buiatti E. Family history and risk of stomach cancer in Italy // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 1994. Vol. 3. P. 15–18.
32. Sanz-Ortega J., Steinberg S.M., Moro E., Saez M., Lopez J.A., Sierra E., Sanz-Espenera J., Merino M.J. Comparative study of tumor angiogenesis and immunohistochemistry for p53, c-ErbB2, c-myc and EGFR as prognostic factors in gastric cancer // *Histol. Histopathol*. 2000. Vol. 15. P. 455–462.
33. Scartozzi M., Galizia E., Freddari F., Berardi R., Cellerino R., Cascinu S. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches // *Cancer Treat. Rev*. 2004. Vol. 30. P. 451–459.
34. Schlemper R.J., Kato Y., Stolte M. Review of histological classifications of gastrointestinal epithelial neoplasia: differences in diagnosis of early carcinomas between Japanese and Western pathologists // *J. Gastroenterol*. 2001. Vol. 36. P. 445–456.
35. Shi H., Xu J.M., Hu N.Z., Xie H.J. Prognostic significance of expression of cyclooxygenase-2 and vascular endothelial growth factor in human gastric carcinoma // *World J. Gastroenterol*. 2003. Vol. 9. P. 1421–1426.
36. Simpson A.J., Caballero O.L., Pena S.D. Microsatellite instability as a tool for the classification of gastric cancer // *Trends Mol. Med*. 2001. Vol. 7. P. 76–80.
37. Sugai T., Habano W., Jiao Y.F., Suzuki M., Takagane A., Nakamura S. Analysis of genetic alterations associated with DNA diploidy, aneuploidy and multiploidy in gastric cancers // *Oncology*. 2005. Vol. 68. P. 548–557.
38. Tahara E. Genetic pathways of two types of gastric cancer // *IARC Sci. Publ*. 2004. P. 327–349.
39. Toyokawa T., Yashiro M., Hirakawa K. Co-expression of keratinocyte growth factor and K-sam is an independent prognostic factor in gastric carcinoma // *Oncol. Rep*. 2009. Vol. 21. P. 875–880.
40. Tsugawa K., Yonemura Y., Hirono Y., Fushida S., Kaji M., Miwa K., Miyazaki I., Yamamoto H. Amplification of the c-met, c-erbB-2 and epidermal growth factor receptor gene in human gastric cancers: correlation to clinical features // *Oncology*. 1998. Vol. 55. P. 475–481.
41. Ushijima T., Sasako M. Focus on gastric cancer // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 5. P. 121–125.
42. Vidal O., Metges J.P., Elizalde I., Valentini M., Volant A., Molina R., Castells A., Pera M. High preoperative serum vascular endothelial growth factor levels predict poor clinical outcome after curative resection of gastric cancer // *Br. J. Surg*. 2009. Vol. 96. P. 1443–1451. doi: 10.1002/bjs.6780.
43. Watson P., Lynch H.T. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 677–85.
44. Wynford D., Thomas J., Blaydes J. The influence of cell context on the selection pressure for p53 mutation in human cancer // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. P. 29–36.
45. Yu J., Cheng Y.Y., Tao Q., Lam C.N., Geng H., Tian L.W., Wong Y.P., Tong J.H., Ying J.M., Jin H., To K.F., Chan F.K., Sung J.J. Methylation of protocadherin 10, a novel tumor suppressor, is associated with poor prognosis in patients with gastric cancer // *Gastroenterology*. 2009. Vol. 136. P. 640–651. doi: 10.1053/j.gastro.2008.10.050.
46. Zhang X.L., Yang Y.S., Xu D.P., Qu J.H., Guo M.Z., Gong Y., Huang J. Comparative study on overexpression of HER2/neu and HER3 in gastric cancer // *World J. Surg*. 2009. Vol. 33. P. 2112–2118. doi: 10.1007/s00268-009-0142-z.
47. Zhao P., Liu W., Lu Y.L. Clinicopathological significance of FHIT protein expression in gastric adenocarcinoma patients // *World J. Gastroenterol*. 2005. Vol. 11. P. 5735–5738.
48. Zheng H., Takahashi H. Pathobiological characteristics of intestinal and diffuse-type gastric carcinoma in Japan: an immunostaining study on the tissue microarray // *J. Clin. Pathol*. 2007. Vol. 60. P. 273–277.

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

И.Е. Куприянова¹, С.А. Тузиков², Е.С. Гураль¹

ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАМН, г. Томск¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²

634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru¹

В обзоре литературы обсуждается роль психических расстройств в онкологической практике, их виды и распространенность, особенности клинической картины. Рассматриваются проблемы применения лекарственных средств и психоактивных веществ как факторов развития психических расстройств в онкологической практике. Представлены исследования, в которых показаны клинические и психологические проблемы (боль, страх, тревога), снижающие качество жизни у пациентов, страдающих раком. Дискутируются данные фармако- и психотерапии при купировании психопатологии.

Ключевые слова: психическое здоровье, онкопатология, качество жизни, фармако- и психотерапия.

LIFE QUALITY AND MENTAL DISORDERS IN CANCER PATIENTS

I.E. Kupriyanova¹, S.A. Tuzikov², E.S. Gural¹

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

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

4, Aleutskaya Street, Tomsk-634014, Russia, e-mail: redo@mail.tomsknet.ru¹

The review discusses the role of mental disorders in oncology practice, their types, prevalence and clinical features. Problems of using drugs and psychoactive substances as a factor in the development of mental disorders in cancer patients are also considered in this review. Studies showing clinical and psychological problems (pain, fear, anxiety) that reduce the quality of life in cancer patients have been presented. Results of pharmacological and psychotherapy in relieving psychopathology are discussed.

Key words: mental health, cancer, life quality, pharmacological and psychotherapy.

Борьба с онкологическими заболеваниями – приоритетная проблема мирового здравоохранения в XXI веке [7, 14]. Ежегодно регистрируется более 5 млн новых случаев злокачественных новообразований. Так, например, в США, по прогнозам аналитиков, онкологическое заболевание разовьется у каждой третьей женщины и у каждого второго мужчины [16]. Рак является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности в мире, при этом рак легких, желудка, толстой и прямой кишки, по данным МАИР, занимает лидирующие позиции по заболеваемости и причинам смерти в 182 странах мира [7, 16, 19, 34].

Приблизительно у одного из четырех онкологических больных диагностируется психическое расстройство [8]. Установление онкологического диагноза вызывает сложный комплекс физиологических и психологических проблем, который, в свою очередь, может способствовать формирова-

нию депрессии и тревожности у пациентов [18]. Действительно, наиболее распространенными психическими расстройствами являются тревожные и депрессивные, а именно расстройство адаптации (до 68 % среди опрошенных) и клиническая депрессия (до 13 %) [13]. Тревожные и депрессивные расстройства в целом встречаются чаще у пациентов со злокачественными опухолями, чем у их сверстников, не имеющих онкологической патологии [20].

Тревожными расстройствами страдают 7,6 % пациентов с поздними стадиями рака [1, 36]. По данным R. Kessler [21], 4,8 % пациентов с метастатическими новообразованиями имеют генерализованное тревожное расстройство по критериям DSM-IV. В большинстве случаев тревожные расстройства развиваются у молодых женщин с поздними стадиями, имеющих более тяжелое физическое состояние, вне

зависимости от места нахождения (дома, в хосписе или стационаре) и вида проводимого противоопухолевого лечения.

У больных, относящихся к IV клинической группе, в сочетании с тревожными расстройствами снижаются когнитивные качества: они замыкаются в себе, меньше общаются с близкими, не доверяют лечащим врачам, предполагают, что доктора не видят в них целостную личность, испытывают выраженный дискомфорт, задавая вопросы о состоянии своего здоровья, и не чувствуют себя в силах понять эту информацию. Такие пациенты склонны верить, что предложенное лечение будет бесполезным, и убеждены, что терапия хронических болей проводится недостаточно хорошо. Все эти факторы снижают приверженность пациентов к лечению [36].

Больные с распространенным раком, имеющие тревожные расстройства, принимают анксиолитики по назначению врача не чаще, чем пациенты с распространенным раком, не имеющие тревожных расстройств. Только 17 % пациентов, по данным M. Miovic, S. Block [25], с прогрессирующим раком обсуждали проблемы психического здоровья со специалистом после установления онкологического диагноза, и только половина пациентов, имеющих признаки серьезных психических расстройств, была проконсультирована соответствующим специалистом в области психического здоровья. При этом люди, страдающие онкологическими заболеваниями, в целом имеют более высокий суицидальный риск. Типичным выражением страдания у таких пациентов являются суицидальные мысли [9, 22], которые, по данным исследователей, беспокоят от 10 до 20 % онкологических больных [11, 33].

Все эти факторы свидетельствуют в пользу необходимости скрининга психических расстройств. Тем не менее онкологические службы часто не в состоянии признать значимость эмоционального дистресса и депрессии у своих пациентов [24]. Лишь менее половины больных, которые имеют умеренную и тяжелую депрессию, принимают антидепрессанты, хотя это состояние поддается лечению и у смертельно больных людей [27]. Рассматриваемое явление обусловлено несколькими причинами. Во-первых, низкой осведомленностью онкологического персонала о проблеме психического здоровья. Во-вторых, отсутствием налаженных связей между психиатрической и онко-

логической службами. Кроме того, пациенты могут подвергнуть остракизму идею самостоятельного обращения к специалисту в области психического здоровья [25].

Лекарственные средства и психоактивные вещества как факторы развития психических расстройств в онкологической практике

При сборе анамнеза важно учитывать не только наличие предшествующего психического расстройства или экзистенциальный стресс, связанный с осознанием собственной смертности, но и то, что некоторые лекарственные средства могут спровоцировать психическое расстройство. Некоторые химиотерапевтические препараты (винкристин, винбластин, прокарбазин и L-аспарагиназа) predisполагают к развитию депрессии у больных раком [23, 29, 30, 35]. Ифосфамид может спровоцировать галлюциноз, при лечении которого рекомендуется титрование галоперидолом [15].

Исследователями задокументирована взаимосвязь между потреблением алкоголя и новообразованиями головы, шеи, молочной железы, печени, поджелудочной железы, колоректальным раком. Алкоголизм чаще встречается в онкологической практике, чем другие формы злоупотребления психоактивными веществами, но злоупотребление запрещенными наркотическими веществами (героин, кокаин и др.) вызывает больше внимания со стороны врачей, что, в первую очередь, связано с озабоченностью по поводу потенциальных проблем в управлении хроническими болями, вследствие толерантности к обезболивающим препаратам у наркоманов [5].

J.S. Maxmen, N.G. Ward [24] считают, что у 53 % пациентов, страдающих алкоголизмом, может развиваться энцефалопатия Вернике, а у 65 % – Корсаковский психоз, поэтому необходимо соблюдать бдительность при оценке когнитивных нарушений у пациентов с раком и сопутствующим алкоголизмом. По данным тех же авторов, алкогольный делирий наблюдается примерно у 5–15 % пациентов в состоянии алкогольной абстиненции. Во время дезинтоксикационной терапии возникают симптоматическая депрессия и тревога [10]. Алкогольная зависимость в целом представляет собой фактор риска для развития суицидального поведения. Депрессия у людей с сопутствующим алкоголизмом протекает очень тяжело, поэтому уменьшение симптомов депрессии и алкогольной

зависимости значительно улучшает качество жизни пациентов [12, 29].

Факторы, снижающие качество жизни у пациентов, страдающих раком, и их роль в развитии психопатологии

Пациенты, перенесшие рак, в отличие от своих сверстников, не имеющих онкологического диагноза, сообщают о более низком качестве жизни [4]. У большинства больных возникают побочные эффекты во время активного лечения рака, а отсроченные побочные эффекты могут возникать через месяцы и даже годы после окончания активного этапа лечения [1, 3].

Для всех пациентов, страдающих раком, характерны такие осложнения, как боли, чувство усталости и эмоционального истощения [28]. В течение оставшейся жизни, независимо от исходной стадии заболевания, они испытывают экзистенциальный стресс [40]. В Канаде при обследовании 913 пациентов, страдающих раком, были получены следующие данные: 94 % пациентов беспокоили один или несколько симптомов, ухудшающих качество жизни. Чаще всего наблюдались состояние усталости – 78 %, чувство тревоги – 77 %, депрессия – 59 % и нарушения сна – 55%. При этом пациенты были склонны выражать недовольство качеством лечения побочных симптомов, а не темпами лечения рака как такового [2].

Для обеспечения удовлетворительного качества жизни пациентов, страдающих раком (включая физическое и психологическое состояние), необходимо управлять симптомами, вызванными опухолевым процессом и побочными действиями терапии, на всем протяжении лечения [3]. Эмоциональные трудности у людей, перенесших рак, вызваны страхом по поводу рецидива или метастазирования онкологического процесса. Так называемый страх рецидива испытывают от 22 до 99 % выживших.

По данным V. Potter et al. [31], около трети пациентов, несмотря на прием анальгетиков, беспокоил клинически выраженный болевой синдром. Из них многие убеждены в том, что у всех онкологических больных возникают боли, которые не поддаются лечению. Они предполагают, что назначаемая терапия недостаточно эффективна и вызывает привыкание (по аналогии с опиатами). Кроме того, необходимо учитывать, что часть пациентов обращается к альтернативной медицине (иглоукалывание, ароматерапия и др.), а некоторые

не сообщают о беспокоящих их болях из-за боязни показаться «плохим пациентом». Болевой синдром снижает социальное функционирование. Авторы не выявляют какой-либо корреляции между частотой и интенсивностью возникновения болевого синдрома у онкологических больных в зависимости от пола. Восстановление от физических и психологических последствий рака не происходит одновременно. Кроме того, медицинские работники должны знать, что не все мужчины (или женщины) соответствуют социальным стереотипам мужественности (или женственности) [32].

Терапия психических расстройств в онкологической практике

Ученые и врачи отдают должное не только современным высокотехнологичным способам лечения, но и простейшим правилам ведения здорового образа жизни, создавая методические пособия для пациентов и медицинского персонала, а также новые реабилитационные программы [6, 26, 32]. На сегодняшний день наиболее эффективной для лечения психических расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями является психотерапия в сочетании с психотропными препаратами либо без них, в зависимости от степени тяжести расстройства (психотропные препараты используются в общепринятых дозировках).

В онкологической практике широко применяются экзистенциальная психотерапия, когнитивно-поведенческая и гипнотерапия [37]. Психотерапия может быть групповой и индивидуальной [38, 39]. Некоторые авторы не довольствуются имеющимися направлениями психотерапии и создают новые течения, яркий пример – Mindfulness-Based Stress Reduction (дословно Снижение стресса на основе внимательности). Это синтетическая программа, использующая различные медитативные и философские направления (хатха-йога, тхеравада и др.), которая была разработана в 1979 г. профессором Массачусетского университета Дж. Кабат-Зинном в качестве дополнительного метода лечения в клиниках и медицинских центрах, для облегчения состояния пациентов, страдающих соматическими, психосоматическими и психическими расстройствами, в том числе для уменьшения болевого синдрома. На сегодняшний день MBSR активно применяется в психоонкологии для снижения симптомов тревоги и депрессии, а также для обучения навыкам борьбы с этими состояниями [17].

Существует мнение о том, что установление диагноза «рак» может спровоцировать развитие психических расстройств, а психологические факторы способствуют прогрессированию онкологического процесса. Следуя этой логике, можно предположить, что психотерапевтическая поддержка будет способствовать выживаемости пациентов. Ведение онкологических больных должно иметь преемственный характер не только между врачами различной специализации, но и между медицинским персоналом клиники в целом, а также между лечебными учреждениями, в которых пациент наблюдается. В силу ранимости и хрупкости психики таких пациентов следует подчеркнуть важность соблюдения врачебной этики и деонтологии, поскольку любое неосторожное слово, тем более резкость или критика другого специалиста могут быть неправильно истолкованы пациентом, вызвать депрессивную или параноидную реакцию, что, в свою очередь, ведет к снижению приверженности к лечению.

Таким образом, вопросы психического здоровья при онкологических заболеваниях являются актуальными до настоящего времени. Исследователи выявляют широкий спектр расстройств психиатрического плана, хотя ранее традиционным сопутствующим заболеванием считалась только депрессия. В онкологической практике встречаются различные психические расстройства, наиболее распространенными из которых являются депрессии и расстройства тревожно-фобического спектра. Онкологический процесс вместе с тяготами лечения вызывает такие побочные действия, как болевой синдром, страх рецидива, которые, безусловно, снижают качество жизни пациентов. Скрининг психических расстройств, поддерживающая психотерапия, в отдельных случаях психофармакотерапия необходимы на всех этапах ведения пациентов, страдающих раком.

ЛИТЕРАТУРА

1. Попов Д.Н., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е. Качество жизни больных раком желудка IV стадии на этапах паллиативного комбинированного лечения // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 4. С. 26–31.
2. Ashbury F.D., Findlay H., Reynolds B., McKerracher K.A. A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? // J. Pain Symptom Manage. 1998. Vol. 16 (5). P. 298–306.
3. Barbera L., Seow H., Howell D., Sutradhar R., Earle C., Liu Y., Stitt A., Husain A., Sussman J., Dudgeon D. Symptom burden and performance status in a population based cohort of ambulatory cancer patients // Cancer. 2010. Vol. 116 (24). P. 5767–5776. doi: 10.1002/cncr.25681.
4. Beckjord E.B., Arora N.K., McLaughlin W., Oakley-Girvan I., Hamilton A.S., Hesse B.W. Health-related information needs in a large and diverse sample of adult cancer survivors: implications for cancer care // J. Cancer Surviv. 2008. Vol. 2 (3). P. 179–189. doi: 10.1007/s11764-008-0055-0.
5. Blot W.J. Alcohol and cancer // Cancer Res. Vol. (7 Suppl.). 1992. P. 2119–2123.
6. Bondarenko V.P., Kornilov A.U., Choyzonov E.C., Balackaya L.N. The automatized rehabilitation complex based on biofeedback for speech rehabilitation of oncological patients with larynx cut out // Specom 2005 proceedings: 10th Intern. Conf. speech and computer. Patras, 2005. P. 707–711.
7. Boyle P., Smans M. Atlas of Cancer Mortality in the European Union and the European Economic Area, 1993–1997 // IARC Scientific Publication, 2008. № 159.
8. Brintzenhofe-Szoc K.M., Levin T.T., Li Y., Kissane D.W., Zabora J.R. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: Prevalence by cancer type // Psychosomatics. 2009. Vol. 50 (4). P. 383–391. doi: 10.1176/appi.psy.50.4.383
9. Brown S.A., Inaba R.K., Gillin J.C., Schuckit M.A., Stewart M.A., Irwin M.R. Alcoholism and affective disorder: clinical course of depressive symptoms // Am. J. Psychiat. 1995. Vol. 152 (1). P. 45–52.
10. Cherny N.I., Coyle N., Foley K.M. The treatment of suffering when patients request elective death // J. Palliat.Care.1994. Vol. 10 (2). P. 71–79.
11. Chochinov H.M., Wilson K.G., Enns M., Mowchun N., Lander S., Levitt M., Clinch J.J. Desire for death in the terminally ill // Am. J. Psychiatry. 1995. Vol. 152 (8). P. 1185–1191.
12. Cornelius J.R., Salloum I.M., Mezzich J., Fabrega H. Jr., Ehler J.G., Ulrich R.F., Thase M.E., Mann J.J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism // Am. J. Psychiat. 1995. Vol. 152(3). P. 358–364.
13. Costa G., Salamero M., Gil F. Validación del cuestionario MOS-SSS de apoyo social en pacientes con cáncer (Validity of the questionnaire MOS-SSS of social support in neoplastic patients) // Med. Clin. 2007. Vol. 128 (18). P. 687–691.
14. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX IARC Scientific Publication, 2009. № 160.
15. DiMaggio J.R., Brown R., Baile W.F., Schapira D. Hallucinations and ifosfamide-induced neurotoxicity // Cancer. J. 1994. Vol. 73 (5). P. 1509–1514.
16. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // Eur. J. Cancer. 2010. Vol. 46 (4). P. 765–781.
17. Fish J.A., Ettridge K., Sharplin G.R., Hancock B., Knott V.E. Mindfulness-based Cancer Stress Management: impact of a mindfulness based programme on psychological distress and quality of life // Eur. J. Cancer Care (Engl). 2014. Vol. 23(3). P. 413–421.
18. Grassi L., Biancosino B., Marmai L., Rossi E., Sabato S. Psychological factors affecting oncology conditions // Adv. Psychosom. Med. J. 2007. Vol. 28. P. 57–71.
19. Husmann G. Krebs in Deutschland: 2005/2006; Häufigkeiten und Trends; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland // Robert Koch-Inst. GEKID, Berlin, Saarbrücken, 2010.
20. Jadoon N.A., Munir W., Shahzad M.A., Choudhry Z.S. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: a cross-sectional study // BMC Cancer. 2010. Vol. 10. P. 594. doi: 10.1186/1471-2407-10-594.
21. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E. Prevalence, severity and comorbidity of 12 month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62 (6). P. 617–627.
22. Lu D., Fall K., Sparén P., Ye W., Adami H.O., Valdimarsdóttir U., Fang F. Suicide and suicide attempt after a cancer diagnosis among young individuals // Ann. Oncol. J. 2013. Vol. 24 (12). P. 3112–3117. doi: 10.1093/annonc/mdt415.
23. Mainio A., Hakko H., Niemela A., Koivukangas J., Räsänen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study // J. Neurosurg. 2005. Vol.103 (5). P. 841–847.

24. Maxmen J.S., Ward N.G. Substance-related disorders // *Essential Psychopathology and its Treatment*. W.W. Norton and Company, New York, 1995. P. 132–172.
 25. Miovic M., Block S. Psychiatric Disorders in Advanced Cancer // *Cancer J.* 2007. Vol. 110 (8). P. 1665–1676.
 26. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors // *C.A. Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62 (4). P. 275–276. doi: 10.3322/caac.21146
 27. O'Mahony S., Goulet J., Kornblith A., Abbatiello G., Clarke B., Kless-Siegel S., Breitbart W., Payne R. Desire for hastened death, cancer pain and depression: report of a longitudinal observational study // *J. Pain Symptom Manage.* 2005. Vol. 29 (5). P. 446–457.
 28. Patrick D.L., Ferketich S.L., Frame P.S., Harris J.J., Hendricks C.B., Levin B., Link M.P., Lustig C., McLaughlin J., Reid L.D., Turrisi A.T. 3rd, Unützer J., Vernon S. National Institutes of Health State-of-the- Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002 // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2004. Vol. 32 P. 9–16.
 29. Pirl W.F., Siegel G.I., Goode M.J., Smith M.R. Depression in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot study // *Psychooncology J.* 2002. Vol. 11 (6). P. 518–523.
 30. Potash M., Breitbart W. Affective disorders in advanced cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am. J.* 2002. Vol. 16 (3). P. 671–700.
 31. Potter V.T., Wiseman C.E., Dunn S.M., Boyle F.M. Patient barriers to optimal cancer pain control // *Psychooncology. J.* 2003. Vol.12 (2). P. 153–160.
 32. Rock C.L., Doyle C., Demark-Wahnefried W. et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors // *C.A. Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62(4). P. 243–274.
 33. Seale C., Addington H.J. Euthanasia: why people want to die earlier // *Soc. Sci. Med.* 1994. Vol. 39 (5). P. 647–654.
 34. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011 // *Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (4). P. 212–236. doi: 10.3322/caac.20121
 35. Skarstein J., Bjelland I., Dahl A.A., Laeding J., Fosså S.D. Is there an association between hemoglobin, depression, and anxiety in cancer patients? // *J. Psychosom. Res.* 2005. Vol. 58 (6). P. 477–483.
 36. Sollner W., DeVries A., Steixner E., Lukas P., Sprinzel G., Rumpold G., Maislinger S. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 84 (2) P. 179–185.
 37. Spencer R., Nilsson M., Wright A., Pirl W., Prigerson H. Anxiety disorders in advanced cancer patients // *Cancer J.* 2010. Vol. 116 (7). P. 1810–1819. doi: 10.1002/cncr.24954.
 38. Spiegel D. Transformations: hypnosis in brain and body // *Depress Anxiety. J.* 2013. Vol. 30 (4). P. 342–353.
 39. Spiegel D., Butler L.D., Giese-Davis J., Koopman C., Miller E., DiMiceli S., Classen C.C., Fobair P., Carlson R.W., Kraemer H.C. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial // *Cancer J.* 2007. Vol.110 (5). P. 1130–1138.
 40. Vehling S., Lehmann C., Oechsle K., Bokemeyer C., Krüll A., Koch U., Mehnert A. Is advanced cancer associated with demoralization and lower global meaning? The role of tumor stage and physical problems in explaining existential distress in cancer patients // *Psycho-Oncology J.* 2012. Vol. 21 (1). P. 54–63. doi: 10.1002/pon.1866.
- Поступила 13.12.13
- ### REFERENCES
1. Popov D.N., Tuzikov S.A., Afanas'ev S.G., Gol'dberg V.E. Life quality of patients with stage IV gastric cancer during the period of palliative combined treatment // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2004. № 4. P. 26–31.
 2. Ashbury F.D., Findlay H., Reynolds B., McKerracher K.A. A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met? // *J. Pain Symptom Manage.* 1998. Vol. 16 (5). P. 298–306.
 3. Barbera L., Seow H., Howell D., Sutradhar R., Earle C., Liu Y., Stitt A., Husain A., Sussman J., Dudgeon D. Symptom burden and performance status in a population based cohort of ambulatory cancer patients // *Cancer.* 2010. Vol. 116 (24). P. 5767–5776. doi: 10.1002/cncr.25681.
 4. Beckjord E.B., Arora N.K., McLaughlin W., Oakley-Girvan I., Hamilton A.S., Hesse B.W. Health-related information needs in a large and diverse sample of adult cancer survivors: implications for cancer care // *J. Cancer Surviv.* 2008. Vol. 2 (3). P. 179–189. doi: 10.1007/s11764-008-0055-0.
 5. Blot W.J. Alcohol and cancer // *Cancer Res.* Vol. (7 Suppl.). 1992. P. 2119–2123.
 6. Bondarenko V.P., Kornilov A.U., Choyzonov E.C. Balackaya L.N. The automatized rehabilitation complex based on biofeedback for speech rehabilitation of oncological patients with larynx cut out // *Specom 2005 proceedings: 10th Intern. Conf. speech and computer.* Patras, 2005. P. 707–711.
 7. Boyle P., Smans M. Atlas of Cancer Mortality in the European Union and the European Economic Area, 1993-1997 // *IARC Scientific Publication*, 2008. № 159.
 8. Brintzenhofe-Szoc K.M., Levin T.T., Li Y., Kissane D.W., Zabora J.R. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: Prevalence by cancer type // *Psychosomatics.* 2009. Vol. 50 (4). P. 383–391. doi: 10.1176/appi.psy.50.4.383.
 9. Brown S.A., Inaba R.K., Gillin J.C., Schuckit M.A., Stewart M.A., Irwin M.R. Alcoholism and affective disorder: clinical course of depressive symptoms // *Am. J. Psychiat.* 1995. Vol. 152 (1). P. 45–52.
 10. Cherny N.I., Coyle N., Foley K.M. The treatment of suffering when patients request elective death // *J. Palliat. Care.* 1994. Vol. 10 (2). P. 71–79.
 11. Chochinov H.M., Wilson K.G., Enns M., Mowchun N., Lander S., Levitt M., Clinch J.J. Desire for death in the terminally ill // *Am. J. Psychiatry.* 1995. Vol. 152 (8). P. 1185–1191.
 12. Cornelius J.R., Salloum I.M., Mezzich J., Fabrega H. Jr., Ehler J.G., Ulrich R.F., Thase M.E., Mann J.J. Disproportionate suicidality in patients with comorbid major depression and alcoholism // *Am. J. Psychiat.* 1995. Vol. 152(3). P. 358–364.
 13. Costa G., Salamero M., Gil F. Validación del cuestionario MOS-SSS de apoyo social en pacientes con cáncer (Validity of the questionnaire MOS-SSS of social support in neoplastic patients) // *Med. Clin.* 2007. Vol. 128 (18). P. 687–691.
 14. Curado M.P., Edwards B., Shin H.R. et al. Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX IARC Scientific Publication, 2009. № 160.
 15. DiMaggio J.R., Brown R., Baile W.F., Schapira D. Hallucinations and ifosfamide-induced neurotoxicity // *Cancer. J.* 1994. Vol. 73 (5). P. 1509–1514.
 16. Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008 // *Eur. J. Cancer.* 2010. Vol. 46 (4). P. 765–781.
 17. Fish J.A., Ettridge K., Sharplin G.R., Hancock B., Knott V.E. Mindfulness-based Cancer Stress Management: impact of a mindfulness based programme on psychological distress and quality of life // *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2014. Vol. 23(3). P. 413–421.
 18. Grassi L., Biancosino B., Marmai L., Rossi E., Sabato S. Psychological factors affecting oncology conditions // *Adv. Psychosom. Med. J.* 2007. Vol. 28. P. 57–71.
 19. Husmann G. Krebs in Deutschland: 2005/2006; Häufigkeiten und Trends; eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert Koch-Instituts und der Gesellschaft der Epidemiologischen Krebsregister in Deutschland // *Robert Koch-Inst. GEKID, Berlin, Saarbrücken; 2010.*
 20. Jadoon N.A., Munir W., Shahzad M.A., Choudhry Z.S. Assessment of depression and anxiety in adult cancer outpatients: a cross-sectional study // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 594. doi: 10.1186/1471-2407-10-594.
 21. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Merikangas K.R., Walters E.E. Prevalence, severity and comorbidity of 12 month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005. Vol. 62 (6). P. 617–627.
 22. Lu D., Fall K., Sparén P., Ye W., Adami H.O., Valdimarsdóttir U., Fang F. Suicide and suicide attempt after a cancer diagnosis among young individuals // *Ann. Oncol. J.* 2013. Vol. 24 (12). P. 3112–3117. doi: 10.1093/annonc/mdt415.

23. Mainio A., Hakko H., Niemela A., Koivukangas J., Räsänen P. Depression and functional outcome in patients with brain tumors: a population-based 1-year follow-up study // *J. Neurosurg.* 2005. Vol. 103 (5). P. 841–847.
24. Maxmen J.S., Ward N.G. Substance-related disorders. // *Essential Psychopathology and its Treatment.* W.W. Norton and Company, New York, 1995. P. 132–172.
25. Miovic M., Block S. Psychiatric Disorders in Advanced Cancer // *Cancer J.* 2007. Vol. 110 (8). P. 1665–1676.
26. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors // *C.A. Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62 (4). P. 275–276. doi: 10.3322/caac.21146.
27. O'Mahony S., Goulet J., Kornblith A., Abbatiello G., Clarke B., Kless-Siegel S., Breitbart W., Payne R. Desire for hastened death, cancer pain and depression: report of a longitudinal observational study // *J. Pain Symptom Manage.* 2005. Vol. 29 (5). P. 446–457.
28. Patrick D.L., Ferketich S.L., Frame P.S., Harris J.J., Hendricks C.B., Levin B., Link M.P., Lustig C., McLaughlin J., Reid L.D., Turrisi A.T. 3rd, Unützer J., Vernon S. National Institutes of Health State-of-the- Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: symptom management in cancer: pain, depression, and fatigue, July 15-17, 2002 // *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2004. Vol. 32 P. 9–16.
29. Pirl W.F., Siegel G.I., Goode M.J., Smith M.R. Depression in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot study // *Psychooncology J.* 2002. Vol. 11 (6). P. 518–523.
30. Potash M., Breitbart W. Affective disorders in advanced cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am. J.* 2002. Vol. 16 (3). P. 671–700.
31. Potter V.T., Wiseman C.E., Dunn S.M., Boyle F.M. Patient barriers to optimal cancer pain control // *Psychooncology. J.* 2003. Vol. 12 (2). P. 153–160.
32. Rock C.L., Doyle C., Demark-Wahnefried W. et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors // *C.A. Cancer J. Clin.* 2012. Vol. 62(4). P. 243–274.
33. Seale C., Addington H.J. Euthanasia: why people want to die earlier // *Soc. Sci. Med.* 1994. Vol. 39 (5). P. 647–654.
34. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011 // *Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (4). P. 212–236. doi: 10.3322/caac.20121.
35. Skarstein J., Bjelland I., Dahl A.A., Laading J., Fosså S.D. Is there an association between hemoglobin, depression, and anxiety in cancer patients? // *J. Psychosom. Res.* 2005. Vol. 58 (6). P. 477–483.
36. Sollner W., DeVries A., Steixner E., Lukas P., Sprinzel G., Rumpold G., Maislinger S. How successful are oncologists in identifying patient distress, perceived social support, and need for psychosocial counselling? // *Br. J. Cancer.* 2001. Vol. 84 (2) P. 179–185.
37. Spencer R., Nilsson M., Wright A., Pirl W., Prigerson H. Anxiety disorders in advanced cancer patients // *Cancer J.* 2010. Vol. 116 (7). P. 1810–1819. doi: 10.1002/cncr.24954.
38. Spiegel D. Transformations: hypnosis in brain and body // *Depress Anxiety. J.* 2013. Vol. 30 (4). P. 342–353.
39. Spiegel D., Butler L.D., Giese-Davis J., Koopman C., Miller E., DiMiceli S., Classen C.C., Fobair P., Carlson R.W., Kraemer H.C. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial // *Cancer J.* 2007. Vol. 110 (5). P. 1130–1138.
40. Vehling S., Lehmann C., Oechsle K., Bokemeyer C., Krüll A., Koch U., Mehnert A. Is advanced cancer associated with demoralization and lower global meaning? The role of tumor stage and physical problems in explaining existential distress in cancer patients // *Psycho-Oncology J.* 2012. Vol. 21 (1). P. 54–63. doi: 10.1002/pon.1866.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 616-006:616.14-072.2-06-053.2

ОСЛОЖНЕНИЕ ПРИ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

А.В. Сотников, В.Г. Поляков, Р.И. Пименов

*Российский онкологический научный центр РАМН, г. Москва
115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, e-mail: abcv@mail.ru*

Представлен клинический случай крайне тяжелого осложнения, возникшего при катетеризации центральной вены у онкологического пациента детского возраста. Несмотря на применение современных методов визуализации во время данной манипуляции постановки центральной вены, сохраняется риск повреждения окружающих сосудов.

Ключевые слова: осложнения при катетеризации центральной вены, массивное кровотечение.

COMPLICATION OF CENTRAL VENOUS CATHETERIZATION (CASE REPORT)

A.V. Sotnikov, V.G. Polyakov, R.I. Pimenov

*Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow
24, Kashirskoye Shosse, 115478-Moscow, Russia, e-mail: abcv@mail.ru*

We report a case of a very severe complication arising during central venous catheterization in a child with the diagnosis of cancer. Despite the use of the modern imaging techniques, there is the risk of damage to the blood vessels during the insertion of the central venous catheter.

Key words: complications during central venous catheterization, extensive bleeding.

Ребенок И., 4,5 года (вес – 12 кг, рост – 97 см), с диагнозом: Нейробластома забрюшинного пространства, mts в костный мозг, кости, лимфатические узлы, плевру. Состояние после полихимиотерапии, поступил в отделение трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН для обследования и лечения. В рамках подготовки к оперативному лечению и дальнейшей полихимиотерапии (ПХТ) для обеспечения венозного доступа ребенку установлен подключичный центральный венозный катетер BBraun 16/16 G.

Протокол катетеризации центральной вены: после премедикации мидазоламом 0,5 % – 1,0 в/м, атропином 0,1 % – 0,2 в/м в условиях масочной анестезии ($N_2O:O_2 = 3:1$) выполнена пункция и катетеризация подключичной вены слева, с техническими трудностями, которые заключались в сложности проведения металлического проводника после пункции подключичной вены. С третьей попытки была произведена катетеризация подключичной вены слева. При рентгенологическом контроле катетер

располагался в подключичной вене, его дистальный конец – в верхней полой вене. Дальнейшее течение процедуры – без особенностей. Однако в скором времени после постановки катетера было выявлено кровотечение из места его стояния. Наложена давящая повязка, холод – без эффекта, кровотечение продолжалось. При динамическом наблюдении отмечалось увеличение в объеме мягких тканей передней грудной клетки слева, нарастание бледности кожных покровов, развились тахикардия до 180 в 1 мин, гипотензия (АД 60/30 мм рт. ст.), снижение гемоглобина с 9,4 г/дл до 6,4 г/дл. Дыхание проводилось во все отделы, ЧДД 33 в 1 мин, SpO_2 80 % (на самостоятельном дыхании), SpO_2 100 % – при ингаляции кислорода.

В связи с тяжестью состояния ребенок переведен в отделение реанимации. Начата консервативная гемостатическая, инфузионно-трансфузионная терапия (эритроцитарная масса, СЗП), оксигенотерапия, инотропная поддержка.

При компьютерной томографии органов грудной клетки в легких инфильтративных и очаговых

теней; газа, жидкости в плевральных полостях не выявлено. Мягкие ткани шеи, верхних отделов грудной стенки слева, плечевой области слева, подмышечной области слева увеличены в объеме, уплотнены, неоднородны, гипоехогенны (толщина мягких тканей до 3 см). Визуализируются только прилежащие к катетеру отделы левой подключичной вены. В переднем верхнем средостении неоднородный гипо- и гиперэхогенный субстрат объемом $6,4 \times 3,4 \times 6,0$ см. В нижнем полюсе этого субстрата анэхогенная зона $1,8 \times 1,1 \times 1,5$ см, вероятнее всего кровь. Сердце смещено сзади и каудально, тахикардия. Жидкость в перикарде не определяется. По результатам обследования рекомендована ангиография для исключения артериального кровотечения из подключичной артерии.

По данным УЗИ в верхнем средостении определялся эхогеннооднородный и гипоехогенный субстрат (гематома со смещением сердца казуально на 4–5 см). Размеры гематомы спустя 2 ч после предыдущего исследования – $11,5 \times 4,5 \times 9,6$ см, т.е. отрицательная динамика в виде увеличения размеров гематомы и увеличения толщины мягких тканей до 4,2 см.

По данным ангиографии выявлена экстравазация контрастного вещества из дефекта в левой подключичной артерии. Учитывая, что по данным ангиографического исследования у ребенка сохранялись признаки кровотечения из подключичной артерии слева, продолжалось консервативное лечение, которое включало в себя наложение давящей повязки, холод на подключичную область, СЗП, гордокс, рекомбинантный активированный фактор VII (rVIIa) (препарат НовоСевен), которое не давало эффекта. Состояние ребенка продолжало прогрессивно ухудшаться. Отмечалось значительное увеличение тканей в над- и подключичной областях и на передней стенке грудной клетки слева, нарастание бледности кожных покровов, тахикардия до 180 в 1 мин, гипотензия до АД 60/30 мм рт. ст., снижение гемоглобина с 6,4 г/дл до 2,9 г/дл, ЧДД 33 в 1 мин, SpO_2 80 % – при ингаляции кислорода. Ребенок был интубирован, начата искусственная вентиляция легких. Учитывая неэффективность консервативных мероприятий, было принято решение провести оперативное лечение – остановку кровотечения из подключичных сосудов.

Протокол операции: разрез в области левой ключицы. Произведено рассечение подкожной

клетчатки, отмечается ингибирование тканей кровью, обильное кровотечение. Выполнено рассечение надкостницы ключицы с пересечением ключицы. Вокруг подключичной вены, артерии и плечевого сплетения гематома. Отмечено кровотечение из нескольких дефектов подключичной артерии, а также из 2 участков подключичной вены, в области стояния подключичного катетера. Выполнено ушивание дефектов. Кроме того, отмечалось кровотечение из 2 мелких ветвей подключичной артерии, выполнено легирование последних. Гемостаз. Дренажное и послойное ушивание послеоперационной раны. Асептическая повязка. Кровопотеря во время операции составила 1800 мл, диурез – 1500 мл.

Протокол общей анестезии: продолжительность анестезии – 190 мин. Ребенок поступил в операционную в состоянии медикаментозной седации, ИВЛ мешком Амбу через оротрахеальную трубку. Состояние ребенка тяжелое. Гемодинамика нестабильная, с инотропной поддержкой допамином в дозе 8–10 мкг/кг/мин. Ребенок переведен на ИВЛ аппаратом «Primus» (Dräger), параметры возрастные. Аускультативно: дыхание проводится во все отделы, слева равномерно-ослабленно, хрипов нет. Тоны сердца приглушены, ритм правильный. Поддержание анестезии: севофлан – 1,5–2,5 об%, фентанил 0,005 % – 3,0 мл (дробно). Миоплегия: нимбекс – 2 мг/час. Во время анестезии и операции проводился стандартный мониторинг основных показателей.

Во время операции сохранялась нестабильная гемодинамика, требовавшая постоянной инфузии допамина в дозе 4–10 мкг/кг/мин. Дополнительно во время операции вводили максипим – 600 мг, сандостатин – 0,1 мг, дексаметазон – 12 мг (дробно), гордокс – 200 тысяч ЕД (дробно), глюконат кальция 10 % – 8 мл (дробно), новосевен – 2,4 мг (16.20), лазикс – 10 мг (дробно).

После операции ребенок в состоянии медикаментозной седации, ИВЛ мешком Амбу, через интубационную трубку, переведен в палату ОРИТ. Ребенок получил значительную инфузию в операционные сутки, которая составила 5570 мл, потери – 4230 мл, из них кровопотеря – 1800 мл. Формальный баланс жидкости составил – 1340 мл.

В течение 1-е сут после операции продолжалась ИВЛ, кристаллоиды – 750 мл, коллоиды –

200 мл, по дренажам выделилось 30 мл геморрагического отделяемого. Формальный баланс жидкости составил 450 мл. На 2-е сут после операции ребенок экстубирован, объем инфузии: кристаллоиды – 1000 мл, коллоиды – 200 мл, дренаж – 30 мл геморрагического отделяемого. Формальный баланс жидкости составил 1000 мл. 3-е сут после операции: кристаллоиды – 1250 мл, *per os* – 130 мл, дренаж – 20 мл. Формальный баланс жидкости составил +300 мл. 4-е сут после операции: кристаллоиды – 1150 мл, *per os* – 1000 мл. Дренаж – незначительное количество отделяемого. Формальный баланс жидкости составил +100 мл. 5-е сут после операции: кристаллоиды – 1000 мл, *per os* – 200 мл. Дренаж – незначительное количество отделяемого. Формальный баланс жидкости составил +100 мл. На 6-е сут после операции ребенок переведен в палату профильного отделения.

Обсуждение

Катетеризация центральных вен в онкологии у детей различных возрастных групп – необходимая манипуляция. Показаниями являются хирургические вмешательства, проведение курсов высокодозной полихимиотерапии, необходимость круглосуточного непрерывного введения препаратов, большой объем инфузионной и трансфузионной терапии, купирование неотложных состояний, обеспечение периода трансплантации костного мозга, проведение экстракорпоральной детоксикации и др. [2], доступ к правым отделам сердца для мониторинга, обеспечение венозного доступа при невозможности катетеризации периферических вен [1].

Однако как сама процедура постановки центрального венозного катетера, в том числе с визуальным контролем (УЗИ контроль, ангиография) [3], так и его применение нередко сопровождается тяжелыми осложнениями. Более чем у 15 % больных, подвергающихся катетеризации центральной

вены, наблюдаются осложнения, в том числе механического характера – в 5–19 %, инфекционного – в 5–26 %, тромботического – в 2–26 % случаев [4].

Технические осложнения – это пневмоторакс, гемоторакс, гематома, пункция артерии, повреждение нервов, неудавшаяся попытка катетеризации, воздушная эмболия, тампонада сердца. В зависимости от выбора места центрального венозного доступа частота технических осложнений варьирует (табл. 1) [4]. Подобные осложнения возникают чаще всего при чрескожной катетеризации центральной вены по «слепой» методике, когда в качестве ориентиров используются видимые или пальпируемые анатомические образования. Вероятность их возникновения у онкологических больных возрастает, потому что у них может наблюдаться увеличение лимфоузлов в области средостения, легких, шеи, что приводит к нарушению нормального расположения кровеносных сосудов. При этом дополнительными факторами риска являются постлучевые рубцы в местах возможного доступа к центральным венам, либо изменений структуры венозной системы под влиянием химиопрепаратов.

В связи с этим актуальной является оценка информативности методов контроля катетеризации и расположения катетера в центральной вене, выявление факторов риска трудной катетеризации. Для снижения риска механических осложнений используют контроль постановки катетера рентгенологическим и ультразвуковым методами. Рентгенологический контроль обязателен для проверки места расположения концов катетера. Применение ультразвукового контроля снижает риск осложнений во время катетеризации центральных вен и уменьшает число механических осложнений, число неудач при установке катетера и время, необходимое для катетеризации [5]. Эта методика используется для определения локализации вены, оценки глубины ее расположения. Однако данные

Таблица 1

Частота механических осложнений в зависимости от места пункции центральной вены

Вид осложнений	Внутренняя яремная вена	Подключичная вена	Бедренная вена
Пункция артерии	6,3–9,4 %	3,1–4,9 %	9,0–15,0 %
Гематома	0,1–2,2 %	1,2–2,1 %	3,8–4,4 %
Гемоторакс	Не бывает	0,4–0,6 %	Не бывает
Пневмоторакс	0,1–0,2 %	1,5–3,1 %	Не бывает
Всего	6,3–11,8 %	6,2–10,7 %	12,8–19,4 %

об эффективности УЗИ-контроля при катетеризации подключичной и бедренных вен неоднозначны, что требует дополнительных исследований в этой области.

Заключение

Представление данного клинического наблюдения имело целью показать, что, несмотря на применение современных методов визуализации, при катетеризации центральной вены могут встречаться тяжелые, а иногда жизнеугрожающие осложнения, что требует внимательного отношения медицинского персонала к данной манипуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Митрохин А.А. Интенсивная терапия: национальное руководство. Т. 1. 2009.
2. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Руководство для врачей. М., 2003.
3. Jeffrey M., Rothschild M.D. Ультрасонографический контроль катетеризации центральных вен. Harvard Medical School, USA.

4. Merrer J., De Jonghe B., Golliot F., Lefrant J.Y., Raffy B., Barre E., Rigaud J.P., Casciani D., Misset B., Bosquet C., Outin H., Brun-Buisson C., Nitenberg G. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial // JAMA. 2001. Vol. 286. P. 700–707.

5. Teichgraber U.K., Benter T., Gebel M., Manns M.P. A sonographically guided technique for central venous access // AJR. 1997. Vol. 169. P. 731–733.

Поступила 28.10.13

REFERENCES

1. Mitrohin A.A. Intensive care: national guidance. Vol. 1. 2009. [in Russian]
2. Rumjancev A.G., Maschan A.A. Guidance for physicians. M., 2003. [in Russian]
3. Jeffrey M., Rothschild M.D. Ultrasound-guided central vein catheterization. Harvard Medical School, USA. [in Russian]
4. Merrer J., De Jonghe B., Golliot F., Lefrant J.Y., Raffy B., Barre E., Rigaud J.P., Casciani D., Misset B., Bosquet C., Outin H., Brun-Buisson C., Nitenberg G. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial // JAMA. 2001. Vol. 286. P. 700–707.
5. Teichgraber U.K., Benter T., Gebel M., Manns M.P. A sonographically guided technique for central venous access // AJR. 1997. Vol. 169. P. 731–733.

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

КАЛЕНДАРЬ КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ПРОБЛЕМАМ ОНКОЛОГИИ НА II ПОЛУГОДИЕ 2014 г.

5 сентября 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Школа-семинар «Отечественная школа онкоиммунологии» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, И.А. Балдуева, А.В. Новик
11–12 сентября 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Первичные и вторичные опухолевые поражения печени» СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» Адрес: 198255, Санкт-Петербург, пр.Ветеранов, 56 Тел.: (812) 765-99-00, факс 752-95-54 E-mail: goronkod@zdrav.spb.ru Отв. лицо: Г.М. Манихас
16–18 сентября 2014 г.	г. Казань	VIII Съезд онкологов и радиологов стран СНГ «Мультидисциплинарный подход в диагностике, лечении и реабилитации больных со злокачественными новообразованиями» Гостиничный торгово-развлекательный комплекс (ГТРК) «Корстон-Казань», ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ» Адрес: 420029, Республика Татарстан, Казань, Сибирский тракт, 29 Тел.: 8 (843) 519-26-00, +7 (495) 988-89-92, факс 519-27-75 Адрес в Интернет: http://www.kazan2014.com/ Отв. лицо: Р.Ш. Хасанов, М.И. Давыдов
1–3 октября 2014 г.	г. Москва	Всероссийский научно-практический конгресс с международным участием IX Конгресс Российского общества онкоурологов Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов» Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 23/2 Тел.: +7(495) 645-21-98 E-mail: roou@roou.ru Адрес в Интернет: http://www.roou.ru/ Отв. лицо: М.И. Давыдов, А.Д. Каприн, В.Б. Матвеев, И.Г. Русаков, Б.Ш. Камолов
8–10 октября 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Научно-практическая конференция с мастер-классом «Новые технологии в торакальной онкологии» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ; Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, А.С. Барчук, Е.В. Левченко

16–17 октября 2014 г.	г. Москва	Всероссийская научно-практический конгресс с международным участием III Конгресс Общества специалистов по опухолям головы и шеи Ассоциация онкологов России Общество специалистов по опухолям головы и шеи ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: +7 (495) 645-21-98 E-mail: info@hnonco.ru Отв. лицо: А.М. Мудунов
28–29 октября 2014 г.	г. Москва	Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием III Конференция Общества специалистов-онкологов по опухолям органов репродуктивной системы (ОСОРС) Ассоциация онкологов России ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24 Тел.: 8 (499) 324-90-75 E-mail: kiazo2@vandex.ru Отв. лицо: К.И. Жордания
29 октября 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Школа лучевой диагностики в онкологии «Рак предстательной железы» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, А.В. Мищенко
11–13 ноября 2014 г.	г. Москва	Всероссийский онкологический конгресс с международным участием XVIII Российский онкологический конгресс Центр Международной Торговли, Краснопресненская наб., 12, Ассоциация онкологов России Профессиональное общество онкологов-химиотерапевтов RUSSCO Адрес: 123317, Москва, Пресненская наб., 12 Москва-Сити, башня «Федерация-Восток», 27 этаж, офис 13 Тел.: +7 (499) 686-02-37 E-mail: russco@russco.org Отв. лицо: С.А. Тюлядин, Д.А. Носов
21 ноября 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Научно-практическая конференция «Современные подходы в лечении распространённого рака предстательной железы» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, С.Б. Петров, А.К. Носов
1 день, ноябрь 2014 г.	г. Москва	Конференция «Нанотехнологии в онкологии» ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России Адрес: 125284, Москва, 2-й Боткинский пр., д.3 Тел.: +7 (495) 945-87-23 E-mail: 20.01.78@mail.ru Отв. лицо: А.Д. Каприн, И.В. Решетов

2 дня, ноябрь 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Научно-практическая конференция с международным участием «Минимальные инвазивные вмешательства при опухолях прямой кишки» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, А.М. Карачун
1 день, ноябрь 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Научно-практическая конференция «Проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Школа терапии боли и паллиативной помощи» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, А.Е. Карелов
1 день, ноябрь 2014 г.	г. Ярославль	Семинар «Результаты органосохраняющего комбинированного лечения рака молочной железы» ГБУЗ Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» Адрес: 150054, Ярославль, пр. Октября, 67 Тел.: 8 (4852) 25-16-63, факс 32-98-96 E-mail: okob@mail.ru Адрес в Интернет: http://onkovar.ru Отв. лицо: В.Н. Малащенко
2 дня, ноябрь 2014 г.	г. Москва	Научно-практическая конференция «Анестезиология в онкологии. Современные тенденции, проблемы и перспективы» ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России Адрес: 125284, Москва, 2-ой Боткинский пр., 3 Тел.: +7 (495) 945-86-49, 945-54-71 E-mail: mnioi@mail.ru Отв. лицо: А.Д. Каприн, В.Э. Хороненко
10 декабря 2014 г.	г. Санкт-Петербург	Научный симпозиум «Современный взгляд на мультидисциплинарный подход в лечении колоректального рака (к 90-летию со дня рождения проф. Р.А. Мельникова)» ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 Тел.: +7 (812) 439-95-66 Отв. лицо: А.М. Беляев, И.В. Правосудов, А.М. Карачун
3 дня, декабрь 2014 г.	г. Москва	Международная школа «Плоскоклеточный рак головы и шеи» ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России Адрес: 125284, Москва 2-й Боткинский пр., 3 Тел.: +7(495) 945-87-23 E-mail: 20.01.78@mail.ru Отв. лицо: А.Д. Каприн, И.В. Решетов