

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Томский национальный
исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»

Издается с мая 2002 г.

Индекс по каталогу «Роспечать» - 46827

Адрес редакции:
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822)418089, 513269
Факс: (3822)514097
www.siboncoj.ru
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/
Электронная версия журнала также
представлена на сайтах: www.rosoncweb.ru/
library/journals/sib_oncology/
http://elibrary.ru/

Журнал зарегистрирован 20.03.2003 г. в Минист-
терстве Российской Федерации по делам печат-
ной, телерадиовещания и средств массовых ком-
муникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируе-
мых научных изданий, выпускаемых в Российской
Федерации, в которых должны быть опубликованы
основные научные результаты диссертаций на со-
искание ученой степени доктора и кандидата наук

Журнал включен в Реферативный журнал и базы
данных ВИНИТИ, БД «Российский индекс научно-
го цитирования». Сведения о журнале ежегодно
публикуются в международном справочном си-
стеме по периодическим и продолжающимся из-
даниям «Ulrich's Periodicals Directory»

Редакторы:

В.С. Сумарокова, Е.В. Лукина
Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.

Верстка:



Подписано в печать 09.09.2016 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 12,8; усл. печ. л. 11,7; уч.-изд. л. 13,8.

Тираж 1000 экз. Заказ 42.

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

При перепечатке ссылка на «Сибирский
онкологический журнал» обязательна

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

Том 15, № 4 2016

Главный редактор -

Е.Л. Чойнзонов, д.м.н., академик РАН, профессор (г. Томск, Россия)

Заместители главного редактора -

В.Е. Гольдберг, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Н.В. Чердынцева, д.б.н., профессор (г. Томск, Россия)

Отв. секретарь -

С.Г. Афанасьев, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Члены редколлегии:

М.И. Давыдов, академик РАН, д.м.н., профессор (г. Москва, Россия)

Е.Н. Имянитов, д.м.н., профессор (г. Санкт-Петербург, Россия)

Л.А. Коломиец, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

И.В. Кондакова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

С.А. Некрылов, д.и.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.А. Новиков, д.м.н. (г. Томск, Россия)

И.Н. Одинцова, д.м.н. (г. Томск, Россия)

В.М. Перельмутер, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Е.М. Слонимская, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

Ж.А. Старцева, д.м.н. (г. Томск, Россия)

С.А. Тузиков, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

В.В. Удуг, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Томск, Россия)

И.Г. Фролова, д.м.н., профессор (г. Томск, Россия)

О.В. Черемисина, д.м.н. (г. Томск, Россия)

Е.Р. Черных, д.м.н., член-корр. РАН, профессор (г. Новосибирск, Россия)

С. Айер, профессор (г. Кочи, Индия)

М. Джугашвили, MD, PhD (Испания)

В. Кесик, д.м.н., профессор (Хорватия)

Ю. Кжышковска, д.б.н., профессор (Германия)

Т. Кондо, профессор (Япония)

Г. Марголин, профессор (Швеция)

Л. Унгар, профессор (Венгрия)

М.Б. Фрейдин, PhD (Великобритания)

Т.-Х. Чунг, профессор (г. Гонконг, Китай)

Дж. Ша, M.S. M.D., F.A.C.S. (США)

А. Ю, профессор (Тайвань)

Founder of the journal:
Federal State Budgetary Scientific Institution
«Tomsk National Research Medical Center
of the Russian Academy of Sciences»

ISSN 1814-4861(Print)
ISSN 2312-3168(Online)

Founded in 2002

Subscription index of Rospechat catalogue:
46827

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634050, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
Web-site: www.siboncoj.ru;
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/
elibrary.ru/
www.rosoncweb.ru/library/journals/sib_oncol-
ogy/

The journal is registered by the Federal Service for Super-
vision of Communications, Information Technology and
Mass Media 20.03.2003№ 77-14937

The journal has been included in the list of Russian peer-
reviewed scientific journals in which major scientific results
of dissertations for the degree of doctor and candidate of
sciences should be published.

The journal is indexed in the database of RSCI (Russian
Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

Editors: Sumarokova V.S., Lukina E.V.
Maker-up:



Signed for publication: 29.04.2016
Format: 60x84 1/8. Litho

Printing: 1000 copies
Printed by TSU press
66 Lenina Str., 634050, Tomsk, Russia

© Tomsk Cancer Research Institute, 2016

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Vol. 15, № 4 2016

Editor-in-Chief :

E.L. Choyazonov, DSc, Academician of RAS, Professor (Tomsk, Russia)

Associate Editors:

V.E. Goldberg, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
N.V. Cherdyntseva, DSc, Professor (Tomsk, Russia)

Executive Editor:

S.G. Afanasyev, DSc, Professor (Tomsk, Russia)

Editorial Board:

M.I. Davydov, DSc, DSc, Academician of RAS, Professor (Moscow, Russia)
Ye.N. Imyanitov, DSc, Professor (St. Petersburg, Russia)
L.A. Kolomiets, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
I.V. Kondakova, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
S.A. Nekrylov, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
V.A. Novikov, DSc (Tomsk, Russia)
I.N. Odintsova, DSc (Tomsk, Russia)
V.M. Perelmutter, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
E.M. Slonimskaya, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
Zh.A. Startseva, DSc (Tomsk, Russia) (Tomsk, Russia)
S.A. Tuzikov, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
V.V. Udut, DSc, Associate Member of RAMS, Professor (Tomsk, Russia)
I.G. Frolova, DSc, Professor (Tomsk, Russia)
O.V. Cheremisina, DSc (Tomsk, Russia)
E.R. Chernykh, DSc, Associate Member of RAMS, Professor
(Novosibirsk, Russia)
S. Iyer, Professor (India)
M. Dzhugashvili, MD, PhD (Spain)
V. Kesic, M.D., Ph.D., Professor (Croatia)
Yu. G. Kzhyshkovska, Professor (Germany)
T. Kondo, Professor (Japan)
G. Margolin, Professor (Sweden)
L. Ungar, M.D, Professor (Hungary)
M. Freidin, PhD (UK)
Cheung Tak-Hong, MBBS, MD (Hong-Kong, China)
J. Shah, M.S. M.D., F.A.C.S. (USA)
A. Yu, M.D, Professor (Taiwan)

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Мерабишвили В.М., Соловьев В.И., Лужецкий В.А., Васильев А.Б., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф.</i> Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли	5
<i>Гордиенко В.П., Товбик Н.А., Клименко Е.В.</i> Рак и меланома кожи в Амурском регионе Дальневосточного федерального округа	14
<i>Косенок В.К., Бельская Л.В., Массард Ж., Завьялов А.А.</i> Статистические особенности заболеваемости раком легкого в Омской области	21

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Вяткина Н.В., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Молчанов С.В., Виллерт А.Б.</i> Возможности комплексного ультразвукового исследования в дооперационном стадировании диссеминированного рака яичников	26
<i>Котляров П.М., Сергеев Н.И.</i> Лучевые методы исследования в дифференциальной диагностике паразитарных и опухолевых поражений легких	33
<i>Христенко К.Ю., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В.</i> Связь эффективности химиотерапии с особенностями экспрессии трансмембранных белков Р-гликопротеина (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) у больных с инвазивным раком молочной железы	40
<i>Нургалеев Н.С., Арзыкулов Ж.А., Ишкинин Е.И.</i> Неоадъювантная полихимиотерапия с радикальной цистэктомией в лечении мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря	45

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Степовая Е.А., Шахристова Е.В., Рязанцева Н.В., Носарева О.Л., Чильчигашев Р.И., Егорова М.Ю.</i> Роль системы тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток линии MCF-7 при модуляции редокс-статуса	50
<i>Крахмаль Н.В., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Слонимская Е.М., Денисов Е.В.</i> Гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным клеточным ростом, при раке молочной железы	56

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Чеботарев С.Я., Мирзаян Г.Р., Белов И.Ю., Примак Н.А., Гуляев Д.А.</i> Устранение дефектов основания черепа и средней зоны лица после хирургического лечения распространенных краниомаксиллярных опухолей	62
<i>Зубков Р.А., Шелехов А.В., Барышников Е.С., Загайнов А.С.</i> Лапароскопическая гастрэктомия с еюногастропластикой	70
<i>Важенин И.А., Киприянов Е.А., Галямова Ю.В., Ивахно К.Ю., Важенин А.В.</i> Роботизированная радиохирurgia как вариант лечения пациентов с локализованным раком предстательной железы	75

ОБЗОРЫ

<i>Рагулин Ю.А., Галкин В.Н.</i> Фотодинамическая терапия при раке легкого: основные показания к применению	79
<i>Архангельская П.А., Бахидзе Е.В., Берлев И.В., Самсонов Р.Б., Иванов М.К., Малек А.В.</i> МикроРНК, ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез: молекулярные аспекты и перспективы клинического использования	88

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Мадиев Б.Т., Кротов Н.Ф., Расулов А.Э., Чернышева Т.В.</i> Десмоидная опухоль средостения: 6-летнее клиническое наблюдение после комбинированного лечения (случай из практики)	98
---	----

CONTENTS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Merabishvili V.M., Solovyev V.I., Luzhetskiy V.A., Vasilyev A.B., Merabishvili E.N., Chepik O.F. Epidemiology and survival of patients with malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses according to the stage of disease and histological structure of tumors	5
Gordienko V.P., Tovbik N.A., Klimenko E.V. Skin cancer and melanoma in the Amur region of the Far Eastern federal district	14
Kosenok V.K., Belskaya L.V., Massard Zh., Zavyalov A.A. Lung cancer incidence in Omsk region	21

CLINICAL STUDIES

Vyatkina N.V., Frolova I.G., Kolomiets L.A., Molchanov S.V., Villert A.B. Diagnostic value of ultrasound examination in preoperative staging of disseminated ovarian cancer	26
Kotlyarov P.M., Sergeev N.I. Imaging techniques in the differential diagnosis of parasitic lung diseases and lung cancer	33
Khristenko K.Yu., Vtorushin S.V., Zavjalova M.V., Perelmuter V.M. Correlation between chemotherapy response and expression profiles of transmembrane proteins: P-glycoprotein (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) in patients with invasive breast cancer	40
Nurgaliev N.S., Arzykulov Zh.A., Ishkinin E.I. Neoadjuvant chemotherapy with radical cystectomy in the treatment of muscle-invasive bladder cancer	45

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Stepovaya E.A., Shakhristova E.V., Ryazantseva N.V., Nosareva O.L., Chil'chigashev R.I., Egorova M.Yu. The thioredoxin system in regulating MCF-7 cell proliferation under redox status modulation	50
Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Slonimskaya E.M., Denisov E.V. Heterogenous expression of markers associated with invasive breast cancer	56

PRACTICE OF ONCOLOGY

Chebotarev S.Ya., Mirzayan G.R., Belov I.Yu., Primak N.A., Gulyaev D.A. Correction the skull base and midface defects after surgical treatment of the widespread cranio-maxillary tumors	62
Zubkov R.A., Shelekhov A.V., Baryshnikov E.S., Zagaynov A.S. Laparoscopic gastrectomy with longmire's procedure	70
Vazhenin I.A., Kipriyanov E.A., Galyamova Y.V., Ivakhno K.Y., Vazhenin A.V. Robotic radiosurgery as a treatment option for patients with localized prostate cancer	75

REVIEWS

Ragulin Yu.A., Galkin V.N. Photodynamic therapy for lung cancer: major indications	79
Arkhangelskaya P.A., Bakhidze E.V., Berlev I.V., Samsonov R.B., Ivanov M.K., Malek A.V. MicroRNA, HPV and cervical carcinogenesis: molecular aspects and prospects of clinical application	88

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Madiyurov B.T., Krotov N.F., Rasulov A.E., Chernyshova T.V. Desmoid tumor of the mediastinum: a 6-year clinical follow-up after the combined modality treatment: a case report	98
---	----

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-5-13
УДК: 616.213.6+616.284+616.216]-036.22-076

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОЛОСТИ НОСА, СРЕДНЕГО УХА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ ОПУХОЛИ

**В.М. Мерабишвили¹, В.И. Соловьев², В.А. Лужецкий³, А.Б. Васильев⁴,
Э.Н. Мерабишвили⁵, О.Ф. Чепик¹**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург¹

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Смоленск²

ГАУЗ «Брянская областная больница № 1», г. Брянск³

Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака», г. Санкт-Петербург⁴

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»⁵
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: MVM@nioncologii.ru,
bogdanova.k@mail.ru¹

Аннотация

Введение. Расчеты выживаемости больных злокачественными новообразованиями (ЗНО) на популяционном уровне в России не проводились в связи с отсутствием системы популяционных раковых регистров (ПРР), работающих по международным стандартам. Такая возможность появилась только с созданием ПРР в г. Санкт-Петербурге. Расчет показателей выживаемости больных ЗНО возможен только при условии строгого соблюдения всех правил проведения исследования. Анализ выживаемости больных является основным критерием объективной характеристики эффективности проводимых противораковых мероприятий. ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух при расчетах заболеваемости рассматриваются вместе по двум рубрикам МКБ-10: С30 и 31 (С30 – ЗНО полости носа и среднего уха, С31 – ЗНО придаточных пазух). БД ПРР предоставляет возможность исследования выживаемости больных по любому параметру, в том числе и по четвертому знаку МКБ-10 и гистологическому типу опухоли. **Цель исследования** – исчислить показатели наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком носа, среднего уха и придаточных пазух, сравнить полученные данные со среднеевропейскими показателями (по программе Eurocare). Провести расчеты выживаемости данной группы больных по полу, возрасту, стадии заболевания и гистологическому типу опухоли. **Материал и методы.** Для проведения исследования из БД ПРР отобрано 565 случаев ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух среди мужского и женского населения г. Санкт-Петербурга за 1994–2009 гг. Для расчета использованы показатели наблюдаемой и относительной выживаемости, исчисленные по международным стандартам (Eurocare). **Результаты.** Исчислен показатель наблюдаемой и относительной 5-летней выживаемости больных ЗНО по рубрикам МКБ-10 С30,31 с учетом пола, возраста, стадии заболевания и гистологической структуры опухолей. Установлен прогресс в динамике 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО данной группы и сближение с аналогичными среднеевропейскими показателями.

Ключевые слова: злокачественные новообразования полости носа, среднего уха и придаточных пазух; выживаемость; гистологическая структура; стадия заболевания.

Злокачественные новообразования (ЗНО) полости носа, среднего уха и придаточных пазух относятся к относительно редко регистрируемым опухолям. Этой проблеме посвящено большое число работ, в основном клинического профиля.

Огромный вклад в решение проблем опухолей головы и шеи внес профессор А.И. Пачес – один из пионеров в организации и развитии этого направления. Его клиническое руководство «Опухоли головы и шеи», переизданное с дополнениями пять

раз, является настольной книгой для специалистов [1–3]. Разработке краевых особенностей распространения ЗНО головы и шеи и методологии проведения таких исследований посвящены работы руководителя отдела организации онкологической помощи НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова А.В. Чаплина [4, 5]. Этой проблеме в 2011 г. была посвящена научно-практическая конференция в г. Томске [6]. В 2014 г. в целом по России было учтено 1 012 новых случаев ЗНО данной группы новообразований; в Северо-Западном федеральном округе – 88, а в г. Санкт-Петербурге – 35 [7–9]. В соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра к данной группе новообразований относятся две рубрики: С30 – ЗНО полости носа и среднего уха и С31 – ЗНО придаточных пазух. В монографиях МАИР и справочниках по России [6, 7, 10, 11], характеризующих заболеваемость, эти две рубрики рассматриваются вместе. Для оценки смертности такой возможности нет, так как сведения об умерших представлены еще в более крупной группе, где, кроме С30 и С31, в общую группу входят коды С37–39. Приблизительные расчеты численности умерших по рубрикам С30 и С31 можно осуществлять только на основе базы данных популяционного ракового регистра (БД ПРР). По государственной отчетной форме № 35 также невозможно рассчитать аналитические показатели (уровень морфологической верификации, распределение больных по стадиям заболевания), оценить эффективность лечения. Такая возможность представилась только после организации ПРР [12, 13].

Наивысший стандартизованный показатель заболеваемости мужчин в 2014 г. в России для данной группы новообразований зарегистрирован в Магаданской области [7] – он составил $3,89 \text{ ‰}$; в Чукотском АО – $2,80 \text{ ‰}$; в Республике Бурятия $2,75 \text{ ‰}$ (при среднероссийском показателе $0,68 \text{ ‰}$; в г. Москве – $0,58 \text{ ‰}$; в г. Санкт-Петербурге – $0,57 \text{ ‰}$; в Брянской области – $0,53 \text{ ‰}$; в Смоленской области – $0,52 \text{ ‰}$). На четырех территориях (в Калининградской, Ленинградской, Кемеровской областях и в Дагестане) стандартизованный показатель заболеваемости по данной группе ЗНО был менее $0,2 \text{ ‰}$. На трех административных территориях (в Ингушетии, Чечне и Еврейской АО) не было зарегистрировано ни одного случая этого заболевания.

Наивысший стандартизованный показатель заболеваемости женщин ЗНО полости рта, среднего уха и придаточных пазух в 2014 г. в России зарегистрирован в Орловской области – $0,97 \text{ ‰}$ и Республике Адыгея – $0,92 \text{ ‰}$, при среднероссийском показателе $0,26 \text{ ‰}$. Менее $0,1 \text{ ‰}$ он составил в Ханты-Мансийском АО, Хабаровском крае и Мурманской области, при среднероссийском показателе – $0,26 \text{ ‰}$; в г. Москве он равен $0,22 \text{ ‰}$, в г. Санкт-Петербурге – $0,27 \text{ ‰}$, в Брянской обла-

сти – $0,13 \text{ ‰}$, в Смоленской области – $0,11 \text{ ‰}$. На 14 административных территориях не зарегистрировано ни одного случая ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух.

ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух в г. Санкт-Петербурге

Ежегодно в г. Санкт-Петербурге регистрируется 10–20 новых случаев ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух среди мужского населения и 9–15 – среди женского [9, 12, 14, 15] (табл. 1). В г. Санкт-Петербурге, как и во всем мировом сообществе, стандартизованный показатель заболеваемости мужчин по этой группе новообразований весь период наблюдения был в два раза выше, чем среди женщин. Не отмечено каких бы то ни было значительных динамических изменений.

В табл. 2 представлена динамика структуры ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух за два периода наблюдения. На популяционном уровне детальная характеристика ЗНО по подрубрикам С30 и С31 приводится впервые. Ведущая роль в данной группе сохраняется за ЗНО верхнечелюстной (гайморовой) пазухи (С31.0) и ЗНО полости носа (С30.0). Существенно уменьшился удельный вес подрубрики С31.9 – ЗНО придаточных пазух неуточненной локализации. ЗНО среднего уха (С30.1) составляет от 5,3 до 3,6 %. Во всех случаях структура ЗНО по четвертому знаку С30 и С31 МКБ-10 среди мужского и женского населения не имела существенных различий. Установлен достаточно высокий уровень морфологической верификации ЗНО по каждой из рассматриваемых рубрик МКБ-10 С30 и С31. Отмечены некоторый рост удельного веса ранних стадий заболевания и снижение удельного веса IV стадии заболевания – с 22,6 до 19,2 %. Реальную величину ранних стадий можно будет увидеть только после расчета показателей выживаемости больных [12].

Анализ динамики смертности населения от ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух провести невозможно, так как в государственной отчетности предусмотрена строка, характеризующая число умерших больных от данной причины совместно с рубриками С37,38 и 39. В соответствии с международным стандартом анализ смертности населения должен осуществляться только на основе форм государственной отчетности, формируемой на основе врачебных свидетельств о смерти. Учитывая невозможность доступа в государственной отчетности к числу умерших по рубрикам С30 и С31, мы обобщили материалы БД ПРР г. Санкт-Петербурга (табл. 3), что позволило нам сделать следующее заключение:

1. Смертность мужского населения по рубрикам С30, С31 выше, чем женского.
2. Не выявлено каких бы то ни было тенденций ни в увеличении, ни в уменьшении показателей.

Таблица 1

Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух в г. Санкт-Петербурге

Период наблюдения	Мужчины			Женщины		
	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель	Абсолютное число	«Грубый» показатель	Стандартизованный показатель
2000 г.	13	0,62	0,46	13	0,51	0,26
2005 г.	16	0,78	0,57	16	0,63	0,38
2010 г.	22	1,07	0,74	15	0,59	0,25
2011 г.	14	0,63	0,38	12	0,44	0,22
2012 г.	12	0,53	0,35	16	0,58	0,24
2013 г.	17	0,74	0,57	9	0,32	0,16
2014 г.	20	0,85	0,57	15	0,53	0,27

Таблица 2

Динамика структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух по четвертому знаку МКБ-10 в г. Санкт-Петербурге. База данных популяционного ракового регистра

Диагноз	1994–2001 гг.		2002–2013 гг.	
	Оба пола	%	Оба пола	%
C30.0 ЗНО полости носа	63	30,3	123	34,5
C30.1 ЗНО среднего уха	11	5,3	13	3,6
C31.0 ЗНО верхнечелюстной пазухи	69	33,2	157	43,9
C31.1 ЗНО решетчатой пазухи	19	9,1	22	6,2
C31.2 ЗНО лобной пазухи	3	1,4	7	2,0
C31.3 ЗНО клиновидной пазухи	–		6	1,7
C31.8 Поражение придаточных пазух, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	12	5,8	1	0,3
C31.9 ЗНО придаточной пазухи неуточненное	31	14,9	28	7,8
Итого	208	100,0	357	100,0

Таблица 3

Динамика смертности больных г. Санкт-Петербурга ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух, исчисленной на основе базы данных Популяционного ракового регистра

Период наблюдения	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	Абс. число	«Грубый» показатель	Абс. число	«Грубый» показатель	Абс. число	«Грубый» показатель
1995–1999 гг.	43	0,40	36	0,28	79	0,33
2000–2004 гг.	58	0,56	44	0,35	102	0,45
2005–2009 гг.	50	0,49	57	0,45	107	0,47
2010–2014 гг.	44	0,39	44	0,32	88	0,35

Для расчета мы отобрали пять 5-летних периодов и исчислили «грубые» показатели смертности населения на середину усредненного периода.

Выживаемость больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух в г. Санкт-Петербурге

До настоящего времени в России анализ выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух на популяционном уровне не осуществлялся. Это стало возможным только после организации нами (В.М. Мерабишвили) в г. Санкт-Петербурге первого Популяционного ракового регистра в России, действующего по международным стандартам. ПРР г. Санкт-Петербурга единственный в стране включен в

издания Международного агентства по изучению рака (МАИР) «Рак на пяти континентах» с 1983 г. [16, 17].

Расчеты выживаемости больных злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух приводятся впервые в России. Все расчеты проведены на основе базы данных ракового регистра г. Санкт-Петербурга. Важно обратить внимание на то, что, в отличие от больных с другими локализациями ЗНО, больные с новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух, леченные в г. Санкт-Петербурге, имеют существенно более низкие, по сравнению со среднеевропейскими, показатели 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости (программа Eurocare) [16–20].

Таблица 4

Ранговое распределение 5-летней относительной выживаемости больных ЗНО полости носа (C30,31) в странах Европы по программе EUROCARE (1990–1994). Мужчины

Европейские страны	Территория охвата, %	Абс. число зарегистрированных больных	5-летняя относительная выживаемость, %
Германия	2	18	64,6
Швеция	100	177	56,9
Нидерланды	24	85	55,4
Шотландия	100	77	51,4
Дания	100	150	50,8
Польша	6	44	47,0
Уэльс	100	58	46,8
Норвегия	100	92	46,0
Италия	15	217	45,3
ЕВРОПА	-	2046	43,8
Испания	10	82	41,0
Англия	63	691	40,4
Франция	3	66	35,9
Швейцария	12	14	34,3
Словения	100	49	29,8
Финляндия	100	81	28,3
Словакия	100	93	21,4
Эстония	100	29	20,1
Австрия	8	8	-
Чехия	8	15	-

Таблица 5

Ранговое распределение 5-летней относительной выживаемости больных ЗНО полости носа (C30,31) в странах Европы по программе EUROCARE (1990–1994). Женщины

Европейские страны	Территория охвата, %	Абс. число зарегистрированных больных	5-летняя относительная выживаемость, %
Испания	10	27	63,2
Швеция	100	117	58,9
Дания	100	115	53,7
Словакия	100	50	51,2
Словения	100	30	49,6
Италия	15	83	49,5
Нидерланды	24	55	48,3
ЕВРОПА	-	1330	48,0
Норвегия	100	68	46,9
Шотландия	100	82	46,6
Уэльс	100	51	44,5
Польша	6	26	43,6
Англия	63	478	43,5
Финляндия	100	55	39,3
Франция	3	18	30,1
Швейцария	12	13	18,8
Австрия	8	4	-
Чехия	8	14	-
Эстония	100	29	-
Германия	2	15	-

Для проведения исследования отобрано 565 случаев ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух. Расчет показателей осуществлялся с помощью программного обеспечения, разработанного совместно с ООО «Novel» (директор – к.т.н. Т.Л. Цветкова). Период накопления

материала – с 1994 по 2009 г. Сравнение данных на территориальном уровне должно осуществляться только на основе расчетов показателей относительной выживаемости.

Наблюдаемая выживаемость – отношение числа больных, переживших контрольный срок, к числу

Таблица 6

Динамика показателей 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных злокачественными новообразованиями полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30, 31) в г. Санкт-Петербурге, %

Период наблюдения	Наблюдаемая выживаемость	Относительная выживаемость
	Мужчины	
Санкт-Петербург (1994–1997)	27,5 ± 7,1	33,7 ± 8,7
Eurocare-3 (1990–1994)	38	46
Санкт-Петербург (1998–2001)	31,6 ± 6,2	38,3 ± 7,5
Eurocare-4 (1995–1999)	39,8	47,5
Санкт-Петербург (2002–2005)	41,4 ± 6,9	54,6 ± 7,4
Санкт-Петербург (2006–2009)	38,3 ± 6,7	47,7 ± 7,3
	Женщины	
Санкт-Петербург (1994–1997)	39,5 ± 7,5	50,9 ± 9,6
Eurocare-3 (1990–1994)	42	52
Санкт-Петербург (1998–2001)	41,3 ± 6,6	51,8 ± 2,3
Eurocare-4 (1995–1999)	40,7	48,6
Санкт-Петербург (2002–2005)	46,2 ± 6,5	57,6 ± 8,2
Санкт-Петербург (2006–2009)	33,9	42,7 ± 7,9

Таблица 7

Динамика выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух. Санкт-Петербург. БД PRR, %

Период наблюдения (в годах)	Мужчины		Женщины	
	1994–2000 гг.	2001–2008 гг.	1994–2000 гг.	2001–2008 гг.
1	66,7–74,9	63,3–70,1	68,9–75,6	62,4–70,1
2	51,7–59,3	54,2–61,3	61,1–69,7	54,7–63,2
3	47,1–54,8	45,8–57,3	53,3–58,8	49,6–56,4
4	41,4–50,2	41,7–50,0	50,0–57,3	47,9–54,9
5	41,4–50,0	39,2–47,2	48,9–54,2	41,9–52,1

больных, взятых под наблюдение; выражается в процентах. Показатель наблюдаемой выживаемости не учитывает причину смерти, поэтому при оценке эффективности онкологической помощи населению он оказывается заниженным.

Относительная выживаемость – отношение рассчитанного показателя наблюдаемой выживаемости к гипотетическому показателю ожидаемой выживаемости. Ожидаемая выживаемость определяется по таблицам дожития, которая составляется по данным Госкомстата о возрастно-половом составе населения и возрастно-половой структуре смертности на определенной территории в год установления диагноза [13, 16, 17, 19–21].

В табл. 4 и 5 представлены ранговые распределения 5-летней относительной выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух (С30, 31) в странах Европы отдельно для мужского и женского населения по программе Eurocare-3 [20]. Установлен значительный разброс показателя от 0 до 64,6 % для мужчин и от 0 до 63,2 % для женщин при среднеевропейском показателе соответственно 43,8 и 48,0 %. Ни один пациент в Австрии и Чехии не дожил до 5 лет (оба

пола). Умерли все женщины в этот период в Эстонии и Германии. Наилучший показатель 5-летней относительной выживаемости, на наш взгляд, по рубрикам С30, 31 можно связать с организацией лечения в Швеции.

В табл. 6 представлена динамика 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух с 1994 по 2009 г. Весь период наблюдения в г. Санкт-Петербурге оба показателя были меньше среднеевропейского. Однако они постоянно возрастали. В последний период 5-летняя относительная выживаемость составила для мужчин 47,7 %, для женщин – 42,7 %. При практически постоянном увеличении выживаемости больных данной группы в г. Санкт-Петербурге отставание от среднеевропейского показателя составляет около 10 лет.

Из табл. 7 видно, что существенных улучшений в организации лечения больных за два периода наблюдения не произошло. Что касается стадий заболевания, то, учитывая практически отсутствие больных с ЗНО I стадии (3–5 случаев за весь период наблюдения), исчислять их выживаемость

Таблица 8

**Наблюдаемая выживаемость больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух
Санкт-Петербург. 2004–2009 БД ПРР, оба пола, %**

Период наблюдения	Возрастные группы			Всего n = 181
	0–39 n = 12	40–59 n = 70	60+ n = 99	
1	75,0	72,9	54,5	63,0
2	66,7	61,4	42,4	51,4
3	66,7	51,4	37,4	44,8
4	66,7	42,9	36,4	40,9
5	66,7	41,4	32,3	38,1

Таблица 9

**Наблюдаемая выживаемость больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух
по гистологическим типам опухолей. Санкт-Петербург. 2005–2009 БД ПРР, %**

Морфологический тип	Абсолют- ное число	Удельный вес	Наблюдаемая выживаемость		
			1-год.	3-лет.	5-лет.
M8070/3 Плоскоклеточный рак БДУ	41	37,4	51,2	31,7	26,8
M8020/3 Недифференцированный рак БДУ	20	18,2	55,0	30,0	20,0
M8140/3 Аденокарцинома БДУ	11	10,0	72,7	54,5	45,5
M8071/3 Плоскоклеточный рак ороговевающий БДУ	10	9,1	70,0	40,0	40,0
Прочие гистологические типы опухолей (M8072/3, M8200/3, M8050/3, M8720/3, M8800/3, M9220/3, M9522/3, M9120/3)	28	25,3	-	-	-
Итого	110	100,0	62,7	41,8	34,5

невозможно. Заметно достаточно резкое уменьшение выживаемости в зависимости от стадии заболевания. При ЗНО II стадии (2001–2008) 5 лет пережило 59,1 % мужчин и 46,2 % женщин, при ЗНО III стадии – 33,9 и 33,9 % соответственно, при ЗНО IV стадии остались живы после 5 лет наблюдения 12 % мужчин и 10 % женщин.

В табл. 8 показана выживаемость больных данной группы с учетом возраста. Четко прослеживается снижение показателей выживаемости с увеличением возраста.

В табл. 9 представлена структура и выживаемость больных ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух по гистологическим типам опухолей. Основную часть составили больные с плоскоклеточным раком БДУ – 37,4 % (M8070/3) и недифференцированным раком БДУ – 18,2 % (M8020/3). Они и составили наименьший уровень 5-летней наблюдаемой выживаемости. Лучший показатель 5-летней выживаемости установлен для аденокарциномы БДУ (M8140/3). В группу прочих гистотипов (28 случаев) были включены 5 случаев аденокистозного рака, 2 случая папиллярного рака, 2 случая саркомы БДУ (M8800/3), 2 случая хондросаркомы (M9220/3), 2 случая меланомы (M8720/3), 1 случай гемангиосаркомы (M9120/3).

Таким образом, ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух относятся к редко ре-

гистрируемым новообразованиям. В 2014 г. по России было учтено 1 012 новых случаев ЗНО данной группы. По многим территориям России, имеющим численность населения около 1 млн человек, регистрируется в год 1–3–5 новых случаев ЗНО по рубрикам C30 и 31. За анализируемый период не отмечено существенной динамики этих показателей. Пока невозможно вычислить уровень смертности от данной патологии, а также уровень морфологической верификации, распределение по стадиям заболевания, накопление контингентов больных, однодневную летальность и выживаемость больных. Это может быть реализовано при наличии правильно эксплуатируемой базы данных популяционных раковых регистров. Наши данные свидетельствуют, что 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных с ЗНО полости носа, среднего уха и придаточных пазух постоянно нарастает, но отстает от среднеевропейских показателей, практически не выявляются больные с I стадией заболевания, уровень морфологической верификации достаточно высок для больных, учтенных как по рубрике C30, так и по рубрике C31. С увеличением возраста выживаемость больных существенно снижается. Наименьший уровень выживаемости больных наблюдается при плоскоклеточном и низкодифференцированном раке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1983. 415 с.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1971. 388 с.
3. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. М., 2013. 478 с.

4. Чаклин А.В. Методы изучения краевых особенностей распространения злокачественных опухолей: методическое пособие. Л., 1960. 81 с.

5. Чаклин А.В. Организационные основы профилактики злокачественных опухолей. Профилактика злокачественных опухолей. М., 1955: 160–191.

6. *Cancer incidence in five continents*. Vol. I–X. URL: <http://www.cis5.iarc.fr/C15I-IX/C15i-ix.htm>.
7. *Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2016. 250 с.
8. *Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России*. Вып. 2 / Под ред. В.М. Мерабишвили, А.М. Беляева. СПб., 2015. 554 с.
9. *Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в Северо-Западном федеральном округе России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных): экспресс-информация. Вып. 1. СПб., 2014. 140 с.
10. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 236 с.
11. *Cancer incidence in five continents*. Vol. X. IARC. Sci. Publ. № 164. Lyon. 2014.
12. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR-№221). Т. 18 / Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб., 2013. 368 с.
13. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Ч. II. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2015, 248 с.
14. *Злокачественные новообразования в Ленинграде*: сб. науч. тр. / Под ред. Р.И. Вагнера, В.М. Мерабишвили. Л., 1991. 158 с.
15. *Мерабишвили В.М.* Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге (анализ базы данных ракового регистра по международным стандартам: заболеваемость, смертность, выживаемость) / Под ред. А.М. Беляева. СПб., 2015. 295 с.
16. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. Вып. 2, ч. I. 329 с.
17. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных. / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. Вып. 2, ч. II. 406 с.
18. *De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanz E., Bielska-Lasota M., Engholm G., Nennecke A., Siesling S., Berrino F., Capocaccia R.; EURO-CARE-5 Working Group.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of Eurocare-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan; 15 (1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
19. *Sant M., Alleman C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R.; EURO-CARE Working Group.* Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009 Apr; 45 (6): 931–91. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.
20. *Survey of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study* / Ed. F. Berrino et al. *Annals of Oncology.* 2003. Vol. 14. Supplement 5: 9–155.
21. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): руководство для врачей. Ч. I. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2015, 223 с.

Поступила 16.02.16

Принята в печать 29.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического Совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России; заведующий научным отделом противораковой борьбы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-код: 5705-6327.

Соловьев Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Смоленск, Российская Федерация). E-mail: onkol@smolgm.ru, solovyev-onk@list.ru.

Лужецкий Владимир Александрович, заведующий оториноларингологическим отделением, Государственное автономное учреждение здравоохранения «Брянская областная больница № 1»; главный внештатный специалист департамента здравоохранения Брянской области (г. Брянск, Российская Федерация). E-mail: luzhetskyy@yandex.ru.

Васильев Александр Борисович, Санкт-Петербургский региональный благотворительный общественный фонд «Профилактика рака» (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: torba1976@mail.ru.

Мерабишвили Эльвира Назаровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Чепик Олег Федорович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела морфологии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

EPIDEMIOLOGY AND SURVIVAL OF PATIENTS WITH MALIGNANT TUMORS OF THE NASAL CAVITY, MIDDLE EAR AND ACCESSORY SINUSES ACCORDING TO THE STAGE OF DISEASE AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF TUMORS

V.M. Merabishvili¹, V.I. Solovyev², V.A. Luzhetskiiy³, A.B. Vasilyev⁴,
E.N. Merabishvili⁵, O.F. Chepik¹

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg¹
 Smolensk State Medical University, Smolensk²
 Bryansk Regional Hospital № 1, Bryansk³
 St. Petersburg Regional Charitable Foundation «Cancer Prevention», St. Petersburg⁴
 North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg⁵
 68, Leningradskay Street, 197758-Saint-Petersburg, township Pesochnyj, Russia,
 e-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru¹

Abstract

Introduction. The population-level survival analysis for cancer patients was not carried out in Russia due to the absence of population-based cancer registries, meeting the requirements of international Agency for Research on Cancer. This opportunity has appeared only with the establishment of the population-based cancer registry in St. Petersburg. Cancer survival estimation is possible only under conditions of strict adherence to the principles of the study. Analysis of survival of cancer patients is the main criterion of the objective assessment of the effectiveness of anticancer therapy. Malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses are classified by two ICD-10 diagnosis codes: C30 and C31 (C30: malignant tumors of the nasal cavity and middle ear; C31: malignant tumors of accessory sinuses). Database of the population-based cancer registry promotes the study of survival by any parameter including the fourth character of the ICD-10 code and histological type of the tumor. **Purposes and objectives.** To estimate the observed and relative survival rates in patients with malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses and to compare the results obtained with the EU average (according to the EuroCare program), as well as to estimate survival of this group of patients according to sex, age, stage of disease and histological type of the tumor. **Material and methods.** Between 1994 and 2009, 565 cases with malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses were selected from the population-based cancer registry. There were used the observed and relative survival rates calculated according to the international standards. **Results.** We estimated the 5-year observed and relative survival rates in patients with cancers of the nasal cavity, middle ear and sinuses, using ICD-10 codes C30 and 31 and taking into account sex, age, stage of disease and histological structure of tumors. A clear trend toward increase in the 5-year observed and relative survival rates in patients with malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses was observed.

Key words: malignant tumors of the nasal cavity, middle ear and accessory sinuses; survival, histological structure; stage of disease.

REFERENCES

1. *Paches A.I.* Head and neck tumors. Moscow; 1983, 415 p. [in Russian]
2. *Paches A.I.* Head and neck tumors. Moscow; 1971, 388 p. [in Russian]
3. *Paches A.I.* Head and neck tumors. Clinical guidelines. Moscow; 2013, 478 p. [in Russian]
4. *Chaklin A.V.* Methods of investigation of regional features of malignant tumors prevalence: Methodological book. Leningrad; 1960, 81 p. [in Russian]
5. *Chaklin A.V.* The organizational basis of prevention of malignant tumors // Prevention of malignant tumors. Moscow; 1955: 160–191. [in Russian]
6. *Cancer incidence in five continents.* Vol. I–X. URL: <http://www.ci5.iarc.fr/C151-IX/C151-ix.htm>.
7. *Malignant tumors in Russia in 2014 (morbidity and mortality)* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow; 2016, 250 p. [in Russian]
8. *Malignant tumors in the North-West Federal District of Russia.* Second Issue / Eds. V.M. Merabishvili, A.M. Belyaev. Sankt-Peterburg; 2015, 554 p. [in Russian]
9. *Merabishvili V.M.* Cancer in the North-West Federal Region of Russia (Morbidity, mortality, prevalence rate, survival). Express-information. First Issue. Sankt-Peterburg; 2014, 140 p. [in Russian]
10. *The state of cancer care the population of Russia in 2014* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow; 2015, 236 p. [in Russian]
11. *Cancer incidence in five continents.* Vol. X. IARC. Sci. Publ. № 164. Lyon. 2014.
12. *Merabishvili V.M.* Cancer control in St. Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry's data base in accordance with international standards). Population-based Cancer Registry (IACR № 221) Vol. 18 / Eds. V.M. Kolabutin, A.M. Belyaev. Sankt-Peterburg; 2013, 368 p. [in Russian]
13. *Merabishvili V.M.* Oncological Statistics. Part II. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2015, 248 p. [in Russian]
14. *Malignancies in Leningrad* / Eds. R.I. Vagner, V.M. Merabishvili. Leningrad; 1991, 158 p. [in Russian]
15. *Merabishvili V.M.* Malignant tumors in Saint-Petersburg (analysis of cancer registry database according to international standards: morbidity, mortality, survival) / Eds. A.M. Belyaev. Sankt-Peterburg; 2015, 295 p. [in Russian]
16. *Merabishvili V.M.* The survival of cancer patients. Issue 2. Part I / Eds. Yu.A. Shcherbuk. Sankt-Peterburg; 2011, 329 p. [in Russian]
17. *Merabishvili V.M.* The survival of cancer patients. Issue 2. Part II / Eds. Yu.A. Shcherbuk. Sankt-Peterburg; 2011, 406 p. [in Russian]
18. *De Angelis R., Sant M., Coleman M.P., Francisci S., Baili P., Pierannunzio D., Trama A., Visser O., Brenner H., Ardanz E., Bielska-Lasota M., Engholm G., Nennecke A., Siesling S., Berrino F., Capocaccia R.; EUROCARE-5 Working Group.* Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of Eurocare-5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014 Jan; 15 (1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
19. *Sant M., Alleman C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R.; EUROCARE Working Group.* Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009 Apr; 45 (6): 931–91. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.
20. *Survey of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study* / Ed. F. Berrino et al. *Annals of Oncology.* 2003. Vol. 14. Supplement 5. P. 9–155.
21. *Merabishvili V.M.* Oncological Statistics. Part I. Saarbrücken: Lap Lambert Academic Publishing; 2015, 223 p. [in Russian]

Received 16.02.16

Accepted 29.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Merabishvili Vakhtang M., MD, Professor, Head of Anticancer Control Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-code: 5705-6327.

Solovyev Vladimir I., MD, Professor, Head of Oncology Department, Smolensk State Medical University (Smolensk, Russia). E-mail: onkol@smolgm.ru, solovyev-onk@list.ru.

Luzhetskiy Vladimir A., MD, Head of Otorhinolaryngological Department, Bryansk Regional Hospital №1 (Bryansk, Russia). E-mail: luzhetskiyv@yandex.ru.

Vasilyev Alexandr B., St. Petersburg Regional Charitable Foundation «Cancer Prevention» (St. Petersburg, Russia). E-mail: torba1976@mail.ru.

Merabishvili Elvira N., MD, PhD, Senior Lecturer, Histology, Embryology and Cytology Department, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (St. Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Chepic Oleg F., MD, Professor, Leading Researcher, Tumor Morphology Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: MVM@niioncologii.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РАК И МЕЛАНОМА КОЖИ В АМУРСКОМ РЕГИОНЕ ДАЛЬНЕВОСТОЧНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА

В.П. Гордиенко¹, Н.А. Товбик², Е.В. Клименко¹

ФГБОУ «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Благовещенск¹

ГАУЗ Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», г. Благовещенск²

675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95, e-mail: agma@amur.ru¹

675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110, e-mail: onko2@amur.ru²

Аннотация

Проанализированы основные показатели заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований кожи за период с 1998 по 2014 г. на территории Амурской области. За исследуемый период времени заболеваемость злокачественными образованиями кожи существенно увеличилась с приростом по раку кожи «грубых показателей» на 60,7 %, стандартизованных – на 19,5 %. При меланоме они были 87,3 и 43,3 % соответственно. Смертность, в отличие от заболеваемости, на протяжении всех лет имела отрицательный прирост (убыль) в абсолютных, «грубых» и стандартизованных показателях. Выявлены возрастно-половые особенности заболеваемости населения раком и меланомой кожи – максимальное количество заболевших приходится на возрастную группу 75 лет и старше. Определена стадийность процесса на основании его распространенности. Ранние стадии (I–II) рака кожи зарегистрированы у 95,4 %, меланомы кожи – у 68,8 % больных. Проанализировано качество деятельности онкологической службы по индексу достоверности учета этой категории больных, которая традиционно ниже показателей в других регионах страны (кожа – 0,02, меланома – 0,15). Динамические результаты летальности на первом году с момента установления диагноза свидетельствуют об ее увеличении при раке кожи на 0,7 % и снижении при меланоме в 4 раза (5 %). Существенно увеличился контингент больных, состоящих на учете пять и более лет.

Ключевые слова: рак кожи, меланома кожи, заболеваемость, смертность.

Проблема злокачественных новообразований (ЗНО) не теряет своей актуальности, так как именно эта патология является одной из главных причин смертности и стойкой утраты трудоспособности мировым населением, в частности Российской Федерации, что, в свою очередь, выводит ее за рамки сугубо медицинской составляющей. Необходимо констатировать, что, по данным Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена, в структуре заболеваемости по стране в 2014 г. на первом месте был рак кожи – 12,6 % (с меланомой – 14,2 %), на втором – рак молочной железы – 11,6 %, и на третьем – рак легких – 10,2 % [1, 2].

Следует заметить, что за последние десятилетия число людей в России, заболевших раком кожи (РК) и меланомой кожи (МК), характеризовалось постоянным повышением абсолютных значений (1998 г.: РК – 46 854 чел., МК – 5 921 чел.; 2014 г.: РК – 71 191 чел., МК – 9 493 чел.; «грубый показатель» на 100 000 населения в 1998 г.: РК – 31,97, МК – 4,04; в 2014 г.: РК – 48,72, МК – 6,50; стандартизованный показатель (мировой стандарт) в 1998 г.: РК – 20,66, МК – 3,03; в 2014 г.: РК – 26,29, МК – 4,13). Смертность от рака кожи и меланомы

кожи с 4 078 чел. в 1998 г. увеличилась до 5 064 чел. в 2014 г. [3–6].

В Российской Федерации отмечена неравномерность заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, что можно объяснить различиями в избыточном влиянии на организм канцерогенных и модифицирующих факторов окружающей среды, таких как антропогенное загрязнение, профессиональные вредности, ультрафиолетовое излучение, ионизирующая радиация, а также ряда климато-географических особенностей. Геохимические факторы (как природного, так и техногенного характера) относятся к числу важных компонентов внешней среды, которые могут провоцировать развитие онкоэпидемиологических процессов и, следовательно, являться этиологическими причинами ЗНО у человека [7, 8].

Оставаясь в последние годы в числе ведущих нозологических форм злокачественных новообразований в Амурском регионе Дальневосточного федерального округа (ДФО), рак кожи и меланома кожи изучены на ее территории не в том объеме, который давал бы возможность разрабатывать более эффективные мероприятия по совершенствованию профилактики, диагностики и лечения этой патоло-

гии без учёта эпидемиологических исследований, позволяющих выявить закономерности процесса и факторы регионального значения [9, 10].

Целью исследования явилась оценка уровня территориальной зависимости и основных показателей заболеваемости и смертности от рака кожи и меланомы кожи в Амурском регионе с его климатическими особенностями, дефицитом и нарушениями соотношений ряда микроэлементов в окружающей среде, являющихся промоторами или ингибиторами злокачественного роста.

Материал и методы

В рамках выполнения настоящего исследования изучалась динамика показателей заболеваемости и смертности больных с онкологической патологией. В работе использовались отчетные формы № 7 (табл. 2 000, гр. 5) «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по региону и его административным территориям за 1998–2014 гг., № 5 (табл. С51, гр. 27) «Распределение умерших по полу, возрастным группам и причинам смерти», таблица № 2 РН «Численность населения по полу и возрасту». Материалами исследования также служили учетно-отчетные документы: «Контрольная карта диспансерного больного» (форма № 30), «Извещение о больном злокачественным новообразованием (форма 099/у)», «Медицинская карта амбулаторного больного (форма 025/у)», «Протокол запущенности (форма 027/у)» и годовые отчеты.

Объектом исследования был каждый больной раком кожи и меланомой кожи в лечебно-профилактических учреждениях Амурской области и областном онкологическом диспансере (АООД) со всеми случаями законченного лечения. Все полученные результаты обработаны с использованием персональных компьютеров с программным обеспечением Stat Plus.

Результаты и обсуждение

Злокачественные новообразования кожи на протяжении многих лет являются одной из ведущих локализаций опухолевой патологии на территории Дальневосточного федерального округа. В 2014 г. в целом по ДФО учтено 3 104 случая ЗНО кожи, в том числе среди мужского населения – 1 134, среди женского – 1 970 случаев [1, 2].

Меланомой кожи заболело 342 человека, из них мужчин – 138 («грубый» показатель – $4,62 \text{ ‰}$, стандартизованный (мировой стандарт) – $3,65 \text{ ‰}$), женщин – 204 («грубый» показатель – $6,32 \text{ ‰}$, стандартизованный – $3,84 \text{ ‰}$). «Грубый» показатель по раку кожи среди мужчин (996 чел.) составил $33,33 \text{ ‰}$, стандартизованный – $28,35 \text{ ‰}$. У женщин (1 766 чел.) «грубый» показатель – $54,67 \text{ ‰}$, стандартизованный – $29,57 \text{ ‰}$. Данная патология встречается во всех регионах

ДФО с наиболее высоким уровнем стандартизованных показателей по раку кожи ($38,68 \text{ ‰}$) и меланоме ($5,53 \text{ ‰}$) в Камчатском крае со сравнительно высоким индексом достоверности учета (0,01 и 0,32 соответственно). Наименьшие уровни по раку кожи выявлены в Республике Саха (Якутия) – $10,02 \text{ ‰}$ и Чукотском автономном округе – $11,94 \text{ ‰}$. Не зарегистрировано в 2014 г. ни одного случая меланомы кожи в Чукотском автономном округе, а в Магаданской области этот показатель значительно ниже ($0,71 \text{ ‰}$), чем в других территориальных образованиях ДФО (табл. 1).

Смертность от рака кожи в ДФО представлена более высоким уровнем стандартизованных показателей в Магаданской области ($1,13 \text{ ‰}$) и в Республике Саха – Якутия ($1,04 \text{ ‰}$). Аналогичные показатели по меланоме кожи в Еврейской автономной области ($1,87 \text{ ‰}$) и Камчатском крае ($1,79 \text{ ‰}$).

Индекс достоверности учета (соотношение показателя смертности и заболеваемости) для злокачественных новообразований кожи в конкретном случае приобретает еще одно важное значение, характеризуя не только уровень исполнительской дисциплины врачей онкологических учреждений в ДФО, ведущих первичную учетную документацию, но и активность проведения скрининговых программ на изучаемой территории, где показатели смертности и заболеваемости существенно отличаются в зависимости от места проживания [2, 10].

В 2014 г. в Амурской области было зарегистрировано 3 012 новых случаев злокачественных новообразований (2013 г. – 2 767; 2010 г. – 2 578), что на 8,9 % больше, чем в предыдущем году. Интенсивный показатель заболеваемости ЗНО увеличился с 245,44 в 1998 г. до 371,59 в 2014 г. на 100 000 населения, стандартизованный (мировой стандарт) – с 215,47 до 249,91.

Структура основных локализаций ЗНО в 2014 г. по области выглядит следующим образом: на первом месте – рак молочной железы – 13,2 % (2013 г. – 12,9 %), на втором – рак легких – 12,6 % (2013 г. – 12,3 %), на третьем – рак кожи – 12,3 % (2013 г. – 12,0 %), на четвертом – рак желудка – 7,1 % (2013 г. – 6,9 %) и на пятом – рак ободочной кишки – 5,7 % (2013 г. – 5,3 %). Среди ведущих нозологических форм злокачественные новообразования кожи на протяжении длительного времени занимают одно из лидирующих мест, конкурируя только с раком легких и раком молочных желез [1, 3, 5, 6, 11, 12].

На исследуемой территории ежегодно регистрируется более 400 новых случаев злокачественных новообразований кожи. В табл. 2 представлена динамика абсолютных, интенсивных и стандартизованных показателей заболеваемости населения раком кожи и меланомой кожи с 1998 по 2014 г. Произошел рост всех видов показателей как у мужчин, так и у женщин. Увеличение стандартизован-

Таблица 1

Рак и меланома кожи в ДФО. Стандартизованные показатели и индекс достоверности учета в 2014 г.

Территория	Заболеваемость		Смертность		Индекс достоверности учета	
	Рак кожи	Меланома	Рак кожи	Меланома	Рак кожи	Меланома
Приморский край	29,85	4,49	0,76	1,70	0,03	0,37
Хабаровский край	35,09	4,47	0,49	1,77	0,01	0,39
Амурская область	29,08	4,04	0,54	0,56	0,02	0,14
Камчатский край	38,68	5,53	0,46	1,79	0,01	0,32
Магаданская обл.	25,35	0,71	1,13	1,15	0,04	1,62
Сахалинская обл.	26,34	3,20	0,54	1,27	0,05	0,40
Чукотский АО	11,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Саха (Якутия)	10,02	1,44	1,04	0,62	0,06	0,43
Еврейская АО	24,88	1,49	0,59	1,87	0,08	1,25
Россия	26,29	4,13	0,52	1,51	0,02	0,37
ДФО	28,65	3,77	0,64	1,38	0,02	0,37

Таблица 2

Динамика заболеваемости населения в Амурской области меланомой кожи (С43) и раком кожи (С44, 46)

Годы	Мужчины						Женщины					
	Абсолютное число		«Грубый» показатель		Стандартизованный показатель		Абсолютное число		«Грубый» показатель		Стандартизованный показатель	
	РК	МК	РК	МК	РК	МК	РК	МК	РК	МК	РК	МК
1998	120	12	23,85	2,38	26,35	2,42	168	20	33,04	3,93	23,59	3,34
2003	140	15	32,38	3,47	31,45	3,41	201	23	43,18	4,94	29,72	3,68
2008	118	16	28,55	3,87	26,84	3,48	224	24	49,37	5,29	29,44	4,31
2013	125	16	32,46	4,15	27,55	3,28	207	27	48,25	6,29	25,46	3,70
2014	136	19	35,43	4,95	29,05	3,80	235	29	55,08	6,80	29,71	4,04
% прироста (убыли)	+13,33	+58,33	+36,06	+7,98	+10,25	+57,02	+39,88	+45,0	+66,71	+73,62	+25,94	+20,96
Средне-годовой прирост (убыль)	+0,78	+3,43	+2,12	+0,47	+0,60	+3,35	+2,35	+2,65	+3,92	+4,29	+1,56	+1,23

ных показателей заболеваемости за исследуемый период времени у мужчин составило по раку кожи 10,25 %, по меланоме – 57,02 %. Среди женского населения эти цифры были соответственно 25,94 и 20,96 %. Средний годовой прирост у мужчин по раку кожи – 0,60 %, меланоме – 3,35 %, у женщин – 1,56 и 1,23 % соответственно.

Положительные темпы прироста заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи (стандартизованный показатель) за рассматриваемый период времени происходили на фоне увеличения прироста таких прежде малочисленных ЗНО, как опухоли головного мозга и других отделов ЦНС (+101,4 %), почек (+61,7 %), щитовидной железы (+58,1 %), языка (+41,7 %), полости носоглотки (+25 %) и в то же время при убыли темпов прироста показателей по раку желудка (–35,4 %) и раку легкого (–17,4 %).

Анализ возрастно-половых особенностей заболеваемости ЗНО кожи показал, что за весь период наблюдения минимальное количество больных

приходилось на группу 0–29 лет, а максимум для мужчин и женщин по раку кожи регистрировался преимущественно в возрасте 80–84 лет, хотя в отдельные периоды максимальные уровни заболеваемости отмечались и в других возрастных категориях населения, но всегда они не были моложе 70 лет. Наибольшее количество больных с меланомой кожи определялось в возрасте 75–79 лет и в группе 85 лет и старше (табл. 3).

В 2014 г. произошло увеличение числа активно выявленных больных с меланомой (2013 г. – 15,0 %; 2014 г. – 37,0 %) при снижении аналогичных показателей по раку кожи (2013 г. – 42,2 %; 2014 г. – 31,5 %).

В период с 1998 по 2014 г. ухудшались в динамике как абсолютные, так относительные показатели запущенности. Намечившееся в 2008 г. (7,4 %) снижение удельного веса запущенных случаев рака кожи и меланомы в 2013–2014 гг. нивелировалось, когда этот показатель вновь повысился до 8,5 % (табл. 4). В это же время доля больных со ЗНО

Таблица 3

Динамика возрастно-половых показателей заболеваемости населения меланомой кожи (С43) и раком кожи (С44, 46) на 100 000 населения

Годы	Диа-гноз	Абс. ч.	Возраст больных												Стар-ше 85
			0–29	30–34	35–39	40–44	45–49	50–54	55–59	60–64	65–69	70–74	75–79	80–84	
Общее число случаев заболевания															
1998	РК	288	0,22	2,99	3,67	9,8	29,87	42,99	59,59	97,5	141,4	243,4	220,9	354,0	243,96
	МК	32	1,12	0	2,45	2,45	6,79	10,11	5,96	5,00	15,05	8,4	16,37	0	0
2003	РК	341	0,47	6,84	5,68	14,18	37,69	33,75	103,51	108,34	171,6	252,62	218,04	126,31	88,9
	МК	38	0,71	1,37	4,26	2,36	6,08	4,00	19,07	6,92	12,04	11,66	11,79	0	35,56
2008	РК	342	0,28	4,44	10,13	16,51	31,65	42,41	70,21	164,74	161,09	250,37	243,48	167,22	242,26
	МК	40	0,28	2,96	3,38	1,83	4,52	7,57	10,28	13,45	8,63	15,9	23,75	22,3	80,75
2013	РК	332	0,31	5,97	4,74	14,44	27,72	37,86	66,14	71,24	153,32	228,26	305,56	323,62	333,92
	МК	43	0	1,49	4,74	3,61	5,94	6,58	15,26	11,87	8,07	14,73	33,33	20,23	19,64
2014	РК	371	1,25	0	9,44	12,32	18,57	37,59	71,73	129,86	216,9	200,9	281,44	334,34	304,77
	МК	48	0,52	2,97	3,15	8,8	2,06	18,8	3,42	13,37	7,00	8,55	25,13	43,14	53,78
Мужчины															
1998	РК	120	0,43	5,8	2,4	17,19	16,43	41,25	73,89	87,84	155,69	234,11	318,29	616,33	186,39
	МК	12	0,43	0	2,4	4,91	2,74	10,31	4,35	11,71	15,57	0	28,94	0	0
2003	РК	136	0,46	2,41	2,64	9,12	26,87	26,01	103,17	113,59	169,62	323,88	215,10	329,49	146,74
	МК	17	0,92	2,41	5,29	2,28	7,42	2,89	17,19	5,41	7,71	11,17	19,55	0	0
2008	РК	119	0	2,98	6,77	11,25	28,38	26,36	60,89	139,30	143,84	263,64	263,85	217,68	250,63
	МК	12	0	2,98	0	0	3,15	3,30	11,42	15,48	7,57	11,46	40,59	0	0
2013	РК	125	0,59	0	3,23	11,06	41,41	42,70	61,72	70,37	132,14	264,35	297,79	334,87	537,15
	МК	15	0	3,00	3,23	3,69	8,28	3,59	11,57	9,38	0	11,01	37,22	0	89,53
2014	РК	136	1,82	0	9,67	3,61	21,45	36,97	69,91	113,23	212,37	142,32	322,80	440,53	561,80
	МК	19	0,61	0	6,45	7,22	4,29	18,49	3,88	9,06	8,85	12,94	16,99	44,05	80,26
Женщины															
1998	РК	168	0	0	5,00	2,45	43,09	44,66	47,55	104,69	132,44	248,33	182,57	254,15	264,38
	МК	20	1,84	0	2,50	0	10,77	9,92	7,32	0	14,72	12,73	11,41	0	0
2003	РК	205	0,48	12,63	9,21	19,63	48,37	41,07	100,19	104,45	172,87	214,59	219,32	147,55	70,41
	МК	21	0,48	0	3,07	2,45	4,84	5,48	20,04	8,03	14,82	11,92	8,44	0	46,94
2008	РК	223	0,58	5,88	13,48	21,54	34,64	56,055	77,85	184,28	171,66	243,32	235,06	149,86	239,97
	МК	28	0,58	2,94	6,74	3,59	5,77	11,21	9,34	11,89	9,28	18,25	16,79	29,97	102,85
2013	РК	207	0	11,89	6,18	17,68	15,17	33,70	69,61	71,87	167,27	210,14	308,86	320,04	276,80
	МК	28	0	0	6,18	3,54	3,79	9,19	18,16	13,69	13,38	16,59	31,68	26,67	0
2014	РК	235	0,65	0	9,21	20,60	15,90	38,13	73,16	141,98	219,87	229,8	264,06	299,91	230,84
	МК	29	0,65	5,93	0	10,30	0	19,06	3,05	16,51	5,79	6,38	28,55	42,84	46,17

кожи I–II стадий имела положительную тенденцию к увеличению (2008 г. – 90 %; 2013 г. – 91,5 %; 2014 г. – 92,4 %).

Основой для разработки противораковых мероприятий является достоверная информация о распространенности ЗНО и качественных показателях состояния специализированной медицинской помощи онкологическим больным. Следует отметить высокий уровень организации онкологической службы Амурской области, так как индекс достоверности учета (ИДУ) по многим локализациям, в частности по раку кожи и меланоме, традиционно ниже (РК – 0,02 и МК – 0,15), чем на многих запад-

ных территориях страны (г. Москва – 0,03 и 0,48; г. Санкт-Петербург – 0,04 и 0,41; Свердловская обл. – 0,03 и 0,43 соответственно). Численность контингентов больных ЗНО в 2014 г. составила по раку кожи 1 824 человека, по меланоме – 487. Индекс накопления контингентов при этом был 5,4 и 10,6 соответственно. За этот период отмечена стопроцентная морфологическая верификация всех впервые выявленных случаях опухолей кожи.

При оценке динамики смертности населения за исследуемый период времени выявлено, что с 1998 г. наблюдается устойчивое снижение уровней смертности от злокачественных новообразований

Таблица 4

Динамика распределения случаев меланомы кожи (C43) и рака кожи (C44,46) по стадиям заболевания (оба пола)

Годы	Диа-гноз	Стадия опухоли								Всего			
		I-II		III		IV		Не установлена					
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%		
1998	РК	243	95,3	12	4,3	0	0,0	1	0,4	256	100		
	МК	24	75,0	5	15,6	1	3,1	2	6,3	32	100		
2003	РК	296	96,7	7	2,3	2	0,7	1	0,3	306	100		
	МК	26	72,2	9	25,0	1	2,8	0	0	36	100		
2008	РК	294	94,2	5	1,3	6	1,9	8	2,6	313	100		
	МК	21	56,8	8	21,6	7	18,9	1	2,7	37	100		
Годы	Диа-гноз	I		II		III		IV		Не установлена		Всего	
		Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%	Абс. ч.	%
2013	РК	279	84	32	9,6	19	5,8	2	0,6	0	0	332	100
	МК	18	41,8	14	32,6	7	16,3	4	9,3	0	0	43	100
2014	РК	311	83,8	43	11,6	11	3,0	6	1,6	0	0	371	100
	МК	18	37,5	15	31,3	8	16,7	7	14,5	0	0	48	100

Таблица 5

Динамика смертности населения в Амурской области от меланомы кожи (C43) и рака кожи (C44, 46)

Годы	Мужчины						Женщины					
	Абсолютное число		«Грубый» показатель		Стандартизованный показатель		Абсолютное число		«Грубый» показатель		Стандартизованный показатель	
	РК	МК	РК	МК	РК	МК	РК	МК	РК	МК	РК	МК
1998	11	—	2,19	—	2,14	—	5	—	0,98	—	0,70	—
2003	8	6	1,85	1,39	1,70	1,41	3	6	0,64	1,29	0,38	1,02
2008	3	4	0,73	0,97	0,50	0,83	3	13	0,66	2,87	0,37	1,92
2013	6	8	1,56	2,08	1,95	1,58	5	9	1,17	2,10	0,50	1,28
2014	3	3	0,78	0,78	0,76	0,57	3	4	0,70	0,94	0,41	0,56
% прироста (убыли)	–72,73	–50,00	–64,39	–43,89	–64,49	–40,42	–40,00	–33,34	–28,58	–27,14	–41,43	–45,10
Средне-годовой прирост (убыль)	–4,28	–2,94	–3,78	–2,58	–3,79	–2,38	–2,35	–1,96	–1,68	–1,59	–2,44	–2,65

Таблица 6

Удельный вес больных меланомой кожи (C43) и раком кожи (C44, 46), состоящих на учете 5 и более лет в Амурской области

Локализация опухоли	Годы						ДФО в 2014 г.	Россия в 2014 г.
	1998	2010	2011	2012	2013	2014		
Рак кожи	15,5 %	8,0 %	25,6 %	25,1 %	24,3 %	22,8 %	27,2 %	30,9 %
Меланома кожи	56,3 %	66,6 %	72,0 %	70,1 %	70,3 %	67,6 %	58,5 %	57,1 %

кожи (табл. 5), имеющее более выраженную направленность у лиц мужского пола. Некоторое увеличение количества больных как среди мужчин, так и среди женщин в отдельные временные отрезки не отразилось на отрицательных показателях общего и среднегодового уровней прироста (убыли). Летальность на первом году после установления диагноза среди больных РК увеличилась до 0,7 % (РФ – 0,8 %), тогда как при меланоме она уменьшилась в 4 раза (5,0 %, РФ – 11,3 %) в сравнении с 2013 г. (20,0 %, РФ – 12,3 %).

В 2014 г. произошло снижение числа больных (табл. 6), состоящих на учете 5 и более лет, в сравнении с предыдущим годом, но по отношению к показателям 1998 г. наглядно демонстрируется существенное увеличение этого контингента пациентов (РК: 1998 г. – 15,5 %, 2014 г. – 22,8 %; МК: 1998 г. – 56,3 %; 2014 г. – 67,6 %).

Таким образом, отмечается существенный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи у населения Амурской области в период 1998–2014 гг. с приростом по раку кожи «грубых»

показателей на 60,7 %, стандартизованных – на 19,5 %; по меланоме – на 87,3 % и 43,3 % соответственно. Следует отметить, что активное выявление ЗНО кожи еще не в полной мере соответствует современным возможностям медицины и требует более эффективной санитарно-просветительной

работы, повышения онкологической грамотности врачей общей лечебной сети, использования современных методов диагностики и больших объемов профилактических осмотров, что требует значительного повышения роли первичного звена в оказании специализированной помощи в регионе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с.
2. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 236 с.
3. *Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 235 с.
4. *Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 235 с.
5. *Чиссов В.И., Старинский В.В.* Злокачественные новообразования в России (заболеваемость и смертность). М., 1998. 284 с.
6. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Ременник Л.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 1998 году. М., 1998. 167 с.
7. *Тенденции и динамика загрязнения природной среды Российской Федерации на рубеже XX–XXI веков* / Под ред. Ю.А. Израэля. М., 2007. 65 с.
8. *Мерабишвили В.М., Кисельникова И.В., Лалианци Э.И.* Динамика показателей деятельности онкологической службы Санкт-Петербурга по районам города в 2009–2011 гг. Заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость. Экспресс-информация Популяционного ракового регистра СПб., 2012. 47 с.
9. *Гордиенко В.П., Вахненко А.А., Сапегина О.В., Ролько Е.М.* Основные направления совершенствования медицинской помощи онкологическим больным в современных социально-экономических условиях отдельно взятого региона. Социальные аспекты здоровья населения. 2014; 3: 1.
10. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. 1. 223 с.
11. *Амурская область в цифрах: краткий статистический сборник.* Амурстат–Благовещенск. 2013. 369 с.
12. *Амурская область в цифрах: краткий статистический сборник.* Амурстат–Благовещенск, 2014. 381 с.

Поступила 15.03.16

Принята в печать 29.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гордиенко Виктор Петрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии с курсом онкологии, Амурская государственная медицинская академия (г. Благовещенск, Российская Федерация). E-mail: maks_120204@rambler.ru.

Товбик Наталья Александровна, врач-онколог, Амурский областной онкологический диспансер (г. Благовещенск, Российская Федерация).

Клименко Елена Владимировна, студентка Амурской государственной медицинской академии (г. Благовещенск, Российская Федерация).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

SKIN CANCER AND MELANOMA IN THE AMUR REGION OF THE FAR EASTERN FEDERAL DISTRICT

V.P. Gordienko¹, N.A. Tovbik², E.V. Klimenko¹

Amur State Medical Academy, Russia, Blagoveshchensk¹

Amur Regional Oncological Dispensary, Russia, Blagoveshchensk²

95, Gor'kogo Street, Blagoveshchensk-675000, Russia, e-mail: agma@amur.ru¹

110, Oktyabr'skaya Street, Blagoveshchensk-675000, Russia, e-mail: onko2@amur.ru²

Abstract

The paper analyzes the rates of cancer morbidity and mortality from 1998 to 2014 in the Amur region. During the study period, the incidence of skin cancer increased significantly with increasing the crude incidence rate by 60.7 %, and standardized incidence rate by 19.5 %. For melanoma, the corresponding rates were 87.3 % and 43.3 %, respectively. In contrast to the incidence rates, the absolute, crude and age-standardized mortality rates decreased. The analysis of age-adjusted melanoma skin cancer incidence rates indicated that the highest incidence was observed in the age group of 75 years and older. Early skin cancer (stage I–II) was registered in 95.4 % of patients, and early melanoma in 68.8 %. The mortality rates in the first year after diagnosis increased by 0.7 % in patients with skin cancer and decreased by 5 % in patients with melanoma. The number of patients who followed up for 5 year and more significantly increased. The role of primary cancer care in the region was estimated.

Key words: skin cancer, cutaneous melanoma, incidence, mortality.

REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2012* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow; 2014. 250 p. [in Russian]
2. *Status of cancer care to the population of Russia in 2014* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow; 2015. 236 p. [in Russian]
3. *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)*. Moscow; 2015. 250 p. [in Russian]
4. *Status of cancer care to the population of Russia in 2014* / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow; 2014. 235 p. [in Russian]
5. *Chissov V.I., Starinsky V.V.* Malignant neoplasms in Russia (incidence and mortality). Moscow; 1998. 284 p. [in Russian]
6. *Chissov V.I., Starinsky V.V., Remennik L.V.* State of oncologic aid to the population of Russia in 1998. Moscow; 1998. 167 p. [in Russian]
7. *Trends and dynamics of environmental pollution of the Russian Federation at the turn of XX – XXI centuries* / Ed. by Yu.A. Israel. Moscow; 2007, 65 p. [in Russian]
8. *Merabishvili V.M., Kiselnikova I.V., Laliantsi E.I.* Dynamics of performance indicators of cancer services in Saint Petersburg by districts in 2009–2011. Express information Population-based cancer registry. St. Petersburg; 2012. 47 p. [in Russian]
9. *Gordienko V.P., Vakhnenko A.A., Sapegina O.V., Rolko E.M.* The basic directions of perfection of medical aid to cancer patients in the current socio-economic conditions of a given region. Social aspects of public health. 2014. 3: 1–11 [in Russian]
10. *Merabishvili V.M.* Cancer statistics (traditional methods, new information technologies). A guide for physicians. Part 1. St. Petersburg; 2011. 223 p. [in Russian]
11. *Amur region in figures: statistical brief compilation*. Amurstat. – Blagoveshchensk; 2013. 369 p. [in Russian]
12. *Amur region in figures: a brief statistical digest*. Amurstat. – Blagoveshchensk; 2014. 381 p. [in Russian]

Received 15.03.16

Accepted 29.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Gordienko Viktor P., MD, Professor, Head of the Department of Diagnostic Imaging and Radiotherapy with Oncology course. Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russian Federation). E-mail: maks_120204@rambler.ru.

Tovbik Natalia A., MD, oncologist, Amur Regional Oncologic Dispensary (Blagoveshchensk, Russian Federation).

Klimenko Elena V., student, Amur State Medical Academy (Blagoveshchensk, Russian Federation).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ЛЕГКОГО В ОМСКОЙ ОБЛАСТИ

В.К. Косенок¹, Л.В. Бельская², Ж. Массард³, А.А. Завьялов^{4,5}

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск¹

ФГБОУ ВО «Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского», г. Омск²

Больница Университета Страсбурга, Франция, Страсбург³

Томский НИИ онкологии, г. Томск⁴

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск⁵

644077, г. Омск, пр. Мира, 55, e-mail: LudaB2005@mail.ru²

Аннотация

Изучены статистические закономерности заболеваемости раком легкого на примере Омской области. Показано, что выявление рака легкого (РЛ) на более поздних стадиях происходит значительно чаще у наиболее трудоспособной категории населения (возраст 30–49 лет). Для этой же возрастной группы основным гистологическим видом является аденокарцинома, что при своевременном обнаружении и адекватном лечении определяет более благоприятный прогноз. Интенсивная динамика роста онкологических заболеваний начинается с возраста 45–47 лет как для мужчин, так и для женщин, поэтому для улучшения ранней диагностики оптимальный возраст для скрининга РЛ должен находиться в диапазоне 40–50 лет.

Ключевые слова: рак легкого, эпидемиология, Омская область.

В мире одним из самых распространенных злокачественных новообразований среди мужского населения является рак легкого (РЛ). Частота возникновения РЛ практически не уменьшается, хотя его удельный вес в структуре онкологической заболеваемости снижается. По данным МАИР, ежегодно в мире регистрируется более миллиона новых случаев рака лёгкого, что позволяет ему удерживать первое место среди всех онкологических заболеваний, составляя 13,2 % от всех злокачественных новообразований. На индустриально развитые страны мира приходится 54 % новых случаев РЛ, который является основной причиной смерти от злокачественных опухолей [1, 2].

В России, по данным 2013 г., доля РЛ в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин составляет 18,4 %, занимая 1-е место, у женщин – 3,9 % и 10-е место [3]. В структуре смертности у мужчин на РЛ приходится 26,8 % (1-е место), у женщин – 6,3 % (4-е место). В возрастной группе 45–64 года на РЛ приходится 44,2 % умерших от всех злокачественных новообразований [1]. Небольшой разрыв в среднем возрасте заболевших (65,0 лет) и умерших (65,8 лет) указывает на неблагоприятный прогноз при этой форме опухоли и высокие показатели одногодичной летальности. Удельный вес РЛ III–IV стадий при первичном обращении превышает 70 %.

Результаты хирургического лечения, которое является основным методом при раке легкого, в

значительной степени зависят от стадии опухолевого процесса. Так, после операции по поводу РЛ I стадии 5-летняя выживаемость составляет 85 %, при II стадии – 50 %, при III стадии – до 25 %, при IV стадии – менее 2 % [1, 4, 5]. Такие статистические показатели объясняются как агрессивным характером течения самого заболевания, так и трудностями его ранней диагностики и адекватного лечения [6].

Для скрининга РЛ рекомендована низкодозовая компьютерная томография грудной клетки, однако ее применение ограничено возрастной группой 55–74 года и целевой аудиторией – заядлые курильщики или отказавшиеся от курения менее 15 лет назад. Большие надежды возлагаются на выявление ранних молекулярных маркеров РЛ (РЭА, Cyfra21-1, CA72-4 – для аденокарциномы; Cyfra21-1, SCC, РЭА – для плоскоклеточного и крупноклеточного РЛ; ProGRP, HCE, РЭА – для мелкоклеточного РЛ) [5, 7]. Наиболее часто оценка значений молекулярных маркеров используется для уточняющей диагностики, для дополнительной оценки эффективности проводимого лечения, определения прогноза течения опухолевого процесса и доклинического выявления рецидива заболевания, и только в ряде случаев используется при активном выявлении рака легкого. Поэтому для проведения раннего скрининга РЛ необходимо внедрение новых или расширение возможностей существующих методов диагностики.

Цель работы – изучить закономерности заболеваемости раком легкого в Омской области для оптимизации ранней диагностики и повышения эффективности лечения.

Материал и методы

Объектом исследования являлись пациенты Клинического онкологического диспансера г. Омска, впервые обратившиеся с предварительным диагнозом РЛ в период с 10.01.2014 по 30.06.2015. Статистические данные включали в себя: возраст; пол; диагноз (стадирование по TNM); локализацию отдаленных метастазов (при их наличии); результаты гистологического исследования; виды проведенного лечения. Группы обследуемых были сформированы согласно правилам проведения клинических испытаний после получения информированного согласия. Статистическая обработка результатов проведена с использованием пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft).

Результаты и обсуждение

За выбранный период времени было обследовано 445 человек с предварительным диагнозом РЛ (рис. 1). Основная группа пациентов была разделена на 5 возрастных категорий с шагом в 10 лет (30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70+). Для всех возрастов мужчины составили 71 %, женщины – 29 %. При этом в возрасте до 50 лет доля мужчин составляет ~60 % и резко снижается в группе

пациентов старше 70 лет. Это может быть связано с большей продолжительностью жизни женского населения, а также с тем, что доля курящих женщин в возрастной группе 30–49 лет резко возросла, что, возможно, спровоцировало увеличение числа случаев РЛ.

После диагностических процедур 108 обследуемым был выставлен диагноз доброкачественное новообразование (ДНО), 337 пациентам подтвержден диагноз РЛ. Доля ложноположительных первично выставленных диагнозов рака легкого составляет 24,2 %.

Максимум случаев РЛ приходится на возрастные группы 50–69 лет (рис. 2). При этом случаев заболевания у пациентов моложе 30 лет не отмечено, это отчасти подтверждает данные литературы об относительно низкой частоте встречаемости РЛ в этой возрастной категории [1, 3]. Соотношение ДНО/РЛ для возрастной группы 30–39 лет при пересчете в относительные единицы составляет 62/38, для возрастных групп 40–49, 50–59, 60–69 и старше 70 лет – 48/52, 27/73, 15/85 и 12/88 % соответственно. Отмечено, что по мере увеличения возраста пациентов доля доброкачественных образований неуклонно падает. Относительная частота возникновения доброкачественных новообразований уменьшается в среднем на 33,6 % при каждом увеличении возраста пациентов на 10 лет. Доля заболеваний РЛ при этом увеличивается в среднем на 23,4 %. Показано, что оптимальный

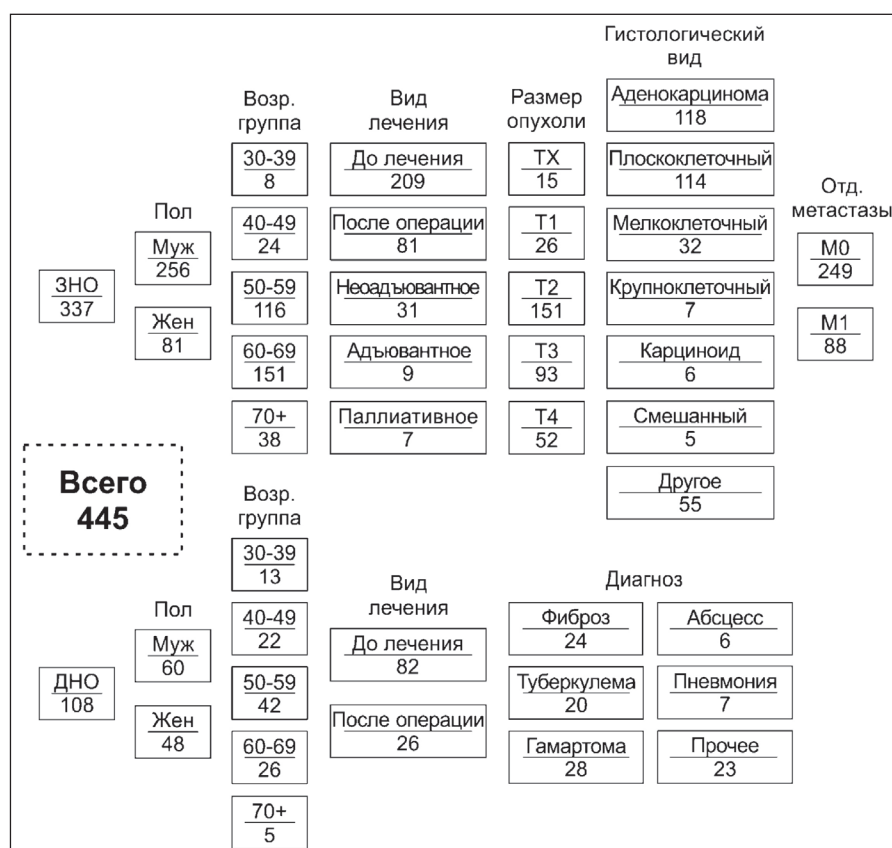


Рис. 1. Характеристика анализируемой когорты больных

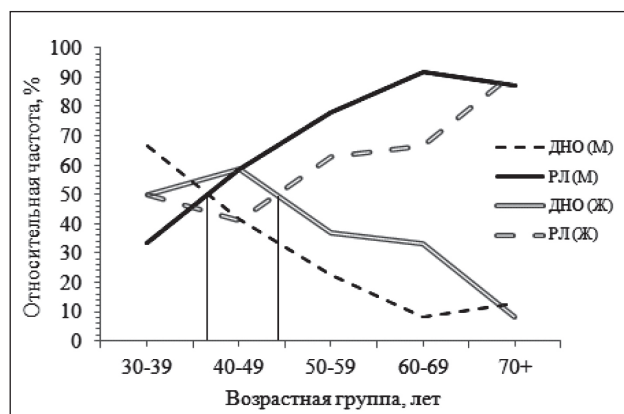


Рис. 2. Динамика соотношений ДНО/РЛ в зависимости от пола

возраст для скрининга РЛ находится в диапазоне 40–50 лет (рис. 2). Анализируя линию тренда роста числа случаев для ДНО и РЛ, можно отметить, что в диапазоне 45–55 лет количество ДНО увеличилось с 12 до 25 случаев, т.е. примерно в 2 раза. При этом за аналогичный период количество диагностированных случаев РЛ увеличилось с 17 до 87 случаев, т.е. в 5 раз. Точка равновесного состояния, при котором доли доброкачественных и злокачественных новообразований совпадают, приходится на возраст 42 года. Однако по абсолютным значениям интенсивная динамика роста онкологических заболеваний начинается с возраста 45–47 лет.

Заболеваемость РЛ у женщин гораздо ниже (рис. 2). При этом резкое увеличение заболеваемости происходит в аналогичный с мужским полом возрастной период — в 45–55 лет. В этом интервале число диагностированных случаев ДНО увеличилось с 10 до 17, что составляет 59 % (для мужчин этот показатель — 200 %). Для случаев выявления РЛ прирост с 7 до 29 случаев, что составляет почти 400 %. Показатели роста числа диагностированных

ЗНО в целом аналогичны для обоих полов. Равновесное значение ДНО/РЛ для женщин приходится на возраст 45 лет.

Для объективного представления о ситуации и определения мер по оптимизации ранней диагностики важным является то, на каком этапе течения заболевания пациенты обращаются в стационар. Большинству больных лечение до поступления в онкологический стационар не проводилось либо было выполнено хирургическое вмешательство в ЛПУ неонкологического профиля. Количество таких пациентов составило 65,4 и 24,0 % соответственно. Основным методом радикального лечения явились лобэктомия и пневмонэктомия с лимфодиссекцией. Доля пациентов, получивших лучевое или химиотерапевтическое лечение, достигла 8,3 %. Пациенты, которым проводилось паллиативное лечение, составляют 2,3 %.

В проведенном исследовании на примере пациентов, поступающих в стационар для лечения, представлена динамика распределения РЛ по стадиям (St) (рис. 3). Для всех возрастных групп доля пациентов с РЛ III ст. примерно одинакова и в среднем составляет 38 %. Аналогичное распределение наблюдается для РЛ II ст., удельный вес которого для всех возрастных групп составляет 13 %. Для других стадий заболевания динамика различная. При увеличении возраста пациентов наблюдается тенденция к снижению РЛ IV ст. Суммарная доля РЛ I и II ст. для возрастных групп 30–49 лет составляет 25 %. Для возрастной группы 50 лет и старше этот показатель выше и составляет 41 %. Случаи выявления заболевания T_1 -стадии в возрастной группе старше 70 лет остаются на низком уровне — 7,9 %, как, впрочем, и в общей когорте, — 7,7 %. К положительным моментам можно отнести высокий уровень выявления РЛ T_2 -стадии, что составило 52,6 %. В возрастной группе 60–69 лет РЛ T_1 -стадии составил 7,9 %, T_2 — 43,0 %, T_4 — 14,72 %. В группе 50–59 лет T_1 — 5,2 %, T_2 — 43,0 %, T_4 — 14,72 %.

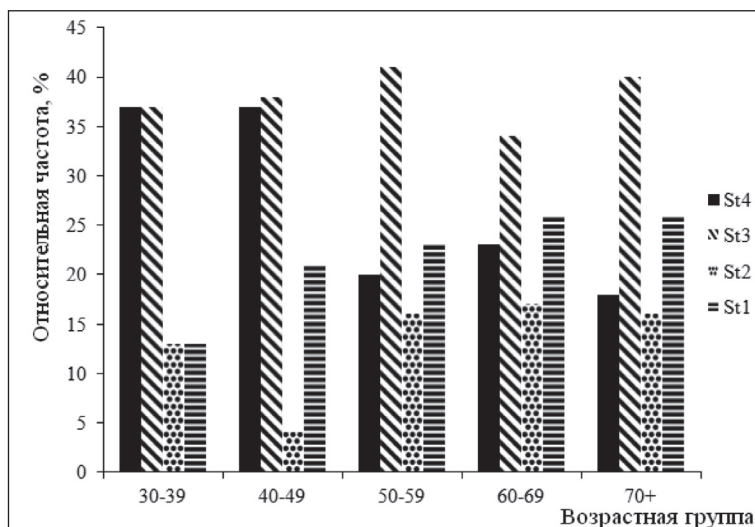


Рис. 3. Распределение больных РЛ по стадиям

Таблица 1

Распределение больных РЛ различных возрастных групп по стадиям (TNM)

Возраст, лет	Первичная опухоль					Регионарные лимфатические узлы					Отдаленные метастазы	
	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T _x	N ₀	N ₁	N ₂	N ₃	N _x	M ₀	M ₁
30–39	3 (0,9 %)	2 (0,6 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)	-	5 (1,5 %)	3 (0,9 %)
40–49	2 (0,6 %)	12 (3,6 %)	3 (0,9 %)	6 (1,8 %)	1 (0,3 %)	6 (1,8 %)	6 (1,8 %)	10 (3,0 %)	1 (0,3 %)	1 (0,3 %)	15 (4,5 %)	9 (2,7 %)
50–59	6 (1,8 %)	52 (15,4 %)	33 (9,8 %)	17 (5,0 %)	8 (2,4 %)	42 (12,5 %)	23 (6,8 %)	34 (10,1 %)	12 (3,6 %)	5 (1,5 %)	86 (25,5 %)	30 (8,9 %)
60–69	12 (3,6 %)	65 (19,3 %)	46 (13,6 %)	23 (6,8 %)	5 (1,5 %)	56 (16,6 %)	37 (10,9 %)	45 (13,4 %)	8 (2,4 %)	5 (1,5 %)	99 (29,4 %)	52 (15,4 %)
70+	3 (0,9 %)	20 (5,9 %)	10 (3,0 %)	5 (1,5 %)	-	16 (4,7 %)	9 (2,7 %)	9 (2,7 %)	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)	31 (9,2 %)	7 (2,1 %)

Таблица 2

Распределение больных РЛ различных возрастных групп по гистотипу опухоли

Гистологический тип опухоли	Возрастная группа, лет				
	30–39	40–49	50–59	60–69	70+
Аденокарцинома	6 (1,8 %)	23 (6,8 %)	83 (24,6 %)	4 (1,2 %)	2 (0,6 %)
Плоскоклеточный рак	-	-	2 (0,6 %)	88 (26,1 %)	24 (7,1 %)
Мелкоклеточный рак	1 (0,3 %)	3 (0,9 %)	12 (3,6 %)	16 (4,7 %)	-
Крупноклеточный рак	-	-	7 (2,1 %)	-	-
Смешанный рак	-	-	2 (0,6 %)	3 (0,9 %)	1 (0,3 %)
Карциноид	-	-	5 (1,5 %)	-	-
Неуточненный	2 (0,6 %)	4 (1,2 %)	8 (2,4 %)	16 (4,7 %)	4 (1,2 %)
Прочие	2 (0,6 %)	3 (0,9 %)	4 (1,2 %)	7 (2,1 %)	5 (1,5 %)

T₂ – 44,8 %, T₄ – 14,7 % (табл. 1). Для РЛ характерно довольно раннее лимфогенное метастазирование, однако в анализируемой когорте больных отсутствие метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N₀) наблюдалось у 36,5 % больных и значительно преобладало в возрастных группах 50–59 и 60–69 лет, составляя 36,2 и 37,0 % соответственно (табл. 1). Распространенный РЛ, соответствующий критерию N₃, отмечен в 7,1 % случаев, при наибольшем показателе – 50 % в группе 50–59 лет и 33,3 % – в группе 60–69 лет. Отдаленное метастазирование (M₁) выявлено в 101 (29,9 %) случае (табл. 1).

При анализе распределения больных РЛ различных возрастных групп в зависимости от гистотипа опухоли установлено, что в большинстве это аденокарцинома и плоскоклеточный РЛ – 85 %. В возрастной группе до 59 лет основным видом

опухоли является аденокарцинома, при этом у лиц старше 60 лет превалирует плоскоклеточный РЛ (табл. 2). Возможно, что эти различия связаны с тем, что в более старшем возрасте диагностировано существенно большее число случаев центрального РЛ, а в более молодом – периферического рака легкого.

Заклучение

Таким образом, у наиболее трудоспособной категории населения (возраст 30–49 лет) значительно чаще выявляется РЛ поздних стадий. В возрастной группы до 59 лет основным морфологическим вариантом рака легкого является аденокарцинома, в возрасте старше 60 лет – плоскоклеточный рак. Интенсивная динамика роста показателей заболеваемости раком легкого как для мужчин, так и для женщин наблюдается с возрастного интервала 45–47 лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Заридзе Д.Г. Скрининг злокачественных опухолей. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2014; 25 (3–4): 5–16.
2. Муерия А.Ф., Заридзе Д.Г. Эпидемиология и профилактика рака легкого. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010; 3 (21): 3–13.
3. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.; 2015, 250 с.
4. Давыдов М.И. Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торакоабдоминальной клинике. Вопросы онкологии. 2002; 48, (4–5): 468–479.
5. Нидюлин В.А., Эрдниева Б.В. Об эпидемиологии рака легких. Медицинский вестник Башкортостана. 2009; 4 (1): 66–71.

6. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Коломиец Л.А., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дубский С.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Миллер С.В., Добродеев А.Ю., Чивчишвили Л.Н., Нечитайло М.Н., Жеравин А.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2004; 2–3: 75–84.

7. Сергеева Н.С., Маришутина Н.В., Солохина М.П., Алентов И.И., Парилова Н.К., Зенкина Е.В., Скачкова Т.Е. Современные представления о серологических опухолеассоциированных маркерах и их месте в онкологии. Успехи молекулярной онкологии. 2014; 1: 69–80.

Поступила 9.11.15

Принята в печать 15.06.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Косенок Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии, Омский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Омск, Российская Федерация). E-mail: vic_kos_senok@mail.ru. SPIN-код: 4578-1551.

Бельская Людмила Владимировна, кандидат химических наук, доцент кафедры химической технологии, Омский государственный университет им. Ф.М. Достоевского (г. Омск, Российская Федерация). E-mail: ludab2005@mail.ru. SPIN-код: 4189-7899.

Массард Жильбер, академик, иностранный член РАН, профессор, главный онколог Страсбургского университета, заведующий отделением торакальной хирургии и трансплантологии, член Американской ассоциации торакальной хирургии (Страсбург, Франция). E-mail: gilbert.massard@chru-strasbourg.fr.

Завьялов Александр Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5087-2394.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

LUNG CANCER INCIDENCE IN OMSK REGION

V.K. Kosenok¹, L.V. Belskaya², Zh. Massard³, A.A. Zavyalov^{4,5}

Omsk State Medical University, Russia, Omsk¹

F.M. Dostoevsky Omsk State University, Russia, Omsk²

Strasbourg University Hospital, France, Strasbourg³

Tomsk Cancer Research Institute, Russia, Tomsk⁴

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk⁵

Abstract

Lung cancer incidence in the Omsk region was studied. Advanced lung cancer was shown to be commonly detected in patients of the 30 to 49 age group. For this patient group, adenocarcinoma was the most common histological type of lung cancer. The highest incidence of lung cancer was observed in both men and women aged 45–47 years. Thus, to improve early detection of lung cancer, the optimal age for lung cancer screening should be in the age range of 40–50 years.

Key words: lung cancer, epidemiology, Omsk region.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Zaridze D.G. Screening for malignant tumors. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2014; 25 (3–4): 5–16. [in Russian]
2. Mukeriya A.F., Zaridze D.G. Epidemiology and prevention of lung cancer. Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN. 2010; 3 (21): 3–13. [in Russian]
3. *Malignant neoplasms in Russia in 2013 (morbidity and mortality)* / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow; 2015, 250 p. [in Russian]
4. Davydov M.I. Principles of surgical treatment of malignant tumors in the clinic thoracoabdominal. Voprosy onkologii. 2002; 48 (4–5): 468–479. [in Russian]

5. Nidyulin V.A., Erdnieva B.V. The epidemiology of lung cancer. Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2009; 4 (1): 66–71. [in Russian]

6. Zavyalov A., Musabaeva L., Lisin V., Choinzonov E., Novikov V., Kolomiets L., Tuzikov S., Afanasiev S., Dubskij S., Anisenja I., Tjukalov Ju., Miller S., Dobrodeev A., Chivchish L., Nechitajlo M., Cheravin A. 15-experience in using intraoperative radiation therapy. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2004; 2–3: 75–84. [in Russian]

7. Sergeeva N.S., Marshrutina N.V., Solokhina M.P., Alentov I.I. Modern understanding of serological tumor markers and their role in oncology. Uspekhi molekulyarnoy onkologii. 2014; 1: 69–80. [in Russian]

Received 9.11.15
Accepted 15.06.16

ABOUT THE AUTHORS

Kosenok Viktor K., MD, DSc, Professor, Head of Oncology Department, Omsk State Medical University (Omsk, Russia). E-mail: vic_kos_senok@mail.ru. SPIN-code: 4578-1551.

Belskaya Lyudmila V., PhD, Chemical Technology Department, F.M. Dostoevsky Omsk State University (Omsk, Russia). E-mail: ludab2005@mail.ru. SPIN-code: 4189-7899.

Massard Zhilber, Academician, Foreign Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Principal Oncologist, Head of Thoracic Surgery and Transplantation Department, Strasbourg University (Strasbourg, France). E-mail: gilbert.massard@chru-strasbourg.fr.

Zavyalov Alexandr A., MD, DSc, Leading Researcher, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russia). E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5087-2394.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЛЕКСНОГО УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В ДООПЕРАЦИОННОМ СТАДИРОВАНИИ ДИССЕМИНИРОВАННОГО РАКА ЯИЧНИКОВ

**Н.В. Вяткина¹, И.Г. Фролова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, С.В. Молчанов¹,
А.Б. Виллерт¹**

Томский НИИ онкологии, Россия, г. Томск¹
ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Россия, г. Томск²
634050, г. Томск, пер.Кооперативный, 5, e-mail: FrolovaG@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

Проведена сравнительная оценка эффективности разработанной оптимизированной методики УЗИ с применением дополнительных приёмов (с переменной положения тела пациентки, с форсированным типом дыхания и сканированием брюшной полости линейным датчиком высоких частот) в оценке дооперационного стадирования у 47 больных с первичным диагнозом эпителиального рака яичников. Показано, что оптимизированная методика УЗИ, особенно при минимальном количестве асцитической жидкости, позволяет с чувствительностью метода 87 % повысить эффективность дооперационного стадирования рака яичников.

Ключевые слова: УЗИ, диссеминированный рак яичников, дооперационное стадирование.

Рак яичников является одной из наиболее часто встречающихся формой злокачественных новообразований у женщин и остаётся ведущей причиной смертности у онкологических больных [1–5]. Высокая смертность объясняется агрессивными биологическими свойствами злокачественных опухолей яичников, их способностью к частому рецидивированию, быстрому и обширному метастазированию. Наиболее часто (66–88 %) опухоль выявляется в III–IV стадиях, когда она метастазирует, инфильтрирует смежные органы и характеризуется чрезвычайно злокачественным течением с плохим прогнозом [2, 6–8].

Эффективность лечения в значительной степени зависит от качества диагностики. Правильное стадирование на первом этапе обследования больных раком яичников и полноценное представление о характере распространения опухоли являются важной информацией для выбора адекватной тактики лечения [9, 10]. Прогрессирование рака яичников происходит преимущественно за счёт диссеминации по брюшине. Этим объясняется малосимптомное течение заболевания на ранних стадиях, вследствие чего у значительного большинства пациенток болезнь диагностируется на поздних стадиях. Знание путей возможного распространения опухоли является ключевым моментом в

интерпретации данных диагностических методов визуализации (УЗИ, МРТ, КТ), а также необходимо для установления стадии процесса [11–13].

Одно из ведущих мест среди методов диагностики опухолей органов малого таза занимает ультразвуковое исследование. Благодаря высокой информативности, доступности, безвредности, возможности многократного проведения и объективного документирования данный метод позволяет на дооперационном этапе проводить первичную диагностику опухоли яичников, оценивать распространение опухоли за пределы малого таза, когда определяются метастатическое поражение большого сальника, висцеральной и париетальной брюшины, метастазы по капсуле печени и селезёнки, при наличии которых изменяются и стадия процесса и лечебная тактика [10, 11, 14, 15].

Однако существуют условия, ограничивающие возможности ультразвукового метода диагностики при визуализации метастатических изменений париетальной и висцеральной брюшины, большого сальника, брыжейки тонкой кишки. К ним относятся: выраженный подкожно-жировой слой, вздутие кишечника, спаечный процесс, массивный конгломерат опухоли в брюшной полости, отсутствие акустического окна в виде анэхогенной свободной жидкости, наличие которой облегчает

дифференцировку органов и тканей при их метастатическом поражении. Особые трудности связаны с выявлением канцероматоза брюшины и большого сальника в виде мелких просовидных высыпаний до 5 мм, особенно при небольшом количестве асцита или его отсутствии [15, 16].

Чаще всего рак яичников на поздних стадиях (III–IV стадии) сопровождается асцитом. При УЗИ наличие свободной жидкости является вспомогательным фактором для выявления метастазов в брюшной полости, так как создаётся анэхогенное акустическое окно, на фоне которого отчётливо дифференцируются метастатические очаги, схожие по эхогенности с окружающими органами и тканями. В тех случаях, когда асцит представлен минимальным количеством свободной жидкости, эхографическая визуализация канцероматоза брюшины и большого сальника затрудняется из-за схожей эхогенности метастатических изменений и окружающих тканей [7]. Вследствие чего для повышения информативности ультразвукового метода исследования в дооперационном стадировании диссеминированного рака яичников целесообразно применение оптимизированной методики УЗИ с использованием дополнительных приёмов.

Цель исследования – оптимизация методики дооперационного ультразвукового стадирования у больных диссеминированным раком яичников при минимальном количестве асцитической жидкости.

Материал и методы

Проведено исследование 47 пациенток с первичным диагнозом эпителиального рака яичников ($T_3N_{0-1}M_{0-1}$), у 16 больных асцит был слабо выражен. Морфологически у всех больных была выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Возраст больных колебался в пределах от 29 до 66 лет, средний возраст составил $58 \pm 3,8$ года. Всем больным проведено ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости на аппарате Сонник-Мед 90, в режиме серошкального сканирования (В-режим), цветового доплеровского картирования (ЦДК), энергетического картирования (ЭК).

На первом этапе проводилось ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием трансабдоминального и трансвагинального доступа. При выявлении опухоли яичников оценивали размеры, форму, структуру, контуры, взаимоотношение с окружающими органами и тканями, васкуляризацию (характер кровотока), состояние параметральной клетчатки, позадиматочного пространства (наличие или отсутствие жидкости и объемных образований по висцеральной и париетальной брюшине).

На втором этапе для оценки распространённости процесса трансабдоминальная сонография конвексным датчиком 3,5–5 МГц проводилась

по стандартной методике в положении пациента лёжа на спине. Затем всем больным проводилось ультразвуковое сканирование по разработанной нами оптимизированной методике. Оптимизация методики достигалась применением следующих дополнительных приёмов:

1. Осмотр конвексным датчиком в положении пациентки лёжа на боку, сидя, стоя, что позволило дифференцировать метастатические очаги или утолщение париетальной брюшины и/или большого сальника за счёт оттока асцитической жидкости в нижние, боковые отделы брюшной полости и к передней брюшной стенке. Использование данного приёма способствовало визуализации области между париетальной брюшиной и большим сальником.

2. Приём с форсированным брюшным типом дыхания в положении пациентки лёжа и стоя, что давало возможность определить локализацию метастатических очагов в париетальной брюшине и/или в большом сальнике, выявить спаечный процесс большого сальника с париетальной брюшиной. При этом, если объёмное образование расположено под передней брюшной стенкой и при дыхательных движениях движется вместе с ней в направлении вверх-вниз и смещается относительно ниже прилежащих структур (большого сальника и/или петель тонкой кишки), то оно локализуется в париетальной брюшине. При метастатическом поражении большого сальника с применением этого же приёма, при отсутствии спаечного процесса, сальник движется параллельно передней брюшной стенке и при надавливании датчиком смещается относительно неё. При наличии спаечного процесса между большим сальником и передней брюшной стенкой при форсированном типе дыхания и надавливании датчиком сальник не смещается относительно передней брюшной стенки, а движется вместе с ней синхронно дыхательным движениям.

3. Во всех случаях, когда не удаётся дифференцировать локализацию очага в париетальной брюшине или в большом сальнике конвексным датчиком, применялось дополнительное сканирование линейным датчиком высоких частот (7,5–11 МГц), также в положении пациентки лежа на спине, стоя, в покое и совместно с приёмом при форсированном брюшном типе дыхания, что позволяет более чётко визуализировать структуру метастатических очагов, особенно малых размеров, схожих по эхогенности с окружающими тканями.

Для выявления диссеминации по диафрагмальной поверхности брюшины, капсуле и субкапсулярной зоне паренхимы печени, капсуле селезёнки проводилось сканирование линейным датчиком высокой частоты в проекции верхнего этажа брюшной полости на вдохе с задержкой дыхания и в покое. Сканирование брюшной полости конвексным и линейным датчиком проводилось

последовательно от передней подмышечной линии одной стороны тела на противоположную, сверху вниз от рёберных дуг до паховых складок, при этом особое внимание уделялось оценке состояния тканей на уровне париетальной брюшины, большого сальника, брыжейки тонкой кишки. Затем проводилось сканирование в области верхнего этажа брюшной полости в проекции печени и селезёнки, эпигастрия и в произвольных разнонаправленных проекциях сканирования в зависимости от выявленных изменений.

Всем пациенткам с целью хирургического стадирования проводилась лапароскопия с помощью лапароскопической стойки Karl Storz с последующим морфологическим исследованием биоптатов. Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерных программ Microsoft Excel и «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

При анализе эхографической картины первичная злокачественная опухоль яичников определялась в пределах органа у 4 (8,5 %) пациенток с эхо-признаками диффузных изменений структуры, у 43 (91,5 %) пациенток опухоль выходила за пределы органа, имела преимущественно кистозно-солидное строение, с признаками патологического кровотока, размерами от 40 до 187 мм (табл. 1).

Оценка распространённости первичной опухоли яичников проводилась как по стандартной методике УЗИ, так и по оптимизированной, включающей дополнительные приёмы, с последующим сопоставлением с данными диагностической лапароскопии (табл. 2). Сравнительный анализ оценки распространённости РЯ с использованием стандартной методики УЗИ и оптимизированной методики в сопоставлении с результатами лапароскопии показал повышение эффективности

выявления метастазов в брюшной полости при использовании дополнительных приёмов УЗИ как при выраженном, так и при минимальном асците. Применение оптимизированной методики УЗИ даже при выраженном асците позволило повысить выявляемость метастатических изменений большого сальника с 47 до 62 %, метастазов по париетальной брюшине с 51 до 64 %.

Сканирование брюшной полости конвексным датчиком в условиях минимального количества свободной жидкости с использованием дополнительного приёма с изменением положения тела пациентки из горизонтального в вертикальное позволило повысить выявляемость метастатического поражения большого сальника с 6 до 12 % (рис. 1). Осмотр брюшной полости высокочастотным линейным датчиком совместно с форсированным брюшным типом дыхания способствовал увеличению эффективности метода с 13 до 17 % в определении метастазов по париетальной брюшине в виде неравномерного утолщения и очагов размером до 10–15 мм. Сканирование высокочастотным линейным датчиком на вдохе с задержкой дыхания в области верхнего этажа брюшной полости в условиях отсутствия свободной жидкости в данной области позволило дополнительно в 1 случае визуализировать метастазы по капсуле печени в виде единичных гиперэхогенных округлых образований до 6 мм (рис. 2).

В то же время не было отмечено различий между стандартной и оптимизированной методикой УЗИ в визуализации метастазов в брыжейку тонкой кишки при выраженном подкожно-жировом слое и вздутии петель толстой кишки, при массивном конгломерате первичной опухоли и наличии спаечного процесса вследствие снижения проникающей способности ультразвука. Лишь в 1 случае у пациентки с невыраженным подкожно-жировым слоем

Таблица 1

Эхо-семиотика первичной опухоли яичников (n = 47)

Локализация	Опухоль в пределах яичников (структурные изменения)	4 (8,5 %)
	Опухоль, выходящая за пределы яичников (с наличием экстракапсулярного компонента)	43 (91,5 %)
	Нечёткие	10 (21 %)
Контур	Чёткие	37 (79 %)
	Ровные	3 (6 %)
	Неровные	44 (94 %)
Структура	Преимущественно солидная	3 (6 %)
	Кистозно-солидная	42 (89 %)
	Преимущественно кистозная	2 (4 %)
Васкуляризация (ЦДК, ЭДК)	Усилена	38 (81 %)
	Умеренно выражена	9 (19 %)
	Слабо выражена	—
Взаимоотношение с окружающими органами	Нет видимых эхо-признаков прорастания в окружающие ткани	40 (85 %)
	Эхо-признаки прорастания в окружающие органы:	6 (13 %)
	— в матку	—
	— в стенку мочевого пузыря	—
	— в большой сальник	4 (8,5 %)
	— в париетальную брюшину	2 (4 %)

Таблица 2

Результаты оценки распространённости РЯ по данным стандартного УЗИ, оптимизированной методики УЗИ и лапароскопии

Локализация метастатических изменений	Стандартная методика УЗИ			Оптимизированная методика УЗИ			Результаты лапароскопии
	Асцит	При минимальном асците	Всего	Асцит	При минимальном асците	Всего	
Метастазы в большом сальнике	22 (47 %)	3 (6 %)	25 (53 %)	29 (62 %)	6 (12,7 %)	35 (74,4 %)	42 (89 %)
Метастазы по париетальной брюшине	24 (51 %)	6 (13 %)	30 (64 %)	30 (64 %)	8 (17 %)	38 (81 %)	44 (93,5 %)
Метастазы в брыжейке тонкой кишки	3 (6,4 %)	—	3 (6,4 %)	4 (8,5 %)	—	4 (8,5 %)	7 (15 %)
Метастазы по капсуле печени	3 (6,4 %)	1 (2,1 %)	4 (8,5 %)	3 (6,4 %)	2 (4,2 %)	5 (10,6 %)	7 (14,8 %)

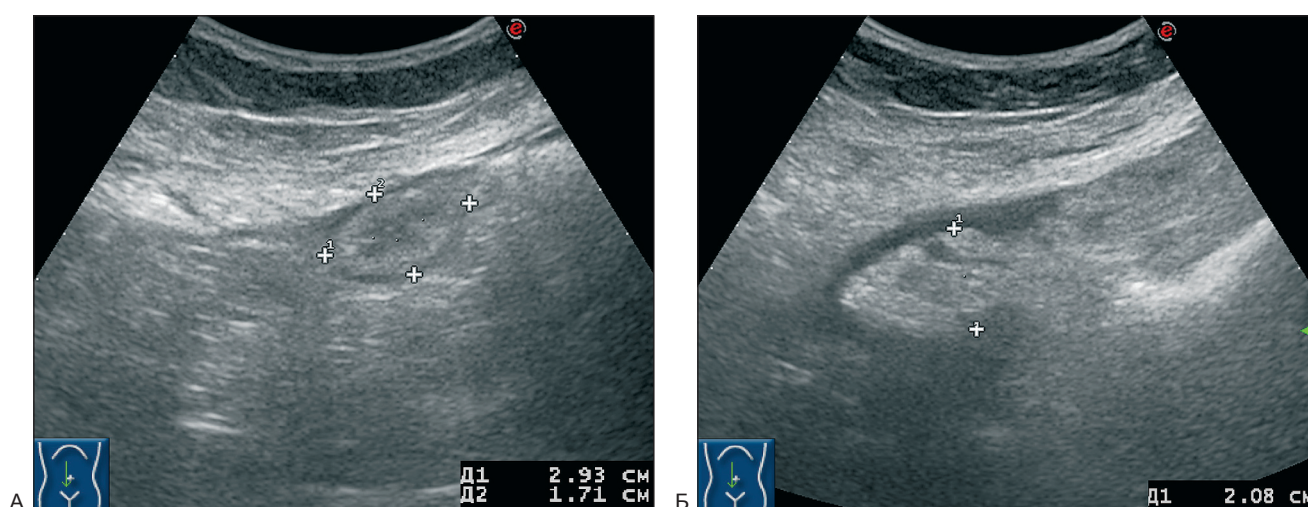


Рис. 1. Сонограммы пациентки С., 56 лет. а) УЗИ брюшной полости по стандартной методике (положение пациентки лёжа), сагиттальная плоскость сканирования. В условиях отсутствия свободной жидкости определяется изоэхогенное образование овальной формы без признаков перистальтики. При форсированном брюшном типе дыхания отмечается её подвижность; б) УЗИ брюшной полости с применением дополнительного приёма (сканирование конвексным датчиком в положении пациентки стоя), сагиттальная плоскость сканирования. За счёт оттока небольшого количества свободной жидкости к передней брюшной стенке чётко дифференцируется утолщенный большой сальник с бугристыми контурами (эхо-признаки метастатического поражения)



Рис. 2. Сонограмма пациентки У., 58 лет. В условиях минимального количества асцитической жидкости только линейным высокочастотным датчиком удалось визуализировать гиперэхогенный округлый очаг (метастаз) по капсуле печени размерами 6×4 мм

при минимальном количестве свободной жидкости использование приёма с форсированным типом дыхания позволило диагностировать метастазы в брыжейку размером до 20 мм.

Сопоставление с данными лапароскопии показало, что визуализируемые с применением оптимизированной методики УЗИ метастатические изменения большого сальника, париетальной брюшины и брыжейки тонкой кишки были подтверждены во всех случаях. В то же время ложноотрицательные результаты – 16 (17 %) случаев – были обусловлены трудностями визуализации метастатических изменений в виде мелких изоэхогенных просовидных высыпаний по поверхности большого сальника и париетальной брюшины у больных с выраженным подкожно-жировым слоем, отсутствием свободной жидкости в брюшной полости, массивным конгломератом первичной опухоли, спаянной с петлями тонкой кишки и с сальником. Лучшая визуализация метастатических изменений париетальной брюшины достигалась с помощью линейного датчика высоких частот.

У 3 (6,4 %) пациенток данные о метастатическом поражении брюшины и сальника, полученные по результатам УЗИ, были более информативны, чем при лапароскопии. Это было обусловлено тем, что при лапароскопии спаечный процесс и большой объём первичной опухоли не позволили оценить состояние брюшины задних отделов малого таза. Метастазы по капсуле печени при лапароскопии подтвердились в 5 (10,6 %) случаях, в 2 (4,3 %) случаях были ложноотрицательные эхографические заключения, обусловленные мелкими размерами образований, их высоким поддиафрагмальным расположением, выраженным подкожно-жировым слоем и отсутствием в околопечёчной области свободной жидкости. Чувствительность стандартного УЗИ в выявлении эхо-признаков метастатического поражения брюшной полости составила 61 %, а чувствительность УЗИ с применением дополнительных приёмов – 81 %.

Данные ультразвукового дооперационного стадирования по стандартной методике и с использованием оптимизированной методики были сопоставлены с результатами хирургического стадирования. Стадирование РЯ проводилось по системе FIGO. По стандартной методике УЗИ правильно классифицированы 33 (70,2 %) пациентки (табл. 3). В 1 (2,1 %) случае выставлена Ic стадия, когда опухоль визуализировалась в пределах яичников с наличием умеренного асцита, но при лапароскопии в данном случае была выставлена IIb стадия за счёт выявленного локального метастатического поражения париетальной брюшины по правому флангу брюшной полости, размерами до 15 мм, и множественных мелких просовидных метастатических высыпаний до 3–4 мм. Ложноотрицательный результат был обусловлен отсутствием свободной жидкости в данной области, выраженным подкожно-жировым слоем и изоэхогенностью метастазов. Из 9 (19,1 %)

больных, у которых дооперационно была выставлена IIb стадия, после хирургического стадирования в 2 (4,3 %) случаях стадия была подтверждена, у 6 (12,8 %) больных выставлена IIb стадия, у 1 (2,1 %) больной – IIIc стадия. Это связано с невыявленными достаточно крупными метастазами до 20–30 мм в большом сальнике, париетальной брюшине и брыжейке тонкой кишки при использовании только конвексного датчика в положении лёжа. У 12 (25,5 %) IIb стадия при УЗИ классифицирована верно, у 6 (12,8 %) – при хирургическом стадировании выставлена IIIc. Следует отметить полное совпадение дооперационного и хирургического стадирования у 19 (40,4 %) пациенток с IIIc стадией, когда были выявлены метастазы в брюшной полости размерами более 20 мм.

При сопоставлении результатов оптимизированной методики УЗИ и данных хирургического стадирования правильное предоперационное определение стадии процесса у больных РЯ было у 41 (87,3 %) больной (табл. 4). У 4 (8,6 %) пациенток на основании оптимизированной методики УЗИ была выставлена IIb стадия, из них по данным хирургического стадирования правильное определение стадии подтвердилось у 2 (4,3 %) больных. В 2 (4,3 %) случаях была выставлена IIb стадия (ложноотрицательные результаты), что было обусловлено ограничением метода в визуализации мелких изоэхогенных просовидных метастатических очагов по париетальной брюшине и большому сальнику, особенно при минимальном количестве асцита. Правильно была определена IIb стадия при УЗИ у 17 (36,2 %) пациенток, ложноотрицательные результаты составили 4 (8,5 %) случая и были обусловлены у 3 больных значительно выраженным подкожно-жировым слоем и вздутием петель кишки при наличии небольшого количества свободной жидкости, что затруднило визуализацию метастазов в брыжейку тонкой кишки. У 1 пациентки определялся большой конгломерат первичной опухоли, выходящий из полости малого таза верхним полюсом, с выраженным спаечным процессом с вовлечением большого сальника и петель кишки, что затруднило визуализацию очагов по брюшине, размерами более 20 мм в нижних отделах брюшной полости. Полное совпадение результатов стадирования РЯ с использованием оптимизированной методики УЗИ в сопоставлении с данными хирургического стадирования было у всех 22 (46,8 %) пациенток с IIIc стадией. Использование дополнительных приёмов УЗИ позволило повысить выявляемость больных с диссеминированным РЯ (IIb, IIIc стадии) – на 17 %.

Заключение

Ультразвуковая диагностика метастатического поражения брюшины у больных диссеминированным РЯ при небольшом количестве асцита представляет большие сложности. Оптимизированная методика УЗИ органов малого таза и брюшной по-

Таблица 3

Сопоставление результатов дооперационного (стандартная методика УЗИ) и хирургического стадирования

Стадия РЯ по результатам стандартной методики УЗИ		Стадия РЯ по результатам хирургического стадирования (лапароскопии)		
		IIb	IIIb	IIIc
Ic	1 (2,1 %)	–	1 (2,1 %)	–
IIb	9 (19,2 %)	2 (4,3 %)	6 (12,8 %)	1 (2,1 %)
IIIb	18 (38,3 %)	–	12 (25,5 %)	6 (12,8 %)
IIIc	19 (40,4 %)	–	–	19 (40,4 %)
Всего	47 (100 %)	2 (4,3 %)	19 (40,4 %)	26 (55,3 %)

Таблица 4

Сопоставление результатов дооперационного (оптимизированная методика УЗИ) и хирургического стадирования

Стадия РЯ по результатам оптимизированной методики УЗИ		Стадия РЯ по результатам хирургического стадирования (лапароскопии)		
		IIb	IIIb	IIIc
IIb	4 (8,6 %)	2 (4,3 %)	2 (4,3 %)	–
IIIb	21 (44,6 %)	–	17 (36,2 %)	4 (8,5 %)
IIIc	22 (46,8 %)	–	–	22 (46,8 %)
Всего	47 (100 %)	2 (4,3 %)	19 (40,4 %)	26 (55,3 %)

лости с использованием дополнительных приемов (осмотр в различных положениях пациентки, с форсированным типом дыхания, применение линейного датчика высоких частот) способствует преодолению объективных трудностей в визуализации внутрибрюшных метастатических изменений и определению их локализации, что позволяет

повысить эффективность дооперационного ультразвукового стадирования при использовании оптимизированной методики с чувствительностью метода 87 %, по сравнению со стандартной методикой УЗИ (70 %), что важно для выбора оптимальной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18–23.
2. Антонеева И.И., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Арсланова Д.Р., Генинг С.О. Алгоритм диагностики прогрессирующих форм рака яичников. Медицинский альманах. 2012; 4: 29–31.
3. Жордания К.И., Хохлова С.В. Ранний рак яичников. Наш взгляд на проблему. Онкогинекология. 2012; 1: 51–58.
4. Новикова Е.Г. Новые возможности лечения сарком и рака яичников. www.Medlinks.ru. Раздел онкология и гематология. 2011.
5. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistic, 2010. CA Cancer J. Clin. 2010; 60 (5): 277–300. doi: 10.3322/caac.20073.
6. Аишафян Л.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Люстик А.В., Ульянова А.В., Вашиакмадзе С.Л. Ранняя диагностика рака эндометрия и яичников. Практическая онкология. 2009; Т. 10, № 2: 71–75.
7. Синицина М.Е., Чекалова М.А., Брюзгин В.В., Махова Е.Е. Место эхографии в уточнении подходов к лечению рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2008; 4: 72–76.
8. Takur A., Mishra V., Jain S.K. Feed Forward Artificial Neural Network: Tool for Early Detection of Ovarian Cancer. Sci Pharm. 2011; 79 (3): 493–505. doi: 10.3797/scipharm.1105-11.
9. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Родичева Н.С., Иванова А.А., Чердынцева Н.В., Стуканов С.Л. Особенности рака яичников у больных с мутацией BRCA1 5382insC. Сибирский онкологический журнал. 2014; 6: 19–26.

10. Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Диссеминированный рак яичников: современный подход к лекарственной терапии (обзор литературы). Сибирский онкологический журнал. 2015; 6: 68–75.
11. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Фролова И.Г., Вяткина Н.В., Бакланова Н.С. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхосемиотика, классификация. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2014. Т. 25, № 1–2: 14–21.
12. Прокопенко П.Г., Терентьев А.А. Опухоли яичников: некоторые особенности эволюции, распространения и диагностики. Вопросы онкологии. 2009; 55 (2): 143–150.
13. Чекалова М.А., Поддубная И.В., Мазырко М.А., Синицина М.Е. Место УЗТ при планировании лечения злокачественных эпителиальных опухолей яичников. Современная онкология. 2007; Т. 9, № 1: 66–70.
14. Востров А.Н., Степанов С.О., Корнеева И.А. История и современные тенденции применения ультразвукового исследования при раке яичников // Лучевая диагностика и терапия. 2013; 3 (4): 22–28.
15. Степанов С.О., Митина Л.А., Гуц О.В., Беспалов П.Д. Визуализация перитонеальной диссеминации при ультразвуковом исследовании. Лучевая диагностика и терапия. 2013; 3 (4): 66–70.
16. Болдогоева И.М., Берзин С.А. Современные возможности диагностики рака яичников в онкологическом диспансере / Под ред. С.М. Демидова. Екатеринбург; 2007: 34–52.

Поступила 29.03.16

Принята в печать 15.05.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вяткина Нина Вадимовна, заочный аспирант отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nv_vyatkina@mail.ru.

Фролова Ирина Георгиевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код 9800-9777.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии; профессор кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Молчанов Сергей Валерьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код 2719-3289.

Виллерт Алиса Борисовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042.

DIAGNOSTIC VALUE OF ULTRASOUND EXAMINATION IN PREOPERATIVE STAGING OF DISSEMINATED OVARIAN CANCER

N.V. Vyatkina¹, I.G. Frolova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, S.V. Molchanov¹, A.B. Villert¹

Tomsk Cancer Research Institute, Russia, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk²

5, Kooperativny per., 634050-Tomsk, Russia, e-mail: FrolovaG@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The aim of the study was to compare the efficacy of the optimized ultrasound technique with the use of additional methods (change in the patient's body position, forced type of breath and abdominal scanning with high-frequency probes) for assessing the preoperative staging in 47 patients with primary epithelial ovarian cancer. It was shown that the optimized ultrasound technique, especially in cases with low-volume ascites, allowed improvement in preoperative staging of ovarian cancer, with sensitivity of 87%.

Key words: ultrasound, disseminated ovarian cancer, preoperative staging.

REFERENCES

1. Axel E.M. Statistics of the female genital tract cancer. Gynecological oncology; 1: 18–23. [in Russian]
2. Antoneeva I.I., Gening T.P., Abakumova T.V. Diagnostic algorithm of progressive ovarian cancer. Medical Almanac. 2012; 4: 29–31. [in Russian]
3. Zhordanina K.I., Khokhlova S.V. Early ovarian cancer. Our view on the problem. Gynecological oncology. 2012; 1: 51–58. [in Russian]
4. Novikova E.G. Novel approaches to treatment of ovarian sarcoma and cancer. // www.Medlinks.ru. Oncology and Hematology. 2011. [in Russian]
5. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistic, 2010. CA Cancer J. Clin. 2010; 60 (5): 277–300. doi: 10.3322/caac.20073.
6. Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Lyustic A.V. Early detection of endometrial and ovarian cancers. Practical Oncology. 2009; 10 (2): 71–75. [in Russian]
7. Sinitsina M.E., Chekalova M.A., Bryuzgin V.V., Makhova E.E. The role of ultrasound in evaluating approaches to ovarian cancer treatment. Tumors of the female reproductive system: scientific-practical journal. 2008; 4: 72–76. [in Russian]
8. Takur A., Mishra V., Jain S.K. Feed Forward Artificial Neural Network: Tool for Early Detection of Ovarian Cancer. Sci Pharm. 2011; 79 (3): 493–505. doi: 10.3797/scipharm.1105-11.
9. Villert A.B., Kolomiets L.A., Rodicheva N.S., Ivanova A.A., Cherdynseva N.V., Stukanov S.L. Features of ovarian cancer in patients with

BRCA1 5382insC mutation. Siberian Journal of Oncology. 2014; 6: 19–26. [in Russian]

10. Molchanov S.V., Kolomiets L.A. Disseminated ovarian cancer: current approach to drug therapy (published literature review). Siberian Journal of Oncology. 2015; 6: 68–75. [in Russian]

11. Molchanov S.V., Kolomiets L.A., Frolova I.G., Vyatkina N.V., Baklanova N.S. Peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: echosemiotics, classification. // Herald of the N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, RAMS. 2014. Vol. 25, № 1–2: 14–21. [in Russian]

12. Prokopenko P.G., Terentyev A.A. Ovarian tumors: some features of evolution, prevalence and diagnostics. Problems of oncology. 2009; 55 (2): 143–150. [in Russian]

13. Chekalova M.A., Poddubnaya I.V., Mazyrko M.A., Sinitsina M.E. The role of ultrasound in planning treatment for malignant epithelial ovarian tumors. Current oncology. 2007; T. 9, № 1: 66–70. [in Russian]

14. Vostrov A.N., Stepanov S.O., Korneeva I.A. History and current trends in using ultrasound examination for ovarian cancer. Diagnostic imaging and therapy. 2013; 3 (4): 22–28. [in Russian]

15. Stepanov S.O., Mitina L.A., Guts O.V., Besspalov P.D. Visualization of peritoneal dissemination during ultrasound examination. Diagnostic imaging and therapy. 2013; 3 (4): 66–70. [in Russian]

16. Boldogoeva I.M., Berzin S.A. Current capabilities for diagnosing ovarian cancer in cancer centers / Ed. by S.M. Demidov. Ekaterinburg; 2007: P. 34–52. [in Russian]

Received 29.03.16

Accepted 15.05.16

ABOUT THE AUTHORS

Vyatkina Nina V., postgraduate, Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nv_vyatkina@mail.ru.

Frolova Irina G., MD, Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +7 (3822) 42-00-57. E-mail: FrolovaG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9800-9777.

Kolomiets Larisa A., MD, Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

Molchanov Sergey V., MD, PhD, Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-code: 2719-3289.

Villert Alisa B., MD, PhD, Senior Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: avillert@yandex.ru. SPIN-код: 1975-0042.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЛУЧЕВЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ПАРАЗИТАРНЫХ И ОПУХОЛЕВЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ

П.М. Котляров, Н.И. Сергеев

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
117997, ГСП-7, г. Москва, ул. Профсоюзная, 86, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

Аннотация

Проанализированы данные лучевой диагностики 18 больных с нетипичными проявлениями паразитарных заболеваний легкого, поступивших для дообследования с предположительным диагнозом «рак» или «метастатическое поражение легкого». Ведущим признаком ряда паразитарных поражений легких по данным компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) томографий, ультразвукового исследования (УЗИ) является выявление жидкостного содержимого, перегородчатых структур (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз); отсутствие изменений бронхов в зоне поражения, отсутствие или незначительное накопление контрастного вещества в зоне патологии при болюсном усилении (парагонимоз, шистосоматоз, токсоплазмоз, пневмоцистоз). Динамический КТ мониторинг – один из ведущих в распознавании и дифференциальной диагностике при нетипичных проявлениях паразитарных поражений от опухоли или вторичного поражения легких.

Ключевые слова: паразитарные болезни легких, компьютерная, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое исследование.

Паразитарные поражения легких составляют, по данным различных авторов, от 0,07 до 0,1 % болезней человека. Рост числа паразитарных заболеваний в России обусловлен увеличивающимся потоком туристов в эндемические районы Юго-Восточной Азии, миграционными потоками в Россию из стран Средней Азии, неконтролируемым ростом количества домашних животных в городах. В большинстве работ, посвященных лучевой диагностике паразитарных поражений легких, обсуждаются случаи острого протекания заболевания с развернутой клинико-лабораторной картиной, когда КТ регистрирует макроструктурные изменения в легких, характерные для той или иной инфекции. Динамический КТ мониторинг позволяет контролировать успешность проводимого лечения [1–14]. Однако у части пациентов паразитарная инфекция протекает со стертой клинической картиной, и выявление изменений в легких при рентгенографии и КТ является случайной находкой, что обуславливает дифференциально-диагностические трудности определения их нозологической принадлежности [11–16]. Кроме того, нами в доступной литературе не было найдено работ с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ), ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике и дифференциальной диагностике паразитарного поражения легких, что делает актуальной разработку дифференциально-диагностических

признаков паразитарных заболеваний легких по данным комплексного использования лучевых методов исследования.

Цель исследования – разработка дифференциально-диагностических признаков нетипично протекающего паразитарного поражения легких от опухолевых, вторичных изменений в легком.

Материал и методы

Проанализированы данные лучевых методов исследования 18 больных паразитарными заболеваниями легких, поступивших для дообследования с предположительным диагнозом «рак» или «метастатическое поражение». Необходимость уточняющей диагностики обуславливалась стертой клинико-лабораторной картиной заболевания, случайным выявлением изменений в легких при рентгенографии или КТ. У 5 (27,77 %) выявлен эхинококк, у 7 (38,88 %) – цистицеркоз, у 2 (11,11 %) – парагонимоз, у 2 (11,11 %) – альвеококк, у 2 (11,11 %) – шистосоматоз. Диагноз верифицирован по данным оперативного вмешательства у 12 (66,66 %) пациентов, динамического мониторинга, иммунологическим, серологическим тестам, лабораторным исследованиям у 6 (33,33 %) пациентов. При ретроспективном анализе выяснилось, что в анамнезе у всех больных был контакт с животными или нахождение в эндемических по паразитарным болезням районах. Протокол обследования КТ включал в себя сканирование области органов

грудной клетки до и после болюсного введения рентгеноконтрастного вещества (100 мл). Для уточнения природы процесса у части пациентов КТ дополнялась МРТ1,5Т грудной клетки в T1ВИ и T2ВИ, подавлением сигнала от жировой ткани (STIR, TSHIRT), T1ВИ с введением 20–40 мл парамагнетика, УЗИ легких при наличии ультразвукового «окна».

Результаты и обсуждение

При КТ у 7 больных с подозрением на вторичное поражение (в анамнезе рак молочной железы) в легких определялись множественные очаговые образования диаметром 5–20 мм правильной округлой формы. В мягкотканом режиме часть очагов содержала кальцинаты. Остальные очаги имели плотность от –10 до +11 ЕН. У 1 из 4 пациентов поражение легких сочеталось с очаговым поражением подкожной клетчатки грудной клетки. МРТ грудной клетки выявило жидкостный характер части очагов в легких (гиперинтенсивный в T2ВИ сигнал). Сочетание кальцинированных и жидкостьсодержащих очагов, отсутствие накопления контрастного вещества в очагах при болюсном усилении дали основание сделать заключение о цистощеркозе легкого, что подтвердилось при динамическом наблюдении. Таким образом, к ранее описанной классической рентгенологической картине цистицеркоза легких (разнокалиберные очаги с признаками кальцинирования) [5] следует добавить, что они сочетаются с очагами жидкостного характера, что позволяет более уверенно дифференцировать цистицеркоз легких от метастатического поражения легких.

В наших наблюдениях у 5 больных при КТ в легком определялось округлой формы, однородной внутренней структуры с четкими контурами мягкотканое образование плотностью 54 ЕН и выше, денсивность образования не менялась после болюсного усиления. Для уточнения макроструктуры зоны интереса выполнена МРТ. У 3 из 5 пациентов при МРТ в T2ВИ гиперинтенсивный сигнал указывал на жидкостный характер внутреннего содержимого образования, выявлялись гипоинтенсивные перегородчатые структуры, гидатидозный «песок» (гипоинтенсивные линейные сигналы на фоне жидкостного содержимого). УЗИ также указывало на жидкостное (анэхогенное) внутреннее содержимое образования, присутствие плотной взвеси (эхогенные сигналы), выявляло многослойную капсулу (рис 1). Таким образом, данные МРТ, и УЗИ выявили жидкостный характер внутреннего содержимого, наличие перегородок и позволили высказаться в пользу гидатидозного эхинококка. Как показали операционные находки, причиной высокой мягкотканой плотности ГЭ при КТ были инфицирование кисты, отслоение и распад на мелкие фрагменты внутренней мембраны, высокая концентрация продуктов жизнедеятельности

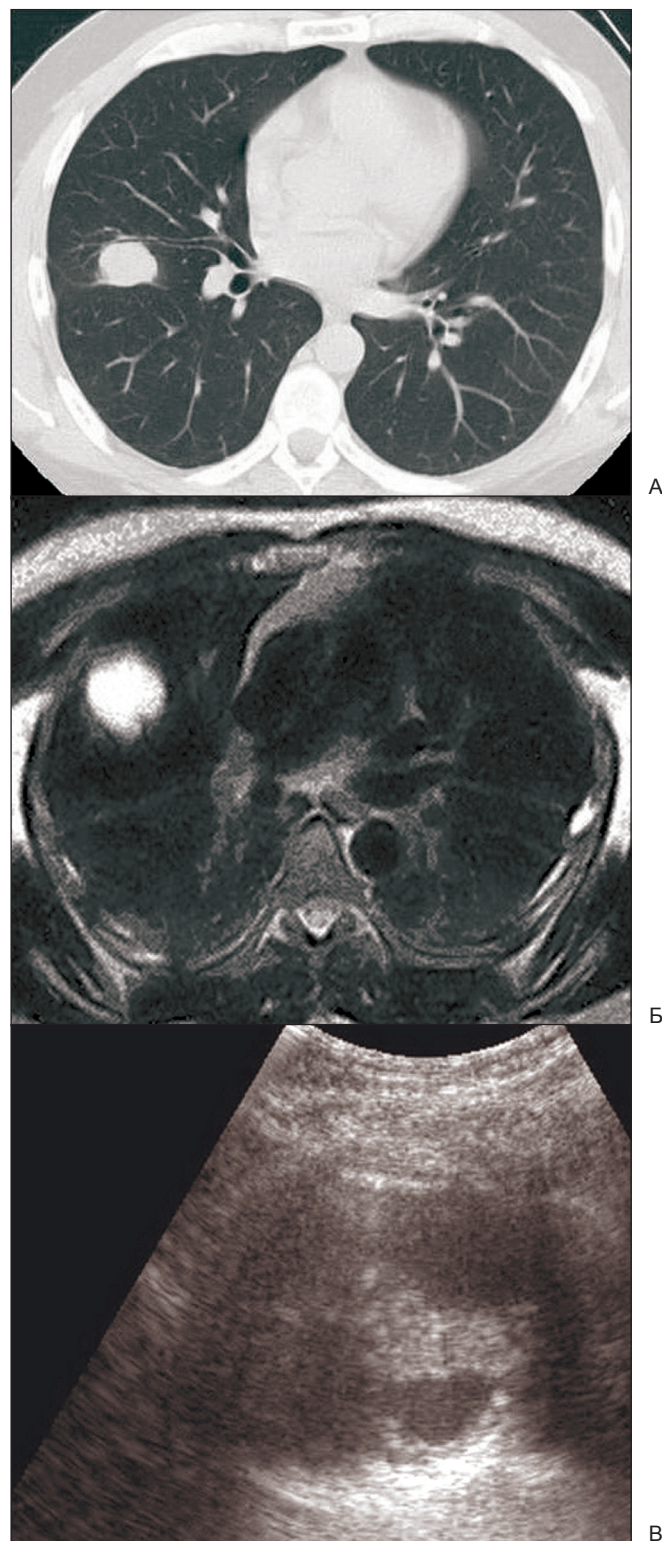


Рис. 1. Эхинококк правого легкого:
а) КТ – в правом легком определяется мягкотканое образование овальной формы; б) МРТ в T2 ВИ – гиперинтенсивный сигнал указывает на жидкостный характер изменений, гипоинтенсивные перегородчатые структуры внутри кисты; в) УЗИ легкого – определяется капсула, наличие дочерней кисты, эхогенной взвеси

паразита в жидкости, что симулировало мягкотканую природу процесса и делало необходимым проведение дифференциальной диагностики с опухолью. Данные МРТ, УЗИ играли решающую роль в установлении паразитарного характера изменений. У 2 из 5 больных, несмотря на весь комплекс выполненных методов лучевой диагностики, эхинококковое поражение до операции не было распознано. По КТ, МРТ, УЗИ выявлялось мягкотканое очаговое образование неправильной формы, с бугристыми контурами с реакцией подлежащей костальной плевры, без признаков кальцинации и жидкостного содержимого, умеренно накапливающего контрастное вещество по периферии при КТ с усилением, МРТ с парамагнетиком в T1ВИ (рис 2). Приводящий к образованию бронх был ампутирован. Несмотря на отрицательные данные пункции в плане выявления злокачественности изменений, была выполнена операция. Исследование операционного материала выявило фиброзированную опорожнившуюся эхинококковую кисту с перифокальным фиброзом окружающей ткани и плевральными наслоениями. Таким образом, в ряде случаев при гибели эхинококковой кисты, ее опорожнении и фиброзе изменения в легочной ткани макроструктурно при КТ имитируют опухолевый процесс, данные МРТ и УЗИ не вносят ясности в природу изменений. Вероятно, в данной ситуации необходимо ориентироваться на результаты пункции и динамический КТ мониторинг. Ампутация бронха, наиболее вероятно, связана с перфорацией кисты, ее опорожнением и последующими фиброзными процессами.

При КТ у 2 больных определялась опухолеподобная инфильтрация нижней доли правого легкого плотностью 25–41 ЕН с наличием в инфильтрате гиподенсивных очаговых включений диаметром 5–10 мм, имевших неравномерно-диффузное распределение. Бронхи в зоне поражения не прослеживались. Данных за наличие патологических изменений в печени выявлено не было. При болюсном усилении денсивность образования повышалась на 10–15 ЕН, с хаотично-неравномерным накоплением контрастного вещества. Для уточнения макроструктуры изменений выполнена МРТ, которая в T2ВИ регистрировала гиперинтенсивный сигнал от выявленных при КТ гиподенсивных очагов, что указывало на их жидкостный характер, которые были расценены как очаги распада опухоли. Пункционная биопсия, бронхоскопия не внесли ясности в природу процесса. При оперативном вмешательстве, патоморфологическом исследовании были выявлены редкие случаи изолированного поражения легкого альвеококком. Ретроспективный анализ данных лучевых методов исследования позволяет предположить, что на альвеококковое поражение указывали наличие жидкостных очагов, незначительное накопление контрастного вещества в инфильтрате, медленная отрицательная

динамика патологических изменений. Кроме того, изолированное поражение легкого альвеококком наблюдается крайне редко [11].

Парагонимоз – заболевание, возникающее при поражении легочной двуусткой *Paragonimus westermani*. Эндемические очаги болезни находятся на территории Японии, Китая, Кореи, Индии, в низовьях Амура, на Южном побережье Охотского моря. Источником инвазии паразита в организм человека являются моллюски, раки, крабы, от которых заражаются при недостаточной обработке

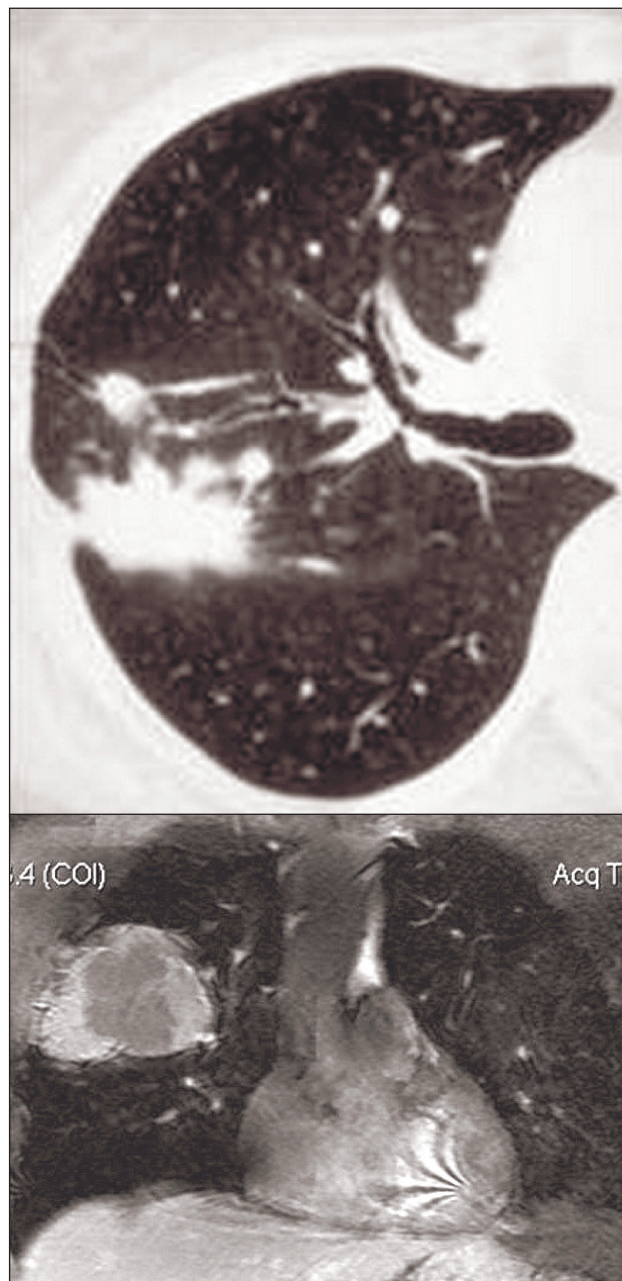


Рис. 2. Погибший эхинококк правого легкого: а) КТ – мягкотканое многоузловое образование с реакцией подлежащей плевры; б) МРТ – T1ВИ – гиперинтенсивный сигнал за счет фиксации парамагнетика от наружных и гиподенсивный от внутренних структур, данных за жидкостное содержимое не получено

пищи. В острой стадии заболевания диагностика парагонимоза проводится на основании клинических проявлений в виде энтерита, гепатита, развития плеврорегочного синдрома – кашель, боль в грудной клетке, озноб, лихорадка. В острой фазе заболевания при КТ в легком выявляются многочисленные инфильтраты, жидкость в наддиафрагмальном пространстве [16]. В наших наблюдениях у 2 больных, которые не предъявляли жалоб и в анамнезе отсутствовали данные о какой-либо инфекции, рентгеновское исследование, а затем и КТ выявили в легких образование мягкой тканой плотности, неправильной формы, с наличием тяжелой в легочную ткань (диаметром 33–45 мм). По макро-

структурным признакам изменения соответствовали периферическому раку легкого: бугристые контуры, неоднородная внутренняя денсивность, хотя зональные бронхи у обоих больных не были инфильтрированы, только оттеснялись образованием. Болюсное усиление регистрировало увеличение денсивности очага на 10–15 ЕН (рис. 4). Пункционная биопсия не внесла ясности в природу изменений, и было выполнено оперативное вмешательство. Морфологическое исследование операционного материала выявило паразитарный характер изменений – парагонимозную гранулему. Таким образом, как и в случае с погибшим эхинококком, лучевые методы не внесли ясности в при-

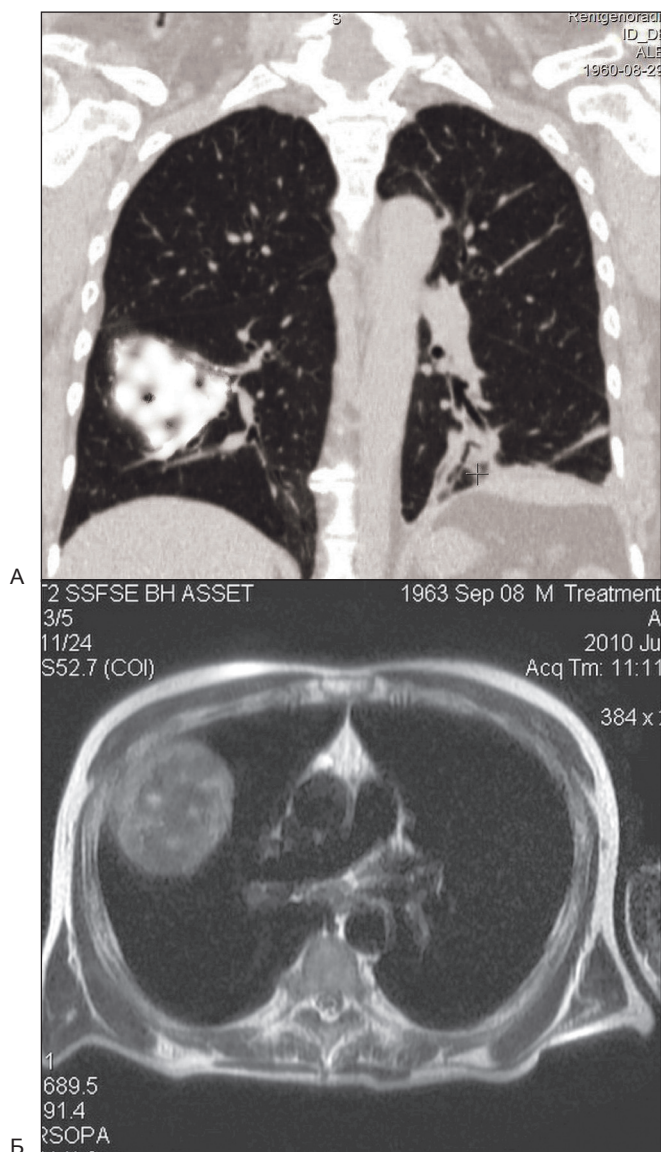


Рис. 3. Альвеококк правого легкого: а) КТ – в нижней доле правого легкого определяется инфильтрация легочной ткани с наличием гиподенсивных включений; б) МРТ, T2ВИ – жидкостные включения в солидном образовании

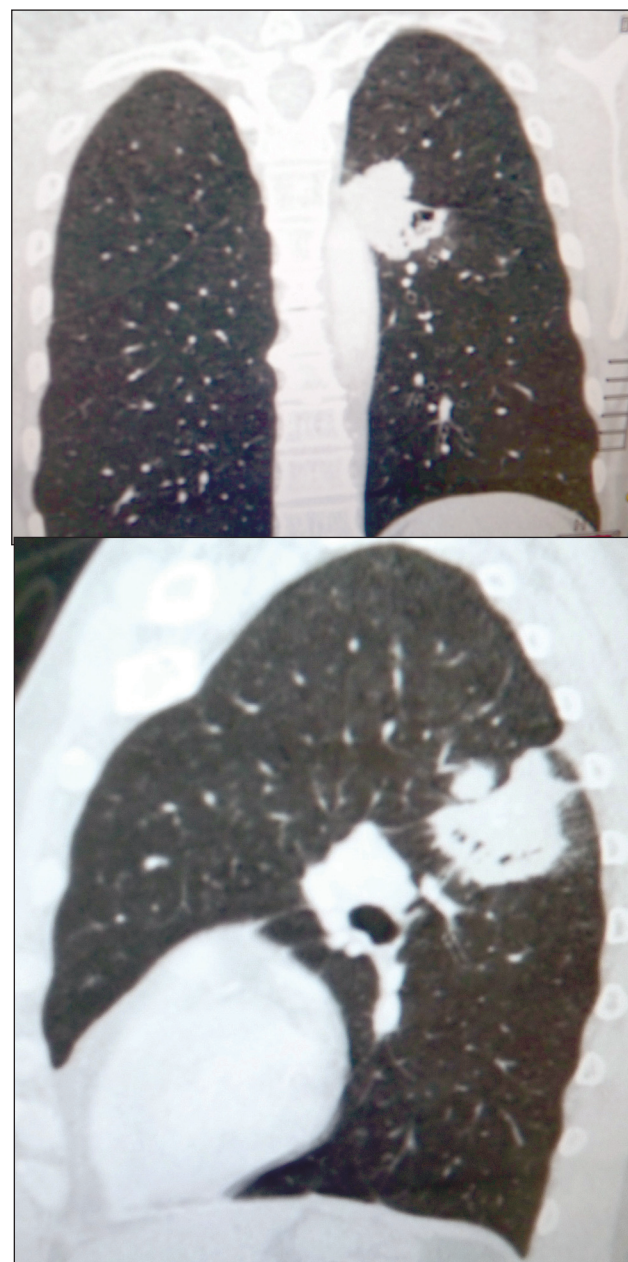


Рис. 4. Шистосоматозная гранулема верхней доли левого легкого. КТ: а) фронтальная реконструкция – определяется многоузловое с бугристыми контурами мягкотканое образование; б) саггитальная реконструкция, тот же больной

роду изменений до оперативного вмешательства. Вероятно, в данной ситуации следовало учитывать незначительную степень накопления контрастного вещества при КТ с болюсным усилением, отрицательные данные пункционной биопсии и незаинтересованность бронхов в предположении доброкачественности изменений. Предположить паразитарный характер поражения без анамнестических данных затруднительно. Отсутствие в анамнезе клинических проявлений легочного парагонимоза, возможно, обусловлено иммунным статусом пациента и ограниченной «концентрацией» проникновения паразита в организм.

Шистосоматоз распространен в странах с тропическим и субтропическим климатом. Гельминт проникает в организм через кожу. В легких возникают эозинофильные инфильтраты, пневмония и микроинфаркты, которые впоследствии, как и при парагонимозе, замещаются грануляциями и фиброзом. Проанализированы данные лучевого исследования 2 больных, у которых в анамнезе отсутствовали указания на острую фазу паразитарного поражения. Семантика выявляемых при КТ изменений была аналогичной вышеописанной при парагонимозе с той разницей, что по периферии мягкотканых очагов определялись изменения окружающей легочной ткани по типу «матового стекла». Накопление контрастного вещества при болюсном усилении; парамагнетика и жидкостных включений по данным МРТ в патологических очагах не определялось. Как и при парагонимозной гранулеме, зональный бронх оттеснялся, но не был инфильтрирован или ампутирован. Больные были прооперированы в связи с подозрением на бронхопневмоальвеолярную карциному. Морфологическое исследование выявило паразитарный характер изменений. Таким образом, дифференциальная диагностика исхода парагонимозных, шистосоматозных гранул от метастатического процесса, рака легкого должна основываться на данных КТ, МРТ за фиброзные изменения, отсутствии отрицательной динамики процесса при мониторинге, положительных результатах пункционной биопсии за паразитарный или воспалительный характер поражения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Возианова Ж.И.* Инфекционные и паразитарные болезни: в 3 т. Киев: Здоров'я; 2000. Т. 1. 904 с.
2. *Камалова К.Ц.* Ультразвуковая диагностика эхинококкоза [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. [Москва]; 2007. 24 с.
3. *Котляров П.М.* Лучевая диагностика паразитарных заболеваний легких // Торакальная радиология. Человек и здоровье. СПб., 2010: 97–103.
4. *Котляров П.М.* Лучевая диагностика паразитарных заболеваний легких. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. 2015; 4: 51–63.
5. *Розеництраух Л.С.* Паразитарные заболевания // Клиническая рентгенорадиология / Под ред. Г.А. Зедгендзе. 1983; Т. 1: 311–329.
6. *Харченко В.П., Котляров П.М., Шрехста Х.Г., Камалова К.Ц.* Лучевая диагностика эхинококкоза легких. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2007; Т. 52(2): 31–36.
7. *Шрехста Н.К.* Компьютерная томография в диагностике эхинококкоза различной локализации [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. [Москва]; 2007. 21 с.

Таким образом, проведенное исследование показало, что отсутствие в анамнезе клинических проявлений паразитарного поражения человека, отсутствие изменений в печени, других органах не исключают его развития в нетипичной, латентной форме в легких. При КТ легких паразитарное поражение макроструктурно может имитировать рак, вторичное поражение. Дополнение КТ МРТ и УЗИ в целом ряде случаев позволяет уточнить доброкачественный или паразитарный характер изменений. Однако в наших наблюдениях у 8 (44,44 %) пациентов из 18 паразитарное поражение легких не было распознано до оперативного вмешательства. Лучевые методы исследования являются ведущими диагностическими тестами в выявлении патологии легких и проведении дифференциальной диагностики с другими патологическими процессами.

Выводы

1. Паразитарные поражения легких в случаях нетипичного проявления заболевания могут симулировать опухолевый, метастатический процесс и требуют проведения дифференциальной диагностики методами лучевой диагностики.
2. Ведущим признаком ряда паразитарных поражений легких по данным лучевых методов исследования является выявление по данным МРТ, УЗИ жидкостного содержимого, перегородчатых структур (эхинококк, альвеококк, цистицеркоз); наличие неизмененных бронхов в зоне поражения, отсутствие или незначительное накопление контрастного вещества в зоне патологических изменений при болюсном усилении (парагонимоз, шистосоматоз).
3. Динамический КТ мониторинг, отрицательные данные пункционной биопсии о злокачественности, незначительность (10–15 ЕН) накопления контрастного вещества в очаге, отсутствие инфильтрации зональных бронхов позволяют предположить доброкачественность изменений в легком. Предположение о возможном паразитарном поражении возможно с учетом сведений в анамнезе пациента о нахождении в эндемических районах.

8. *Bastos A.L., Marchior E., Gasparetto E.L., Andrade B.H., Junior G.C., Carvalho R.C., Escuiatto D.L., Souza A.S.* Pulmonary and cardiac cysticercosis: helical CT findings. British Journal of Radiology. 2007; 80 (951): e58–60.
9. *Giassi K.S., Costa A.N., Apanavicius A., Teixeira F.B., Fernandes C.J., Helito A.S., Kairalla R.A.* Tomographic findings of acute pulmonary toxoplasmosis in immunocompetent patients BMC Pulmonary Medicine. 2014 Nov 25; 14: 185. doi: 10.1186/1471-2466-14-185.
10. *Lambertucci J., Moreira R., Barbosa A.* Solitary pulmonary nodule caused by Schistosoma mansoni in a patient with medullary thyroid carcinoma. Rev Soc Bras Med Trop. 2005 Nov-Dec; 38 (6): 536–7.
11. *Ohsaki Y., Sasaki T., Shibukawa K., Takahashi T., Osanai S.* Radiological findings of alveolar hydatid disease of the lung caused by Echinococcus multilocularis. Respirology. 2007 May; 12 (3): 458–61.
12. *Rodrigues G.C., Lacerda D.C., Gusmão E.S., Colares F.A., Mota V.T.* Pseudotumoral presentation of chronic pulmonary schistosomiasis without pulmonary hypertension. J Bras Pneumol. 2009 May; 35 (5): 484–8.
13. *Sakakibara A., Baba K., Niwa S., Yagi T., Wakayama H., Yoshida K., Kobayashi T., Yokoi T., Hara K., Itoh M., Kimura E.* Visceral larva

migrans due to *Ascaris suum* which presented with eosinophilic pneumonia and multiple intra-hepatic lesions with severe eosinophil infiltration. Internal Medicine. Intern Med. 2002 Jul; 41 (7): 574–9.

14. *Shrehsta H.K.* Radiology of hydatid disease. Kishor offset press ltd. Katmandu. Nepal; 2006. 134 p.

15. *Wang J., Xing Y., Ren B., Xie W.D., Wen H., Liu W.Y.* Alveolar echinococcosis: correlation of imaging type with PNM stage and diameter of lesions. Chin Med J (Engl). 2011 Sep; 124 (18): 2824–8.

16. *Choi W.H., Chu J.P., Jiang M., Lee Y.S., Kim B.S., Kim D.G., Park Y.K.* Analysis of Parasitic Diseases Diagnosed by Tissue Biopsy Specimens at Kyung Hee Medical Center (1984–2005) in Seoul, Korea. Korean J Parasitol. 2010 Mar; 48 (1): 85–8. doi: 10.3347/kjp.2010.48.1.85.

Поступила 20.05.16

Принята в печать 30.06.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котляров Петр Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-исследовательским отделом новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, Российский научный центр рентгенодиагностики (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-код: 1781-2199.

Сергеев Николай Иванович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела новых технологий и семиотики лучевой диагностики заболеваний органов и систем, Российский научный центр рентгенодиагностики (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-код: 2408-6502.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

IMAGING TECHNIQUES IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF PARASITIC LUNG DISEASES AND LUNG CANCER

P.M. Kotlyarov, N.I. Sergeev

Russian X-Ray Radiology Research Center, Russia, Moscow
86, Profsoyuznaya Street, 117997-Moscow, e-mail: Mailbox@mcrr.rssi.ru

Abstract

We analyzed imaging findings of 18 patients with atypical manifestations of parasitic diseases of the lung, who were admitted to the hospital with suspected lung cancer or metastatic lung cancer. The common CT, MRT and US findings of parasitic lung disease are fluid-containing lesions, septal structures (echinococcosis, alveolar echinococcosis, cisticercosis), no evidence of bronchial involvement and the absence of contrast agent accumulation in the affected area (paragonimiasis, shistosomiasis, toxoplasmosis, pneumocystis). Real-time monitoring with dynamic CT is often critical for differential diagnosis between atypical manifestations of parasitic lung disease and cancer or secondary lung tumor.

Key words: parasitic lung disease, computed tomography, magnetic resonance imaging, ultrasound.

REFERENCES

1. *Vozianova Zh.I.* Infectious and parasitic diseases. Kiev: Health; 2000, Vol. 1. 904 p. [in Russian]
2. *Kamalova K.Ts.* Ultrasound examination of echinococcosis [Abstract of PhD thesis], [Moscow]; 2007. 24 p. [in Russian]
3. *Kotlyarov P.M.* Diagnostic imaging of parasitic lung diseases. Thoracic radiology. St-Petersburg. 2010: 97–103 [in Russian]
4. *Kotlyarov P.M.* Diagnostic imaging of parasitic lung diseases. Herald of the Russian X-Ray Radiology Research Center. 2015; 4: 51–63. [in Russian]
5. *Rozenshtraukh L.S.* Parasitic diseases. Clinical Radiology. 1983; Vol. 1: 311–329. [in Russian]
6. *Kharchenko V.P., Kotlyarov P.M., Shrehsta Kh.G.* Diagnostic imaging of lung echinococcosis. Medical Radiology and Radiation Safety. 2007; 52 (2): 31–36. [in Russian]
7. *Shrehsta Kh.G.* Computed tomography in diagnosis of echinococcosis [Abstract of PhD thesis], [Moscow]; 2007. 21 p. [in Russian]
8. *Bastos A.L., Marchior E., Gasparetto E.L., Andrade B.H., Junior G.C., Carvalho R.C., Escuiçato D.L., Souza A.S.* Pulmonary and cardiac cysticercosis: helical CT findings. British Journal of Radiology. 2007; 80 (951): e58–60.
9. *Giassi K.S., Costa A.N., Apanavicius A., Teixeira F.B., Fernandes C.J., Helito AS, Kairalla R.A.* Tomographic findings of acute pulmonary toxoplasmosis in immunocompetent patients BMC Pulmonary Medicine. 2014 Nov 25; 14: 185. doi: 10.1186/1471-2466-14-185.

10. *Lambertucci J., Moreira R., Barbosa A.* Solitary pulmonary nodule caused by *Schistosoma mansoni* in a patient with medullary thyroid carcinoma. Rev Soc Bras Med Trop. 2005 Nov-Dec; 38 (6): 536–7.

11. *Ohsaki Y., Sasaki T., Shibukawa K., Takahashi T., Osanai S.* Radiological findings of alveolar hydatid disease of the lung caused by *Echinococcus multilocularis*. Respirology. 2007 May; 12 (3): 458–61.

12. *Rodrigues G.C., Lacerda D.C., Gusmão E.S., Colares F.A., Mota V.T.* Pseudotumoral presentation of chronic pulmonary schistosomiasis without pulmonary hypertension. J Bras Pneumol. 2009 May; 35 (5): 484–8.

13. *Sakakibara A., Baba K., Niwa S., Yagi T., Wakayama H., Yoshida K., Kobayashi T., Yokoi T., Hara K., Itoh M., Kimura E.* Visceral larva migrans due to *Ascaris suum* which presented with eosinophilic pneumonia and multiple intra-hepatic lesions with severe eosinophil infiltration. Internal Medicine. Intern Med. 2002 Jul; 41 (7): 574–9.

14. *Shrehsta H.K.* Radiology of hydatid disease. Kishor offset press ltd. Katmandu. Nepal; 2006. 134 p.

15. *Wang J., Xing Y., Ren B., Xie W.D., Wen H., Liu W.Y.* Alveolar echinococcosis: correlation of imaging type with PNM stage and diameter of lesions. Chin Med J (Engl). 2011 Sep; 124 (18): 2824–8.

16. *Choi W.H., Chu J.P., Jiang M., Lee Y.S., Kim B.S., Kim D.G., Park Y.K.* Analysis of Parasitic Diseases Diagnosed by Tissue Biopsy Specimens at Kyung Hee Medical Center (1984–2005) in Seoul, Korea. Korean J Parasitol. 2010 Mar; 48 (1): 85–8. doi: 10.3347/kjp.2010.48.1.85.

Received 20.05.16

Accepted 30.06.16

ABOUT THE AUTHORS

Kotlyarov Peter M., MD, Professor, Head of the Department of Novel Technologies and Diagnostic Imaging, Russian X-Ray Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-code: 1781-2199.

Sergeev Nikolay I., MD, PhD, Leading Researcher, Department of Novel Technologies and Diagnostic Imaging, Russian X-Ray Radiology Research Center (Moscow, Russia). E-mail: marnad@list.ru. SPIN-code: 2408-6502.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СВЯЗЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ С ОСОБЕННОСТЯМИ ЭКСПРЕССИИ ТРАНСМЕМБРАННЫХ БЕЛКОВ Р-ГЛИКОПРОТЕИНА (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) У БОЛЬНЫХ ИНВАЗИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.Ю. Христенко^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,2}, М.В. Завьялова^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск²

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

Аннотация

Эффективность неоадъювантной химиотерапии при инвазивном раке молочной железы может быть снижена в связи с развитием феномена множественной лекарственной устойчивости, причиной которого в большинстве случаев является экспрессия трансмембранных белков семейства ABC-транспортеров. Выполненное исследование позволило выявить взаимосвязь между экспрессией в клетках опухоли инвазивного рака молочной железы белков лекарственной устойчивости семейства ABC-транспортеров: Р-гликопротеина (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2), с эффективностью предоперационной химиотерапии и степенью лечебного патоморфоза опухолевой ткани. Было показано, что указанные параметры зависят от наличия мембранной экспрессии Р-гликопротеина и степени выраженности его экспрессии опухолевыми клетками. Эффективность неоадъювантной химиотерапии сопряжена с отсутствием экспрессии BCRP в клетках опухоли. Степень лечебного патоморфоза в опухоли связана с наличием позитивной мембранной экспрессии MRP2, а также с уровнем мембранной экспрессии Р-гликопротеина в клетках инвазивного рака молочной железы.

Ключевые слова: множественная лекарственная устойчивость, ABC-транспортеры, Р-гликопротеин, MRP2, BCRP, рак молочной железы, эффективность неоадъювантной химиотерапии, лечебный патоморфоз.

Рак молочной железы занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин [1]. В настоящее время при лечении инвазивной карциномы молочной железы одну из ключевых ролей играет проведение неоадъювантной химиотерапии, использование которой направлено на уменьшение объема опухоли для облегчения оперативного вмешательства и позволяет определить чувствительность к той или иной схеме химиотерапии [2, 3]. Химиотерапия как один из вариантов лечения существенно теряет свою актуальность в связи с наличием феномена множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолевых клеток, на долю которого приходится около 90 % неудач лечения цитостатическими препаратами [4]. Феномен МЛУ – это состояние, при котором имеет место широкая кросс-резистентность клеток к веществам, различным по структуре и механизму действия [5]. Резистентность опухоли формируется посредством нескольких молекулярных механизмов. На первый план выходит механизм функционирования транспортных белков семейства ABC-транспортеров,

который обеспечивает эффлюкс химиопрепаратов из клетки против градиента концентрации с затратой энергии АТФ, что приводит к быстрому уменьшению внутриклеточного уровня препарата ниже терапевтических концентраций. Существенная роль в развитии резистентности к проводимому лечению принадлежит представителям трех субсемейств из данной группы, а именно белку подсемейства ABCB – Р-гликопротеину, MRP2, относящемуся к субсемейству ABCC, и представителю ABCG-транспортеров – BCRP [5–9].

Целью исследования явилось изучение связи особенностей экспрессии Р-гликопротеина (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) в клетках опухоли с эффективностью неоадъювантной химиотерапии и выраженностью лечебного патоморфоза у больных с инвазивной карциномой молочной железы.

Материал и методы

Морфологической оценке подвергался биопсийный и операционный материал, полученный от 91 больной с инвазивным раком молочной железы

T₁₋₄N₀₋₃M₀ стадий. Все пациентки получали лечение в отделении общей онкологии Томского НИИ онкологии в период с 2007 по 2014 г. На предоперационном этапе пациенткам проводилось 2–4 курса неоадьювантной терапии по схемам FAC, CAH и CMF. Эффективность химиотерапии оценивалась по шкале RECIST.

Материал фиксировался в 10 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2012). Выраженность лечебного патоморфоза оценивалась по схеме, предложенной Е.Ф. Лушниковым (1977), при исследовании операционного материала ткани молочной железы и регионарных лимфатических узлов.

Иммуногистохимическое исследование проводилось на биопсийном материале и осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышиные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki-67 (клон MIB-1, RTU, мышиные); фирмы «Abcam» к Р-гликопротеину (клон JSB-1, рабочее разведение 1:40), к MRP2 (клон M2 III-6, рабочее разведение 1:200), к BCRP (клон BXP-21, рабочее разведение 1:20). Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам проводилась количественным методом гисто-счета (Histo-Score). При оценке экспрессии к онкопротеину c-erbB-2 учитывали мембранное окрашивание этого маркера. Для HER2/neu негативными считались случаи с отсутствием окрашивания. Экспрессия Ki-67 оценивалась по процентному содержанию позитивно окрашенных клеток на 1 000 клеток в 10 полях зрения при $\times 400$.

В исследование были включены пациентки с трижды негативным (негативная экспрессия рецепторов к эстрогенам, к прогестерону, негативный HER2/neu статус) и люминальным В (позитивная экспрессия рецепторов к эстрогенам и/или к прогестерону, негативный HER2/neu статус, экспрессия Ki-67 ≥ 20 %) субтипами.

Оценивалось наличие экспрессии Р-гликопротеина, MRP2, BCRP, определялся процент по-

зитивно окрашенных клеток (на 1 000 клеток в 10 полях зрения при $\times 400$), при этом учитывался характер окрашивания в опухоли (мембранное, цитоплазматическое, ядерное).

Обработка полученных данных выполнялась с использованием пакета программ Statistica 10.0. Применялся дисперсионный анализ, критерий χ^2 , корреляционно-регрессионный анализ по Спирмену. Обсуждаются результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

При оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии в общей группе частота полных морфологических регрессий составила 23,1 %, частичных регрессий – 49,4 %, стабилизация процесса наблюдалась в 19,8 % случаев, и прогрессирование было отмечено у 7,7 % пациентов. У 83 (91,21 %) пациенток был выявлен лечебный патоморфоз различной степени выраженности, и у 8 (8,79 %) пациенток реакции опухолевой ткани на проведение химиотерапии не наблюдалось. Преобладала I степень лечебного патоморфоза – 26,37 %, на долю II степени приходилось 24,18 %, III степень составила 16,48 %, IV степень – 24,18 %. Частота позитивной экспрессии и показатели экспрессии указанных белков у пациенток с трижды негативным и люминальным раком типа В не имели существенных отличий.

Исследование эффектов неоадьювантной химиотерапии в зависимости от наличия мембранной экспрессии Р-гликопротеина показало существенные различия. Было обнаружено, что в 79 % случаев негативной мембранной экспрессии данного белка у пациенток наблюдалась полная или частичная регрессия опухоли от проводимого лечения, в 21 % – стабилизация либо прогрессирование роста опухоли ($p = 0,002$). При позитивной экспрессии данного белка эффективность химиотерапии зависела от процента позитивно окрашенных клеток в опухоли. Наибольшие показатели мембранной экспрессии Р-гликопротеина наблюдались при прогрессировании заболевания, наименьший процент позитивных клеток выявлялся в группе больных с полной морфологической регрессией новообразования, что проявлялось положительной корреляцией ($r = 0,23$; $p = 0,03$) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели экспрессии Р-гликопротеина у пациенток с различным эффектом неоадьювантной химиотерапии

Эффекты по шкале RECIST	Мембранная экспрессия Р-гликопротеина в опухоли, доля позитивных клеток (M $\pm$ S.D.)
Полная регрессия (n=12)	51,2 $\pm$ 11,3 %
Частичная регрессия (n=24)	65,8 $\pm$ 5,9 %
Стабилизация (n=12)	74,5 $\pm$ 9,8 %
Прогрессирование (n=4)	95,2 $\pm$ 5,0 %
	F=3,2; p=0,003

Таблица 2

Зависимость степени лечебного патоморфоза в опухоли от мембранной экспрессии MRP2 в опухолевых клетках инвазивной карциномы молочной железы

Степень лечебного патоморфоза	Мембранная экспрессия MRP2 в клетках опухоли, количество больных (абс. число, %)	
	Негативная	Позитивная
Признаки отсутствуют	3/50 (6 %)	5/41 (12 %)
I степень	9/50 (18 %)	15/41 (36 %)
II степень	13/50 (26 %)	9/41 (22 %)
III степень	12/50 (24 %)	4/41 (10 %)
IV степень	13/50 (26 %)	8/41 (20 %)

 $\chi^2=5,9$; $p=0,03$

Таблица 3

Зависимость эффекта неоадьювантной химиотерапии от экспрессии BCRP в первичной опухоли

Эффекты по шкале RECIST	Экспрессия BCRP в опухоли, количество больных (абс. число, %)	
	Негативная	Позитивная
Полная регрессия (n=21)	13/37 (35 %)	8/54 (15 %)
Частичная регрессия (n=45)	18/37 (48 %)	27/54 (50 %)
Стабилизация (n=18)	5/37 (14 %)	13/54 (24 %)
Прогрессирование (n=7)	1/37 (3 %)	6/54 (11 %)

 $\chi^2=7,1$; $p=0,04$

Таблица 4

Показатели экспрессии BCRP в опухоли у пациенток с инвазивной карциномой молочной железы в зависимости от эффекта проводимого лечения

Эффекты по шкале RECIST	Экспрессия BCRP в опухолевых клетках (M $\pm$ S.D.)
Полная регрессия (n=8)	61,1 $\pm$ 11,7 %
Частичная регрессия (n=27)	86,0 $\pm$ 9,0 %
Стабилизация (n=13)	87,0 $\pm$ 3,06 %
Прогрессирование (n=6)	94,6 $\pm$ 2,9 %

 $F=5,4$; $p=0,002$

Степень лечебного патоморфоза (ЛП) в первичной опухоли после проведения предоперационной химиотерапии также была связана с уровнем мембранной экспрессии Р-гликопротеина в клетках инвазивного рака. Было обнаружено нарастание степени лечебного патоморфоза при более низких показателях экспрессии данного АВС-транспортера в клетках опухоли (I степень – 69,5 $\pm$ 8,5 %; II степень – 73,6 $\pm$ 10,1 %; III степень – 80,6 $\pm$ 7,7 %; IV степень – 51,1 $\pm$ 10,9 %; $F=3,4$; $p=0,03$).

При изучении экспрессии MRP2 показано, что степень лечебного патоморфоза опухоли сопряжена с его мембранной экспрессией в клетках опухоли. При позитивной мембранной экспрессии данного АВС-транспортера чаще регистрировались либо ЛП I степени, либо отсутствие морфологических признаков лечебного воздействия, в то время как ЛП III и IV степени чаще наблюдались при отрицательной экспрессии данного белка (табл. 2).

Анализ чувствительности к неоадьювантной химиотерапии у больных инвазивной карциномой молочной железы, в зависимости от наличия экспрессии белка BCRP, показал, что мембранная экспрессия данного белка была связана с ответом опухоли на проводимое лечение (табл. 3). Установлено, что частота полной морфологической регрессии была существенно выше при отсутствии экспрессии данного АВС-транспортера в опухоли, а прогрессирование при проведении неоадьювантной химиотерапии значимо чаще наблюдается при позитивном мембранном окрашивании.

Анализ мембранной экспрессии BCRP в клетках опухоли выявил, что показатели экспрессии данного белка в группах пациенток с различным эффектом от проведенной неоадьювантной химиотерапии имеют значимые отличия (табл. 4), наименьший показатель экспрессии был у пациенток с полной регрессией опухоли после проведения

химиотерапии, наибольший – отмечен в группе больных с прогрессированием опухоли.

Заключение

Выполненное исследование показало, что эффективность неoadъювантной химиотерапии и степень лечебного патоморфоза в опухоли связаны с наличием мембранной экспрессии Р-гликопротеина и степени выраженности его экспрессии опухолевыми клетками. В 79 % случаев негативной мембранной экспрессии данного белка у пациенток наблюдается полная или частичная регрессия опухоли.

Полная морфологическая регрессия первичной опухоли при проведении предоперационной химиотерапии сопряжена с отсутствием экспрессии BCRP в клетках опухоли. Степень лечебного патоморфоза в опухоли связана с наличием пози-

тивной мембранной экспрессии MRP2 и с уровнем мембранной экспрессии Р-гликопротеина в клетках инвазивного рака молочной железы.

Выявленные данные позволяют рассматривать белки ABCB1 (Р-гликопротеин), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) в качестве прогностических факторов эффективности неoadъювантной терапии и степени лечебного патоморфоза в ответ на проводимую терапию у больных инвазивным раком молочной железы.

Исследование выполнено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-9084.2016.7 «Разработка новых подходов к прогнозированию резистентности гормонотерапии у больных люминальным раком молочной железы на основании оценки клинко-морфологических и молекулярно-генетических параметров опухоли» (договор № 14.W01.16.9084-МД) от 14.03.2016.

ЛИТЕРАТУРА

1. Youlden D.R., Cramb S.M., Dunn N.A., Muller J.M., Pyke C.M., Baade P.D. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012 Jun; 36 (3): 237–48. doi: 10.1016/j.canep.2012.02.007.
2. Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Greil R. Neoadjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy in Breast Cancer: Past, Present, and Future. *J Oncol.* 2013; 2013: 732047. doi: 10.1155/2013/732047.
3. von Minckwitz G., Untch M., Loibl S. Update on neoadjuvant/preoperative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Feb; 25 (1): 66–73. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835c0889.
4. Pluchino K.M., Hall M.D., Goldsborough A.S., Callaghan R., Gottesman M.M. Collateral sensitivity as a strategy against cancer multidrug resistance. *Drug Resist Updat.* 2012 Feb-Apr; 15 (1–2): 98–105. doi: 10.1016/j.drug.2012.03.002.
5. Stavrovskaya A.A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc).* 2000 Jan; 65 (1): 95–106.
6. Borst P., Evers R., Koel M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Aug 16; 92 (16): 1295–302.
7. Fukuda Y., Schuetz J.D. ABC transporters and their role in nucleoside and nucleotide drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012 Apr 15; 83 (8): 1073–83. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.042.
8. Kathawala R.J., Gupta P., Ashby C.R. Jr., Chen Z.N. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. *Drug Resist Updat.* 2015 Jan; 18: 1–17. doi: 10.1016/j.drug.2014.11.002.
9. Wikens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *F1000Prime Rep.* 2015 Feb 3; 7:14. doi: 10.12703/P7-14.

Поступила 26.02.16
Принята в печать 29.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Христенко Ксения Юрьевна, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии; ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kychristenko@mail.ru. SPIN-код: 2867-6441.

Вторушин Сергей Валадимирович, доктор медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии; профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии; заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии; профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

CORRELATION BETWEEN CHEMOTHERAPY RESPONSE AND EXPRESSION PROFILES OF TRANSMEMBRANE PROTEINS: P-GLYCOPROTEIN (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) IN PATIENTS WITH INVASIVE BREAST CANCER

K.Yu. Khristenko^{1,2}, S.V. Vtorushin^{1,2}, M.V. Zavjalova^{1,2}, V.M. Perelmuter^{1,2}

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Russia, Tomsk²

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

Abstract

Overexpression of ABC drug transporters can cause multidrug resistance (MDR) in cancer cells, which is a major obstacle in the success of cancer chemotherapy. Our study revealed a correlation between the expression of invasive breast cancer resistance-associated proteins, such as P-glycoprotein (ABCB1), MRP2 (ABCC2), BCRP (ABCG2) in tumor cells and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy. The response to neoadjuvant chemotherapy was shown to be associated with a lack of BCRP expression in tumor cells. The pathologic tumor response was correlated with the presence of positive MRP2 expression and the expression level of P-glycoprotein in cells of invasive breast cancer.

Key words: multidrug resistance, ABC-transporters, P-glycoprotein, MRP2, BCRP, breast cancer, pathologic response to neoadjuvant chemotherapy.

REFERENCES

1. Youlden D.R., Cramb S.M., Dunn N.A., Muller J.M., Pyke C.M., Baade P.D. The descriptive epidemiology of female breast cancer: an international comparison of screening, incidence, survival and mortality. *Cancer Epidemiol.* 2012 Jun; 36 (3): 237–48. doi: 10.1016/j.canep.2012.02.007.
2. Gampenrieder S.P., Rinnerthaler G., Greil R. Neoadjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy in Breast Cancer: Past, Present, and Future. *J Oncol.* 2013; 2013: 732047. doi: 10.1155/2013/732047.
3. von Minckwitz G., Untch M., Loibl S. Update on neoadjuvant/pre-operative therapy of breast cancer: experiences from the German Breast Group. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Feb; 25 (1): 66–73. doi: 10.1097/GCO.0b013e32835c0889.
4. Pluchino K.M., Hall M.D., Goldsborough A.S., Callaghan R., Gottesman M.M. Collateral sensitivity as a strategy against cancer multidrug resistance. *Drug Resist Updat.* 2012 Feb-Apr; 15 (1–2): 98–105. doi: 10.1016/j.drug.2012.03.002.
5. Stavrovskaya A.A. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc).* 2000 Jan; 65 (1): 95–106.
6. Borst P., Evers R., Koel M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Aug 16; 92 (16): 1295–302.
7. Fukuda Y., Schuetz J.D. ABC transporters and their role in nucleoside and nucleotide drug resistance. *Biochem Pharmacol.* 2012 Apr 15; 83 (8): 1073–83. doi: 10.1016/j.bcp.2011.12.042.
8. Kathawala R.J., Gupta P., Ashby C.R. Jr., Chen Z.N. The modulation of ABC transporter-mediated multidrug resistance in cancer: a review of the past decade. *Drug Resist Updat.* 2015 Jan; 18: 1–17. doi: 10.1016/j.drug.2014.11.002.
9. Wikens S. Structure and mechanism of ABC transporters. *F1000Prime Rep.* 2015 Feb 3; 7:14. doi: 10.12703/P7-14.

Received 26.02.16

Accepted 29.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Khristenko Ksenya Yu., MD, Physician of the Department of Pathologic Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute; Lecturer of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kychristenko@mail.ru. SPIN-code: 2867-6441.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Senior Researcher of the Department of Pathologic Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute; Professor of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN code: 2442-4720.

Zavyalova Marina V., MD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute; Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Perelmutter V.M., MD, DSc, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute; Professor of Department of Pathological Anatomy of Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-code: 6252-5319.

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИЯ С РАДИКАЛЬНОЙ ЦИСТЭКТОМИЕЙ В ЛЕЧЕНИИ МЫШЕЧНО-ИНВАЗИВНОГО РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Н.С. Нургалиев, Ж.А. Арзыкулов, Е.И. Ишкинин

Казахский НИИ онкологии и радиологии, Республика Казахстан, г. Алматы
050022, Республика Казахстан, г. Алматы, пр. Абая, 91, e-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com

Аннотация

Представлены результаты комбинированного лечения 36 больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря, получавших неоадъювантную полихимиотерапию (НАПХТ) по схеме гемзар + цисплатин. В контрольную группу включено 167 больных, которым проводилось хирургическое лечение. При многофакторном статистическом анализе установлено, что применение НАПХТ значительно улучшает отдаленные результаты лечения при умеренной степени дифференцировки опухоли (G_2), при РМП II стадии, при отсутствии поражения лимфоузлов (N_0) и у пациентов моложе 65 лет.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, неоадъювантная химиотерапия, выживаемость.

Рак мочевого пузыря (РМП) в структуре злокачественных новообразований в мире занимает 9-е место, в 2012 г. было зарегистрировано 430 000 новых случаев. По уровню заболеваемости в мире на 1-м месте находится Бельгия с показателем 17,5 на 100 тысяч (оба пола) [1].

Лечение РМП – довольно трудная задача для онкоурологов. Существуют различные подходы с использованием хирургических, лучевых и химиотерапевтических методов лечения. При этом в последние годы значительная роль отводится использованию неоадъювантных методов, в том числе полихимиотерапии. Большинство исследователей показала эффективность неоадъювантной полихимиотерапии (НАПХТ) на основе цисплатина, схема MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин), а также режим гемцитабин + цисплатин [2–6]. Т. Sakatani et al. показали эффективность НАПХТ, которая продлевала медиану выживаемости до 85,5 мес (ранг 38,0–102,8 мес), тогда как без химиотерапии этот показатель был равен 12,6 мес (ранг 9,9–33,8 мес), $p=0,024$ [7].

Многие авторы придерживаются мнения, что критериями включения в НАПХТ являются размеры опухоли T_{2-4} [4, 8, 9]. Н.В. Grossman et al. сравнили результаты лечения по схеме НАПХТ + цистэктомия и цистэктомия в монорежиме. Были включены больные со стадией T_{2-4} , в возрасте до 65 лет. Изучены результаты в зависимости от глубины поражения (поверхностная инвазия или более глубокая распространенность), а также в зависимости от схем (метотрексат, винбластин, доксорубин и цисплатин). Хирурги-

ческое лечение получили 154, комбинированную терапию – 153 пациента. Медина выживаемости при хирургическом лечении составила 46 мес, при комбинированном – 77 мес ($p=0,06$). Отмечалось значимое уменьшение частоты резидуальной болезни при комбинированном лечении – 38 %, по сравнению с цистэктомией – 15 % ($p<0,001$) [8].

Цель исследования – оценить результаты лечения мышечно-инвазивного рака мочевого пузыря после неоадъювантной полихимиотерапии и радикальной цистэктомии.

Материал и методы

Исследование – наблюдательное, когортное, ретроспективное. Материалом исследования явились пациенты с мышечно-инвазивным РМП, которым проводилась НАПХТ с последующей цистэктомией в период с 2006 по 2013 г. Режим НАПХТ был следующим: Гемзар в дозе 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни; Цисплатин – 75 мг/м² в 1-й день с двухкратным повтором через каждые 21 день. После проведения 2 курсов оценивался результат лечения по данным МРТ органов малого таза и ультрасонографии, кроме того, изучались побочные эффекты химиотерапии. Через 3 нед после 2-го курса химиотерапии проводилось оперативное лечение – радикальная цистэктомия с деривацией мочи по Брикеру или Хаутману. Контрольная группа больных оперирована на первом этапе в объеме радикальной цистэктомии с энтероцистопластикой или илеумкондуитом. Выборка для исследования была сплошной для пациентов с цистэктомией (контроль, $n=167$) и с НАПХТ + цистэктомия (основная группа, $n=36$) с отслеженной и известной

продолжительностью жизни. Период наблюдения в среднем составил $29,2 \pm 1,65$ мес (0,2–106,2 мес).

Создание базы данных осуществлялось в программе Microsoft Excel. Статистическая обработка материала производилась на персональном компьютере при помощи программы математической обработки данных SPSS Statistics 19.0. Получение кривых выживаемости выполнено с помощью метода Каплана – Мейера. Выживаемость рассчитывалась от даты проведения цистэктомии до смерти от любой причины или до даты последней явки пациента, проводилась оценка средней продолжительности жизни. Так как не во всех случаях была достигнута медиана и полученные данные подчиняются закону нормального распределения, статистический анализ проводился с помощью критерия Колмогорова – Смирнова. Оценка влияния различных факторов на выживаемость при мышечно-инвазивном РМП проведена с помощью χ^2 , достоверность различий оценивалась с помощью Log-rank test (Mantel-Cox). Был подсчитан индекс NNT (number need to treat) или число больных, которых необходимо лечить, – это эпидемиологический показатель, используемый в оценке эффективности медицинского вмешательства. Он показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой. NNT находится в обратной зависимости от абсолютного уменьшения риска. Идеальный показатель NNT равен 1, когда все больные выздоравливают в результате лечения, а в контрольной группе никто не выздоравливает. Чем выше NNT, тем менее эффективно лечение.

Результаты и обсуждение

Распределение по полу в основной группе было следующим: мужчин – 33 (91,7 %), женщин – 3 (8,3 %). Большинство пациентов было в возрасте до 65 лет – 34 (94,4 %), старше 65 лет – 2 (5,6 %). Средний возраст составил 58,3 года (22–82 года). Распределение по стадиям: РМП II стадии – 26 (72,2 %), III стадии – 8 (22,2 %), IV стадии – 2 (5,6 %) больных. Степень дифференцировки опухоли определялась при морфологическом исследовании. При этом G₂ была выявлена у 25 больных (69,4 %), G₃ – у 11 (30,6 %) пациентов. Положительный статус регионарных лимфоузлов (N₊) выявлен в 5 (13,9 %), N₀ – в 31 (86,1 %) случае.

В основной группе при проведении химиотерапии выраженных побочных явлений не отмечено. В дальнейшем были изучены показатели выживаемости и среднее время дожития у больных РМП, получивших НАПХТ + цистэктомию (n=36) в зависимости от некоторых прогностических факторов (табл. 1). Из 36 больных, которым была выполнена НАПХТ + цистэктомия, умерло 14 пациентов, общая выживаемость составила 61,1 %,

средняя продолжительность жизни – 70,6 мес. В контрольной группе из 167 больных, которые получили только хирургическое лечение, умерло 86 пациентов, общая выживаемость составила 48,5 %, средняя продолжительность жизни – 51,1 мес (табл. 2).

При изучении такого фактора, как возраст, из 36 больных, получивших неoadъювантную полихимиотерапию, в возрасте до 65 лет умерло 12 больных, общая выживаемость составила 64,7 %, средняя продолжительность жизни – $74,6 \pm 7,4$ мес. В группе пациентов старше 65 лет умерло 2 пациента, общая выживаемость – 0 %, средняя продолжительность жизни составила $4,1 \pm 0,7$ мес. Выявленные различия статистически значимы ($\chi^2=10,370$, $p=0,001$). В контрольной группе общая выживаемость у пациентов до 65 лет была равна 48,4 %, средняя продолжительность жизни составила 51,1 мес. Различия между основной и контрольной группами статистически значимые ($p<0,05$).

При изучении влияния пола на результаты комбинированного лечения РМП было показано, что общая выживаемость у мужчин была выше (63,6 %) по сравнению с женщинами (33,3 %). Также значительно разнится средняя продолжительность жизни, у мужчин она составила 73,5 мес, у женщин – 18,0 мес. Однако разница не была значимой ($\chi^2=1,963$, $p=0,161$), возможно, из-за малого числа наблюдений у женщин. В контрольной группе больных, получивших хирургическое лечение, общая выживаемость и продолжительность жизни у мужчин была значимо ниже, чем в основной группе, – 47,7 % и 50,4 мес соответственно ($p<0,001$). Из-за малого числа наблюдений среди женщин сравнить обе группы не представилось возможным.

При оценке влияния степени дифференцировки опухоли оказалось, что при комбинированном лечении РМП G₂ общая выживаемость составила 72,0 %, при G₃ – 36,4 %; средняя продолжительность жизни – 81,5 и 37,2 мес соответственно. Различия статистически значимы ($\chi^2=5,581$, $p=0,018$). При хирургическом лечении РМП G₂ общая выживаемость составила 57,5 %, средняя продолжительность жизни – 49,3 мес, при G₃ – 42,5 % и 49,0 мес соответственно (разность не достоверна из-за малого числа наблюдений в группе с НАПХТ).

При изучении влияния стадии заболевания на отдаленные результаты в основной группе при комбинированном лечении РМП II стадии общая выживаемость была равна 69,2 %, при РМП III стадии – 50,0 %, при РМП IV стадии выживших больных РМП не было. Средняя продолжительность жизни при II стадии составила 61,4 мес, при III стадии – 64,2 мес, при IV стадии – 6,5 мес. Не обнаружено значимых различий между показателями при II и III стадиях ($\chi^2=0,667$, $p=0,414$), однако при сравнении показателей выживаемости при III

Таблица 1

Основные параметры и показатели выживаемости больных раком мочевого пузыря

Параметры сравнения	Число больных	Умерло	Общая выживаемость	Среднее время дожития (мес)	95% ДИ	chi-square	p (Log-rank test)
НАПХТ + цистэктомия	36 (100,0 %)	14	61,1 %	70,6 ± 7,5	55,9–85,4	–	–
Возраст, лет	>65	2 (5,6 %)	0 %	4,1 ± 0,7	2,7–5,6	10,370	0,001
	≤65	34 (94,4 %)	64,7 %	74,6 ± 7,4	60,0–89,1		
Пол	Жен	3 (8,3 %)	33,3 %	18,0 ± 7,8	2,7–33,3	1,963	0,161
	Муж	33 (91,7 %)	63,6 %	73,5 ± 7,7	58,5–88,5		
Градация G	G ₂	25 (69,4 %)	72,0 %	81,5 ± 8,0	65,7–97,2	5,581	0,018
	G ₃	11 (30,6 %)	36,4 %	37,2 ± 10,3	16,9–57,5		
Стадия	II	26 (72,2 %)	69,2 %	61,4 ± 6,2	49,3–73,5	0,667	0,414
	III	8 (22,2 %)	50,0 %	64,2 ± 15,5	33,8–94,5		
	III	8 (22,2 %)	50,0 %	64,2 ± 15,5	33,8–94,5	4,773	0,029
	IV	2 (5,6 %)	0 %	6,5 ± 1,7	3,3–9,8		
T	T ₂	26 (72,2 %)	69,2 %	61,4 ± 6,2	49,3–73,5	2,203	0,138
	T ₃₋₄	10 (27,8 %)	40,0 %	52,7 ± 14,4	24,5–80,8		
N	N ₀	31 (86,1 %)	71,0 %	79,9 ± 7,5	65,2–94,5	12,818	0,001
	N ₊	5 (13,9 %)	0 %	16,8 ± 9,5	0–35,5		

Таблица 2

Результаты лечения больных раком мочевого пузыря в сравниваемых группах

Параметры	NNT	Выживаемость, % (НАПХТ + операция)	Выживаемость, % (операция)	RR (относительный риск)	95 % CI	OR (отношение шансов)	95 % CI	Снижение относительного риска	Снижение абсолютного риска
Все пациенты	7,93	61,11	48,5	1,26	0,93–1,70	1,67	0,80–3,48	26,0	12,61
>65 лет	–2,05	0,00	48,8	0,00	–	0,00	–	–100,0	–48,84
≤65 лет	6,13	64,71	48,4	1,34	0,98–1,82	1,96	0,89–4,29	33,7	16,32
Male	–25,55	63,64	67,5	0,94	0,71–1,24	0,84	0,38–1,85	–5,8	–3,91
Female	–1,78	0,00	56,3	0,00	–	0,00	–	–100,0	–56,25
G ₂	4,34	72,00	49,0	1,47	1,07–2,02	2,68	1,03–7,00	47,1	23,04
G ₃	–8,68	36,36	47,9	0,76	0,33–1,72	0,62	0,17–2,31	–24,1	–11,52
II ст.	6,81	69,23	54,5	1,27	0,91–1,76	1,88	0,73–4,83	26,9	14,69
III ст.	–	50,00	50,0	1,00	0,47–2,12	1,00	0,22–4,51	0,0	0,00
IV ст.	–2,71	0,00	37,0	0,00	–	0,00	–	–100,0	–36,96
T ₂	8,04	69,23	56,8	1,22	0,89–1,68	1,71	0,67–4,39	21,9	12,44
T ₃₋₄	–143,33	40,00	40,7	0,98	0,44–2,19	0,97	0,26–3,70	–1,7	–0,70
N ₀	5,82	70,97	53,8	1,32	1,00–1,74	2,10	0,90–4,90	31,9	17,18
N ₊	–3,50	0,00	28,6	0,00	–	0,00	–	–100,0	–28,57

и IV стадиях различия оказались статистически значимы ($\chi^2=4,773$, $p=0,029$). В контрольной группе общая выживаемость после операции по поводу РМП II стадии была равна 54,5 %, при РМП III стадии – 50,0 %, при РМП IV стадии – 37,0 %. Средняя продолжительность жизни составила 53,7, 54,0 и 32,4 мес соответственно. Разница между показателями в сравниваемых группах была статистически не значимой.

Анализ влияния глубины инвазии опухоли (критерий T) и поражения лимфоузлов (критерий N) показал, что общая выживаемость при комбинированном лечении РМП T₂-стадии составила 69,2 %, T₃₋₄ – 40,0 %. Средняя продолжительность жизни при T₂ была равна 61,4 мес, при T₃₋₄ – 52,7 мес ($\chi^2=2,203$, $p=0,138$). Общая выживаемость при N₀ составила 71,0 %, при N₊ – 0 %. Средняя продолжительность жизни – 79,9 мес и 16,8 мес соответ-

ственно ($\chi^2=12,818$, $p=0,001$). При хирургическом лечении общая выживаемость при T₂-стадии составила 56,8 %, при T₃₋₄ – 40,7 %, средняя продолжительность жизни – 55,5 и 44,4 мес соответственно. Общая выживаемость при N₀ составила 53,8 %, при N₊ – 28,6 %, средняя продолжительность жизни – 56,2 и 25,1 мес соответственно. Различия между основной и контрольной группами статистически значимы ($p<0,05$).

Таким образом, при анализе (табл. 2) результатов лечения РМП в сравниваемых группах установлено, что при комбинированном лечении выживаемость у больных РМП была выше (61,1 %), чем в контрольной группе без НАПХТ (48,5 %). Чтобы предотвратить смертельный исход у одного больного, необходимо пролечить методом НАПХТ 7,93 пациента (NNT). При рас-

смотрении эффективности НАПХТ в подгруппах можно проследить, что снижение относительного риска неблагоприятного исхода наблюдалось у пациентов с G₂ (47,1 %), моложе 65 лет (33,7 %), без поражения лимфоузлов (31,9 %), при РМП II стадии (26,9 %), T₂-стадия (21,9 %). Напротив, при метастатическом поражении лимфоузлов, РМП IV стадии, у лиц старше 65 лет, при низкодифференцированных опухолях (G₃) применение НАПХТ приводит к увеличению риска смерти. При этом показатель увеличения относительного риска коррелирует с увеличением абсолютного риска и с показателем NNT. Мы считаем, что при наличии вышеуказанных факторов НАПХТ ухудшит результаты лечения, вероятно, в связи с отсрочкой более радикального метода лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 08/09/2015.
2. Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H., Steinberg S.M., Bajorin D.F., Kelly W.K., Agarwal P.K., Koppie T.M., Kaag M.G., Quinn D.I., Vogelzang N.J., Sridhar S.S. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urol Oncol*. 2014 Jul; 32 (5): 637–44. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.12.012.
3. Cowan N.G., Chen Y., Downs T.M., Bochner B.H., Apolo A.B., Porter M.P., La Rochelle J.C., Amling C.L., Koppie T.M. Neoadjuvant chemotherapy use in bladder cancer: a survey of current practice and opinions. *Adv Urol*. 2014; 2014: 746298. doi: 10.1155/2014/746298.
4. El-Ghani F., North S., Ghosh S., Venner P. Improving the outcome of patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder with neoadjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy: A single institution experience. *Can Urol Assoc J*. 2014 Mar; 8 (3–4): e287–93. doi: 10.5489/auaj.1643.
5. Khaled H.M., Shafik H.E., Zabhloul M.S., Ghoneim M., Saber R.A., Manie M., Enein H.A., Megeed H.A., Mansur O., Sherbini M.E., Mahran T.Z., Kalawee M.E., Badran A., Ramadan S.M. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Transitional and

Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: Effect on Survival and Bladder Preservation. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Oct; 12 (5): e233–40. doi: 10.1016/j.clgc.2014.04.002.

6. von der Maase H., Hansen S., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C.M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S.P., Roychowdhury D.F., Tomlin I., Visseren-Grul C.M., Conte P.F. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep; 18 (17): 3068–77.

7. Sakatani T., Shimizu Y., Sugino Y., Yamasaki T., Imamura M., Matsui Y., Inoue T., Okubo K., Kamba T., Yoshimura K., Ogawa O. Small cell carcinoma of the bladder. *Hinyokika Kyo*. 2014 May; 60 (5): 221–5.

8. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., Speights V.O., Vogelzang N.J., Trump D.L., deVere White R.W., Sarosdy M.F., Wood D.P. Jr., Raghavan D., Crawford E.D. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349 (9): 859–66.

9. Shelley M., Cleves A., Wilt T.J., Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4): CD008976. doi: 10.1002/14651858.CD008976.pub2.

Поступила 4.02.16

Принята в печать 15.05.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Нургалиев Нуржан Серикович, кандидат медицинских наук, руководитель центра онкоурологии, Казахский НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Республика Казахстан). E-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com. SPIN-код: 6171-7346.

Арзыкулов Жеткерген Анесович, доктор медицинских наук, директор Национального научного центра хирургии им. А.Н. Сызганова (г. Алматы, Республика Казахстан).

Ишкинин Е.И., врач-радиолог, центр онкоурологии Казахского НИИ онкологии и радиологии (г. Алматы, Республика Казахстан).

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH RADICAL CYSTECTOMY IN THE TREATMENT OF MUSCLE-INVASIVE BLADDER CANCER

N.S. Nurgaliev, Zh.A. Arzykulov, E.I. Ishkinin

Kazakh Oncology and Radiology Research Institute, Almaty, Republic of Kazakhstan
91, Abaya Street, 050022-Almaty, Republic of Kazakhstan, E-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com

Abstract

The results of the combined treatment of 36 patients with muscle-invasive bladder cancer treated with neoadjuvant combination chemotherapy with Gemzar + Cisplatin. The control group included 167 patients who underwent surgical treatment. In multivariate statistical analysis found that the use neoadjuvant combination chemotherapy significantly improves long-term results of treatment at a moderate degree of tumor differentiation (G_2), bladder cancer II stage, in the absence of lymph node involvement (N_0) and in patients younger than 65 years.

Key words: bladder cancer, neoadjuvant combination chemotherapy, survival.

REFERENCES

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin D.M., Forman D., Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.1, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 08/09/2015.
2. Apolo A.B., Kim J.W., Bochner B.H., Steinberg S.M., Bajorin D.F., Kelly W.K., Agarwal P.K., Koppie T.M., Kaag M.G., Quinn D.I., Vogelzang N.J., Sridhar S.S. Examining the management of muscle-invasive bladder cancer by medical oncologists in the United States. *Urol Oncol*. 2014 Jul; 32 (5): 637–44. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.12.012.
3. Cowan N.G., Chen Y., Downs T.M., Bochner B.H., Apolo A.B., Porter M.P., La Rochelle J.C., Amling C.L., Koppie T.M. Neoadjuvant chemotherapy use in bladder cancer: a survey of current practice and opinions. *Adv Urol*. 2014; 2014: 746298. doi: 10.1155/2014/746298.
4. El-Ghani F., North S., Ghosh S., Venner P. Improving the outcome of patients with muscle invasive urothelial carcinoma of the bladder with neoadjuvant gemcitabine/cisplatin chemotherapy: A single institution experience. *Can Urol Assoc J*. 2014 Mar; 8 (3–4): e287–93. doi: 10.5489/cuaj.1643.
5. Khaled H.M., Shafik H.E., Zabloul M.S., Ghoneim M., Saber R.A., Manie M., Enein H.A., Megeed H.A., Mansur O., Sherbini M.E., Mahrar T.Z., Kalawee M.E., Badran A., Ramadan S.M. Gemcitabine and Cisplatin as Neoadjuvant Chemotherapy for Invasive Transitional and Squamous Cell Carcinoma of the Bladder: Effect on Survival and Bladder Preservation. *Clin Genitourin Cancer*. 2014 Oct; 12 (5): e233–40. doi: 10.1016/j.clgc.2014.04.002.
6. von der Maase H., Hansen S., Roberts J.T., Dogliotti L., Oliver T., Moore M.J., Bodrogi I., Albers P., Knuth A., Lippert C.M., Kerbrat P., Sanchez Rovira P., Wersall P., Cleall S.P., Roychowdhury D.F., Tomlin I., Visseren-Grul C.M., Conte P.F. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000 Sep; 18 (17): 3068–77.
7. Sakatani T., Shimizu Y., Sugino Y., Yamasaki T., Imamura M., Matsui Y., Inoue T., Okubo K., Kamba T., Yoshimura K., Ogawa O. Small cell carcinoma of the bladder. *Hinyokika Kiyo*. 2014 May; 60 (5): 221–5.
8. Grossman H.B., Natale R.B., Tangen C.M., Speights V.O., Vogelzang N.J., Trump D.L., deVere White R.W., Sarosdy M.F., Wood D.P. Jr., Raghavan D., Crawford E.D. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med*. 2003 Aug 28; 349 (9): 859–66.
9. Shelley M., Cleves A., Wilt T.J., Mason M. Gemcitabine for unresectable, locally advanced or metastatic bladder cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Apr 13; (4): CD008976. doi: 10.1002/14651858.CD008976.pub2.

Received 4.02.16
Accepted 15.05.16

ABOUT THE AUTHORS

Nurgaliev Nurzhan S., MD, PhD, Head of Oncourological Center, Kazakh Oncology and Radiology Research Institute (Almaty, Republic of Kazakhstan). E-mail: nurgaliyev.ns@gmail.com. SPIN-code: 6171-7346.

Arzykulov Zh. A., MD, DSc, Chief of National Surgery Science Center named after A.N. Syzganov (Almaty, Republic of Kazakhstan).

Ishkinin E.I., Radiologist, Oncourological Center, Kazakh Oncology and Radiology Research Institute (Almaty, Republic of Kazakhstan).

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

СИСТЕМА ТИОРЕДОКСИНА В РЕГУЛЯЦИИ ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК ЛИНИИ MCF-7 ПРИ МОДУЛЯЦИИ РЕДОКС-СТАТУСА

Е.А. Степовая¹, Е.В. Шахристова¹, Н.В. Рязанцева^{2,3}, О.Л. Носарева¹,
Р.И. Чильчигашев¹, М.Ю. Егорова¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Томск¹

ФГАОА ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск²

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Красноярск³
634050, г. Томск, ул. Московский тракт, 2, e-mail: shaxristova@yandex.ru¹

Аннотация

Введение. Несмотря на имеющиеся данные о функционировании опухолевых клеток в условиях свободнорадикального окисления, остается открытым вопрос о механизмах редокс-регуляции, управления пролиферацией клеток и «ускользания» от апоптотической гибели. **Цель исследования** – выявить участие системы тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 при модуляции редокс-статуса блокатором SH-групп белков и пептидов N-этилмалеимидом и протектором тиоловых групп – 1,4-дителиозитритолом. **Материал и методы.** Исследования были выполнены с использованием опухолевой клеточной линии MCF-7, культивируемой адгезионным методом. Редокс-статус клеток модулировали с помощью 5 мМ N-этилмалеимида, блокатора SH-групп белков и пептидов, и 5 мМ 1,4-дителиозитритола, протектора тиоловых групп. Оценку содержания активных форм кислорода и клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии. Концентрацию восстановленного окисленного глутатиона и активность тиоредоксинредуктазы определяли спектрофотометрическим методом. Внутриклеточное содержание тиоредоксина, циклина E и циклинзависимой киназы 2 определяли методом вестерн-блоттинга. **Результаты.** Показана важная роль системы тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток линии MCF-7. Остановка клеточного цикла в S фазе при действии N-этилмалеимида и в G₀/G₁ фазе при действии 1,4-дителиозитритола связана с изменениями активности редокс-чувствительных белковых комплексов, регулирующих пролиферацию (циклинов и циклинзависимых киназ). **Заключение.** Редокс-зависимая модуляция функционирования внутриклеточных белков, регулирующих пролиферацию, осуществляется при участии системы тиоредоксина. Данное направление исследований представляется перспективным для поиска молекулярных мишеней опухолевой трансформации клеток молочной железы.

Ключевые слова: окислительный стресс; редокс-статус клеток; тиоредоксин; аденокарцинома молочной железы; пролиферация.

Исследование механизмов опухолевой прогрессии остается актуальной задачей трансляционной медицины, патофизиологии и онкологии. Большое внимание уделяется механизмам дисрегуляции и повреждения клеточных систем при иммортализации клеток, что связано с развитием окислительного стресса, сопровождающегося изменением редокс-статуса и дисрегуляцией пролиферации и апоптоза [1–4]. Опухоли молочной железы занимают первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире, в том числе и в России. Активация свободно-радикального окисления с продукцией активных форм кислорода (АФК) в опухолевых клетках молочной железы приводит к повреждению макромолекул, в частности

белков, участвующих в регуляции пролиферации и программированной клеточной гибели [1–6]. В поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза важную роль играют системы глутатиона, тиоредоксина, глутаредоксина и другие, функционирование которых приводит к снижению уровня АФК, изменению активности факторов транскрипции и экспрессии ряда генов при адаптивных реакциях клеток на изменяющиеся условия [1, 6, 7]. При свободнорадикальном окислении глутатион посредством глутатионилирования защищает SH-группы белков, в том числе транскрипционных факторов (NF-κB, p53, Nrf2 и AP-1), под контролем которых находятся участки генов, кодирующие ключевые белки-регуляторы апоптотической гибели клеток [8].

Несмотря на имеющиеся данные о функционировании опухолевых клеток в условиях свободно-радикального окисления [1–6], остается открытым вопрос о механизмах редокс-регуляции, управления пролиферацией клеток и «ускользания» от апоптотической гибели. Тиоредоксин способен взаимодействовать с АФК, восстанавливать окисленный глутатион, пероксиредоксины, выступать кофактором рибонуклеотид- и метионинсульфоксидредуктаз, участвуя в репарации ДНК, сохранять дитиол/дисульфидную структуру белков [7], способствуя редокс-модуляции функционирования внутриклеточных протеинов, что дает возможность предположить его важную роль в регуляции прогрессии фаз клеточного цикла.

Цель исследования – выявить участие системы тиоредоксина в регуляции пролиферации клеток аденокарциномы молочной железы линии MCF-7 при модуляции редокс-статуса блокатором SH-групп белков и пептидов N-этилмалеимидом и протектором тиоловых групп – 1,4-дителиозеритритолом.

Материал и методы

Исследование выполнено с использованием опухолевой клеточной линии MCF-7 (эпителиоподобная аденокарцинома молочной железы человека), полученной из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии Российской академии наук (г. Санкт-Петербург). Опухолевые клетки линии MCF-7 культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90 % ЕМЕМ («ПанЭко», Россия), 10 % эмбриональной телячьей сыворотки («Invitrogen», США), 1 % заменимых аминокислот («ПанЭко», Россия), 10 мкг/мл бычьего инсулина («ПанЭко», Россия), 0,3 мг/мл L-глутамин («ПанЭко», Россия) и 100 мкг/мл гентамицина («ICN», США). Жизнеспособность клеток оценивали микроскопическим методом с трипановым синим («Serva», США). Редокс-статус клеток аденокарциномы молочной железы модулировали с помощью N-этилмалеимида (NEM) («Sigma Aldrich», США), необратимо связывающего SH-группы белков и пептидов, в конечной концентрации 5 мМ [9] и 1,4-дителиозеритритола (DTE) («Sigma Aldrich», США), протектора тиоловых групп протеинов и пептидов, в конечной концентрации 5 мМ [10].

Оценку содержания АФК проводили методом проточной цитофлуориметрии на проточном лазерном цитометре «FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США), клетки предварительно инкубировали с 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетатом. В основе метода лежит способность 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетата проникать в цитоплазму клеток и приобретать способность флуоресцировать после взаимодействия с гидро- и липопероксидами. Концентрацию восстановленного (GSH) и окисленного (GSSG) глутатиона в клетках линии MCF-7 определяли методом, предложенным М.Е. Anderson [11] в мо-

дификации I. Rahman et al. [12]. Принцип метода основан на способности GSH взаимодействовать с 5,5-дителиобис-2-нитробензойной кислотой с образованием тионитрофенольного аниона, имеющего характерный максимум поглощения при длине волны 412 нм. При этом образуется GSSG, который восстанавливался специфически глутатионредуктазой, и восстановленная форма трипептида вновь взаимодействовала с 5,5-дителиобис-2-нитробензойной кислотой. Скорость образования окрашенного продукта пропорциональна содержанию общего глутатиона. Для определения GSSG пробы предварительно инкубировали с блокатором SH-групп – 2-винилпиридином («Wako», Япония), который необратимо связывал в пробе восстановленный глутатион, и поэтому в данном случае скорость образования окрашенного продукта была пропорциональна содержанию GSSG. Активность тиоредоксинредуктазы (КФ 1.8.1.9) определяли спектрофотометрическим методом, основанным на способности фермента катализировать НАДФН-зависимое восстановление дисульфидных связей субстратов, реагирующих с 5,5-дителиобис-2-нитробензойной кислотой, образуя тио-2-нитробензойную кислоту, раствор которой имеет максимум поглощения при длине волны 412 нм [13]. Содержание белка в клетках определяли по взаимодействию красителя Кумасси голубого G-250 с остатками аргинина и лизина белковых молекул [10]. Внутриклеточное содержание тиоредоксина, циклина Е и циклинзависимой киназы 2 определяли методом вестерн-блоттинга с использованием моноклональных антител («Thermo Scientific», США; «Abcam», США; «Sigma Aldrich», США соответственно) по протоколу фирмы производителя. Расчет содержания исследуемых белков проводили относительно концентрации референсного протеина β -актина. Оценку распределения клеток линии MCF-7 по фазам клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США). Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы SPSS 11.0. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения проводилась по критерию Шапиро – Уилка. В связи с отсутствием согласия данных с нормальным распределением на уровне значимости $p < 0,01$ и $p < 0,05$ вычисляли средневыворочные характеристики: медиана (Me), первый и третий квартили (Q_1 – Q_3). Достоверность различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрических критериев Краскала – Уолиса и Манна – Уитни для малых групп.

Результаты и обсуждение

Важную роль в поддержании внутриклеточного редокс-гомеостаза играют тиоредоксин- и глутаредоксинзависимые системы, включающие в себя тиоредоксин, НАДФН-зависимую тиоредоксин-

Таблица

Редокс-статус опухолевых клеток линии MCF-7, содержание циклина Е и циклинзависимой киназы 2 при действии блокатора SH-групп белков N-этилмалеимида (NEM) и протектора тиоловых групп – 1,4-дителиозеритрита (DTE), Me (Q₁-Q₃)

Показатели	Интактные MCF-7 (n=6)	Группы MCF-7 + NEM (n=6)	MCF-7 + DTE (n=6)
Активные формы кислорода, условные единицы	0,81 (0,80–0,83)	2,35 (2,25–2,50) p=0,009	1,16 (0,81–1,17)
Восстановленный глутатион (GSH), нмоль/мг белка	3,67 (3,60–3,72)	1,87 (1,61–1,92) p=0,009	4,73 (4,58–4,87) P=0,009
Окисленный глутатион (GSSG), нмоль/мг белка	0,38 (0,37–0,43)	0,44 (0,43–0,49)	0,41 (0,39–0,43)
Величина отношения GSH/GSSG	9,71 (9,55–9,73)	4,45 (3,66–4,47) p=0,009	10,65 (10,26–12,48) p=0,016
Тиоредоксин, условные единицы	1,73 (1,71–1,74)	1,86 (1,83–1,87) p=0,001	1,80 (1,79–1,81) p=0,001
Тиоредоксинредуктаза, нмоль НАДФН/мин×мг белка	3,23 (3,17–3,26)	2,62 (2,57–2,88) p=0,011	3,03 (2,43–3,52)
Циклин Е, условные единицы	1,18 (1,14–1,21)	0,97 (0,93–1,01)	0,59 (0,56–0,64) p=0,001
Циклинзависимая киназа 2, условные единицы	0,96 (0,94–1,12)	0,85 (0,80–0,91)	0,66 (0,55–0,71) p=0,001

Примечание: p – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7.

редуктазу, глутатион, глутатионредуктазу и глутатионпероксидазу [1, 6, 7]. Обе эти системы вносят существенный вклад в антиоксидантную защиту клеток от деструктивного воздействия окислительного стресса (ОС), вызывающего образование внутри- и межмолекулярных дисульфидных связей в белках, окисление функциональных SH-групп с последующей протеосомальной деградацией протеинов [1, 7, 8].

Нами установлено, что NEM в клетках линии MCF-7 вызывает развитие ОС, сопровождающееся увеличением внутриклеточной продукции АФК в 2,9 раза (p=0,009), снижением концентрации GSH в 2,0 раза (p=0,009) и уменьшением величины отношения GSH/GSSG в 2,2 раза (p=0,009)

по сравнению с интактной культурой (таблица). Помимо системы глутатиона, редокс-гомеостаз клеток поддерживает тиоредоксинзависимая система, однако функционирование этой системы и ее редокс-потенциал в конечном итоге тесно связаны с работой системы глутатиона и величиной отношения GSH/GSSG [7]. Так, нами было установлено, что при действии NEM активность тиоредоксинредуктазы в клетках линии MCF-7 снижалась в 1,2 раза (p=0,011) по сравнению с интактной культурой (таблица), что может быть связано с недостатком НАДФН вследствие его интенсивного расхода в реакциях, катализируемых редуктазами, или уменьшением продукции в пентозофосфатном пути. Смещение редокс-статуса в

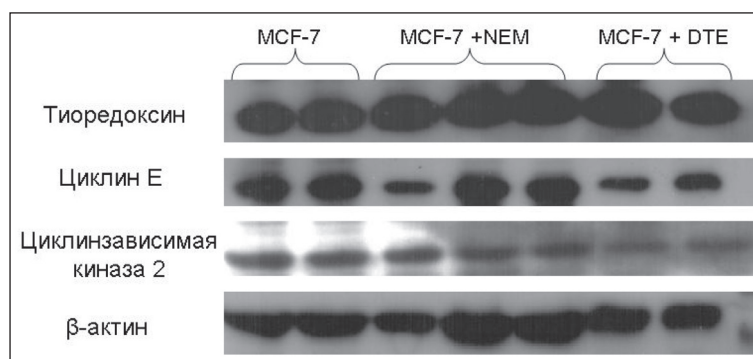


Рис. 1. Фотографии вестерн-блотта белков тиоредоксина, циклина Е и циклинзависимой киназы 2 в клетках линии MCF-7 при действии блокатора SH-групп белков N-этилмалеимида (NEM) и протектора тиоловых групп – 1,4-дителиозеритрита (DTE)

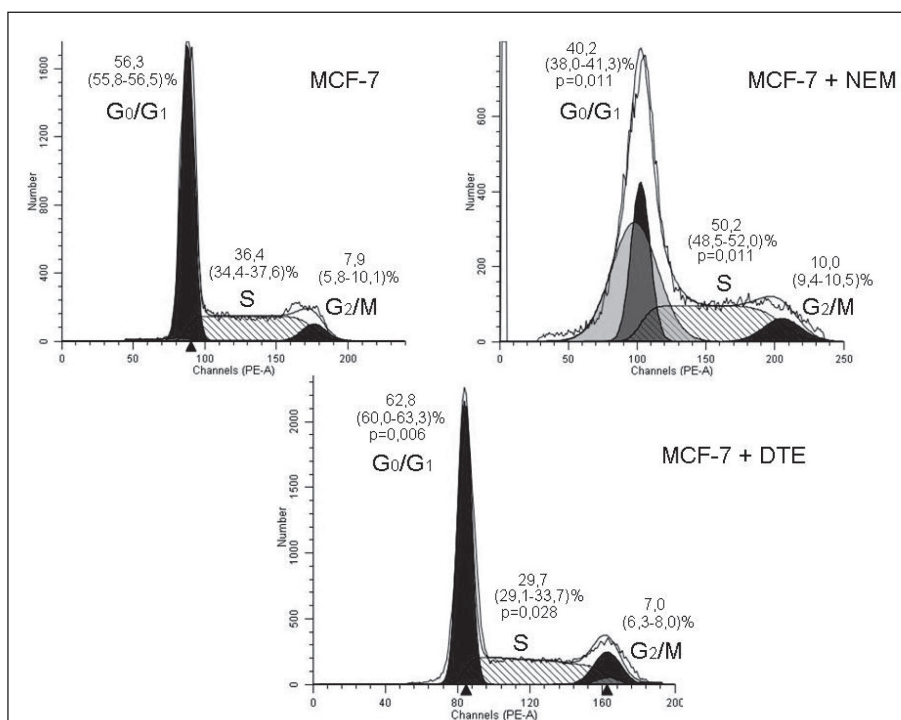


Рис. 2. Распределение клеток аденокарциномы молочной железы по фазам клеточного цикла при действии блокатора SH-групп белков N-этилмалеимида (NEM) и протектора тиоловых групп – 1,4-дителиозеритрита (DTE); p – уровень значимости различий по сравнению с интактными клетками MCF-7

клетках линии MCF-7 под действием NEM в сторону окисления приводило к увеличению содержания тиоредоксина ($p=0,001$) по сравнению с интактной культурой (рис. 1), что отражало высокую потребность опухолевых клеток в антиоксидантах, необходимых для защиты макромолекул от АФК и выживания, и сопровождалось нарушением в прохождении клеток аденокарциномы молочной железы по фазам клеточного цикла: их увеличение в S фазе в 1,4 раза ($p=0,011$) и снижение в G_0/G_1 фазах в 1,3 раза ($p=0,011$) по сравнению с интактной культурой (рис. 2).

Содержание циклинзависимой киназы 2 (CDK2) и циклина E в клетках линии MCF-7, культивируемых с NEM, достоверно не отличалось от интактных клеток. Можно предположить, что остановка клеточного цикла в S фазе при действии NEM является результатом изменения активности белковых комплексов, регулирующих пролиферацию: циклина A/CDK2 и циклина D/CDK4, либо изменений концентрации и структуры этих протеинов в отдельности.

При культивировании клеток линии MCF-7 с DTE увеличивались концентрации GSH в 1,3 раза ($p=0,009$), тиоредоксина – в 1,1 раза ($p=0,001$) и величины отношения GSH/GSSG – в 1,1 раза ($p=0,016$) (таблица). Тиоредоксин является необходимым компонентом для поддержания редокс-гомеостаза клеток и репликации молекул ДНК. В клетках линии MCF-7, культивируемых в присутствии DTE и имеющих более высокое соотношение GSH/GSSG, нами выявлено уменьшение

концентрации CDK2 в 1,5 раза ($p=0,001$) и циклина E в 2,0 раза ($p=0,001$) (по сравнению с интактной культурой (рис. 1)), необходимых для инициации репликации молекул ДНК, что приводило к снижению пролиферативной активности опухолевой линии MCF-7 (рис. 2): количество клеток в G_0/G_1 фазе увеличилось в 1,1 раза ($p=0,006$), а в S фазе – снизилось в 1,2 раза ($p=0,028$).

Заключение

Редоксзависимая модуляция функционирования внутриклеточных белков, регулирующих пролиферацию, осуществляется при участии системы тиоредоксина. Таким образом, наши исследования показали важную роль редокс-белков, в частности компонентов системы тиоредоксина, в регуляции пролиферации клеток линии MCF-7. Можно предположить, что остановка клеточного цикла в S фазе при действии NEM и в G_0/G_1 фазе при действии DTE связана с изменениями активности редокс-чувствительных белковых комплексов, регулирующих пролиферацию (циклинов и циклинзависимых киназ). Данное направление исследований представляется перспективным для поиска молекулярных мишеней опухолевой трансформации клеток молочной железы.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского гуманитарного научного фонда в рамках научного проекта «Тиоредоксин и глутаредоксин – как молекулярные маркеры возникновения и развития опухолей молочной железы». № 15-36-01289.

ЛИТЕРАТУРА

1. Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З., Бондарь И.А., Труфакин В.А. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания. Новосибирск; 2008. 284 с.
2. Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G., Halliwell B., Chang C.J., Kalyanaraman B., Rhee S.G., Thornalley P.J., Partridge L., Gems D., Nyström T., Belousov V., Schumacker P.T., Winterbourn C.C. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab.* 2011; 13 (4): 361–366. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.
3. Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Konovalova E.V., Orlov D.S., Naumova A.I., Didenko S.A., Vesnina O.N., Shakhristova E.V., Zima A.P., Novitskii V.V. Role of heat shock protein 27 in regulation of glutathione system and apoptosis of Jurkat tumor cells and blood lymphocytes. *Bull Exp Biol Med.* 2015; 158 (3): 377–379. doi: 10.1007/s10517-015-2766-3.
4. Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Ryazantseva N.V., Nosareva O.L., Yakushina V.D., Ivanov V.V., Novitskii V.V. Role of Glutathione System Redox Potential in Apoptosis Dysregulation in MCF-7 Breast Adenocarcinoma. *Bull Exp Biol Med.* 2016; 160 (3): 364–367. doi: 10.1007/s10517-016-3172-1.
5. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, создание и разрушение): физиологические и клинико-биохимические аспекты. СПб., 2006. 397 с.
6. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Алеид Р., Новичкова М.Д., Саприн А.Н., Березов Т.Т. Современные представления об антиоксидантной роли глутатиона и глутатионзависимых ферментов. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2010; 3: 46–54.
7. Калинина Е.В., Чернов Н.Н., Саприн А.Н. Участие тио-, перокси- и глутаредоксинов в клеточных редокс-зависимых процессах. *Успехи биологической химии.* 2008; 48: 319–358.
8. Ray P.D., Huang B.W., Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012; 24 (5): 981–990. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
9. Sahaf B., Heydari K., Herzenberg L.A. Lymphocyte surface thiol levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (7): 4001–4005.
10. Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analyt. Biochem.* 1976; 7 (1, 2): 248–254.
11. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione sulfide in biological samples. *Methods Enzymol.* 1985; 113: 548–555.
12. Rahman I., Kode A., Biswas S.K. Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat. Protoc.* 2006; 1 (6): 3159–3165.
13. Tamura T., Stadtman T.C. A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 1006–1011.

Поступила 7.04.16

Принята в печать 14.05.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Степовая Елена Алексеевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: muir@mail.ru. SPIN-код: 5562-4522.

Шахристов Евгений Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, руководитель НОЦ молекулярной медицины, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: shaxristova@yandex.ru. SPIN-код: 8125-6414.

Рязанцева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры биофизики Института фундаментальной биологии и биотехнологии, Сибирский федеральный университет; профессор кафедры биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация). SPIN-код: 9162-0832.

Носарева Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: olnosareva@yandex.ru. SPIN-код: 5688-7566.

Чильчигашев Роман Игоревич, студент 6-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: romchil@mail.ru. SPIN-код: 9129-5612.

Егорова Мария Юрьевна, студентка 2-го курса лечебного факультета, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: masha_dasha@mail.ru. SPIN-код: 4937-1342.

THE THIOREDOXIN SYSTEM IN REGULATING MCF-7 CELL PROLIFERATION UNDER REDOX STATUS MODULATION

E.A. Stepovaya¹, E.V. Shakhristova¹, N.V. Ryazantseva^{2,3}, O.L. Nosareva¹, R.I. Chil'chigashv¹, M.Yu. Egorova¹

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Siberian Federal University, Krasnoyarsk²

Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk³

2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: shaxristova@yandex.ru¹

Abstract

Introduction. Despite the available data on tumor cell functioning under the conditions of free radical-mediated oxidation, the mechanisms of redox regulation, cell proliferation management and apoptosis avoidance remain understudied. **The objective of the study** was to identify the role of the thioredoxin system in regulating MCF-7 breast cancer cell proliferation under redox status modulation with 1,4-dithioerythritol. **Material and methods.** The studies were conducted on the MCF-7 breast cancer cell line, grown in adherent cell culture. Cell redox status was modulated with 5 mM N-ethylmaleimide – an SH group and peptide inhibitor - and 5 mM 1,4-dithioerythritol – a thiol group protector. The cell cycle was evaluated by flow cytometry, the same

technique was used to measure the reactive oxygen species concentration. The levels of reduced and oxidized glutathione and the activity of thioredoxin reductase were identified by spectrophotometry. The intracellular concentrations of thioredoxin, cyclin E and cyclin-dependent kinase 2 were determined by Western blot analysis. **Results and discussion.** The essential role of the thioredoxin system in regulating MCF-7 breast cancer cell proliferation was exhibited. S-phase arrest under the effect of N-ethylmaleimide and G₀/G₁-phase arrest under the effect of 1.4-dithioerythritol are associated with the changes in the activity of redox-sensitive protein complexes (cyclins and cyclin-dependent kinases) that regulate cell proliferation. **Conclusion.** Redox-dependent modulation of proliferation regulating intracellular protein activity occurs due to the thioredoxin system. This is a promising research area for seeking molecular targets of breast cell malignization.

Key words: oxidative stress; cell redox status; thioredoxin; breast adenocarcinoma cells; proliferation.

REFERENCES

1. *Menshchikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z., Bondar I.A., Trufakin V.A.* Oxidative stress: Pathological conditions and diseases. Novosibirsk, 2008. 284 p. [in Russian]
2. *Murphy M.P., Holmgren A., Larsson N.G., Halliwell B., Chang C.J., Kalyanaraman B., Rhee S.G., Thornalley P.J., Partridge L., Gems D., Nyström T., Belousov V., Schumacker P.T., Winterbourn C.C.* Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. *Cell Metab.* 2011; 13 (4): 361–366. doi: 10.1016/j.cmet.2011.03.010.
3. *Ryazantseva N.V., Stepovaya E.A., Nosareva O.L., Kononova E.V., Orlov D.S., Naumova A.I., Didenko S.A., Vesnina O.N., Shakhristova E.V., Zima A.P., Novitskii V.V.* Role of heat shock protein 27 in regulation of glutathione system and apoptosis of Jurkat tumor cells and blood lymphocytes. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2015; 158 (3): 377–379. doi: 10.1007/s10517-015-2766-3.
4. *Shakhristova E.V., Stepovaya E.A., Ryazantseva N.V., Nosareva O.L., Yakushina V.D., Ivanov V.V., Novitskii V.V.* Role of Glutathione System Redox Potential in Apoptosis Dysregulation in MCF-7 Breast Adenocarcinoma. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2016; 160 (3): 364–367. doi: 10.1007/s10517-016-3172-1.
5. *Dubinina E.E.* Products of metabolism of oxygen in the functional activity of cells (life and death, creation and destruction). Physiological and clinical-biochemical aspects. SPb., 2006. 397 p. [in Russian]
6. *Kalinina E.V., Chernov N.N., Aleid R., Novichkova M.D., Saprin A.N., Berezov T.T.* Sovremennye predstavleniya ob antioksidantnoj roli glutationa i glutatonzavisimyh fermentov. *Vestnik Rossijskoj AMN.* 2010; 3: 46–54. [in Russian]
7. *Kalinina E.V., Chernov N.N., Saprin A.N.* Uchastie tio-, peroksi- i glutaredoksinov v kletochnykh redoks-zavisimyykh protsessakh. *Uspekhi biologicheskoy khimii.* 2008; 48: 319–358. [in Russian]
8. *Ray P.D., Huang B.W., Tsui Y.* Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal.* 2012; 24 (5): 981–990. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.01.008.
9. *Sahaf B., Heydari K., Herzenberg L.A.* Lymphocyte surface thiol levels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100 (7): 4001–4005.
10. *Bradford M.M.* A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analyt. Biochem.* 1976; 7 (1, 2): 248–254.
11. *Anderson M.E.* Determination of glutathione and glutathione sulfide in biological samples. *Methods Enzymol.* 1985; 113: 548–555.
12. *Rahman I., Kode A., Biswas S.K.* Assay for quantitative determination of glutathione and glutathione disulfide levels using enzymatic recycling method. *Nat. Protoc.* 2006; 1 (6): 3159–3165.
13. *Tamura T., Stadtman T.C.* A new selenoprotein from human lung adenocarcinoma cells: purification, properties, and thioredoxin reductase activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996; 93: 1006–1011.

Received 7.04.16
Accepted 14.05.16

ABOUT THE AUTHORS

Stepovaya Elena A., MD, DSc, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: muir@mail.ru. SPIN-code: 5562-4522.

Shakhristova Evgeniya V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Head of the Laboratory of Molecular Medicine, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: shaxristova@yandex.ru. SPIN-code: 8125-6414.

Ryazantseva Natalya V., MD, DSc, Professor of the Department of Biophysics, Siberian Federal University (Krasnoyarsk), Professor of the Department of Biological Chemistry with Courses of Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). SPIN-код: 9162-0832.

Nosareva Olga L., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Biochemistry and Molecular Biology with the Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: olnosareva@yandex.ru. SPIN-code: 5688-7566.

Chilchigashev Roman I., University undergraduate, Medical Biological Faculty, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: romchil@mail.ru. SPIN- code: 9129-5612.

Egorova Mariya Yu., 2-nd-year student of General Medicine Faculty, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: masha_dasha@mail.ru. SPIN code: 4937-1342.

ГЕТЕРОГЕННОСТЬ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ИНВАЗИВНЫМ КЛЕТОЧНЫМ РОСТОМ, ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск¹
Томский НИИ онкологии, г. Томск²
Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск³
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: krakhmal@mail.ru¹

Аннотация

Статья посвящена изучению особенностей экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивным клеточным ростом, при раке молочной железы. В исследование был включен операционный материал от 107 пациенток с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы, не получавших неоадьювантной терапии. В ходе исследования было выявлено, что ряд маркеров, имеющих отношение к инвазивному опухолевому росту, характеризуется наличием выраженного гетерогенного характера экспрессии во всех исследованных случаях. Изучение экспрессионных особенностей маркеров, связанных с инвазией при карциноме молочной железы, показало, что способностью к инвазивному росту в разные временные периоды обладают не все клетки, однако сам факт выявления позитивной экспрессии изучаемых маркеров в ткани новообразования указывает на наличие более агрессивных свойств и высокий потенциал опухоли к осуществлению инвазии.

Ключевые слова: гетерогенность экспрессии, инвазия, рак молочной железы.

Наличие у злокачественной опухоли инвазивных свойств напрямую определяет развитие у пациента как лимфогенного, так и гематогенного метастазирования, поскольку известно, что инвазия представляет собой первый шаг на пути прогрессирования опухолевой болезни [1–5]. Морфологические проявления инвазии достаточно широко варьируют и могут быть представлены различными опухолевыми структурами: широкие солидные поля клеток, короткие тяжи из нескольких клеток, образования сферической формы, структуры с просветами в центре и расположенные поодиночке в опухолевой строме дискретные группы опухолевых клеток [3, 6]. Наиболее ярко данные морфологические проявления представлены при инвазивном раке молочной железы, в связи с чем карцинома молочной железы вызывает особый интерес при исследовании свойств опухоли, определяющих ее инвазивность. Изучение данных литературы относительно разных механизмов инвазивного роста опухоли и диагностики наличия инвазивных свойств опухолевых элементов при злокачественных новообразованиях различных локализаций, в том числе при раке молочной железы, позволило разделить молекулы, имеющие отношение к инвазивным свойствам опухоли, на 3 группы. Первую группу составили молекулы, имеющие отношение к «подготовке» клеток, осуществляющих инвазию, – так называемые маркеры

эпителиально-мезенхимального перехода: транскрипционные факторы Snail и Twist, β -катенин, виментин. Вторую группу представили молекулы, которые абсолютно необходимы для осуществления инвазии мезенхимального типа, среди них – матриксные металлопротеиназы 2 и 9 типов (MMP2, MMP9), $\beta 1$ и $\beta 3$ интегрины. Третью группу составили ростовые факторы, их рецепторы, сигнальные белки, которые описывают в литературе в связи с изучением процессов инвазивного роста. К ним были отнесены эпидермальный фактор роста (EGF), рецептор к эпидермальному фактору роста (EGFR) и фактору роста фибробластов 1 (FGFR1), сигнальные белки Rac1, RhoA [1, 2, 3, 7, 8, 9, 10]. Изучение особенностей экспрессии обозначенных маркеров инвазивного клеточного роста при раке молочной железы может показать наличие в ткани опухоли инвазивных свойств, определяющих более агрессивный фенотип новообразования, и выявить потенциал карциномы к прогрессированию процесса.

Материал и методы

В исследование были включены 107 пациенток, больных раком молочной железы стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀, в возрасте от 29 до 85 лет, проходивших лечение в отделении общей онкологии Томского НИИ онкологии с 2010 по 2012 г. Неоадьювантная терапия не проводилась. Оперативное пособие выполнялось в

объеме радикальной мастэктомии и секторальной резекции молочной железы с аксиллярной лимфаденэктомией. Выполнялось морфологическое исследование операционного материала. Гистологическому исследованию подвергалась ткань первичной опухоли, ткань молочной железы вне новообразования и линии резекции. Обработка материала, изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике, окраска препаратов проводилась гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). В исследование включались только случаи с инвазивной карциномой неспецифического типа молочной железы. В инфильтративном компоненте ткани опухоли выделялись альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток.

Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике. Для оценки гетерогенности экспрессии маркеров инвазивного роста использовались следующие антитела: Anti-EGFR antibody [EP38Y] ab52894 Abcam (кроличьи моноклональные 1:100); Anti- β -catenin antibody [E247] ab32572 Abcam (кроличьи моноклональные 1:200); Anti-Integrin beta 3 antibody [EPR2417Y] ab75872 Abcam (кроличьи моноклональные 1:250); Anti-Integrin beta 1 antibody [4B7R] ab3167 Abcam (мышинные моноклональные 1:20); Anti-MMP2 antibody [6E3F8] ab86607 Abcam (мышинные моноклональные 1:200); Anti-MMP9 (Clone 2C3) Novocastra (мышинные 1:40); Anti-FGFR1 antibody [M5G10] ab824 Abcam (мышинные моноклональные 1:25); Anti-RhoA antibody [1B12] ab54835 Abcam (мышинные моноклональные 1:100); Anti-ETL (EGF) antibody ab12989 Abcam (кроличьи поликлональные 1:100); Anti-Rac1 antibody [O.T.127] ab33186 Abcam (мышинные моноклональные 1:200); Anti-Vimentin antibody Dako (Clone V9, RTU, мышинные моноклональные); Anti-Snail antibody Abcam (кроличьи поликлональные 1:1600); Anti-Twist antibody [Twist2C1a] – ChIP Grade ab50887 Abcam (мышинные моноклональные 1:50).

В каждом из присутствующих типов структур паренхиматозного компонента первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы оценивали наличие или отсутствие экспрессии вышеобозначенных маркеров, ассоциированных с инвазивными свойствами ткани новообразования. В случаях наличия в опухолевых структурах экспрессии определяли её характер. Случаи, при которых все опухолевые клетки имели положительную экспрессию, оценивались как случаи с гомогенным типом экспрессии, если же не все опухолевые клетки в различных структурах опухолевой ткани характеризовались наличием позитивной экспрессии, то говорили о гетерогенном типе экспрессии. Кроме того, оценивались интенсивность экспрессии в баллах (1 балл –

слабо выражена, 2 балла – умеренно выражена, 3 балла – резко выражена) и наличие усиления экспрессии маркеров в различных сегментах и по периферии многоклеточных структур (инвазивный фронт).

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

Результаты и обсуждение

В ходе проведенного морфологического исследования ткани первичной опухоли инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы было обнаружено, что ряд маркеров, имеющих отношение к инвазивному клеточному росту, характеризуется наличием выраженного гетерогенного характера экспрессии во всех исследованных случаях. Это заключение относится к таким маркерам, как транскрипционный фактор Twist, сигнальный белок Rac1, интегрины $\beta 1$ и $\beta 3$, MMP9. Гетерогенный тип экспрессии виментина был отмечен более чем в 80 % случаев в многоклеточных структурах опухоли, среди которых альвеолярные, тубулярные, трабекулярные и солидные структуры. Гетерогенность экспрессии остальных исследуемых маркеров находилась в пределах от 30 до 50 % случаев. В результате изучения особенностей экспрессии маркеров было выявлено, что наименьший процент случаев с гетерогенным типом экспрессии наблюдался при оценке сигнального белка RhoA, соответственно, для него был более характерен гомогенный тип экспрессии.

Анализ частоты обнаружения гетерогенного характера экспрессии изучаемых маркеров в разных структурах паренхиматозного компонента опухоли молочной железы показал, что солидные структуры несколько отличаются от всех остальных. В них наиболее часто наблюдалась гетерогенная экспрессия фактора транскрипции Snail и β катенина (табл. 1).

В ходе данного исследования было проведено изучение особенностей экспрессии маркеров в многоклеточных структурах опухоли (альвеолярные, тубулярные, трабекулярные, солидные структуры). Выявление гетерогенного типа экспрессии позволяло говорить о наличии инвазивного фронта в указанных структурах. Судить об этом можно было по наличию более выраженной экспрессии или, наоборот, по ее отсутствию в клетках инвазивного фронта. В результате не были обнаружены изменения экспрессии транскрипционных факторов Snail, Twist, белка Rac1, которые можно было бы интерпретировать как наличие фронта инвазии в исследуемых структурах. Исключение составляли солидные структуры, в которых этот признак наблюдался в 4 % случаев по экспрессии Snail. В

Таблица 1

Наличие гетерогенности экспрессии маркеров, характеризующих инвазивные свойства опухоли, в разных структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы

Маркер	Количество больных, абс.ч., %				Группы клеток
	Альвеолярные структуры	Тубулярные структуры	Трабекулярные структуры	Солидные структуры	
Snail	26/53 (49 %)	10/24 (42 %)	20/45 (44 %)	53/82 (65 %) $p_1=0,03$ $p_2=0,02$ $p_3=0,03$ $p_5=0,01$	27/ 59 (46 %)
Twist	12/12 (100 %)	3/3 (100 %)	3/3 (100 %)	26/26 (100 %)	5/5 (100 %)
Rac1	26/26 (100 %)	6/6 (100 %)	15/15 (100 %)	63/63 (100 %)	20/20 (100 %)
RhoA	4/56 (7 %)	3/31 (9 %)	5/51 (9 %)	6/68 (9 %)	3/43 (7 %)
Интегрин $\beta 1$	15/15 (100 %)	6/6 (100 %)	9/9 (100 %)	27/27 (100 %)	4/4 (100 %)
Интегрин $\beta 3$	11/11 (100 %)	9/9 (100 %)	12/12 (100 %)	68/68 (100 %)	64/64 (100 %)
MMP2	4/63 (6 %)	5/38 (14 %)	7/63 (11 %)	12/72 (17 %) $p_1=0,02$	5/42 (12 %)
MMP9	8/8 (100 %)	12/12 (100 %)	9/9 (100 %)	33/33 (100 %)	14/14 (100 %)
EGF	14/16 (88 %)	13/15 (87 %)	18/20 (90 %)	51/58 (87 %)	33/37 (89 %)
EGFR	8/19 (42 %)	4/10 (40 %)	16/30 (53 %)	41/66 (62 %)	21/47 (45 %)
FGFR1	6/35 (17 %)	3/24 (12 %)	7/38 (18 %)	8/36 (22 %)	7/25 (28 %)
β -катенин	19/36 (53 %)	24/43 (56 %)	32/63 (51 %)	54/82 (66 %) $p_5=0,001$	29/66 (44 %)
Виментин	7/8 (88 %)	7/8 (88 %)	8/8 (100 %)	21/22 (95 %)	0/2 (0 %)

Таблица 2

Наличие усиления экспрессии маркеров инвазии по фронту в разных структурах инфильтративного компонента инвазивной карциномы неспецифического типа молочной железы

Маркер	Количество больных, абс.ч., %			
	Альвеолярные структуры	Тубулярные структуры	Трабекулярные структуры	Солидные структуры
Snail	0/53 (0 %)	0/24 (0 %)	0/45 (0 %)	2/53 (4 %)
Twist	0/12 (0 %)	0/3 (0 %)	0/3 (0 %)	0/26 (0 %)
Rac1	0/26 (0 %)	0/6 (0 %)	0/15 (0 %)	0/63 (0 %)
RhoA	55/55 (100 %)	28/30 (93 %)	45/48 (94 %)	64/68 (94 %)
Интегрин $\beta 1$	13/14 (93 %)	5/6 (83 %)	9/9 (100 %)	26/27 (96 %)
Интегрин $\beta 3$	1/11 (9 %)	1/9 (11 %)	1/12 (8 %)	14/68 (21 %)
β -катенин	2/7 (29 %)	2/9 (22 %)	7/26 (27 %)	21/59 (36 %)
MMP2	1/4 (25 %)	1/4 (25 %)	1/6 (17 %)	0/42 (0 %) $p_1=0,001$ $p_2=0,001$ $p_3=0,004$
MMP9	0/8 (0 %)	1/9 (11 %)	0/9 (0 %)	3/33 (9 %)
EGF	4/11 (36 %)	3/10 (30 %)	1/10 (10 %)	12/45 (27 %)
EGFR	1/1 (100 %)	0/10 (0 %)	0/30 (0 %)	8/33 (24 %) $p_2=0,04$ $p_3=0,002$
FGFR1	33/35 (94 %)	23/23 (100 %)	37/39 (95 %)	32/35 (91 %)
Виментин	7/7 (100 %)	3/6 (50 %)	2/8 (25 %)	8/20 (40 %) $p_1=0,005$

противоположность этому усиление экспрессии в одном из сегментов структур маркеров RhoA, интегрин $\beta 1$ и FGFR1 наблюдалось в большинстве случаев во всех многоклеточных структурах (более 90 %). Наличие инвазивного фронта по экспрессии интегрин $\beta 3$ и β катенина наблюдалось с одинаковой частотой в разных структурах паренхиматозного компонента карциномы молочной железы (табл. 2).

Заключение

Данные литературы указывают на наличие молекул, являющихся очень чувствительными индикаторами инвазивного роста. К ним, в частности, относят экспрессию рецепторов к половым гормонам на опухолевых клетках при раке молочной железы. В литературе имеется информация о потере способности группой опухолевых клеток, прорастающих базальную мембрану, экспрессировать рецепторы к эстрогенам [11]. На наш взгляд, это обусловлено тем, что опухолевые клетки в процессе инвазии могут терять способность к пролиферации и выполнению специализированных функций, в частности к экспрессии рецепторов к половым гормонам. Данный факт позволяет предположить, что обнаруженная нами в результате исследования гетерогенность экспрессии маркеров, ассоциированных с инвазивными свойствами новообразования, вполне ожидаемо указывает на тот факт, что способностью к инвазивному росту в каждый отрезок времени обладает лишь часть опухолевых клеток.

Проявлением наличия активного процесса инвазии в многоклеточных структурах должно быть формирование инвазивного фронта, представляющего собой группы клеток, в которых либо экспрессируются молекулы, участвующие в инвазии, либо наблюдается усиление экспрессии или подавление экспрессии «маркеров-индикаторов» инвазивного роста. В результате нашего исследования не были обнаружены изменения экспрессии Snail, Twist и Rac1, которые можно было расценить как наличие

фронта инвазии в различных опухолевых структурах. По-видимому, экспрессия этих молекул не является маркером активной инвазии – состояния, в котором пребывают опухолевые клетки инвазивного фронта многоклеточных структур на момент исследования. Усиление экспрессии в одном из сегментов структур RhoA, интегрин $\beta 1$ и FGFR1 было отмечено в большинстве случаев во всех многоклеточных структурах (более 90 %). Маловероятно, что большинство всех структур находится в состоянии активной инвазии. Не исключено, что, поскольку эти молекулы участвуют не только в инвазии, но и во многих других клеточных процессах, то, по-видимому, данные особенности экспрессии, позволяющие говорить о фронте, с одной стороны, могут быть всего лишь проявлением гетерогенности экспрессии, а с другой – обусловлены всей совокупностью клеточных процессов, маскирующих инвазивность. Экспрессия интегрин $\beta 3$, β катенина, MMP2 и EGF характеризовалась более выраженной вариабельностью – от 9 до 45 % случаев. Быть может, именно по этим маркерам наличие фронта инвазии в структурах в большей степени связано с инвазивным ростом.

Исследование экспрессионных особенностей маркеров, связанных с инвазивными свойствами опухоли при инвазивной карциноме неспецифического типа молочной железы, показало, что способностью к инвазивному росту в разные временные периоды обладают не все клетки, однако сам факт выявления позитивной экспрессии изучаемых маркеров в ткани новообразования указывает на наличие более агрессивных свойств и высокий потенциал опухоли к осуществлению инвазии.

Исследование выполнено в рамках гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых МД-9084.2016.7 «Разработка новых подходов к прогнозированию резистентности гормонотерапии у больных люминальным раком молочной железы на основании оценки клинко-морфологических и молекулярно-генетических параметров опухоли» (договор № 14.W01.16.9084-МД) от 14.03.2016.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова А.Ю. Пластичность механизмов миграции опухолевых клеток: приобретение новых свойств или возврат к «хорошо забытым» старым. Биохимия. 2014; 79 (9): 1169–1187.
2. Чикина А.С., Александрова А.Ю. Метастазирование: клеточные механизмы и их регуляция. Молекулярная биология. 2014; 48 (2): 195–213.
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. Nat Cell Biol. 2012 Aug; 14 (8): 777–83. doi: 10.1038/ncb2548.
4. Spano D., Heck C., De Antonellis P., Christofori G., Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. Semin Cancer Biol. 2012 Jun; 22 (3): 234–49. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.006.
5. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: Cell invasion and endothelial transmigration Mutat Res. 2011 Jul-Oct; 728 (1–2): 23–34. doi: 10.1016/j.mrrev.2011.05.002.
6. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Vtorushin S.V., Perelmutter V.M. Cancer invasion: patterns and mechanism. Acta Naturae. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.
7. Condeelis J., Segall J.E. Intravital imaging of cell movement in tumours. Nat Rev Cancer. 2003 Dec; 3 (12): 921–30.
8. Parri M., Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. Cell Commun Signal. 2010 Sep 7; 8: 23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23.
9. Seguin L., Desgrosellier J.S., Weis S.M., Cheresh D.A. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. Trends Cell Biol. 2015 Apr; 25 (4): 234–40. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.006.
10. Yilmaz M., Christofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells Mol Cancer Res. 2010 May; 8 (5): 629–42. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0139.
11. Man Y.G. Tumor cell budding from focally disrupted tumor capsules: a common pathway for all breast cancer subtype derived invasion? J Cancer. 2010 Jun 2; 1: 32–7.

Поступила 26.02.16

Принята в печать 29.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Крахмаль Надежда Валерьевна, очный аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Завьялова Марина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующий отделением патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России; заведующая отделением общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Денисов Евгений Владимирович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: dnsv.ev.@gmail.com. SPIN-код: 9498-5797.

HETEROGENEOUS EXPRESSION OF MARKERS ASSOCIATED WITH INVASIVE BREAST CANCER

N.V. Krakhmal¹, M.V. Zavyalova^{1,2,3}, V.M. Perelmuter^{1,2}, S.V. Vtorushin^{1,2}, E.M. Slonimskaya^{1,2}, E.V. Denisov^{2,3}

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Russia, Tomsk²

Tomsk State University, Russia, Tomsk³

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

Abstract

The paper is devoted to the study of the expression of markers associated with invasive breast carcinoma. The study included a surgical material from 107 patients with invasive carcinoma of the non-specific type of breast cancer who had not previously received neoadjuvant therapy. The study revealed a number of markers related to invasive tumor growth, characterized by a pronounced heterogeneous expression pattern in all cases. Study of the expression of markers associated with invasive breast carcinoma showed that not all cells are able to promote invasive growth in different periods of time, but the fact of detecting the positive expression of the markers in tissue tumors indicates a more aggressive cancer phenotype with a high potential for invasion.

Key words: heterogeneous expression, invasion, breast cancer.

REFERENCES

1. Alexandrova A.Yu. Plasticity of mechanisms of tumor cell migration: the acquisition of new properties, or a return to the "well-forgotten" old features // *Biochemistry*. 2014; Vol. 79 (9): 1169–1187. [in Russian]
2. Chikina A.S., Alexandrova A.Yu. Metastasis: cell mechanisms and their regulation // *Molecular biology*. 2014; Vol. 48, № 2: 195–213. [in Russian]
3. Friedl P., Locker J., Sahai E., Segall J.E. Classifying collective cancer cell invasion. *Nat Cell Biol*. 2012 Aug; 14 (8): 777–83. doi: 10.1038/ncb2548.
4. Spano D., Heck C., De Antonellis P., Christofori G., Zollo M. Molecular networks that regulate cancer metastasis. *Semin Cancer Biol*. 2012 Jun; 22 (3): 234–49. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.03.006.
5. van Zijl F., Krupitza G., Mikulits W. Initial steps of metastasis: Cell invasion and endothelial transmigration *Mutat Res*. 2011 Jul-Oct; 728 (1–2): 23–34. doi: 10.1016/j.mrrrev.2011.05.002.
6. Krakhmal N.V., Zavyalova M.V., Denisov E.V., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M. Cancer invasion: patterns and mechanism. *Acta Naturae*. 2015 Apr-Jun; 7 (2): 17–28.

7. Condeelis J., Segall J.E. Intravital imaging of cell movement in tumours. *Nat Rev Cancer*. 2003 Dec; 3 (12): 921–30.

8. Parri M., Chiarugi P. Rac and Rho GTPases in cancer cell motility control. *Cell Commun Signal*. 2010 Sep 7; 8: 23. doi: 10.1186/1478-811X-8-23.

9. Seguin L., Desgrosellier J.S., Weis S.M., Cheresh D.A. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. *Trends Cell Biol*. 2015 Apr; 25 (4): 234–40. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.006.

10. Yilmaz M., Christofori G. Mechanisms of motility in metastasizing cells *Mol Cancer Res*. 2010 May; 8 (5): 629–42. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0139.

11. Man Y.G. Tumor cell budding from focally disrupted tumor capsules: a common pathway for all breast cancer subtype derived invasion? *J Cancer*. 2010 Jun 2; 1: 32–7.

Received 26.02.16

Accepted 29.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Krakhmal Nadezhda V., Postgraduate, Pathologic Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Zavyalova Marina V., MD, DSc, Professor, Senior Researcher of the Department of Pathological Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute; Head of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

Perelmutter Vladimir M., MD, DSc, Professor of Department of Pathological Anatomy of Siberian State Medical University, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

Vtorushin Sergey V., MD, DSc, Professor of Pathological Anatomy Department of Siberian State Medical University; Senior Researcher of the Department of Pathologic Anatomy and Cytology of Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Slonimskaya Elena M., MD, Professor, of Department of Oncology of Siberian State Medical University; Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

Denisov Evgeny V., PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk, Russian Federation). E-mail: dnsv.ev@gmail.com. SPIN-code: 9498-5797.

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-62-69
УДК: 616.714+617.52]-006-089.844

УСТРАНЕНИЕ ДЕФЕКТОВ ОСНОВАНИЯ ЧЕРЕПА И СРЕДНЕЙ ЗОНЫ ЛИЦА ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ КРАНИОМАКСИЛЛЯРНЫХ ОПУХОЛЕЙ

С.Я. Чеботарев¹, Г.Р. Мирзаян², И.Ю. Белов², Н.А. Примаков², Д.А. Гуляев²

ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹
ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург²
195213, г. Санкт-Петербург, пр. Шаумяна, 48, e-mail: mirzayan2012@yandex.ru²

Аннотация

Введение. Выполнение радикального оперативного пособия у пациентов с распространенными краниомаксиллярными опухолями сопровождается возникновением обширных дефектов. **Цель исследования** – изучить возможности применения основных методик устранения дефектов краниомаксиллярной локализации после хирургического лечения опухолей, их влияние на качество жизни и выживаемость. **Материал и методы.** Проанализированы результаты хирургического лечения 94 больных с распространенными краниомаксиллярными опухолями в зависимости от характера выполненного оперативного вмешательства, применяемой методики устранения послеоперационных дефектов. **Результаты.** Выполнена оценка эффективности использования различных методов в реконструкции дефектов средней зоны лица и основания черепа после хирургического лечения, их влияния на качество жизни и выживаемость. Применение онкологических методик в сочетании с первичным устранением образовавшихся дефектов позволяет добиться более высоких результатов лечения краниомаксиллярных опухолей.

Ключевые слова: основание черепа, опухоль, дефект, пластика, качество жизни, выживаемость.

Основной причиной возникновения послеоперационных дефектов средней зоны лица являются злокачественные опухоли верхней челюсти, полости носа и околоносовых пазух, составляющие от 0,2 до 3 % всех опухолей головы и шеи. Показатель заболеваемости населения России составил 0,6 на 100 000 населения. В США ежегодно диагностируется почти 2000 новых случаев рака полости носа и придаточных пазух [1, 2]. Наиболее часто поражается верхнечелюстная пазуха – 60–65 %, значительно реже решетчатый лабиринт – 20–23 % и полость носа – 12–20 %, на долю злокачественных новообразований лобной и основной пазух приходится не более 3 % [3]. Мужчины и женщины заболевают одинаково часто. Несмотря на то, что большинство опухолей рассматриваемой группы можно отнести к новообразованиям наружной локализации, 58 % больных с опухолями носа и его придаточных пазух поступают на лечение с распространением T₃ и 24 % – в стадии T₄ (стадии III–IVB по шкале AJCC) [4, 5]. При этом рак решет-

чатого лабиринта первично локализуется в непосредственной близости к сидовидной пластинке, а опухоли верхней челюсти в трети наблюдений поражают «верхний этаж» (решетчато-орбитальный угол) [6–8], т.е. опухоль изначально имеет тенденцию к поражению наружного основания черепа и интракраниальному распространению. Нередко опухоли верхней челюсти распространяются в подвисочную, крыло-небную ямки и на боковую стенку носоглотки, что требует ее удаления вместе с содержимым этих анатомических образований, а также крыловидным отростком основной кости и нередко ветвью нижней челюсти [2, 9–11].

Когорту больных с первичными опухолями основания черепа пополняют и пациенты с вторичными метастатическими новообразованиями. Такие больные могут составлять до 83 % от всего объема оперативных вмешательств, проводимых в клинике. При этом от 70 до 83 % пациентов подвергаются комбинированному лечению в сочетании с выполнением оперативного вмешательства и без

него. Это позволяет в 70 % случаев контролировать рост «радиорезистентных» опухолей и их метастазов [12]. Опухолевое поражение нескольких анатомических регионов, а также интракраниальное распространение новообразования диктует необходимость применения радикального хирургического вмешательства с удалением пораженных тканей в едином блоке [4, 5, 13]. Такие хирургические вмешательства не только могут обуславливать выраженный неврологический дефицит, но и ведут к образованию обширных краниофациальных дефектов, часто несовместимых с жизнью. В связи с этим надежное закрытие таких дефектов становится неотъемлемой частью хирургического лечения распространенных опухолей основания черепа, особенно краниомаксиллярной локализации.

Цель исследования – изучить возможности применения основных методик устранения дефектов краниомаксиллярной локализации после хирургического лечения опухолей, их влияние на качество жизни и выживаемость.

Материал и методы

Ретроспективное когортное исследование основано на анализе историй болезни 94 больных с опухолями средней зоны лица в возрасте от 14 до 77 лет. Средний возраст составил $48 \pm 1,96$ года. Мужчин было 51 (54,3 %), женщин – 43 (45,7 %), что составило 1:1,18. Больные находились на обследовании и хирургическом лечении в клинике кафедры челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии СПбГМУ им. И.П. Павлова, во II и IV отделениях хирургии опухолей головного и спинного мозга ФГБУ РНХИ им. А.Л. Поленова, 3-м хирургическом отделении клинической больницы ЦМСЧ № 122 им. Л.Г. Соколова и нейрохирургическом отделении № 1, ЛРК 2 ФГБУЗ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ с 2005 по 2015 г. Во всех случаях было получено письменное информированное согласие пациентов на хирургическое вмешательство. Всем больным проведено комплексное обследование, включавшее общеклиническое, неврологическое, рентгено-радиологическое и офтальмологическое исследования. Диагноз верифицирован на основании срочного гистологического исследования с обязательным подтверждением при плановом морфологическом исследовании с использованием иммуногистохимических методов. В 50 % наблюдений диагностированы злокачественные эпителиальные опухоли, в 34 % – злокачественные мезенхимальные опухоли, в 16 % – доброкачественные новообразования. Опухоли распределялись по стадиям на основании TNM/pTNM классификации 7 издания (2010). Из исследования исключались больные с распространенными региональными метастазами – выше N2c, клиническими проявлениями отдаленных метастазов – cM1, а также пациенты с низким индексом Карновского (менее

30 %), серьезными сопутствующими заболеваниями в стадии декомпенсации, с синхронными и метасинхронными опухолями, а также с психическими дисфункциями, препятствующими адекватному сбору информации.

Радикальность хирургического вмешательства оценивалась интраоперационно консилиумом специалистов мультидисциплинарной бригады, гистологическим исследованием края резекции удаленного блока и в послеоперационном периоде на основании данных нейровизуализации.

В связи с необходимостью выбора дифференцированной тактики оперативного лечения и конкретной хирургической технологии, направленной на удаление новообразования и реконструкцию послеоперационного дефекта, на основании локализации и распространенности новообразований все пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа – 39 больных (40,6 %) с опухолями средней зоны лица без поражения основания черепа, 2-я группа – 51 (53,1 %) больной с поражением основания черепа, 3-я группа – 6 (6,3 %) больных с опухолевым поражением центрального отдела основания черепа.

На основании международной клинической классификации злокачественных новообразований слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух у всех 39 больных первой группы распространенность опухолевого процесса оценена как T₃, что соответствует III стадии. В большинстве наблюдений первой группы (51 %) для пластики дефекта нижней стенки орбиты использовалась титановая сетка. В 10 (25,5 %) случаях ее комбинировали с применением нижней трети височной мышцы с венечным отростком и передним краем нижней челюсти. В 2 случаях титановая сетка сочеталась с жевательной мышцей, в 2 случаях – с надкостнично-апоневротическим лоскутом, в 3 случаях – с черепной частью височной мышцы, в 4 случаях – с черепной частью височной мышцы и нижней ее третью с венечным отростком и передним краем нижней челюсти. Костно-надкостнично-апоневротический лоскут применялся в 3 случаях, из них в 2 – в сочетании с височной мышцей, в одном – без височной мышцы, так как в этом случае при удалении опухоли сохранились альвеолярный и небный отростки верхней челюсти. В 7 случаях для закрытия обширных дефектов средней зоны лица использовали торако-дорзальный лоскут (ТДЛ). У 2 пациентов был рак верхней челюсти с ретромаксиллярным распространением, у 4 – рак задних отделов щеки с поражением верхней и нижней челюстей, у 1 больной устранялся дефект средней зоны лица после комбинированного лечения цилиндроклеточного рака с ретромаксиллярным распространением. У 5 пациентов пластика производилась ТДЛ на сосудистой ножке, у 2 – с микротехникой. Хирургическое лечение как самостоятельный вид лечения проведено у 15 больных

Таблица 1

Варианты пластического закрытия пострезекционных дефектов у больных 2-й группы

Вариант хирургической технологии	Кол-во операций
Односторонние надкостнично-апоневротические лоскуты на поверхностных височных сосудах	9 (17,3 %)
«Забральные» надкостнично-апоневротические лоскуты на поверхностных височных сосудах	7 (13,5 %)
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах	2 (3,9 %)
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах в комбинации с височной мышцей	2 (3,9 %)
Перемещенный «островковый» лоскут на основе широчайшей мышцы спины (ТДЛ)	6 (11,5 %)
Свободный «островковый» лоскут на основе широчайшей мышцы спины (ТДЛ) с микроанастомозами	10 (19,2 %)
Свободный «островковый» лоскут на основе широчайшей мышцы спины и нижней задней зубчатой мышцы	5 (9,6 %)
Надкостничный лоскут на надглазничных сосудах	2 (3,9 %)
Височная мышца	6 (11,5 %)
Ушивание местных тканей (ушивание мышечной и слизистой стенок носоглотки)	3 (5,8 %)
ВСЕГО	52 (100 %)

первой группы с соединительнотканями злокачественными опухолями и доброкачественными опухолями. Как первый этап комбинированного лечения операция выполнена у 4 больных злокачественными эпителиальными опухолями, как второй этап – у 19 больных со злокачественными эпителиальными опухолями.

Подавляющее большинство больных 2-й группы имели злокачественные эпителиальные опухоли, отнесенные к T₄ – IVA стадии. Хирургическое лечение в монорежиме выполнено 14 больным с доброкачественными опухолями, 2 – с хондросаркомой, 1 – с базально-клеточной карциномой, 1 – с рецидивной меланомой. Одна больная меланомой получила послеоперационную лучевую терапию и 5 курсов химиотерапии. Операция как первый этап комбинированного лечения выполнена у больного с эстезионейробластомой, неходжкинской лимфомой, у 4 больных с хондромой, у больного с фибросаркомой и рабдомиосаркомой, у 3 – с цилиндромой, у 7 – с плоскоклеточным раком, у 5 – с поражением носоглотки, у 2 – с поражением лобных пазух. Вторым этапом комбинированного лечения операция являлась у 10 больных с плоскоклеточным раком, у 1 – с цилиндромой и базально-клеточным раком.

Для устранения послеоперационных дефектов лица и основания черепа применялись различные способы пластики, всего у 49 больных выполнено 52 реконструктивных вмешательства (табл. 1).

При опухолевом поражении кожных покровов лобно-орбитальной области выполнено 7 орбитэктомий. В 4 случаях для пластики дефекта использовался ТДЛ с микротехникой. Ножку лоскута располагали в предушной и зачелюстной областях, куда она помещалась после широкой отсепаровки

кожи боковой поверхности лица и мобилизации заднего края и нижнего полюса околоушной слюнной железы со смещением их кпереди, с наложением анастомозов с сосудах шеи. В 3 случаях использовали надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах, в сочетании с височной мышцей для пластики черепно-лицевого дефекта и кожных покровов смещали лоскут скальпа и лобной области.

В 1 случае выполнили резекцию орбиты с сохранением верхнего и нижнего века. Образовавшийся дефект устранили с помощью ТДЛ с микротехникой с формированием ложа для глазного протеза.

С резекцией средней черепной ямы оперировано 15 больных. Для устранения черепно-лицевых дефектов в 1 случае использовали ТДЛ на сосудистой ножке, в 2 – ТДЛ с микротехникой, в 6 случаях использовали височную мышцу, в 6 – надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах.

В 3-ю группу вошли 6 больных с опухолями центральной части основания черепа. В 4 случаях имелись злокачественные мезенхимальные опухоли с поражением ската, основной пазухи с распространением в рото- и носоглотку. В 3 случаях пластика дефекта основания черепа осуществлялась забральным надкостнично-апоневротическим лоскутом на поверхностных височных сосудах, в 3 случаях пластика проведена ушиванием «на себя» мышечно-слизистых слоев носоглотки.

Ближайшие результаты хирургического лечения оценивались на основании шкал качества жизни. При этом учитывались динамика количества баллов по шкале Карновского или EORTC QLQ-C30, а также определенный уровень (сумма баллов)

социальной адаптации пациента. EORTC QLQ-C30 version 3.0 опросник был разработан таким образом, чтобы все пункты в любой шкале имели одинаковый диапазон значений.

Результаты и обсуждение

Проанализированы ближайшие результаты лечения, связанные с послеоперационными осложнениями и ассоциируемые с применением определенных хирургических технологий, а также отдаленные результаты лечения больных с онкологическими заболеваниями.

В раннем послеоперационном периоде умерло 6 больных. Отмечались следующие причины летальных исходов: 1 больная погибла через 4 нед после операции от вторичного гнойного менингоэнцефалита, менингита; 2 больных – от арозивного кровотечения из внутрикавернозного отдела сонной артерии, первая пациентка – через 2 нед после операции, второй больной – через 4 нед (у них проводилась резекция пораженной опухолью латеральной и нижней стенки кавернозного синуса), у последнего произошел некроз ТДЛ, потребовавший ревизии раны и удаления лоскута. Двое больных скончались на 4-е и 16-е сут после операции от ишемического инфаркта левого полушария на фоне тромбоза интракавернозной части внутренней сонной артерии. Один больной умер от генерализованной инфекции через 1 мес после операции на фоне иммуносупрессии, вызванной применением цитостатиков. Послеоперационная летальность во всех группах составила 6,4 %.

В первой группе пациентов летальных исходов не наблюдалось. В одном наблюдении отмечалось появление амавроза на стороне операции. При анализе способов пластики послеоперационных дефектов выявлено, что во всех 20 случаях применения титановой сетки сохранилось бинокулярное зрение и удовлетворительный косметический результат. В 2 случаях титановую сетку пришлось удалить через 2 и 3 года с момента оперативного вмешательства. В одном случае титановая сетка закрывалась жевательной мышцей, в другом – нижней третью височной мышцы с венечным

отростком и передним краем нижней челюсти. В 2 случаях при использовании ТДЛ на сосудистой ножке произошел некроз лоскута. У одного больного дефект удалось устранить с использованием свободного ТДЛ, взятого с противоположной стороны. При использовании островкового лоскута на основе широчайшей мышцы спины (ТДЛ) в условиях микрохирургического наложения анастомозов осложнений не наблюдали. Результаты пластического закрытия дефектов средней зоны лица представлены в табл. 2.

Краниомаксиллярные резекции выполнены у 12 больных. У 6 больных без поражения кожных покровов использованы 5 ТДЛ на сосудистой ножке, 1 ТДЛ с микротехникой, и в одном случае поверхностно-апоневротический лоскут сочетался с височной мышцей. В этой группе у одного больного было использовано 2 ТДЛ: один на сосудистой ножке, другой – с микротехникой.

В случаях, когда вместе с большим объемом иссечения кожных покровов передне-боковой поверхности лица приходилось резецировать верхнюю и нижнюю челюсти, ротоглотку, ткани щеки в сочетании с передней и средней черепной ямками, а в 2 случаях и пирамидой височной кости, хорошо зарекомендовало себя сочетание ТДЛ с лоскутом из *m. serratus* с микротехникой. Лоскутом из *m. serratus* закрывали дефект основания черепа, а ТДЛ – дефект средней зоны лица и ротоглотки с обязательным разделением полости рта от полости носа. Из 15 пересадок с микротехникой некроз лоскута наступил в одном случае. Из 6 пересадок в область средней зоны лица ТДЛ на сосудистой ножке некроз лоскута произошел в 2 случаях, из них один в сочетании с лоскутом из *m. serratus* и один лоскут из височной мышцы.

В 7 случаях удалось добиться герметичного разделения носовой и ротовой полостей с хорошей речевой функцией. В 2 случаях остались носо-ротовые фистулы, диаметром до 1 см², в одном наблюдении, при тотальном некрозе ТДЛ, остался половинный дефект твердого неба. Все эти дефекты закрывались obturators. В одном случае дефект твердого неба не устранялся и был закрыт obturatorом.

Таблица 2

Эффективность использования различных методов в реконструкции дефектов средней зоны лица

Методика пластики	Функциональные и косметические результаты			
	Асимметрия лица	Речь	Положение глазного яблока	Открытие рта
Титановая сетка с нижней 1/3 височной мышцы и передним краем ветви нижней челюсти	+	+	++	+
Титановая сетка с черепной частью височной мышцы и нижней третью височной мышцы с передним краем ветви нижней челюсти	++	+	+++	++
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут с черепной частью височной мышцы	+++	+++	+++	++
ТДЛ	+++	+++	+++	++

Примечание: +++ – хороший результат, ++ – удовлетворительный результат; + – неудовлетворительный результат.

Таблица 3

Осложнения при использовании различных методов пластики

Виды лоскутов	Всего	Количество осложнений
Забральный надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах	7	0
Односторонний надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах	9	0
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах	1	0
Костно-надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах в сочетании с височной мышцей	2	0
ТДЛ на сосудистой ножке	6	2
ТДЛ с микротехникой	10	1
ТДЛ в сочетании с m. serratus с микротехникой	5	0
Надкостничный лоскут на надглазничных сосудах	2	0
Височная мышца	8	2

Таблица 4

Показатели качества жизни у больных после хирургического лечения

Параметры качества жизни	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Общее состояние здоровья	68,8 ± 2,37	48,8 ± 2,17	58,8 ± 6,36
Физическая функциональность	36,1 ± 3,01	26,1 ± 2,05	31,1 ± 5,16
Служебные обязанности	39,7 ± 3,72	36,7 ± 2,42	38,7 ± 3,72
Эмоциональное функционирование	40,0 ± 2,67	37,7 ± 1,65	39,0 ± 2,54
Когнитивное функционирование	68,8 ± 2,37	51,8 ± 2,18	64,8 ± 3,36
Социальное функционирование	26,9 ± 1,8	18,9 ± 1,8	24,9 ± 1,65
Усталость	40,0 ± 2,67	40,0 ± 3,87	39,0 ± 1,35
Тошнота и рвота	—	—	1 ± 0,24
Боль	6,3 ± 2,92	12,3 ± 2,92	5,3 ± 4,92
Одышка	1,3 ± 0,92	6,3 ± 2,92	—
Бессонница	26,9 ± 1,8	26,9 ± 1,8	26,9 ± 4,8
Потеря аппетита	6,3 ± 2,92	14,3 ± 3,42	10,3 ± 2,12
Запор	—	—	—
Диарея	—	—	—
Финансовые трудности	84 ± 3,68	84 ± 2,67	84 ± 5,68

Ни в одном случае в послеоперационном периоде не возникло стойкой ликвореи либо некроза остеотомированных лицевых костей и, соответственно, не было заметных лицевых деформаций. При остеотомиях костей средней зоны лица нам удалось избежать травматических повреждений слезных путей.

Один ТДЛ с микротехникой мы потеряли у больной на 4-й нед после операции по поводу рака носоглотки. В 3 случаях для удаления опухолей этой локализации применяли доступ Фиша и в 13 случаях – трансфациальный доступ в нашей модификации, из них в 3 случаях выполняли половинную остеотомию верхней челюсти с половинным рассечением мягкого неба. Всем больным удалось произвести тотальное удаление опухоли из этого труднодоступного анатомического региона.

В третьей группе у больных с поражением центрального основания черепа послеоперационных летальных исходов не было. Ни в одном наблюдении

в послеоперационном периоде не отмечено стойкой ликвореи, а также случаев глазодвигательных нарушений или потери остроты зрения.

Частота осложнений в зависимости от видов пластики представлена в табл. 3. При использовании височной мышцы некроз произошел в 2 из 8 случаев, некроз лоскута при применении ТДЛ на сосудистой ножке наблюдался в 2 из 6 случаев, причем в 1 наблюдении мы пытались использовать сочетание лоскута из m. serratus с ТДЛ. Использование ТДЛ с микротехникой осложнилось в 1 случае. Ни у одного больного в послеоперационном периоде не сформировалась стойкая ликворея, потребовавшая ревизии раны.

У большинства больных произошло изменение общего статуса в послеоперационном периоде по шкале Карновского с 50–60 до 70–90 баллов, улучшение, в среднем, составило до 70–80 %. У 2 больных изменений общего статуса по шкале Карновского не произошло, который остался в преде-

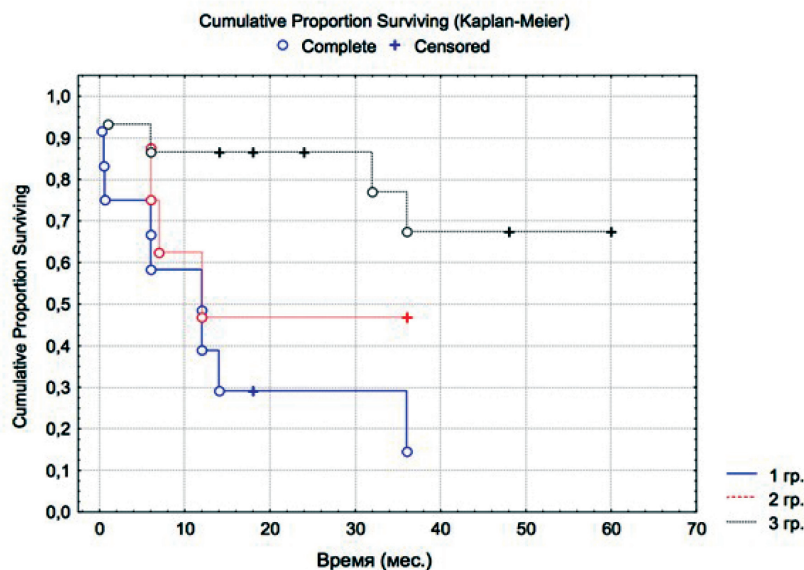


Рис. 1. Отдаленные результаты лечения больных со злокачественными краниофациальными опухолями

лах 50 и 60 %. После оперативного лечения во всех группах отмечалось повышение значений качества жизни по основным параметрам (табл. 4).

В связи с тем, что подавляющее число больных в группах имело злокачественные опухоли как эпителиальной, так и неэпителиальной природы, при анализе безрецидивного периода и сроков выживаемости доброкачественные новообразования при составлении электронных таблиц были исключены с целью уменьшения статистических «шумов». Средняя продолжительность жизни в первой группе составила $40,96 \pm 5,46$ мес, во второй – $12,8 \pm 7,01$ мес, в третьей – $13,4 \pm 6,44$ мес (рис. 1).

Заключение

Распространенные краниофациальные опухоли, поражающие среднюю зону лица, включают различные по своей гистологической структуре и биологическому поведению новообразования, в том числе и редко встречающиеся в клинической практике. Однако объединяющим фактором является необходимость радикальной резекции, которая в большинстве случаев сопряжена с устранением послеоперационных дефектов.

На основании анализа полученных данных выявлено, что радикальные операции с резекцией средней черепной ямки дают лучшие результаты по всем параметрам, что определяется отсутствием послеоперационной летальности, большей средней продолжительностью жизни и безрецидивного периода, более высоким качеством жизни, меньшими функциональными и косметическими нарушениями. Во второй группе отмечены худшие показатели безрецидивного периода, качества и продолжительности жизни. Это обусловлено поражением основания черепа, выполнением операции после химиотерапии и лучевого лечения, распростра-

нением опухоли в кавернозный синус и верхнюю глазничную щель, исходными низкими показателями качества жизни. Особую категорию составили пациенты 3-й группы. Анатомо-физиологические особенности центрального поражения основания черепа обуславливают невозможность удаления опухоли в этой зоне в радикальном объеме, что предопределяет показатели выживаемости и безрецидивного периода. Однако применение расширенных комбинированных доступов позволило, в большинстве случаев, провести оптимальную циторедукцию и улучшить показатели качества жизни, получить удовлетворительные показатели послеоперационной выживаемости. Эти обстоятельства позволяют с оптимизмом смотреть на итоги хирургического лечения больных этой группы.

При обширных, сложных мягкоткано-костных дефектах для пластики необходимо использовать большие по объему лоскуты, предпочтительно использование торакодорзального лоскута. При этом, несмотря на большую длительность операции, оправдана методика перемещения лоскута в «свободном виде» с наложением микроанастомозов, что минимизирует риски нарушения кровоснабжения, связанные с пережатием, сдавлением или натяжением сосудов питающей ножки.

При закрытии дефектов средней черепной ямки наиболее часто мы применяли надкостнично-апоневротический лоскут на поверхностных височных сосудах, с одинаковым успехом выполняли как односторонний, так и забиральный варианты. Также с хорошим результатом эту методику сочетали с лоскутом височной мышцы. Это очень надежные, малотравматичные способы пластики, дающие хороший функциональный и эстетический результат, лоскуты могут быть заимствованы из близко расположенной анатомической зоны.

Практически во всех случаях получены хорошие непосредственные результаты. Послеоперационная летальность составила 6,4 %. Остальные больные выписаны в компенсированном состоянии с длительным безрецидивным периодом – 18–54 мес, что свидетельствует о соблюдении онкологических принципов при лечении злокачественных опухолей основания черепа. Применение современных хирургических технологий позволяет с минимальными периоперационными рисками проводить радикальное удаление таких новообразований с удовлетворительными функциональными и косметическими результатами. В большинстве случаев удалось заместить послеоперационный

дефект, наличие которого снижает качество жизни больного. Особенно важным является то, что удалось добиться разделения ротовой и носовой полостей, так как это способствует восстановлению внятной речи и физиологического акта глотания, способствуя социальной реабилитации больного.

Таким образом, результаты проведенного исследования демонстрируют эффективность дифференцированного применения как стандартных, так и оригинальных способов пластического закрытия дефектов, в том числе основания черепа, при хирургическом лечении крайне тяжелых больных, считавшихся ранее инкурабельными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коновалов А.Н., Черкаев В.А., Белов А.И., Шишкина Л.В., Винокуров А.Г. Гигантская аденома основания черепа, распространяющаяся в базально-сellarную область, на скат, решетчатую и верхнечелюстные пазухи, носоглотку (наблюдение). Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2001; 3: 16–18.
2. Hommerich K.W. Die Geschwulste der Nase und der Nebenhöhlen. Hals – Nasen – Ohrenheilkunde. Yrsg. Von j. Berendes, R.-link. T. Zollner. Bd. 1. Stuttgart, 1964.
3. Gustafson M., Pensak M.L. Surgery for malignant lesions // Surgery of the Ear, Fifth Edition / Ed. by M.G. Glasscock, A.J. Gulya. Hamilton, Ontario, BC Decker, Inc. 2002. August: 743–758.
4. Cancer Statistics. URL: <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer/statistics>.
5. Clinical Research & Trials. URL: <https://www.mskcc.org/clinical-research-trials>.
6. Мудунов А.М., Мелузова О.М., Матякин Е.Г. Опухоли основания черепа и подвисочной ямки. Вестник Московского онкологического общества. 2003; 4: 2–3.

7. Cantù G., Solero C.L., Mariani L., Salvatori P., Mattavelli F., Pizzi N., Riggio E. Anterior craniofacial resection for malignant ethmoid tumors - a series of 91 patients. Head Neck. 1999 May; 21 (3): 185–91.
8. Hommerich K.W. Röntgenbesunde und mikroskopisches Wachstum von malignen Larynx-tumoren. Arch Otorhinolaryngol. 1974; 207: 556. doi:10.1007/BF00464199.
9. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. Клиническое руководство. Москва: Практическая Медицина, 2013. 278 с.
10. Curry J., Sargi Z. Principles of skull base reconstruction after ablative head and neck cancer surgery. Otorhinolaryngology Clinics: An international Journal, 2010; 2 (1): 87–94.
11. Laigle-Donadey F., Taillibert S., Martin-Duverneuil N., Hildebrand J., Delattre J.Y. Skull base metastases. Journal of Neurooncology. 2005. (75): 63.
12. Witak D.G., Pensak M.L. Mobilization of intrapetrous carotid artery - Indications and limitations. Laryngoscope. 1999. (64): 46.
13. Белов А.И., Черкаев В.А., Решетов И.В., Капитанов Д.Н., Винокуров А.Г., Зайцев А.М., Бекяшев А.Х. Пластика дефектов основания черепа после удаления краниофациальных опухолей. Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. 2001; 4: 5–9.

Поступила 29.02.16
Принята в печать 15.06.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чеботарёв Сергей Яковлевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: bonya2007@mail.ru.

Мирзаян Грант Рубенович, аспирант нейрохирургического отделения № 1, ЛРК – 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mirzayan2012@yandex.ru.

Белов Игорь Юрьевич, врач нейрохирургического отделения № 1, ЛРК – 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: belov_igor@list.ru.

Примак Никита Александрович, врач нейрохирургического отделения № 1, ЛРК – 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: primak_nikita@mail.ru.

Гуляев Дмитрий Александрович, доктор медицинских наук, руководитель нейрохирургического отделения № 1, ЛРК – 2, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: gulyaevd@mail.ru. SPIN-код: 1612-8261.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CORRECTION THE SKULL BASE AND MIDFACE DEFECTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF THE WIDESPREAD CRANIO-MAXILLARY TUMORS

S.Ya. Chebotarev¹, G.R. Mirzayan², I.Yu. Belov², N.A. Primak², D.A. Gulyaev²

Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Russia, Saint-Petersburg¹
 FSE Northwest Medical Research Center n. a. prof. V.A. Almazov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Saint-Petersburg²
 48, Shaumyana Street, 195213-Saint-Petersburg, Russia, e-mail: mirzayan2012@yandex.ru²

Abstract

Introduction. Performance the radical surgical treatment in patients with widespread cranio-maxillary tumors is followed by appearance of extensive defects. **Objective.** To explore the possibility of the applying the basic methods of eliminating defects cranio-maxillary localization after surgical treatment of tumors and their impact on quality of life and survival. **Material and methods.** The results of surgical treatment of 94 patients with the widespread cranio-maxillary tumors, depending on the performed type of the surgery and method of eliminating postoperative defects were analyzed. **Results.** Efficiency of different methods of reconstruction of defects of the midface and anterior skull base and their impact on quality of life and survival after the surgery were estimated. The use of general oncological methods in combination with the methods of the primary effectively correction of formed defects allows to achieve better results in the treatment of patients with widespread cranio-maxillary tumors.

Key words: skull base, tumor, defect, plastic, quality of life, survival.

REFERENCES

1. Konovalov A.N., Cherekaev V.A., Belov A.I., Shishkina L.V., Vinokurov A.G. Giant adamantoma of the skull base, extending in chiasmoseal area on the ramp, grid and maxillary sinuses, nasopharynx (observation). *Voprosy neirichirurgii im. N.N. Burdenko.* 2001; 3: 16–18. [in Russian]
2. Hommerich K.W. Die Geschwulste der Nase und der Neberhohlen. Hals – Nasen – Ohrenheilkunde. Yrsg. Von j. Berendes, R.-link. T. Zollner. Bd. 1. Stuttgart, 1964.
3. Gustafson M., Pensak M.L. Surgery for malignant lesions // *Surgery of the Ear*, Fifth Edition / Ed. by M.G. Glasscock, A.J. Gulya. Hamilton, Ontario, BC Decker, Inc. 2002; 743–758.
4. Cancer Statistics. URL: <http://www.cancer.gov/about-cancer/what-is-cancer/statistics>.
5. Clinical Research & Trials. URL: <https://www.mskcc.org/clinical-research-trials>.
6. Mudunov A.M., Meluzova O.M., Matyakin E.G. Tumors of the skull base and the subtemporal fossa. *Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva.* 2003; 4: 2–3. [in Russian]
7. Cantù G., Solero C.L., Mariani L., Salvatori P., Mattavelli F., Pizzi N., Riggio E. Anterior craniofacial resection for malignant ethmoid tumors - a series of 91 patients. *Head Neck.* 1999 May; 21 (3): 185–91.
8. Hommerich K.W. Rontgenbesunde und mikroskopisches Wachstum von maligner Larynxnxtumoren. *Arch Otorhinolaryngol.* 1974; 207: 556. doi:10.1007/BF00464199.
9. Paches A.I. Head and neck tumors. *Clinical Handbook.* Moskwa, 2013. 278 p. [in Russian]
10. Curry J., Sargi Z. Principles of skull base reconstruction after ablative head and neck cancer surgery. *Otorhinolaryngology Clinics: An international Journal*, 2010; 2 (1): 87–94.
11. Laigle-Donadey F., Taillibert S., Martin-Duverneuil N., Hildebrand J., Delattre J.Y. Skull base metastases. *J Neurooncol.* 2005; 75 (1): 63–69.
12. Wittak D.G., Pensak M.L. Limitations to mobilizing the intrapetrous carotid artery. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2002 Apr; 111 (4): 343–348.
13. Belov A.I., Cherekaev V.A., Reshetov I.V., Kapitanov D.N., Vinokurov A.G., Zaitsev A.M., Bekyashev A.H. Plasticity of defects of the skull base after removal the craniofacial tumors. *Voprosy neirichirurgii im. N.N. Burdenko.* 2001; 4: 5–9. [in Russian] Received 29.02.16

Accepted 15.06.16

ABOUT THE AUTHORS

Chebotarev Sergey Ya., MD, PhD, Associate Professor, Department of Operative Dentistry and Maxillofacial Surgery, Saint-Petersburg Pavlov State Medical University (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: bonya2007@mail.ru.

Mirzayan Grant R., Postgraduate of Neurosurgery Department, Northwest Medical Research Center n. a. prof. V.A. Almazov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: mirzayan2012@yandex.ru.

Belov Igor Yu., Physician of Neurosurgery Department, Northwest Medical Research Center n. a. prof. V.A. Almazov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: belov_igor@list.ru.

Primak Nikita A., Physician of Neurosurgery Department, Northwest Medical Research Center n. a. prof. V.A. Almazov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: primak_nikita@mail.ru.

Gulyaev Dmitry A., MD, DSc, Head of Neurosurgery Department, Northwest Medical Research Center n. a. prof. V.A. Almazov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: gulyaevd@mail.ru. SPIN-code: 1612-8261.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ГАСТРЭКТОМИЯ С ЕЮНОГАСТРОПЛАСТИКОЙ

Р.А. Зубков¹, А.В. Шелехов², Е.С. Барышников², А.С. Загайнов²

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
Минздрава России, г. Иркутск¹
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск²
664035, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: rzub@yandex.ru¹

Аннотация

Цель исследования – разработать способ выполнения лапароскопической гастрэктомии с сохранением пассажа по ДПК путём пластики сегментом тонкой кишки без формирования резервуара. **Материал и методы.** Представлена технология лапароскопической гастрэктомии с лимфодиссекцией Д1а и пластикой желудка сегментом тонкой кишки с включением в пассаж двенадцатиперстной кишки без формирования резервуара. Производится лапароскопическая гастрэктомия. После удаления препарата через минидоступ первым этапом накладывается циркулярным аппаратом эзофагоэнтероанастомоз на Ру-петле по стандартной технологии. Вторым этапом формируется интерпонируемый сегмент тонкой кишки из Ру-петли. Третьим этапом в культю двенадцатиперстной кишки вводится головка циркулярного сшивающего аппарата ретроградно на зонде через приводящую петлю тонкой кишки. Четвёртым этапом накладывается аппаратный еюнодуоденоанастомоз между сегментом тонкой кишки и двенадцатиперстной кишкой. Операция завершается наложением анастомоза между приводящей и отводящей петлями тонкой кишки. **Результаты.** По описанной технологии прооперирован один пациент. Увеличение времени операции не привело к увеличению интраоперационной кровопотери и удлинению послеоперационного койко-дня. Через 1 год у больного нет признаков опухолевого прогрессирования, проявлений рефлюкс-эзофагита и демпинг-синдрома. **Заключение.** Предлагаемая схема лапароскопической гастрэктомии позволяет выполнить операцию с еюногастропластикой по мини-инвазивной технологии.

Ключевые слова: рак желудка, лапароскопическая гастрэктомия, реконструкция по Ру, еюногастропластика.

Радикальным способом лечения рака желудка является оперативное вмешательство. Гастрэктомия – основная операция, выполняемая при раке желудка. На фоне постоянного увеличения количества больных, успешно перенесших данную операцию, остаётся актуальной проблема постгастрорезекционных синдромов, в основе которых лежат изменения анатомии желудочно-кишечного тракта [1]. Это является предпосылкой для многолетних попыток хирургов приблизить реконструкцию пищеварительного тракта после удаления желудка к нормальной анатомии.

Все варианты реконструкции, отличные от обычного эзофагоэнтероанастомоза (ЭЭА) между пищеводом и тощей кишкой, принято называть гастропластикой. Разработано более 70 способов реконструкции кишечного тракта при выполнении гастрэктомии. Как правило, целью гастропластики является создание резервуара на месте удалённого желудка, либо включение в пищеварение двенадцатиперстной кишки (ДПК), либо сочетание обеих хирургических методик. В некоторых вариантах при включении в пассаж пищи ДПК реконструируется клапанная функция желудка для исключения явлений рефлюксной болезни. Одним из таких

методов является пластика желудка сегментом тонкой кишки со слепой кишкой и частью восходящей ободочной кишки. В этом случае зона илеоцекального перехода выполняет роль антирефлюксного клапана [2, 3].

Таким образом, все виды гастропластики можно условно разделить на две группы, в каждый из которых возможны 2 варианта выполнения операции [4]:

1. Без сохранения пассажа по ДПК:

- без резервуара (пластика по Roux-en-Y, пластика типа Uncut Roux).
- с резервуаром (пластика типа Roux-en-Y с формированием резервуара по Hoffmann–Hunt–Rodino).

2. С сохранением пассажа по ДПК:

- без резервуара (эзофагодуоденостомия, пластика сегментом тонкой кишки, пластика сегментом толстой кишки или илеоцекальным сегментом).
- с резервуаром (пластика сегментом тонкой кишки с формированием резервуара).

Вариант гастропластики с сохранением пассажа по ДПК с использованием сегмента тонкой кишки получил название еюногастропластики. В англоязычной литературе такая операция традиционно

называется Longmire's procedure [5, 6]. Из всех вариантов включения в пищеварение ДПК после гастрэктомии он является наиболее распространённым [7, 8]. Самым близким к восстановлению анатомии желудочно-кишечного тракта можно считать вариант гастропластики с сохранением пассажа по ДПК интерпозицией тонкой кишки, дополненной формированием резервуара. Однако в ходе послеоперационных исследований качества жизни не было доказано преимущества интерпозиции тонкой кишки с формированием резервуара перед пластикой сегментом тонкой кишки без формирования резервуара [4].

В национальных онкологических стандартах лечения рака желудка указано, что выполнение еюногастропластики улучшает качество жизни, однако значительно усложняет ход операции и удлиняет её время. В этой связи выполнение пластики желудка показано больным с ожидаемой высокой продолжительностью жизни, т.е. у молодых пациентов с небольшими локальными опухолями желудка без поражения регионарного лимфатического коллектора. Следует отметить, что аналогичные показания являются предпочтительными и для лапароскопической гастрэктомии, что предопределило цель работы.

Цель исследования – разработать способ выполнения лапароскопической гастрэктомии с сохранением пассажа по ДПК путём пластики сегментом тонкой кишки без формирования резервуара.

Материал и методы

Способ разработан для выполнения хирургического вмешательства в объёме лапароскопической гастрэктомии с лимфодиссекцией Д1а. После установки троакаров в стандартных точках и наложения карбоксиперитонеума производится ревизия брюшной полости. Мобилизация желудка по большой кривизне с отсечением большого сальника от поперечной ободочной кишки выполняется при помощи ультразвукового скальпеля. Выделяются правые желудочно-сальниковые сосуды с клипированием и пересечением у места отхождения правой желудочно-сальниковой артерии от желудочно-дуоденальной артерии. В печёчно-двенадцатиперстной связке выделяются правые желудочные сосуды. После мобилизации задней стенки желудка ДПК пересекается на 1–2 см дистальнее привратника при помощи линейного сшивающего аппарата 60 мм (синяя кассета). После этого клипируются и пересекаются правые желудочные сосуды у места отхождения артерии от собственной печёчной артерии. Желудок мобилизуется по малой кривизне и проводится лимфодиссекция по ходу общей печёчной артерии при помощи ультразвукового скальпеля. Производится выделение левой желудочной вены в поджелудочно-желудочной связке с препариро-

ванием окружающей клетчатки. Вена клипируется и пересекается. После этого выделяется левая желудочная артерия у места отхождения от чревного ствола с препарированием окружающей клетчатки в препарат. Артерия дважды клипируется и пересекается. Желудочно-селезёночная связка пересекается ультразвуковым скальпелем с клипированием коротких желудочных сосудов. Мобилизация абдоминального отдела пищевода с пересечением обоих блуждающих нервов. В пищевод на зонде вводится головка сшивающего циркулярного аппарата диаметром 21 мм. По передней стенке абдоминального отдела пищевода формируется отверстие на 2 см проксимальнее предполагаемой линии пересечения. В отверстие последовательно выводится зонд, затем головка сшивающего аппарата. После этого пищевод пересекается дистальнее ножки головки при помощи линейного аппарата 45 мм (синяя кассета). Далее при помощи металлических клипс маркируется тонкая кишка на расстоянии 40–45 см от дуоденоеюнального перехода. Выполняется мини-доступ (5 см) по срединной линии живота на 10 см выше пупка. В мини-доступ устанавливается Lap-disk. Через мини-доступ удаляется органокомплекс. В рану выводится маркированная ранее первая петля тощей кишки, производится ее пересечение на расстоянии 45 см от дуоденоеюнального перехода при помощи аппарата УО-60. Брыжейка частично пересекается с формированием Y-петли по Roux. Через мини-доступ в отводящую петлю тощей кишки вводится сшивающий аппарат. На расстоянии около 5 см от дистального края выводится остриё наковальни аппарата. Сформированная Y-петля с аппаратом проводится к пищеводу впередиободочно (рис. 1).

После соединения и фиксации головки и наковальни циркулярного аппарата производится наложение ЭЭА. Открытая часть отводящей

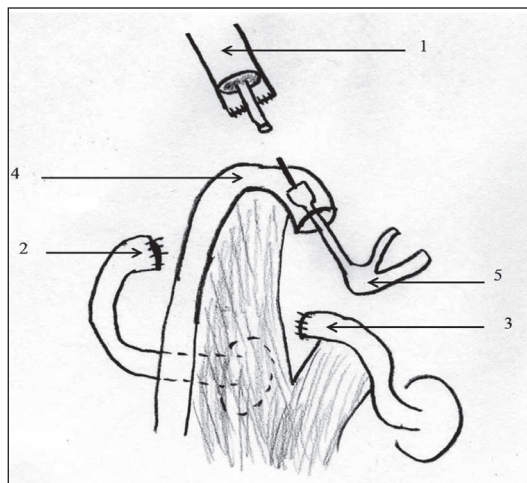


Рис. 1. Этап формирования эзофагоэнтероанастомоза по типу Roux-en-Y:

1 – пищевод, 2 – двенадцатиперстная кишка, 3 – приводящая петля тонкой кишки, 4 – отводящая петля тонкой кишки, 5 – циркулярный сшивающий аппарат

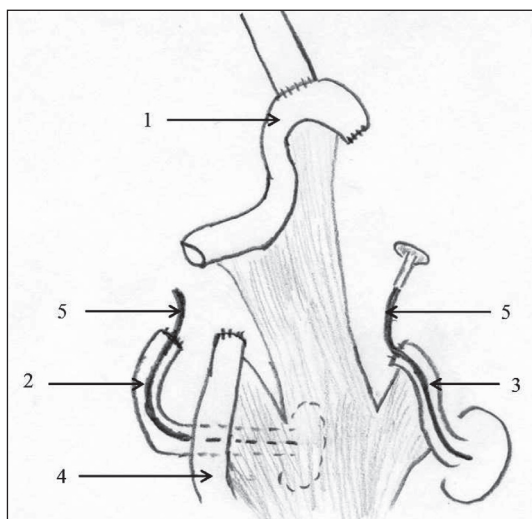


Рис. 2. Этап заведения головки циркулярного аппарата в ДПК:
1 – интерпонируемый сегмент тощей кишки с ЭЭА,
2 – двенадцатиперстная кишка, 3 – приводящая петля тонкой кишки, 4 – отводящая петля тонкой кишки, 5 – зонд с головкой циркулярного аппарата

кишки, через которую был заведён циркулярный аппарат, ушивается линейным аппаратом 45 мм (синяя кассета). На этом этапе операция может быть завершена после наложения межкишечного анастомоза в виде лапароскопической гастрэктомии по Roux-en-Y.

Далее через мини-доступ производится заведение зонда с закреплённой головкой циркулярного аппарата 25 мм в приводящую кишку. Зонд проводится ретроградно в культю ДПК. В культе ДПК формируется отверстие, дистальнее ранее наложенного аппаратного шва на 2–2,5 см. Через это отверстие в брюшную полость выводится зонд. После этого отводящая петля тощей кишки пересекается на расстоянии около 30 см от проксимального края при помощи аппарата УО-60.

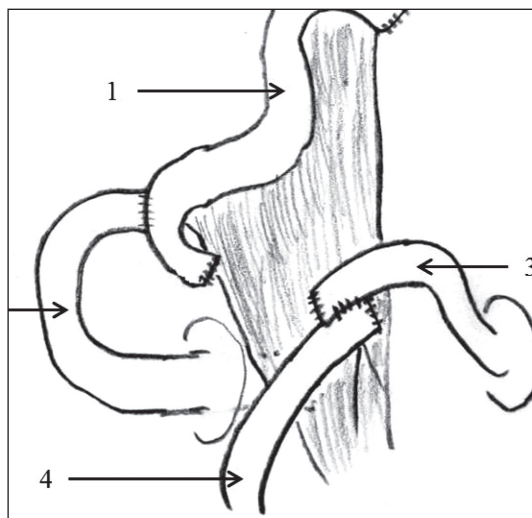


Рис. 4. Окончательный вид реконструкции:
1 – интерпонируемый сегмент тощей кишки,
2 – двенадцатиперстная кишка, 3 – приводящая петля тонкой кишки, 4 – отводящая петля тонкой кишки

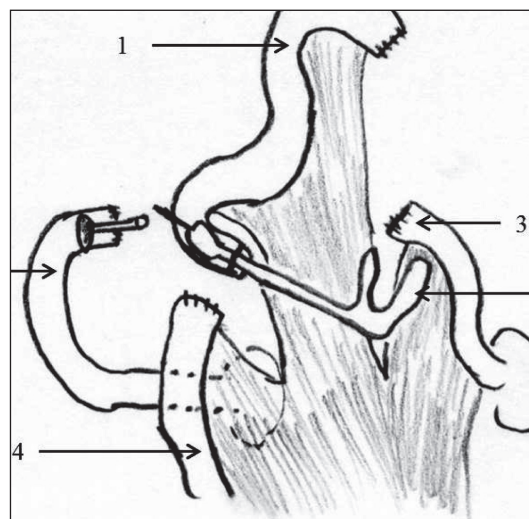


Рис. 3. Этап наложения аппаратного еюнодуоденоанастомоза:
1 – интерпонируемый сегмент тощей кишки с ЭЭА,
2 – ДПК с головкой циркулярного аппарата; 3 – приводящая петля тонкой кишки, 4 – отводящая петля тонкой кишки, 5 – циркулярный сшивающий аппарат

Также выполняется линейное рассечение брыжейки с пересечением сосудистой дуги третьего порядка, формируется сегмент тощей кишки для интерпозиции между пищеводом и ДПК. Культя отводящей кишки формируется погружением аппаратного шва в кисетный шов (рис. 2). Ножка головки циркулярного аппарата 25 мм выводится в отверстие в ДПК, зонд удаляется. Циркулярный аппарат через мини-доступ заводится в дистальный конец интерпонируемого сегмента тощей кишки на 5 см. Через стенку кишки выводится остриё наковальни аппарата (рис. 3).

После соединения и фиксации головки и наковальни циркулярного аппарата формируется еюнодуоденоанастомоз. Открытая часть отводящей кишки, через которую был заведён циркулярный аппарат, ушивается линейным аппаратом 45 мм (синяя кассета). Через мини-доступ производится наложение ручного однорядного анастомоза между приводящей и отводящей петлями тонкой кишки по типу «бок в бок». Далее выполняется фиксация брыжейки отводящей и приводящей кишок к брыжейке интерпонируемого сегмента тонкой кишки отдельными узловыми швами через мини-доступ. Окончательный вид реконструкции представлен на рис. 4. Операция завершается дренированием брюшной полости, ушиванием мини-доступа, мест установки портов.

Результаты и обсуждение

Пациент Б., 56 лет, анамнез заболевания в течение 6 мес. При поступлении выявлена опухоль тела желудка, расположенная по передней стенке, имеющая язвенную форму диаметром до 2 см. По классификации Бормана – II тип. При гистологическом исследовании – низкодифференцированная аденокарцинома. При проведении спиральной ком-

пьютерной томографии, эндосонографического исследования регионарная лимфаденопатия не выявлена. Глубина инвазии опухоли предположительно до мышечного слоя. Клинически определена Iв стадия рака желудка $T_2N_0M_0G_3$. Составлен план хирургического лечения в объёме: лапароскопическая гастрэктомия с еюногастропластикой без формирования резервуара, лимфодиссекция Д1а.

Операция по описанной методике выполнена за 7 ч. Лапароскопическая гастрэктомия без тонкокишечной пластики длится в среднем 5 ч. Интраоперационная кровопотеря составила 300,0 мл. Пациент переведён из палаты интенсивной терапии на 3-и сут, течение послеоперационного периода без особенностей. Дренажи удалены на 2-е сут. Выписан на амбулаторное лечение на 15-е сут после операции. В настоящее время с момента операции прошёл один год. За это время больной наблюдался в ООД каждые 3 мес. Признаков прогрессирования опухолевого процесса не выявлено. За время наблюдения пациент поправился на 8 кг, у него нет проявлений рефлюкс-эзофагита и демпинг-синдрома. Через 6 мес после операции больному выполнено рентгеноскопическое исследование с бариевой взвесью. Пассаж бария по тонкокишечной «вставке» из пищевода в ДПК происходит в течение 5–6 мин (рис. 5).

Таким образом, выполнение данного вида реконструкции потребовало увеличения продолжительности операции, однако основные показатели течения периоперационного периода существенно не отличаются как от лапаротомной, так и от лапароскопической гастрэктомии без пластики. При гистологическом исследовании удалённого препарата выявлен рост опухоли до субсерозного слоя и один метастаз в лимфоузел 3-й группы. Таким образом, в приведённом примере имелось некоторое занижение стадии процесса по результатам дооперационного обследования.

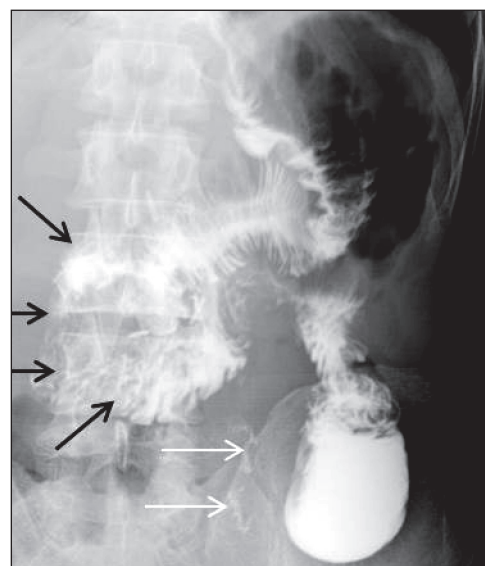


Рис. 5. Рентгенограмма. Пассаж бария по тонкокишечной вставке и ДПК через 6 мес после операции. Тёмными стрелками обозначена ДПК, светлыми стрелками – приводящая и отводящая петли тонкой кишки

По нашему мнению, обсуждаемый способ еюногастропластики предпочтительно выполнять у пациентов с I или II стадией рака желудка. Преимуществами предлагаемого варианта еюногастропластики являются малоинвазивность вмешательства; возможность после наложения аппаратного ЭЭА завершить вмешательство без выполнения пластики тонкой кишки, в этом случае формируется ручной или аппаратный межкишечный анастомоз, и операция завершается в виде классической гастрэктомии на Ру-петле. Недостатки метода – необходимость использования двух циркулярных сшивающих аппаратов; увеличение длительности операции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Августиневич А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местно-распространённом раке желудка. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013; 2: 12–15.
2. Sakamoto T., Fujimaki M., Tazawa K. Ileocolon interposition as a substitute stomach after total or proximal gastrectomy. Ann Surg. 1997 Aug; 226 (2): 139–145.
3. Von Flue M., Metzger J., Hamel C., Curti G., Harder F. Cecum reservoir. Chirurg. 1999 May; 70 (5): 552–61.
4. Амбарцумян Г.А. Выбор реконструкции пищеварительного тракта после гастрэктомии (обзор литературы). Вестник хирургии Армении им. Г.С. Тамазяна. 2010; 2: 31–43.

5. Longmire W.P., Beal J.M. Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy. Ann Surg. 1952 May; 135 (5): 637–645.
6. Hokschi B., Ablassmaier B., Zieren J., Muller J.M. Quality of life after gastrectomy: Longmire's reconstruction alone compared with additional pouch reconstruction. World J Surg. 2002 Mar; 26 (3): 335–41.
7. Репин В.Н., Гудков О.С., Репин М.В. Гастрэктомия с созданием тонкокишечного резервуара. Хирургия. 2000; 1: 35.
8. Cuschieri A. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer: experience in 29 patients. Br J Surg. 1990 Apr; 77 (4): 421–4.

Поступила 21.04.16

Принята в печать 15.06.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зубков Роман Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: rzub@yandex.ru. SPIN-код: 3154-3860.

Шелехов Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по лечебной работе, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-код: 1429-3564.

Барышников Евгений Сергеевич, кандидат медицинских наук, врач отделения абдоминальной онкологии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: barevg1111@mail.ru. SPIN-код: 6484-4825.

Загайнов Александр Сергеевич, врач отделения абдоминальной онкологии, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: allexw@yandex.ru. SPIN-код: 7911-9763.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

LAPAROSCOPIC GASTRECTOMY WITH LONGMIRE'S PROCEDURE

R.A. Zubkov^{1,2}, A.V. Shelekhov^{1,2}, E.S. Baryshnikov², A.S. Zagaynov²

Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Russia, Irkutsk¹
Irkutsk oncological regional hospital, Russia, Irkutsk²
32, Frunze street, 664035-Irkutsk, Russia, e-mail: rzub@yandex.ru¹

Abstract

The aim of the research. To develop a way to perform the laparoscopic total gastrectomy with jejunal interposition (Longmire's procedure). **Material and methods.** The study presents the technology of laparoscopic total gastrectomy with a lymph node dissection D1a and jejunal interposition. After removal of the gaster with the tumor through a mini-laparotomy (2 inch), the jejunum was cut approximately 45 cm distally to the ligament of Treitz. A circular stapler was used to perform an esophago-jejuno-stomy with Roux-en-Y reconstruction using a standard technology. The second stage is forming a segment of the small intestine for jejunal interposition. The third stage is entering the head of the circular stapling apparatus into the stump of the duodenum on a probe retrogradely through the afferent loop of the small intestine. The fourth stage is stapled anastomosis between a free segment of the jejunum and the duodenum with the circular stapler. The procedure is finalized with hand-sewn anastomosis between the afferent and efferent loops of the small intestine. **Results.** The presented technology was used to perform surgery on one patient. The increase in operative time did not lead to increased intraoperative blood loss and longer post-operative bed-days. After 1 year the patient shows no evidence of a tumor progression, manifestations of reflux esophagitis, and dumping syndrome. **Conclusion.** The proposed technology allows laparoscopic total gastrectomy with jejunal interposition via a mini-invasive technology.

Key words: gastric cancer, laparoscopic total gastrectomy, Roux-en-Y reconstruction, Longmire's procedure.

REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013; 2: 12–15. [in Russian]
2. Sakamoto T., Fujimaki M., Tazawa K. Ileo-colon interposition as a substitute stomach after total or proximal gastrectomy. *Ann Surg*. 1997 Aug; 226 (2): 139–145.
3. Von Flue M., Metzger J., Hamel C., Curti G., Harder F. Cecum reservoir. *Chirurg*. 1999 May; 70 (5): 552–61. [in Russian]
4. Hambarcumjan G.A. The choice of reconstruction of digestive tract after gastrectomy (literature review). *Vestnik hirurgii Armenii im. G.S. Tamazjana*. 2010; 2: 31–43. [in Russian]

5. Longmire W.P., Beal J.M. Construction of a substitute gastric reservoir following total gastrectomy. *Ann Surg*. 1952 May; 135 (5): 637–645.

6. Hokschi B., Ablassmaier B., Zieren J., Muller J.M. Quality of life after gastrectomy: Longmire's reconstruction alone compared with additional pouch reconstruction. *World J Surg*. 2002 Mar; 26 (3): 335–41.

7. Repin V.N., Gudkov O.S., Repin M.V. Gastrectomy with jejunal pouch reconstruction. *Khirurgiya*. 2000; 1: 35. [in Russian]

8. Cuschieri A. Jejunal pouch reconstruction after total gastrectomy for cancer: experience in 29 patients. *Br J Surg*. 1990 Apr; 77 (4): 421–4.

Received 21.04.16
Accepted 15.06.16

ABOUT THE AUTHORS

Zubkov Roman A., MD, PhD, Assistant of the Department Oncology, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: rzub@yandex.ru. SPIN-code: 3154-3860.

Shelekhov Alexey V., MD, PSc, Deputy of Chief Physician, Medical Director, Irkutsk oncological regional hospital (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-code: 1429-3564.

Baryshnikov Eugeny S., MD, PhD, Surgeon of the Abdominal Department, Irkutsk oncological regional hospital (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: barevg1111@mail.ru. SPIN-code: 6484-4825.

Zagaynov Alexandr S., Surgeon of the Abdominal Department, Irkutsk oncological regional hospital (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: allexw@yandex.ru. SPIN-code: 7911-9763.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

РОБОТИЗИРОВАННАЯ РАДИОХИРУРГИЯ КАК ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ РАКОМ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

И.А. Важенин, Е.А. Киприянов, Ю.В. Галямова, К.Ю. Ивахно, А.В. Важенин

ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, e-mail: vindellmann@mail.ru

Аннотация

Проанализированы ближайшие и отдаленные результаты лечения 48 больных раком предстательной железы II стадии, получивших лечение методом роботизированной радиохирургии. Ближайшие результаты лечения оценивались по динамике следующих показателей: уровню общего ПСА, объему предстательной железы, количеству остаточной мочи, степени нарушений мочеиспускания по международной шкале IPSS. Отмечены выраженная регрессия первичного очага и отсутствие выраженных лучевых реакций, что позитивно отражается на качестве жизни пациентов. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составляет 88,8 %, общая и онкоспецифическая выживаемость – 100 %.

Ключевые слова: рак предстательной железы, роботизированная радиохирургия, ближайшие и отдаленные результаты лечения, КиберНож.

Заболеваемость раком предстательной железы (РПЖ) в Российской Федерации в 2012–2013 гг. составила 29,35 на 100 тыс. населения. Среди злокачественных новообразований мужского населения рак предстательной железы в 2009 г. составил 10,7 %. На протяжении последних лет отмечается рост удельного веса больных с I–II стадиями опухолевого процесса – с 32,7 % в 1999 г. до 44,8 % в 2009 г. [1–5].

Активное внедрение системы скрининга мужского населения закономерно приводит к повышению частоты выявления рака предстательной железы ранних стадий, что, в свою очередь, повышает необходимость применения различных методов лечения локализованного РПЖ, одним из которых является лучевая терапия [4, 6]. Строгий отбор пациентов с обязательным учетом риска рецидива позволяет достичь хороших отдаленных результатов лечения [1, 4, 7].

Стандартный курс лучевой терапии с использованием линейных ускорителей длится до 7 нед в режиме традиционного фракционирования до суммарной очаговой дозы 72 Гр. Использование техники гипофракционированной стереотаксической лучевой терапии позволяет сократить время лечения до пяти сеансов при подведении суммарной дозы 35 Гр (92 изоГр) [7–9].

В настоящее время в крупнейшее мировое исследование вошли 1 100 пациентов с раком простаты, пролеченных на аппарате «КиберНож» в 8 центрах, за период 2003–2011 гг. Средняя доза 35–37,5 Гр за 4–5 фракций. При этом лучевые реакции II степени со стороны мочевого пузыря или прямой кишки наблюдались у 5 % пациентов. Поздние повреждения мочевого пузыря II

степени – в 4 % случаев при СОД 35 Гр и 9 % при СОД 37,5 Гр. Поздние повреждения прямой кишки – в 2 % случаев при СОД 35 Гр и в 5 % – при 37,5 Гр. Сохранили потенцию 75 % пролеченных пациентов. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что 5-летняя выживаемость в группе низкого риска составила 97 %, в группе среднего риска – 90,7 %, в группе высокого риска – 74,1 %. Общая пятилетняя выживаемость составила 93 %. Выживаемость в зависимости от индекса Глисон: 6–95 %, 7–83 %, 8–78 % соответственно. Очевидны преимущества данного метода лечения: неинвазивность, безболезненность, высокая точность, максимальная доза в опухоли, минимизация дозы на здоровые ткани, кратковременность лечения, минимальные лучевые реакции и осложнения, возможность амбулаторного лечения [5, 9, 10].

Цель работы – оценить эффективность роботизированной радиохирургии в лечении локализованного рака предстательной железы.

Материал и методы

С 2011 г. в ГБУЗ «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» используется методика роботизированной радиохирургии (система «КиберНож»). Показания к лечению: рак предстательной железы T₁₋₂N₀M₀. Противопоказания: уровень PSA более 20 нг/мл, объем предстательной железы более 100 см³, наличие цистостомы, местнораспространенный и генерализованный рак предстательной железы, сопутствующая патология в стадии декомпенсации.

В мае 2012 г. на базе ЧОКОД были проведены клинические испытания рентгенконтрастных ме-

ток для использования в системе KyberKnife в РФ. Рентгенконтрастные метки имплантируются в ткань предстательной железы перед началом лечения. Имплантация меток проводится трансректально, под ультразвуковым контролем, в количестве трех штук. Требования к установке: расстояние между метками не менее 20 мм, а также минимум 15 мм между соседними имплантатами.

Пациенту назначается антибактериальная, противовоспалительная терапия на срок 7–10 дней, после чего проводится нативное МСКТ сканирование органов малого таза с шагом 1 мм (для более точной визуализации предстательной железы также используется МРТ с контрастным усилением). Создается 3D-модель, оконтуриваются предстательная железа, а также критические органы (прямая кишка, мочевой пузырь, головки бедренных костей, тонкая кишка).

Роботизированная радиохирurgia проводится на аппарате «КиберНож», в режиме гипофракционирования, с мощностью облучения 6 Мэв, разовая очаговая доза 7 Гр, до суммарной очаговой дозы 35 Гр (92 изоГр). В лечении опухоли предстательной железы применяется система InTempo™ – технология слежения за движениями в режиме реального времени, которая используется для компенсации нециклического движения опухоли. Система разработана с учетом моделей движения, которые наблюдаются при облучении предстательной железы. Локализация цели определяется путем получения рентгеновского изображения, позволяющего визуализировать внутренние маркеры [9, 10].

В исследование включено 48 пациентов. Средний возраст составил $67,4 \pm 3,4$ года. Диагноз РПЖ был морфологически верифицирован, в большинстве случаев наблюдалась умереннодифференцированная аденокарцинома предстательной железы. У всех пациентов установлена II стадия ($T_2N_0M_0$) заболевания, низкий риск прогрессирования.

Результаты и обсуждение

В процессе лечения не было зафиксировано превышения толерантных доз на критические органы. После лечения у 7 (14,6 %) пациентов диагностирован лучевой цистит I степени, у 3 (6,3 %) – ректит I степени.

Ближайшие результаты лечения оценивались каждые 3 мес после лучевой терапии по следующим показателям: динамике уровня общего простатспецифического антигена (ПСА), объему предстательной железы, количеству остаточной мочи, оценке качества мочеиспускания по международно признанной шкале IPSS.

До лечения значения общего ПСА равнялись 0–4 нг/мл – у 6 (12,5 %), 4–10 нг/мл – у 21 (43,75 %),

10–20 нг/мл – у 21 (43,75 %) больного. Через 3 мес после окончания лечения уровень общего ПСА не превышал 4 нг/мл в 70 % случаев, и лишь у одного пациента превысил значение 10 нг/мл. Через 6 мес уровень ПСА менее 4 нг/мл зафиксирован у 44 (91,6 %) больных. Через 9 и 12 мес, а также при дальнейшем наблюдении уровень общего ПСА у всех пациентов не превышал 4 нг/мл.

Объем предстательной железы до лечения: менее 20 см³ – у 3 (6,3 %), 20–40 см³ – у 27 (56,25 %), до 60 см³ – у 18 (38,75 %) пациентов. Через 3 мес после окончания лечения объем простаты у большинства пациентов (70,5 %) варьировался в диапазоне 20–40 см³. Через 6 и 9 мес у подавляющего количества пациентов объем простаты не превышал 40 см³, лишь у 7 (14,5 %) больных объем простаты превышал 40 см³. Через 12 мес объем предстательной железы в 24 (50 %) случаях менее 20 см³, в 24 (50 %) – не более 40 см³.

Динамика уменьшения объема предстательной железы отразилась и на качестве жизни. До лечения в анализируемой группе объем остаточной мочи менее 20 мл был у 29 (60,4 %), 20–50 мл – у 11 (22,9 %), до 100 мл – у 8 (16,7 %) больных. Через 3 мес количество пациентов, у которых объем остаточной мочи не превышал 20 мл, составило 70,5 %, объем остаточной мочи 50–100 мл диагностирован лишь в 5 (10,4 %) случаях. Через 9 мес клинически незначимый объем остаточной мочи наблюдался в большинстве случаев – у 35 (72,9 %) пролеченных больных.

При оценке качества мочеиспускания до лечения равно 0–7 баллов по шкале IPSS диагностировано у 8 (16,7 %) пациентов, 8–19 баллов – у 40 (83,3 %) больных. Через 3 мес после лечения выраженные нарушения мочеиспускания сохранились лишь у 6 (12,5 %) пациентов. В последующем, при контроле через 9 мес после лечения, их количество уменьшилось до 3 (6,25 %) наблюдений. В эти же сроки слабая симптоматика расстройств диуреза отмечалась у 28 (58,3 %) пациентов. Через год после лечения слабо выраженные симптомы нарушения мочеиспускания наблюдались в 21 (43,75 %), умеренные – в 27 (56,25 %) случаях.

Анализ трехлетних результатов лечения показал, что безрецидивная (ПСА-рецидив) выживаемость составила 88,8 %, общая выживаемость – 100 %, онкоспецифическая выживаемость – 100 %.

Таким образом, роботизированная радиохирurgia является эффективным, безопасным, неинвазивным методом лечения больных раком предстательной железы. Ближайшие результаты лечения отразились на быстрой регрессии первичного очага, что положительно сказалось на уродинамике и на качестве жизни пролеченных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность)* / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва; 2011. 260 с.
2. *Важенин А.В., Карнаух П.А.* Эпидемиология рака предстательной железы в Челябинской области. Паллиативная медицина и реабилитация. 2008; 2: 26–28.
3. *Киприянов Е.А., Важенин А.В., Карнаух П.А.* Повышение эффективности лечения больных раком предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2009; 1: 45–47.
4. *Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году* / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва; 2010. 196 с.
5. *Katz A.J., Kang J.* Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. Front Oncol. 2014; 4: 240. doi: 10.3389/fonc.2014.00240.
6. *Соколова О.В., Орлова Е.Э., Леонов О.В., Копыльцов Е.И., Манько О.И., Дедова И.В., Сальник С.П.* Методология лабораторного определения простатспецифического антигена для ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы в рамках региональной программы «Урологическое здоровье мужчины». Омский научный вестник. 2013; 2: 82.
7. *Важенин А.В., Карнаух П.А.* Тенденции эпидемиологии рака предстательной железы в Челябинской области. Онкоурология. 2008; 3: 67–68.
8. *Важенин А.В., Карнаух П.А.* Способ оценки эффективности лечения рака предстательной железы. Сибирский онкологический журнал. 2008; 3: 21–24.
9. *Katz A.J., Kang J.* Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confining Prostate Cancer, a 7-Year Study. Front Oncol. 2014; 4: 301. doi: 10.3389/fonc.2014.00301.
10. *Sanfilippo N.J., Cooper B.T.* Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. Am J Clin Exp Urol. 2014 Dec 25; 2 (4): 286–93.

Поступила 14.01.16

Принята в печать 15.05.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Важенин Илья Андреевич, врач-радиолог, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: vindellmann@mail.ru. SPIN-код: 2729-8630.

Киприянов Евгений Александрович, кандидат медицинских наук, врач-онкоуролог, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: roc_chel@mail.ru.

Галямова Юлия Валерьевна, врач-радиолог, заведующая радиотерапевтическим дневным стационаром, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: roc_chel@mail.ru.

Ивахно Константин Юрьевич, врач-онкоуролог, Челябинский окружной клинический онкологический диспансер (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: roc_chel@mail.ru.

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный врач Челябинского окружного клинического онкологического диспансера (г. Челябинск, Российская Федерация). E-mail: roc_chel@mail.ru. SPIN-код: 1350-9411.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

ROBOTIC RADIOSURGERY AS A TREATMENT OPTION FOR PATIENTS WITH LOCALIZED PROSTATE CANCER

I.A. Vazhenin, E.A. Kipriyanov, Y.V. Galyamova, K.Y. Ivakhno, A.V. Vazhenin

Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Russia, Chelyabinsk
42, Bluhara street, 454087-Chelyabinsk, Russia, e-mail: vindellmann@mail.ru

Abstract

The article analyzed the immediate and long-term results of treatment of patients with prostate cancer receiving treatment method – robotic radiosurgery. The data of the immediate results of treatment are evaluated on the following criteria: level of total PSA, prostate volume, residual urine, changes on the international scale IPSS. The dynamics of the above indicators shows the regression of the primary focus, and the absence of pronounced radiation reactions affect the quality of life of patients. Three-year disease-free survival in patients receiving radiation therapy is 88.8 %. Overall survival, cancer-specific survival as well as 100 %.

Key words: prostate cancer, SBRT, immediate and long-term results, CyberKnife.

REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality)* / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy G.V. Petrova. Moscow; 2011. 260 p. [in Russian]
2. *Vazhenin A.V., Karnaukh P.A.* Epidemiology of prostate cancer in the Chelyabinsk region. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2008; 2: 26–28. [in Russian]
3. *Kipriyanov E.A., Vazhenin A.V., Karnaukh P.A.* Improving the efficiency of treatment of patients with prostate cancer. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009; 1: 45–47. [in Russian]
4. *The state of cancer care the population of Russia in 2009* / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy G.V. Petrova. Moscow; 2010. 196 p. [in Russian]
5. *Katz A.J., Kang J.* Stereotactic body radiotherapy as treatment for organ confined low- and intermediate-risk prostate carcinoma, a 7-year study. Front Oncol. 2014; 4: 240. doi: 10.3389/fonc.2014.00240.
6. *Sokolova O.V., Orlova E.E., Leonov O.V., Kopyl'tsov E.I., Man'ko O.I., Dedova I.V., Sal'nik S.P.* Methodology for laboratory determination of prostate-specific antigen for early detection and screening of prostate cancer in the framework of the regional program «Urology health of men». Omskiy nauchnyy vestnik. 2013; 2: 82. [in Russian]
7. *Vazhenin A.V., Karnaukh P.A.* Trends in the epidemiology of cancer of the prostate in the Chelyabinsk region. Onkourologiya. 2008; 3: 67–68. [in Russian]

8. *Vazhenin A.V., Karnaukh P.A.* A method of evaluating the effectiveness of treatment for prostate cancer. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008; 3: 21–24. [in Russian]

9. *Katz A.J., Kang J.* Quality of Life and Toxicity after SBRT for Organ-Confined Prostate Cancer, a 7-Year Study. *Front Oncol*. 2014; 4: 301. doi: 10.3389/fonc.2014.00301.

10. *Sanfilippo N.J., Cooper B.T.* Hypofractionated radiation therapy for prostate cancer: biologic and technical considerations. *Am J Clin Exp Urol*. 2014; 2 (4): 286–93.

Received 14.01.16
Accepted 15.05.16

ABOUT THE AUTHORS

Vazhenin Ilya A., Radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: vindelmann@mail.ru. SPIN-code: 2729-8630.

Kipriyanov Eugeny A., MD, PhD, Oncourologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: roc_chel@mail.ru.

Galyamova Yulia V., Chief of Radiology Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: Cyber_knife74@mail.ru.

Ivahno Konstantin Yu., Oncourologist, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: roc_chel@mail.ru.

Vazhenin Andrey Vladimirovich, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of RAS, Head Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center (Chelyabinsk, Russian Federation). E-mail: roc_chel@mail.ru. SPIN-code: 1350-9411.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-4-79-87
УДК: 616.24-006.6:615.831

ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО: ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Ю.А. Рагулин, В.Н. Галкин

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, 4, e-mail: yuri.ragulin@mail.ru

Аннотация

Лечение рака легкого продолжает оставаться одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. Фотодинамическая терапия (ФДТ) зарекомендовала себя эффективным методом лечения злокачественных опухолей, в том числе внутригрудной локализации. В данной статье оценены результаты применения ФДТ по основным показаниям при раке легкого. Дан анализ эффективности в различных клинических ситуациях, представлены перспективы развития метода.

Ключевые слова: рак легкого, фотодинамическая терапия, комбинированное лечение.

Несмотря на постоянное совершенствование стандартных методов лечения рака легкого, таких как хирургия, химиотерапия и лучевая терапия, заболевание остается ведущей причиной смерти от злокачественных опухолей [1, 2]. Учитывая значительную распространенность и тяжесть этой болезни, необходимо разрабатывать дополнительные терапевтические и паллиативные методы лечения, обладающие достаточной клинической эффективностью.

Фотодинамическая терапия (ФДТ) является относительно новым методом, который все чаще используется для лечения злокачественных опухолей внутригрудной локализации. Механизмы действия ФДТ реализуются путем прямого повреждения опухолевых клеток через апоптоз, некроз, деструкцию опухолевой сосудистой сети, воспалительные реакции с последующим противоопухолевым иммунным ответом. Характер используемых в торакальной онкологии фотосенсибилизаторов, их дозы и способ введения принципиально не отличаются от классических подходов ФДТ, а вот способ доставки лазерного света может иметь особенности в зависимости от конкретной клинической ситуации, целей лечения, оснащенности стационара, а также опыта команды врачей. Различия в применяемой аппаратуре и средствах доставки лазерного луча к опухоли, с одной стороны, позволяют максимально эффективно использовать преимущества каждого из них, а с другой стороны, затрудняют оценку подведенной дозы облучения

и анализ качества проведенного лечения в зависимости от этого показателя.

Для всех групп больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) ФДТ обладает рядом особенностей относительно других методов лечения. Она имеет более благоприятный профиль безопасности по сравнению с хирургией, дистанционной лучевой терапией, эндобронхиальной брахитерапией и цитостатической химиотерапией. Процедура хорошо переносится больными, и в настоящее время лечение чаще всего проводится в амбулаторных условиях. В случае неполного ответа или рецидива заболевания пациентам могут быть повторно проведены лечебные процедуры. ФДТ не создает сложностей для последующего назначения других методов. Важным моментом можно считать отсутствие ограничений применения ФДТ в случаях развития резистентности к химиотерапии или лучевой терапии. Стоит отметить, что, несмотря на многочисленные преимущества, кожная фоточувствительность может быть лимитирующим фактором применения ФДТ, а центральное расположение опухоли с поражением легочной артерии и высоким риском кровотечения является противопоказанием к ее проведению.

В ходе изучения и развития метода сформировалась группа основных показаний к его применению в торакальной онкологии: ранние формы центрального рака легкого у функционально неоперабельных больных; симптоматическая терапия при распространенных формах с внутрибронхиальным

опухолевым поражением; паллиативная помощь при прогрессировании заболевания; лечение опухолевых плевритов; использование ФДТ в качестве компонента комплексного лечения.

Ранний рак легкого

Современные достижения диагностики позволяют выявлять и четко визуализировать неинвазивные и микроинвазивные опухолевые поражения трахеобронхиального дерева. Именно в данных ситуациях максимально полно реализующие свой терапевтический потенциал эндобронхиальные вмешательства стали альтернативой традиционным методам лечения. При этом ФДТ по показателям результативности и токсичности превосходит другие способы воздействия. В целом проведенные исследования показали, что большинство рентгенонегативных раков и ранних инвазивных форм заболевания может быть эффективно пролечено ФДТ. В таких случаях лучшие результаты получены при небольших (до 1 см) поражениях без вовлечения хрящевых структур и лимфатических узлов. Кроме того, показано, что ФДТ, изначально используемая у больных с противопоказаниями к операции, в отдельных случаях стала демонстрировать преимущества в эффективности по сравнению с хирургическим лечением во всех группах больных. Также большинство авторов указывают на то, что для получения максимальных результатов необходим тщательный отбор пациентов с оценкой риска потенциального рецидива и осложнений лечения. Спектр завершенных исследований весьма широк, полученные данные отражают многочисленные аспекты проблемы. В таблице приведены непосредственные и отдаленные результаты, полученные различными авторами при лечении ранних форм НМРЛ.

Распространенный рак легкого

Больные стенозирующим местнораспространенным и метастатическим раком легкого, как правило, имеют неблагоприятный прогноз заболевания с медианой продолжительности жизни менее одного года. При этом течение болезни сопряжено с высокой частотой осложнений и низким качеством жизни заболевших [13, 14]. Поэтому паллиативная помощь является важным компонентом в ведении этих пациентов и порой является основной целью лечебных мероприятий. Веским доказательством необходимости улучшения состояния больных является показанная в исследованиях взаимосвязь плохого качества жизни и низкой выживаемости при НМРЛ [15–17].

Практически всеми авторами демонстрируется возможность улучшения общего статуса больных и положительного симптоматического эффекта ФДТ. Эндобронхиальное лечение при стенозирующем НМРЛ снижает выраженность обструкции дыхательных путей, позволяет улучшить показатели

дыхательной функции и качества жизни больных. В отдельных случаях ФДТ может быть использована для паллиативной помощи больным с кровохарканьем с целью устранения данного симптома за счет тромбоза опухолевых сосудов, что продемонстрировано рядом авторов [18–20].

Следует отметить, что в ранних исследованиях, посвященных клиническому применению ФДТ, отмечена низкая эффективность метода при раке легкого по сравнению с результатами, полученными при лечении опухолей других локализаций. Так, частота полного ответа при раке легкого ($n=54$) была значительно ниже, чем при других новообразованиях ($n=486$), – 17 % против 45 %, частота общего ответа у больных раком легкого составила 89 % [21]. Сходные данные получены и в других исследованиях.

В группе из 26 больных с НМРЛ, получавших ФДТ в Институте рака в Нидерландах, у 10 из 11 пациентов с I стадией заболевания достигнут полный ответ, тогда как из 15 пациентов с III стадией, ранее получивших лучевую терапию, брахитерапию или Nd:YAG лазерную деструкцию, у 11 наблюдался частичный ответ, у 4 – прогрессирование опухолевого процесса и смерть от легочного кровотечения в течение полугода после процедуры [22]. В Японии было пролечено 28 больных с ранними стадиями рака легкого и 38 – с неоперабельными опухолями, не подходящими для химиотерапии или лучевой терапии. У 13 % пациентов удалось добиться полного ответа, частичного ответа – у 64 %, регрессии опухоли – у 19 %, тогда как прогрессирование заболевания наблюдалось у 4 % [23].

Несмотря на эти трудности, несколько исследований продемонстрировали способность ФДТ успешно купировать симптомы заболевания при местнораспространенном НМРЛ. Так, авторы добились снижения бронхиальной обструкции с 86 до 57 % и уменьшения симптомов заболевания у всех больных [24]. Проспективное исследование, проведенное в Великобритании, включало 100 пациентов с неоперабельным раком легкого IIIa–IV стадий с эндобронхиальным поражением, из них 82 % ранее получали химио- или лучевую терапию. После ФДТ выраженность обструкции снизилась с 85,8 до 17,5 %, со сходным улучшением показателей форсированной жизненной емкости легких и объема форсированного выдоха. В этой группе больных медиана выживаемости составила 9 мес, 2-летняя общая выживаемость – 19 % [25]. Российские исследователи также показали, что ФДТ позволяет снизить бронхиальную обструкцию в 75 % случаев (9/12) у больных с НМРЛ IIIb–IV стадий и достигнуть 100 % частоты полного ответа при ранних формах рака легкого (8/8) [26]. Специалистами Калифорнийского университета ответ опухоли после ФДТ также отмечен у всех больных раком легкого III–IV стадий с бронхиальным стенозом, кроме того, у 7 из 10 больных

Таблица

Непосредственные и отдаленные результаты ФДТ ранних форм центрального рака легкого

Автор, год	Количество больных / опухолей	Полная регрессия опухоли		Отдаленные результаты. Выживаемость
		n	%	
Ono, 1992 [3]	36/39	12/39	30,8	1 год – 91,7 %; 2 года – 80,6 %; 3 года – 74,5 %; 4 года – 57,9 %; 5 лет – 43,4 % Медиана – 65 мес
Furuse, 1993[4]	54/64	50/59	84,8	3 года – 50 % Медиана – 20,2 мес, диапазон – 7,4–40,4 мес
Imamura, 1994 [5]	29/39	25/39	64,1	2 года – 93 %; 5 лет – 56 % Медиана – 47 мес
Cortese, 1997 [6]	21/23	16/23	69,6	5 лет – 72 % Диапазон – 24–116 мес
Kato, 1997 [7]	95/116	77/95	81,1	5 лет – 68,4 %
Lam, 1998 [8]	102/102	-	79	Медиана – 3,5 года
Patelli, 1999 [9]	23/26	16/26	61,5	Диапазон – 3–120 мес
Соколов В.В., 2010 [10]	46/71	62	89,6	5 лет – 50 % Медиана – 5,5 лет
Ali A.H., 2011 [11]	16	30/32	88	У 29 % больных с полной регрессией – рецидивы
Endo C., 2010 [12]	48	-	94	5 лет – 81 %; 10 лет – 71 %

купировано кровохарканье [27]. Проведение ФДТ позволило исследователям из Алабамы у 74 % больных снизить выраженность одышки, оцененной по модифицированной шкале [28].

ФДТ и лазерная деструкция при стенозирующем раке легкого

У больных НМРЛ с бронхиальным стенозом часто возникает необходимость в паллиативных мероприятиях, направленных на предотвращение и ликвидацию осложнений опухолевого блока, таких как одышка, кашель, кровохарканье, пневмония. Эндобронхиальные методы в подобных случаях должны обеспечить скорейший результат при минимальных побочных эффектах. Выбор метода лечебного воздействия во многом определяется характером опухолевого роста и особенностями поражения бронхиального дерева, поскольку при внутрибронхиальной экзофитной опухоли и инфильтративном процессе с преимущественным сдавлением извне применяются принципиально различные методы [29, 30].

По способу воздействия на опухоль ФДТ и Nd:YAG-лазерная терапия наиболее сходны, поэтому чаще всего проводится сравнение их эффективности. Исторически наиболее часто используется лазерная деструкция, однако благодаря удобству и безопасности ФДТ стала серьезной альтернативой Nd:YAG-лазеротерапии [31]. Одной из наиболее ранних работ, сравнивающих ФДТ с Nd:YAG-лазерной терапией для паллиативного лечения больных НМРЛ, было ретроспективное болгарское исследование, в котором полный ответ был достигнут у 58 % пациентов, получавших

ФДТ, по сравнению с 42 % больных после Nd:YAG-лазерной деструкции [32].

Исследование Токийского университета включало 258 больных с распространенным НМРЛ, осложненным опухолевым стенозом, 81 больному проведена ФДТ, 177 – Nd:YAG-лазерная терапия. Эффективность лечения при ФДТ составила 75 %, при лазерной деструкции – 81 %. Применение Nd:YAG-лазера было несколько более эффективным при опухолях трахеи или главных бронхов (93 против 73 %), но не при поражении долевых или сегментных бронхов (73 против 76 %). При этом ФДТ имела лучший профиль безопасности, в этой группе больных не отмечено серьезных осложнений, в то время как Nd:YAG-лазерная деструкция осложнилась массивным кровотечением в 6 % случаев, перфорацией бронха – в 3 %, летальность составила 1,7 % [33]. В другом исследовании различий в частоте осложнений не получено [31].

Интересные данные получены группой авторов при ретроспективной оценке результатов лечения 75 больных неоперабельным НМРЛ с обструкцией дыхательных путей или кровохарканьем. При использовании различных методов эндобронхиального лечения (ФДТ, стентирование, лазерная деструкция, брахитерапия) не было выявлено различий в отдаленных результатах. Однако при сравнении показателей выживаемости отмечено, что при применении только одного метода и при их комбинации однолетняя выживаемость была сходной и составила 50 и 51 % соответственно, а 3-летняя выживаемость значимо отличалась – 22 против 2 % ($p=0,04$) без увеличения частоты осложнений [34].

Испанские специалисты провели проспективное рандомизированное исследование по сравнению ФДТ ($n=14$) и Nd:YAG-лазерной терапии ($n=17$) у 31 больного с частичной или полной непроходимостью трахеобронхиального дерева при неоперабельном НМРЛ. В обеих группах все пациенты отметили облегчение симптомов после лечения ($p=0,003$), при этом больные, получавшие ФДТ, имели значительно более длительный терапевтический эффект ($p=0,03$) и медиану выживаемости ($p=0,007$) [35].

Суммируя имеющуюся информацию по сравнению ФДТ и лазерной деструкции, нельзя сделать однозначного вывода о том, какой метод лучше. Напротив, можно отметить, что каждый из них равноэффективен для купирования симптомов рака легкого, осложненного опухолевым стенозом. При этом к положительным сторонам применения лазера стоит отнести отсутствие кожной фоточувствительности, более раннее восстановление проходимости бронхиального дерева. ФДТ, в свою очередь, проще в исполнении, реже вызывает тяжелые осложнения, позволяет оказывать более длительный лечебный эффект. Выбор того или иного метода лечения часто обусловлен конкретной клинической ситуацией, возможностями и опытом клиники. Все исследователи практически едины во мнении, что основной перспективой дальнейшего развития является комбинирование различных методик как эндобронхиальных (ФДТ, лазер, стентирование, брахитерапия), так и дистанционной лучевой терапии и лекарственной терапии. Различные сочетания позволят не только повысить качество паллиативной помощи, но и увеличить выживаемость больных НМРЛ.

Предоперационная ФДТ

В различных исследованиях показано, что ФДТ способна повысить эффективность хирургического вмешательства, позволяет выполнить операцию у больных с первично неоперабельным НМРЛ и может использоваться как способ уменьшения объема резецируемых тканей: выполнить лобэктомию у больных, изначально являвшихся кандидатами для пневмонэктомии [36, 37]. В университетской клинике Токио у 26 пациентов с различными стадиями НМРЛ, получивших предоперационную ФДТ для уменьшения объема резекции или перевода опухоли в операбельное состояние, цель была достигнута в 85 % случаев. Четверо из пяти первично неоперабельных больных были радикально прооперированы, 18 пациентам из 21, которым изначально планировалась пневмонэктомия, удалось выполнить лобэктомию [37]. В работе российских исследователей представлены результаты проспективного рандомизированного исследования по оценке эффективности и безопасности неоадьювантной ФДТ и химиотерапии, а также возможность для

дальнейшего хирургического вмешательства по поводу местнораспространенного НМРЛ. В исследование включены 42 больных первично неоперабельным центральным НМРЛ IIIA и IIIB стадий, которые были рандомизированы в группу неоадьювантной химиотерапии и эндобронхиальной ФДТ или химиотерапии с последующей операцией. Группы ($n=21$) были сопоставимы по возрасту, полу, стадии опухоли и гистологии. Осложнений ФДТ не наблюдалось. После неоадьювантной терапии частичный ответ в группе ФДТ отмечен у 19 (90 %), в группе без ФДТ – у 16 (76 %) больных ($p=0,460$). У 3 больных группы без ФДТ после торакотомии опухоль была признана нерезектабельной. В группе ФДТ выполнено 14 пневмонэктомий и 5 лобэктомий, в группе без ФДТ – 10 пневмонэктомий и 3 лобэктомии. Радикальность операции была значимо выше в группе ФДТ ($R0 - 89 \%$, $R1 - 11 \%$) по сравнению со второй группой ($R0 - 54 \%$, $R1 - 46 \%$), $p=0,038$. Исследование показало, что неоадьювантная ФДТ совместно с химиотерапией является эффективным и безопасным методом, позволяющим увеличить число больных, которым может быть выполнено хирургическое лечение, и улучшить полноту резекции при НМРЛ III стадии [38].

В Университетском медицинском центре Огайо 41 больной НМРЛ (78 % с III стадией) получил индукционную ФДТ, химиотерапию и/или лучевую терапию. Индукционная ФДТ позволила выполнить операцию у 57 % пациентов, изначально считавшихся нерезектабельными, и выполнить лобэктомию у 27 % больных, которым первоначально была показана пневмонэктомия. Снижение стадии при оценке послеоперационного материала отмечено в 64 % случаев, полный патологический ответ – в 18 %. В течение 3 лет после лечения были живы 46 % пациентов, выживаемость была выше у больных, перенесших лобэктомию (35,9 мес), и ниже у тех, кому не была выполнена операция после консервативного лечения (14,7 мес) [39].

ФДТ в сочетании с лучевой терапией

Дистанционная лучевая терапия и эндобронхиальная брахитерапия считаются наиболее эффективными методами паллиативного лечения пациентов с центральным обструктивным НМРЛ. В случае сочетанного лечения брахитерапию лучше использовать после лучевой терапии [29]. Обратной стороной высокой эффективности комбинации этих методов является высокая частота следующих осложнений: кровотечения, в том числе фатальных, формирования свищей, бронхиальных стенозов и бронхоспазма [40]. Использование ФДТ с последующей дистанционной лучевой терапией имеет более благоприятный профиль токсичности по сравнению с брахитерапией и может быть более продуктивным вариантом при лечении больных НМРЛ с опухолевым стенозом.

Пока только в одном завершенном рандомизированном исследовании проводилась оценка вклада ФДТ в результаты лучевого лечения рака легкого, в котором 11 больных обструктивным НМРЛ получили ФДТ и ДЛТ в РОД 3 Гр до СОД 30 Гр в течение двух недель. У всех пациентов отмечено симптоматическое улучшение и объективная регрессия опухоли через месяц после завершения терапии. При более длительном периоде наблюдения с контрольной спирометрией, вентиляционно-перфузионным сканированием легких, КТ, бронхоскопией и оценкой качества жизни отмечено, что добавление ФДТ к лучевой терапии приводит к лучшему и более длительному локальному контролю [41].

Проспективные исследования также свидетельствуют о возможном синергическом эффекте при сочетании ФДТ с ионизирующим излучением, в частности брахитерапией. Израильские авторы у 32 больных с массивными эндобронхиальными опухолями (протяженность по бронху 10–60 мм), получавших ФДТ и брахитерапию (^{192}Ir , 4 Гр в неделю в течение 5 нед) достигли 81 % локального контроля, 94 % выживаемости без отдаленных метастазов и 100 % общей выживаемости при среднем периоде наблюдения 24 мес. Серьезных осложнений, таких как кровохарканье, развитие свищей, обструктивной пневмонии, рубцового стеноза бронхов, не отмечено [42]. Другими авторами также показана безопасность сочетания ФДТ и высокодозной брахитерапии при лечении стенозирующего НМРЛ [43].

В целом показано, что ФДТ наиболее эффективна при мультимодальном подходе [44, 45]. Ее сочетание с дистанционной лучевой терапией или эндобронхиальной брахитерапией имеет меньшей уровень побочных эффектов, чем комбинация дистанционной лучевой терапии с эндобронхиальной брахитерапией. Добавление ФДТ к дистанционной лучевой терапии или эндобронхиальной брахитерапии может значительно облегчить симптомы заболевания и увеличить частоту локального контроля у больных НМРЛ. Пока оптимальная последовательность методов при комбинированной терапии не определена, хотя показано, что локальный контроль лучше, когда высокодозную брахитерапию проводят до ФДТ и при проведении ФДТ до дистанционной лучевой терапии.

Редкие показания

Фотодинамическая терапия может применяться и у больных периферическим раком легкого. После введения фотосенсибилизатора в опухоль под контролем КТ вводится игла со световодом внутри, через который проводится лазерное облучение. Данный метод был применен японскими исследователями у 9 пациентов с опухолями менее 1 см, из них у 7 достигнута частичная ремиссия. В 2 случаях процедура осложнилась пневмотораксом [45].

Поскольку ФДТ основана на фотохимической реакции, которая может быть ограничена поступлением молекулярного кислорода в ткани-мишени, было инициировано проспективное исследование, оценивающее сочетание ФДТ и гипербарическую оксигенацию. У 30 включенных пациентов не отмечено осложнений терапии, достигнуто значительное уменьшение одышки, кровохарканья и обтурационных пневмоний, сокращение опухового стеноза и улучшение общего состояния больных ($p < 0,05$) [46].

Перспективы развития

Современные эндоскопические методики обеспечивают получение более качественных и достоверных изображений, а также позволяют проводить манипуляции в более комфортных условиях для пациента и врача. Лучшая визуализация и контроль границ опухоли создают условия для правильного расположения световода в просвете бронхов с подведением максимума световой энергии к зоне интереса [47]. Поэтому значимое улучшение результатов ФДТ при лечении рака легкого может быть связано с повышением функциональных возможностей эндоскопического оборудования. Новые методы визуализации, в том числе флуоресцентные, обеспечивают более четкую доставку лазерного излучения к трахео-бронхиальным опухолям и улучшение контроля после терапевтических процедур. Другим важнейшим фактором совершенствования ФДТ является внедрение новых фотосенсибилизаторов, обладающих высокими градиентными способностями накопления и отсутствием побочных эффектов. Использование новых препаратов потенциально может расширить клинические показания к ФДТ. Представленные выше результаты применения ФДТ в качестве компонента схем комплексного лечения свидетельствуют об эффективности этого направления. С уверенностью можно утверждать, что при соответствующих показаниях комбинация ФДТ с хирургией или лучевой терапией способна улучшать непосредственные и отдаленные результаты лечения рака легкого.

Заключение

Фотодинамическая терапия, являясь относительно новым методом противоопухолевого лечения, показала высокую клиническую эффективность при различных клинических ситуациях. В лечении рака легкого к основным показаниям к применению следует отнести ранние формы центрального рака у больных с противопоказаниями к операции и паллиативное лечение при стенозирующих опухолях с обтурационными нарушениями. Перспективами развития ФДТ может быть ее более широкое использование в комбинации с другими методами противоопухолевого лечения, применение современного эндоскопического оборудования и внедрение новых фотосенсибилизаторов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году* / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2015, 236 с.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014 CA Cancer J Clin. 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
3. Ono R, Ikeda S, Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree. Cancer. 1992 Apr 1; 69 (7): 1696–701.
4. Furuse K, Fukuoka M, Kato H, Horai T, Kubota K, Kodama N, Kusunoki Y, Takifuji N, Okunaka T, Konaka C. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. J Clin Oncol. 1993 Oct; 11 (10): 1852–7.
5. Imamura S, Kusunoki Y, Takifuji N, Kudo S, Matsui K, Masuda N, Takada M, Negoro S, Ryu S, Fukuoka M. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer. Cancer. 1994 Mar 15; 73 (6): 1608–14.
6. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. Mayo Clin Proc. 1997 Jul; 72 (7): 595–602.
7. Kato H. Photodynamic Therapy for Lung Cancer: A Review of 19 Years Experience. J Photochem Photobiol B. 1998 Feb; 42 (2): 96–9.
8. Lam S, Haussinger K, Leroy M, Sutedja T, Huber R.M. Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin®, a treatment with curative potential for early-stage superficial lung cancer [abstract] // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 1998. 17. Abstract 1781.
9. Patelli M, Lazzari Agli L., Poletti V, Falcone F. Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma. Monaldi Arch Chest Dis. 1999 Aug; 54 (4): 315–8.
10. Соколов В.В., Телегина Л.В., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Осипова Н.А., Бойко А.В., Франк Г.А., Белоус Т.А. Эндобронхиальная хирургия и фотодинамическая терапия при злокачественных опухолях трахеи и бронхов // Российский онкологический журнал. 2010; 3: 4–9.
11. Ali A.H., Takizawa H., Kondo K., Nakagawa Y., Toba H., Khasag N., Kenzaki K., Sakiyama S., Mohammadien H.A., Mokhtar E.A., Tangoku A. Follow-up using fluorescence bronchoscopy for the patients with photodynamic therapy treated early lung cancer. J Med Invest. 2011 Feb; 58 (1–2): 46–55.
12. Endo C., Miyamoto A., Sakurada A., Aikawa H., Sagawa M., Sato M., Saito Y., Kondo T. Results of long-term follow-up of photodynamic therapy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. Chest. 2009 Aug; 136 (2): 369–75. doi: 10.1378/chest.08-2237.
13. Hopwood P., Stephens R.J. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. Br J Cancer. 1995 Mar; 71 (3): 633–6.
14. Lutz S., Norrell R., Bertuccio C., Kachnic L., Johnson C., Arthur D., Schwarz M., Palaray G. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. J Palliat Med. 2001 Summer; 4 (2): 157–65.
15. Maione P., Perrone F., Gallo C., Manzione L., Piantadosi F., Barbera S., Cigolari S., Rosetti F., Piazza E., Robbiati SF, Bertetto O., Novello S., Migliorino M.R., Favaretto A., Spatafora M., Ferrau F., Frontini L., Bearz A., Repetto L., Gridelli C., Barletta E., Barzelloni M.L., Iaffaioli R.V., De Maio E., Di Maio M., De Feo G., Sigoriello G., Chiodini P., Cioffi A., Guardasole V., Angelini V., Rossi A., Bilancia D., Germano D., Lamberti A., Pontillo V., Brancaccio L., Renda F., Romano F., Esani G., Gambaro A., Vinante O., Azzarello G., Clerici M., Bollina R., Belloni P., Sannicolò M., Ciuffreda L., Parello G., Cabiddu M., Sacco C., Sibau A., Porcile G., Castiglione F., Ostellino O., Monfardini S., Stefani M., Scagliotti G., Selvaggi G., De Marinis F., Martelli O., Gasparini G., Morabito A., Gattuso D., Colucci G., Galetta D., Giotta F., Gebbia V., Borsellino N., Testa A., Malaponte E., Capuano M.A., Angiolillo M., Solitto F., Tirelli U., Spazzano P., Adamo V., Altavilla G., Scimone A., Hopps M.R., Tartamella F., Ianniello G.P., Tinessa V., Failla G., Bordonaro R., Gebbia N., Valerio M.R., D'Aprile M., Veltri E., Tonato M., Darwish S., Romito S., Carozza F., Barni S., Ardizzoia A., Corradini G.M., Pavia G., Belli M., Colantuoni G., Galligioni E., Caffo O., Labianca R., Quadri A., Cortesi E., D'Auria G., Fava S., Calcano A., Luporini G., Locatelli M.C., Di Costanzo F., Gasperoni S., Isa L., Candido P., Gaion F., Palazzolo G., Nettis G., Annamaria A., Rinaldi M., Lopez M., Felletti R., Di Negro G.B., Rossi N., Calandriello A., Maiorino L., Mattioli R., Celano A., Schiavon S., Illiano A., Raucci C.A., Caruso M., Foa P., Tonini G., Curcio C., Cazzaniga M. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. J Clin Oncol. 2005 Oct 1; 23 (28): 6865–72.
16. Movsas B., Moughan J., Sarna L., Langer C., Werner-Wasik M., Nicolaou N., Komaki R., Machtay M., Wasserman T., Bruner D.W. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. J Clin Oncol. 2009 Dec 1; 27 (34): 5816–22. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7420.
17. Ono R., Ikeda S., Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree. Cancer. 1992 Apr 1; 69 (7): 1696–701.
18. Рагулин Ю.А. Фотодинамическая терапия с фотосенсибилизаторами хлороинового ряда в комбинированном лечении центрального рака легкого [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. [Обнинск], 2007. 18 с.
19. McCaughan J.S., Hawley P.C., LaRosa J.C., Thomas J.H., Hicks W.J. Photodynamic therapy to control life-threatening hemorrhage from hereditary hemorrhagic telangiectasia. Lasers Surg Med. 1996; 19 (4): 492–4.
20. Pass H.I., Delaney T., Smith P.D., Bonner R., Russo A. Bronchoscopic phototherapy at comparable dose rates: early results. Ann Thorac Surg. 1989 May; 47 (5): 693–9.
21. Li J.H., Guo Z.H., Jin M.L., Zhao F.Y., Cai W.M., Gao M.L., Shu M.Y., Zou J. Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumours: an analysis of 540 cases. J Photochem Photobiol B. 1990 Jun; 6 (1–2): 149–55.
22. Sutedja T., Baas P., Stewart F., van Zandwijk N. A pilot study of photodynamic therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. Eur J Cancer. 1992; 28A (8–9): 1370–3.
23. Ono R., Egawa S., Ikeda S. Combined treatment of endoscopic laser irradiation and radiotherapy in lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 1989 Apr; 16 (4 Pt 2–2): 1418–24.
24. LoCicero J., Metzendorf M., Almgren C. Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell lung cancer. Chest. 1990 Jul; 98 (1): 97–100.
25. Moghissi K., Dixon K., Stringer M., Freeman T., Thorpe A., Brown S. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. Eur J Cardiothorac Surg. 1999 Jan; 15 (1): 1–6.
26. Яцкий Н.А., Молодцова В.П., Орлов С.В., Стельмах Л.В., Герасин В.А., Деревянко А.В., Бутенко А.Б., Уртеннова М.А., Герасин А.В. Фотодинамическая терапия в лечении рака легкого. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2010; 169 (5): 31–34.
27. Jones B.U., Helmy M., Brenner M., Serna D.L., Williams J., Chen J.C., Milliken J.C. Photodynamic therapy for patients with advanced non-small-cell carcinoma of the lung. Clin Lung Cancer. 2001 Aug; 3 (1): 37–41.
28. Minnich D.J., Bryant A.S., Dooley A., Cerfolio R.J. Photodynamic laser therapy for lesions in the airway. Ann Thorac Surg. 2010 Jun; 89 (6): 1744–8; discussion 1748–9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.02.025.
29. Cardona A.F., Reveiz L., Ospina E.G., Ospina V., Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16; (2): CD004284. doi: 10.1002/14651858.CD004284.pub2.
30. Stephens K.E., Wood D.E. Bronchoscopic management of central airway obstruction. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000 Feb; 119 (2): 289–96.
31. Taber S.W., Buschemeyer W.C., Fingar V.H., Wieman T.J. The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation Surgery. 1999 Oct; 126 (4): 730–3; discussion 733–5.
32. Karanov S., Kostadinov D., Shopova M., Kurtev P. Photodynamic therapy in lung and gastrointestinal cancers. J Photochem Photobiol B. 1990 Jun; 6 (1–2): 175–81.
33. Furukawa K., Okunaka T., Yamamoto H., Tsuchida T., Usuda J., Kumasaka H., Ishida J., Konaka C., Kato H. Effectiveness of photodynamic therapy and Nd-YAG laser treatment for obstructed tracheobronchial malignancies. Diagn Ther Endosc. 1999; 5(3): 161–6. doi: 10.1155/DTE.5.161.
34. Santos R.S., Raftopoulos Y., Keenan R.J., Halal A., Maley R.H., Landreneau R.J. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy? Surg Endosc. 2004 Jun; 18 (6): 931–6.
35. Diaz-Jiménez J.P., Martínez-Ballarín J.E., Llunell A., Farrero E., Rodríguez A., Castro M.J. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. Eur Respir J. 1999; 14 (4): 800–5.
36. Konaka C., Usuda J., Kato H. Preoperative photodynamic therapy for lung cancer. Nihon Geka Gakkai Zasshi. 2000 Jul; 101 (7): 486–9.
37. Okunaka T., Hiroyoshi T., Furukawa K., Yamamoto H., Tsuchida T., Usuda J., Kumasaka H., Ishida J., Konaka C., Kato H. Lung cancers treated with photodynamic therapy and surgery. Diagn Ther Endosc. 1999; 5 (3): 155–60. doi: 10.1155/DTE.5.155.
38. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistyakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non small cell lung cancer. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2014 Sep; 11 (3): 259–64. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011.

39. Ross P, Grecula J, Bekaii-Saab T, Villalona-Calero M, Otterson G, Magro C. Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer. *Lasers Surg Med.* 2006 Dec; 38 (10): 881–9.
40. Perez C.A., Brady L.W. Principles and Practice of Radiation Oncology. 2nd Edition. 50–63. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1992. P. 114–123.
41. Lam S., Kostashuk E.C., Coy E.P., Laukkanen E., LeRiche J.C., Mueller H.A., Szasz I.J. A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy versus palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma. *Photochem Photobiol.* 1987; 46 (5): 893–7.
42. Freitag L., Ernst A., Thomas M., Prenzel R., Wahlers B., Macha H.N. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax.* 2004 Sep; 59 (9): 790–3.
43. Weinberg B.D., Allison R.R., Sibata C., Parent T., Downie G. Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010 Mar; 7 (1): 50–8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.12.002.
44. Арсеньев А.И., Гельфонд М.Л., Барчук А.С., Левченко Е.В., Канаев С.В., Барчук А.А., Шулепов А.В., Веденин Я.О., Нефедов А.О. Проведение эндотрахеобронхиальных операций в комбинации с сочетанной химиолучевой терапией и фотодинамической терапией в комплексном лечении злокачественных опухолей центральных бронхов и трахеи. *Сибирский онкологический журнал.* 2010; 2: 7–8.
45. Okunaka T., Kato H., Tsutsui H., Ishizumi T., Ichinose S., Kuroiwa Y. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer. *Lung Cancer.* 2004 Jan; 43 (1): 77–82.
46. Tomaselli F., Maier A., Sankin O., Anegg U., Stranzl U., Pinter H., Kapp K., Smolle-Juttner F.M. Acute effects of combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in lung cancer—a clinical pilot study. *Lasers Surg Med.* 2001; 28 (5): 399–403.
47. Соколов В.В., Телегина Л.В., Гладышев А.А., Соколов С.А. Клинический опыт МНИОИ им. П.А. Герцена по диагностике и эндобронхиальному лечению больных ранним центральным раком легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2014; 2 (4): 4–10.

Поступила 9.02.16

Принята в печать 15.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594.

Галкин Всеволод Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф. Цыба – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: mtrc@mtrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3148-4843.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

PHOTODYNAMIC THERAPY FOR LUNG CANCER: MAJOR INDICATIONS

Yu.A. Ragulin, V.N. Galkin

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Obninsk
4, Korolev street, Obninsk-249036, Kaluga region, Russia, e-mail: yuri.ragulin@mail.ru

Abstract

Lung cancer treatment remains a major challenge for modern oncology. Photodynamic therapy (PDT) has proved to be an effective anti-tumor treatment modality for patients with lung cancer. This paper evaluated results of using PDT for lung cancer patients. The effectiveness of PDT was analyzed and the prospects for the development of the method were presented.

Key words: lung cancer, photodynamic therapy, combination therapy.

REFERENCES

1. State oncological care for Russian population in 2014 / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moskva: MNIОI im. P.A. Gertsena-filial FGBU «NMIRTs» Minzdrava Rossii; 2015. 236 p. [in Russian]
2. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. Cancer statistics, 2014 CA Cancer. *J Clin.* 2014 Jan-Feb; 64 (1): 9–29. doi: 10.3322/caac.21208.
3. Ono R., Ikeda S., Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheo-bronchial tree. *Cancer.* 1992 Apr 1; 69 (7): 1696–701.
4. Furuse K., Fukuoka M., Kato H., Horai T., Kubota K., Kodama N., Kusunoki Y., Takifuji N., Okunaka T., Konaka C. A prospective phase II study on photodynamic therapy with photofrin II for centrally located early-stage lung cancer. The Japan Lung Cancer Photodynamic Therapy Study Group. *J Clin Oncol.* 1993 Oct; 11 (10): 1852–7.
5. Imamura S., Kusunoki Y., Takifuji N., Kudo S., Matsui K., Masuda N., Takada M., Negoro S., Ryu S., Fukuoka M. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer. *Cancer.* 1994 Mar 15; 73 (6): 1608–14.
6. Cortese D.A., Edell E.S., Kinsey J.H. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung. *Mayo Clin Proc.* 1997; 72 (7): 595–602.
7. Kato H. Photodynamic Therapy for Lung Cancer: A Review of 19 Years Experience. *J Photochem Photobiol B.* 1998 Feb; 42 (2): 96–9.
8. Lam S., Haussinger K., Leroy M., Suttedja T., Huber R.M. Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin®, a treatment with curative potential for early-stage superficial lung cancer [abstract] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 1998. 17. Abstract 1781.
9. Patelli M., Lazzari Agli L., Poletti V., Falcone F. Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1999 Aug; 54 (4): 315–8.
10. Sokolov V.V., Telegina L.V., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., Osipova N.A., Boyko A.V., Frank G.A., Belous T.A. Endobronchial surgery

and photodynamic therapy for malignant tumors of the trachea and bronchi. *Ross. onkol. zhurnal.* 2010; 3: 4–9. [in Russian].

11. Ali A.H., Takizawa H., Kondo K., Nakagawa Y., Toba H., Khasag N., Kenzaki K., Sakiyama S., Mohammadien H.A., Mokhtar E.A., Tangoku A. Follow-up using fluorescence bronchoscopy for the patients with photodynamic therapy treated early lung cancer. *J Med Invest.* 2011 Feb; 58 (1–2): 46–55.

12. Endo C., Miyamoto A., Sakurada A., Aikawa H., Sagawa M., Sato M., Saito Y., Kondo T. Results of long-term follow-up of photodynamic therapy for roentgenographically occult bronchogenic squamous cell carcinoma. *Chest.* 2009 Aug; 136 (2): 369–75. doi: 10.1378/chest.08-2237.

13. Hopwood P., Stephens R.J. Symptoms at presentation for treatment in patients with lung cancer: implications for the evaluation of palliative treatment. The Medical Research Council (MRC) Lung Cancer Working Party. *Br J Cancer.* 1995 Mar; 71 (3): 633–6.

14. Lutz S., Norrell R., Bertuccio C., Kachnic L., Johnson C., Arthur D., Schwarz M., Palardy G. Symptom frequency and severity in patients with metastatic or locally recurrent lung cancer: a prospective study using the Lung Cancer Symptom Scale in a community hospital. *J Palliat Med.* 2001 Summer; 4 (2): 157–65.

15. Maione P., Perrone F., Gallo C., Manzione L., Piantedosi F., Barbera S., Cigolari S., Rosetti F., Piazza E., Robbiati SF., Bertello O., Novello S., Migliorini M.R., Favaretto A., Spatafora M., Ferrai F., Frontini L., Bearz A., Repetto L., Gridelli C., Barletta E., Barzelloni M.L., Iaffaioli R.V., De Maio E., Di Maio M., De Feo G., Sigoriello G., Chiodini P., Ciuffi A., Guardasole V., Angelini V., Rossi A., Bilancia D., Germano D., Lambertini A., Pontillo V., Brancaccio L., Renda F., Romano F., Esani G., Gambaro A., Vinante O., Azzarelli G., Clerici M., Bollina R., Belloni P., Sannicoli M., Ciuffreda L., Parelli G., Cabiddu M., Sacco C., Sibau A., Porcile G., Castiglione F., Ostellino O., Monfardini S., Stefani M., Scagliotti G., Selvaggi G., De Marinis F., Martelli O., Gasparini G., Morabito A., Gattuso D., Cluacci G., Galetta D., Giotta F., Gebbia V., Borsellino N., Testa A., Malaponte E., Capuano M.A., Angiolillo M., Solitto F., Tirelli U., Spazapan S., Adamo V., Altavilla G., Scimone A., Hopps M.R., Tartamella F., Ianniello G.P., Tinessa V., Failla G., Bordonaro R., Gebbia N., Valerio M.R., D'Aprile M., Veltri E., Tonato M., Darwish S., Romito S., Carrozza F., Barni S., Ardizzoia A., Corradini G.M., Pavia G., Belli M., Colantuoni G., Galligioni E., Caffo O., Labianca R., Quadri A., Cortesi E., D'Auria G., Fava S., Calcagno A., Luporini G., Locatelli M.C., Di Costanzo F., Gasperoni S., Isa L., Candido P., Gaion F., Palazzolo G., Nettis G., Annamaria A., Rinaldi M., Lopez M., Felletti R., Di Negro G.B., Rossi N., Calandriello A., Maiorino L., Mattioli R., Celano A., Schiavon S., Illiano A., Raucci C.A., Caruso M., Foa P., Tonini G., Curcio C., Cazzaniga M. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 1; 23 (28): 6865–72.

16. Movsas B., Moughan J., Sarna L., Langer C., Werner-Wasik M., Nicolaou N., Komaki R., Mactay M., Wasserman T., Bruner D.W. Quality of life supersedes the classic prognosticators for long-term survival in locally advanced non-small-cell lung cancer: an analysis of RTOG 9801. *J Clin Oncol.* 2009 Dec 1; 27 (34): 5816–22. doi: 10.1200/JCO.2009.23.7420.

17. Ono R., Ikeda S., Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree. *Cancer.* 1992 Apr 1; 69 (7): 1696–701.

18. Ragulin Yu.A. Photodynamic therapy with chlorine series in the combined treatment of central lung cancer: [avtoreferat dis. ... kand. med. nauk]. [Obninsk]. 2007. 18 p. [in Russian]

19. McCaughan J.S., Hawley P.C., LaRosa J.C., Thomas J.H., Hicks W.J. Photodynamic therapy to control life-threatening hemorrhage from hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Lasers Surg Med.* 1996; 19 (4): 492–4.

20. Pass H.I., Delaney T., Smith P.D., Bonner R., Russo A. Bronchoscopic phototherapy at comparable dose rates: early results. *Ann Thorac Surg.* 1989 May; 47 (5): 693–9.

21. Li J.H., Guo Z.H., Jin M.L., Zhao F.Y., Cai W.M., Gao M.L., Shu M.Y., Zou J. Photodynamic therapy in the treatment of malignant tumors: an analysis of 540 cases. *J Photochem Photobiol B.* 1990 Jun; 6 (1–2): 149–55.

22. Sutedja T., Baas P., Stewart F., van Zandwijk N. A pilot study of photodynamic therapy in patients with inoperable non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer.* 1992; 28A (8–9): 1370–3.

23. Ono R., Egawa S., Ikeda S. Combined treatment of endoscopic laser irradiation and radiotherapy in lung cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1989 Apr; 16 (4 Pt 2–2): 1418–24.

24. LoCicero J., Metzendorff M., Almgren C. Photodynamic therapy in the palliation of late stage obstructing non-small cell lung cancer. *Chest.* 1990 Jul; 98 (1): 97–100.

25. Moghissi K., Dixon K., Stringer M., Freeman T., Thorpe A., Brown S. The place of bronchoscopic photodynamic therapy in advanced unresectable lung cancer: experience of 100 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1999 Jan; 15 (1): 1–6.

26. Yaitskiy N.A., Molodtsova V.P., Orlov S.V., Stel'makh L.V., Gerasin V.A., Derevyanko A.V., Butenko A.B., Gerasin A.V., Urtenova M.A. Photodynamic therapy in the treatment of lung cancer. *Vestnik khirurgii im I.I. Grekova.* 2010; 169 (5): 31–34. [in Russian]

27. Jones B.U., Helmy M., Brenner M., Serna D.L., Williams J., Chen J.C., Milliken J.C. Photodynamic therapy for patients with advanced non-small-cell carcinoma of the lung. *Clin Lung Cancer.* 2001 Aug; 3 (1): 37–41.

28. Minnich D.J., Bryant A.S., Dooley A., Cerfolio R.J. Photodynamic laser therapy for lesions in the airway. *Ann Thorac Surg.* 2010 Jun; 89 (6): 1744–8; discussion 1748–9. doi: 10.1016/j.athoracsurg.2010.02.025.

29. Cardona A.F., Revez L., Ospina E.G., Ospina V., Yepes A. Palliative endobronchial brachytherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Apr 16; (2): CD004284. doi: 10.1002/14651858.CD004284.pub2.

30. Stephens K.E., Wood D.E. Bronchoscopic management of central airway obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000 Feb; 119 (2): 289–96.

31. Taber S.W., Buschemeyer W.C., Finger V.H., Wieman T.J. The treatment of malignant endobronchial obstruction with laser ablation Surgery. 1999; 126 (4): 730–3.

32. Karanov S., Kostadinov D., Shopova M., Kurtev P. Photodynamic therapy in lung and gastrointestinal cancers. *J Photochem Photobiol B.* 1990; 6 (1–2): 175–81.

33. Furukawa K., Okunaka T., Yamamoto H., Tsuchida T., Usuda J., Kumasaka H., Ishida J., Konaka C., Kato H. Effectiveness of photodynamic therapy and Nd-YAG laser treatment for obstructed tracheobronchial malignancies. *Diagn Ther Endosc.* 1999; 5(3): 161–6. doi: 10.1155/DTE.5.161.

34. Santos R.S., Raftopoulos Y., Keenan R.J., Halal A., Maley R.H., Landreneau R.J. Bronchoscopic palliation of primary lung cancer: single or multimodality therapy? *Surg Endosc.* 2004 Jun; 18 (6): 931–6.

35. Diaz-Jiménez J.P., Martínez-Ballarín J.E., Lluell A., Farrero E., Rodríguez A., Castro M.J. Efficacy and safety of photodynamic therapy versus Nd-YAG laser resection in NSCLC with airway obstruction. *Eur Respir J.* 1999; 14 (4): 800–5.

36. Konaka C., Usuda J., Kato H. Preoperative photodynamic therapy for lung cancer. *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2000 Jul; 101 (7): 486–9.

37. Okunaka T., Hiyoshi T., Furukawa K., Yamamoto H., Tsuchida T., Usuda J., Kumasaka H., Ishida J., Konaka C., Kato H. Lung cancers treated with photodynamic therapy and surgery. *Diagn Ther Endosc.* 1999; 5 (3): 155–60. doi: 10.1155/DTE.5.155.

38. Akopov A., Rusanov A., Gerasin A., Kazakov N., Urtenova M., Chistyakov I. Preoperative endobronchial photodynamic therapy improves resectability in initially irresectable (inoperable) locally advanced non small cell lung cancer. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2014 Sep; 11 (3): 259–64. doi: 10.1016/j.pdpdt.2014.03.011.

39. Ross P., Grecula J., Bekaii-Saab T., Villalona-Calero M., Otterson G., Magro C. Incorporation of photodynamic therapy as an induction modality in non-small cell lung cancer. *Lasers Surg Med.* 2006 Dec; 38 (10): 881–9.

40. Perez C.A., Brady L.W. Principles and Practice of Radiation Oncology. 2nd Edition. 50–63. Philadelphia: JB Lippincott Co.; 1992. P. 114–123.

41. Lam S., Kostashuk E.C., Coy E.P., Laukkanen E., LeRiche J.C., Mueller H.A., Szasz I.J. A randomized comparative study of the safety and efficacy of photodynamic therapy using Photofrin II combined with palliative radiotherapy versus palliative radiotherapy alone in patients with inoperable obstructive non-small cell bronchogenic carcinoma. *Photochem Photobiol.* 1987; 46 (5): 893–7.

42. Freitag L., Ernst A., Thomas M., Prenzel R., Wahlers B., Macha H.N. Sequential photodynamic therapy (PDT) and high dose brachytherapy for endobronchial tumour control in patients with limited bronchogenic carcinoma. *Thorax.* 2004 Sep; 59 (9): 790–3.

43. Weinberg B.D., Allison R.R., Sibata C., Parent T., Downie G. Results of combined photodynamic therapy (PDT) and high dose rate brachytherapy (HDR) in treatment of obstructive endobronchial non-small cell lung cancer (NSCLC). *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2010 Mar; 7 (1): 50–8. doi: 10.1016/j.pdpdt.2009.12.002.

44. Arsen'ev A.I., Gel'fond M.L., Barchuk A.S., Levchenko E.V., Kanaev S.V., Barchuk A.A., Shulepov A.V., Vedenin Ya.O., Nefedov A.O. Endotraheobronchial conduct operations in combination with concomitant chemoradiation therapy and photodynamic therapy in the complex treatment of malignant tumors of the central bronchi and trachea. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal.* 2010; S2: 7–8. [in Russian]

45. Okunaka T., Kato H., Tsutsui H., Ishizumi T., Ichinose S., Kuroiwa Y. Photodynamic therapy for peripheral lung cancer. *Lung Cancer.* 2004 Jan; 43 (1): 77–82.

46. Tomaselli F., Maier A., Sankin O., Anegg U., Stranzl U., Pinter H., Kapp K., Smolle-Juttner F.M. Acute effects of combined photodynamic therapy and hyperbaric oxygenation in lung cancer—a clinical pilot study. *Lasers Surg Med.* 2001; 28 (5): 399–403.

47. Sokolov V.V., Telegina L.V., Gladyshev A.A., Sokolov S.A. Clinical experience MNIOI MI. PA Herzen on the diagnosis and treatment of

patients with endobronchial early central lung cancer. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena*. 2014; 2 (4): 4–10. [in Russian]

Received 9.02.16

Accepted 15.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Ragulin Yuriy A., MD, PhD, Head of Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of Thoracic Region with Group of Treatment of Breast Cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russian Federation). E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594.

Galkin Vsevolod N., MD, DSc, Professor, Director of A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russian Federation). E-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3148-4843.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

МИКРОРНК, ВПЧ-ИНФЕКЦИЯ И ЦЕРВИКАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ АСПЕКТЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

П.А. Архангельская^{1,4}, Е.В. Бахидзе^{1,4}, И.В. Берлев^{1,4}, Р.Б. Самсонов^{1,3},
М.К. Иванов², А.В. Малек^{1,3}

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹

ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск²

ООО «Онко-Система», г. Санкт-Петербург³

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург⁴

197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, e-mail: bakhidze@yandex.ru¹

Аннотация

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний женской репродуктивной системы и одной из лидирующих причин женской онкологической смертности. Эпидемиологические и экспериментальные данные достоверно доказывают ключевую роль вируса папилломы человека (ВПЧ) в патогенезе РШМ. Определение ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска является актуальным скрининговым методом для выявления пациенток с повышенным риском развития цервикальной неоплазии. Однако положительная предсказательная ценность такого анализа недостаточно высока. Анализ дополнительных показателей инфекционного процесса (вирусная нагрузка, соотношение эписомальной и интегрированной форм вируса, длительность его персистенции) может быть использован для повышения диагностической и прогностической значимости ВПЧ-тестирования. В исследованиях последнего десятилетия показано, что ВПЧ индуцирует специфические изменения профиля микроРНК инфицированной клетки, которые отражают этапность заболевания и могут иметь диагностическое / прогностическое значение. В обзоре кратко изложены современные представления об изменениях профиля клеточных микроРНК, вызываемых инфицированием ВПЧ эпителия шейки матки, приведены известные примеры участия микроРНК в цервикальном канцерогенезе и обозначены перспективы возможного использования микроРНК в качестве биомаркеров в диагностике РШМ.

Ключевые слова: рак шейки матки, цервикальный канцерогенез, вирус папилломы человека, ВПЧ, микроРНК.

ВПЧ-инфекция и цервикальный канцерогенез

Рак шейки матки (РШМ) остается серьезной проблемой здравоохранения в мире. По оценке глобальной заболеваемости, проводимой Всемирной организацией здравоохранения (WHO, World Health Organization) в 2012 г., в мире было зарегистрировано 528 000 новых случаев РШМ и 266 000 смертей от этого заболевания [1]. Стабильно высокие показатели заболеваемости и смертности от РШМ регистрируются в России [2, 3].

Персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) является триггерным фактором в цервикальном канцерогенезе. В настоящее время идентифицировано более 150 типов ВПЧ, однако только 60 из них тропны к эпителию шейки матки [4]. В отношении развития РШМ опасны генотипы ВПЧ высокого онкогенного риска, которые выявляются в образцах первичных опухолей РШМ с частотой от 60 до 99 % [5–7].

Продуктивный жизненный цикл ВПЧ тесно связан с плоскоклеточной дифференцировкой клеток. Вирус инфицирует базальные эпителиальные клетки (около 10 геномов ВПЧ на клетку), после нескольких циклов амплификации количество вирусных геномов увеличивается до нескольких десятков на клетку. Для ВПЧ-инфекции характерно латентное течение. В подавляющем большинстве случаев (по различным данным, в 80–95 % случаев) в течение 6–12 мес происходит самопроизвольная элиминация вируса, и инфицирование разрешается без каких-либо последствий для здоровья. Вероятность элиминации вируса из организма пациентки определяется совокупностью многих факторов, включая возраст, продолжительность персистенции вируса, его генотип, историю предшествующих заражений различными генотипами ВПЧ, уровень эстрогенов и иммунный статус [8].

В процессе дифференцировки зараженных эпителиальных клеток происходит репликация

вирусной ДНК и экспрессия так называемых ранних генов (early genes: E1, ..., E7). На ранних этапах инфекции белки E6 и E7 экспрессируются на низком уровне, поскольку в стадии активной репродукции вируса, сопровождающей эти этапы, экспрессия генов E6 и E7 регулируется репрессором их транскрипции – продуктом гена E2. Интеграция провирусной ДНК ВПЧ в геном клеток сопровождается делецией гена E2, потеря функциональной активности которого приводит к увеличению неконтролируемой активации экспрессии генов E6 и E7, запускающих процессы опухолевой трансформации. Белки E6 и E7 способны подавлять активность ключевых белков – регуляторов пролиферативной активности клеток (p53 и белок ретинобластомы). Бесконтрольная пролиферация инфицированных клеток обеспечивает накопление генетических повреждений и в конечном счете приводит к малигнизации. Поэтому интеграция ДНК вируса в ДНК клетки-хозяина считается ключевым событием в процессе злокачественной трансформации эпителиальных клеток. Только интегрированная форма ВПЧ способна к злокачественной трансформации клетки-хозяина, однако лишь эпизодическая инфекция является продуктивной (ведущей к образованию полноценных вирусных частиц). В случае интеграции ДНК ВПЧ вирусные частицы не производятся, и инфекция является непродуктивной. Поэтому на ранних стадиях опухолевого процесса вирусная ДНК выявляется исключительно или преимущественно в эпизодической форме, тогда как на поздних стадиях возрастает доля интегрированной формы [8].

Определение этиологической взаимосвязи ВПЧ с развитием рака шейки матки привело к внедрению ДНК-тестирования в качестве метода первичного скрининга для выявления пациенток с повышенной вероятностью развития РШМ. Проспективные исследования показали, что тестирование на ДНК ВПЧ имеет более высокую диагностическую чувствительность, но меньшую специфичность, по сравнению с цитологическим методом, при выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии второй степени и выше (CIN2+) [9]. Поскольку ВПЧ-инфекция встречается довольно часто, особенно у молодых девушек, и в большинстве случаев является временной [5], тривиальное тестирование на наличие ДНК ВПЧ имеет относительно низкую диагностическую ценность. Стремление к более эффективному использованию ВПЧ-тестирования в диагностике РШМ стимулировало поиск дополнительных показателей ВПЧ-инфекции, анализ которых сделал бы возможным более точную оценку ее канцерогенного потенциала в каждом конкретном случае. Отечественными [6, 8, 10, 11] и зарубежными исследователями [1, 12] ведется активная работа

по созданию и клинической валидации методов анализа вирусной нагрузки и интеграции вирусной ДНК, но в настоящее время не существует общепризнанного подхода к клинической интерпретации результатов таких анализов.

В целом в качестве критериев, которые суммарно отражают состояние инфекционного процесса и его канцерогенный потенциал, могут рассматриваться: генотип ВПЧ, длительность персистенции ВПЧ, вирусная нагрузка, интеграция вирусной ДНК в клеточный геном. Очевидно, что все перечисленные критерии отражают состояние собственно вируса, который играет ключевую, но не «солирующую» роль в процессе малигнизации цервикального эпителия. Поиск новых факторов, отражающих интегрированный процесс злокачественной трансформации эпителия шейки матки, а следовательно, могущих стать предиктивными факторами, имеющими диагностическую ценность, приводит к исследованию в этой связи микроРНК.

МикроРНК, ВПЧ-зависимые механизмы регуляции

Открытие молекул микроРНК (миРНК), участвующих в системе регуляции экспрессии генов на транскрипционном и посттранскрипционном уровне, существенно дополнило современную концепцию канцерогенеза и предоставило новые возможности поиска тканевых онкомаркеров и мишеней противоопухолевой терапии [13, 14]. МиРНК играют существенную роль в процессе развития всех типов онкологических заболеваний, включая РШМ [15]. Определенные сдвиги профиля миРНК всегда сопровождают процесс неопластической трансформации, отражая и отчасти определяя биологические и клинические особенности опухолевого роста. Уровень экспрессии определенных молекул миРНК часто коррелирует с такими биологическими особенностями клеток, как активность пролиферации, направление и степень дифференцировки, секреторная активность, метаболический статус.

В ходе злокачественной трансформации цервикального эпителия персистенция ВПЧ приводит к характерным изменениям профиля экспрессии миРНК и, соответственно, их регуляторной активности. В ряде исследований, осуществленных с помощью высокопропускных технологий, продемонстрированы изменения уровней экспрессии множества миРНК в клетках, инфицированных ВПЧ, но информация о биологическом значении изменений содержания конкретных миРНК пока ограничена [15]. Согласно данным многих исследований, изменения профиля клеточных миРНК при ВПЧ-инфекции в основном опосредованы активностью генов E6 и E7 [16, 17].

Таблица 1

Влияние вирусных белков на экспрессию клеточных миРНК

миРНК	Изменение	Источник
миРНК-23b	Снижение уровня экспрессии при цервикальной неоплазии, уровень существенно понижен при раке	[16, 28, 29, 30]
миРНК-27a	Повышение при цервикальной интраэпителиальной неоплазии CIN 2–3 по сравнению с CIN1 ($p = 0,023$) и в образцах плоскоклеточного рака по сравнению с CIN2–3 ($p = 0,033$). Генетические варианты miR-27a определяют риск развития РШМ	[26, 31, 32]
миРНК-34a	Снижение уровня экспрессии при CIN2–3 по сравнению с образцами при CIN1 и в образцах плоскоклеточного рака по сравнению с уровнем образцов CIN2–3	[26, 33, 34]
миРНК-143	Снижение уровня экспрессии ассоциировано с прогрессией трансформации цервикального эпителия	[25, 29, 35, 36]
миРНК-218	При CIN2–3 были статистически значимо ниже, чем при CIN1 и нормальной цитологической картине	[24, 26, 27, 37, 38]
миРНК-203	Угнетается в процессе злокачественной трансформации, но коррелирует с активностью метастатической диссеминации	[26, 39, 40, 41]
миРНК-127	Повышается при инвазивных стадиях и достигает максимальных значений при метастазировании в лимфатические узлы	[42, 43]
миРНК-21	Повышается и коррелирует с тяжестью дисплазии цервикального эпителия	[31, 44, 45, 46]

Изменения профиля миРНК, индуцируемые белком Е6

Способность вирусного белка Е6 связывать и инактивировать один из ключевых регуляторов пролиферативной активности клетки, белок р53, была продемонстрирована в нескольких исследованиях [18, 19]. р53 является транскрипционным фактором и регулирует экспрессию ряда генов, включая гены миРНК. Так, инактивация р53 приводит к блокаде экспрессии миРНК-34a, которая в нормальных условиях активируется белком р53. Причинно-следственная связь в регуляторной цепи Е6 – р53 – миРНК-34a была показана в ряде экспериментальных работ [20]. МиРНК-34a регулирует экспрессию ряда факторов контроля клеточного цикла (cyclin E2, cyclin D1, CDK4, CDK6, E2F1, E2F3, E2F5, Bcl-2, SIRT1), дисфункция этой молекулы может служить критическим событием в ходе трансформации цервикального эпителия.

Вирусный белок Е6 также регулирует экспрессию миРНК-218 и миРНК-23b. Механизм угнетения экспрессии miR-23b является р53-зависимым и ведет к активации экспрессии ферментов, определяющих инвазивный фенотип клеток (urokinase-type plasminogen activator, uPA) [16, 21]. Механизм угнетения миРНК-218 пока изучен недостаточно и, вероятно, является р53-независимым [22]. Но интересным является тот факт, что угнетение миРНК-218 приводит к активации экспрессии эпителиального маркера LAMB3, который определяет инвазивный потенциал эпителиальных клеток [22].

Изменения профиля миРНК, индуцируемые белком Е7

Патогенный эффект вирусного белка Е7 реализуется путем его взаимодействия с онкосупрессорным белком рRb, которое приводит к деградации этого белка и высвобождению активного транскрипционного фактора E2F [8]. Одним из патогенетических

последствий этих реакций является активация экспрессии кластера миРНК: miR-15a, miR-15b и miR-16 [23]. Роль этих молекул в цервикальном карциногенезе еще требует изучения. МиРНК-203 является важным регулятором перехода эпителиоцитов от низкодифференцированных и активно делящихся клеток базального слоя к дифференцированным и не способным делиться клеткам острого и зернистого слоев [24]. Активность этой ключевой регуляторной молекулы блокируется вирусным белком Е7, что закономерно нарушает процесс дифференцировки цервикального эпителия.

Суммарная миРНК-регуляторная активность вирусных белков

Исследование, которое определило бы вклад каждого вирусного белка в изменение глобального профиля клеточных миРНК в развитии цервикальной неоплазии, еще не проведено. Данные многочисленных, но разнородных по дизайну и методологии работ [25, 26, 27] показывают, что персистенция ВПЧ в клетках цервикального эпителия приводит в большинстве случаев к угнетению экспрессии и, соответственно, снижению функциональной активности клеточных миРНК (табл. 1).

Дерегуляция экспрессии миРНК в результате ВПЧ-инфекции является следствием комплексного воздействия вируса на геном клетки, выражающегося как в генетических изменениях (делеции, встройки и точечные мутации), так и в эпигенетических модификациях (абберрантное метилирование ДНК, модификации гистонов). Так, экспрессия генов Е6 и Е7 приводит к повышению активности метилазы DNMT1. Белок Е6 опосредует этот эффект путем участия в деградации белка р53, являющегося негативным регулятором DNMT1 [16, 47]. Белок Е7 действует аналогично, связывая белок Rb, но показана также его способность непосредственно связывать DNMT1 [48, 49]. Повышенная

Таблица 2

Изменения уровней экспрессии некоторых миРНК в процессе цервикального канцерогенеза

Белок ВПЧ	миРНК	Эффект	Регулируемые гены	Источник
E5	miR-146a	Активация	ZNF813	[17, 38]
E5	miR-324-5p	Угнетение	CDH2, CTNNB1	[17]
E5	miR-203	Угнетение	P63	[52]
E6	miR-34a	Угнетение	P18lnk4c, CDK4, CDK6, Cyclin E2	[38]
E6	miR-218	Угнетение	LAMB3	[22, 38]
E6/E7	miR-29	Угнетение	YY1, CDK6	[32, 38]
E7	miR-15b	Угнетение	CCNA2, CCNB1, CCNB2, MSH6	[23]
E7	miR-15a, miR-16-1, miR-203	Угнетение	c-Мyc, c-Myb, PPAR	[30, 55]

активность метилаз в зараженных вирусом папилломы клетках может приводить к формированию aberrантного метилирования регуляторных участков множества генов, в том числе и генов миРНК, что приводит к изменению их экспрессии [39, 50]. Пр продемонстрировано постепенное повышение активности DNMT1, коррелирующее со стадией интраэпителиальной неоплазии [51]. Само по себе встраивание копии ДНК ВПЧ в геном клетки является событием, которое может приводить к дерегуляции множества генов, кодирующих миРНК. ДНК ВПЧ преимущественно встраивается в хромосомы вблизи функционирующих генов, среди которых высока доля онкогенов и онкосупрессоров [52]. Большая часть генов, кодирующих миРНК в геноме человека, локализована в ломких сайтах хромосом, подверженных структурным изменениям при разнообразных видах рака [53]. При помощи методов, основанных на ПЦР и секвенировании, показана неслучайная и высокая частота интеграции копий ДНК ВПЧ именно в такие районы, в том числе вблизи генов, кодирующих миРНК, задействованные в цервикальном канцерогенезе [33, 54].

Роль отдельных молекул миРНК в развитии РШМ

В ходе ряда исследований были выявлены миРНК, изменение содержания которых коррелирует со степенью преинвазивной неоплазии и/или характерно для инвазивного рака по сравнению с преинвазивными стадиями [15]. Так, в одном из исследований была произведена оценка уровня экспрессии миРНК: miR-21, miR-27a, miR-34a, miR-155, miR-196a, miR-203 – у ВПЧ-позитивных женщин, а также в материале, полученном из эпителия шейки матки женщин с неоплазиями различной степени и плоскоклеточным раком. Уровень экспрессии miR-27a был значительно выше в цервикальной интраэпителиальной неоплазии тяжелой степени (CIN2-3) по сравнению со слабой неоплазией CIN1 и в образцах плоскоклеточного рака по сравнению с CIN2-3. Кроме того, отмечалось снижение уровня экспрессии miR-34a при CIN2-3, по сравнению с образцами при CIN1, и в образцах плоскоклеточного рака, по сравнению с уровнем образцов CIN2-3.

Были обнаружены значимые различия у испытуемых с несколькими типами ВПЧ в miR-27a и miR-203 в CIN2-3 по сравнению с CIN1 и miR-21, и miR-27a и miR-34a в образцах плоскоклеточного рака по сравнению с уровнем образцов CIN2-3 [26].

Аналогичные примеры зависимости уровней экспрессии миРНК от тяжести неопластической трансформации эпителия шейки матки были продемонстрированы и другими исследователями (табл. 2). Причем вовлеченность некоторых миРНК в процесс трансформации цервикального эпителия была показана разными авторами в результате анализа различных групп пациенток и использования различных методов детекции. Эти результаты свидетельствуют о существовании типичных для данной патологии изменений профиля клеточных миРНК, что определяет возможность разработки методов диагностики и прогнозирования течения заболевания.

В эксперименте, проведенном на культурах клеток, инфицированных ВПЧ-31 и находящихся на разных стадиях дифференцировки, было показано, что в нормальных кератиноцитах миРНК miR-145 способна подавлять репликацию вируса, воздействуя на мишени в транскриптах генов E1 и E2. Клеточной мишенью miR-145 является транскрипционный фактор KLF-4, известный способностью индуцировать плюрипотентность стволовых клеток. Экспрессия этого белка достоверно повышена в ВПЧ-инфицированных клетках. В то же время экспрессия онкобелка E7 опосредует снижение уровня содержания miR-145 в инфицированных клетках, что стимулирует вирусную репликацию [56].

Таким образом, анализ ряда крупных исследований позволяет предполагать возможность использования определения показателей миРНК для оценки тяжести преинвазивной неоплазии, а также при дифференциальной диагностике преинвазивных стадий от инвазивного рака.

Возможности клинического применения миРНК в диагностике: диагностика и прогнозирование течения РШМ

Обнаружение клеточных миРНК, профиль экспрессии которых отражает состояние церви-

кального эпителия, его реакцию на персистенцию ВПЧ, риск или этапность процесса малигнизации, позволяет предположить, что такие миРНК могут быть использованы в качестве потенциальных биомаркеров при диагностике или мишеней при лечении РШМ. Особенности профиля миРНК могли бы служить комплексным диагностическим параметром, отражающим совокупность многих факторов: патологического действия инфекции вирусом определенного типа, активности инфекционного процесса, толерантности клеток эпителия к неопластической трансформации и иммунного статуса пациентки. Возможность разработки методов оценки и интерпретации такого диагностического теста стимулирует новые исследования. Так, в недавней работе Q. Tian et al. сравнили метод выявления изменений миРНК с традиционным цитологическим методом, использующимся в качестве скринингового при диагностике РШМ, и подчеркнули, что при обнаружении снижения экспрессии миРНК-424 и миРНК-375 достигается более высокая чувствительность (76,0 и 74,9 % против 63,8 %), более высокая отрицательная прогностическая ценность (NPV) (от 85,7 и 85,4 % против 79,3 %) по сравнению с традиционной цитологией [57].

Аналогичная задача была поставлена авторами другого исследования, в котором изменения

профиля клеточных миРНК в результате вирусной инфекции (ВПЧ-16 и ВПЧ-18) были сначала оценены в условиях *in vitro*, а затем характерные изменения отдельных «маркерных» молекул были проанализированы в образцах клинического материала [32]. В результате было показано, что путем оценки соотношения уровней экспрессии миРНК-25/92а и миРНК-22/29а можно дифференцировать нормальное состояние цервикального эпителия, цервикальной интраэпителиальной неоплазии и цервикальной карциномы.

В исследовании [58] на основании анализа выборки из более 100 пациенток с различными цервикальными неоплазиями было показано, что содержание единственной миРНК-125 может рассматриваться в качестве потенциального биомаркера инвазивного рака шейки матки (общая точность анализа >80 %).

Таким образом, даже анализ ограниченного числа миРНК, который может быть осуществлен недорогими и высокопропускными методами, основанными на ПЦР, может представлять диагностическую ценность. В то же время более высокая надежность анализа может быть достигнута за счет анализа широкого спектра миРНК, экспрессия которых меняется при канцерогенезе. Метаанализ данных 85 исследований изменений

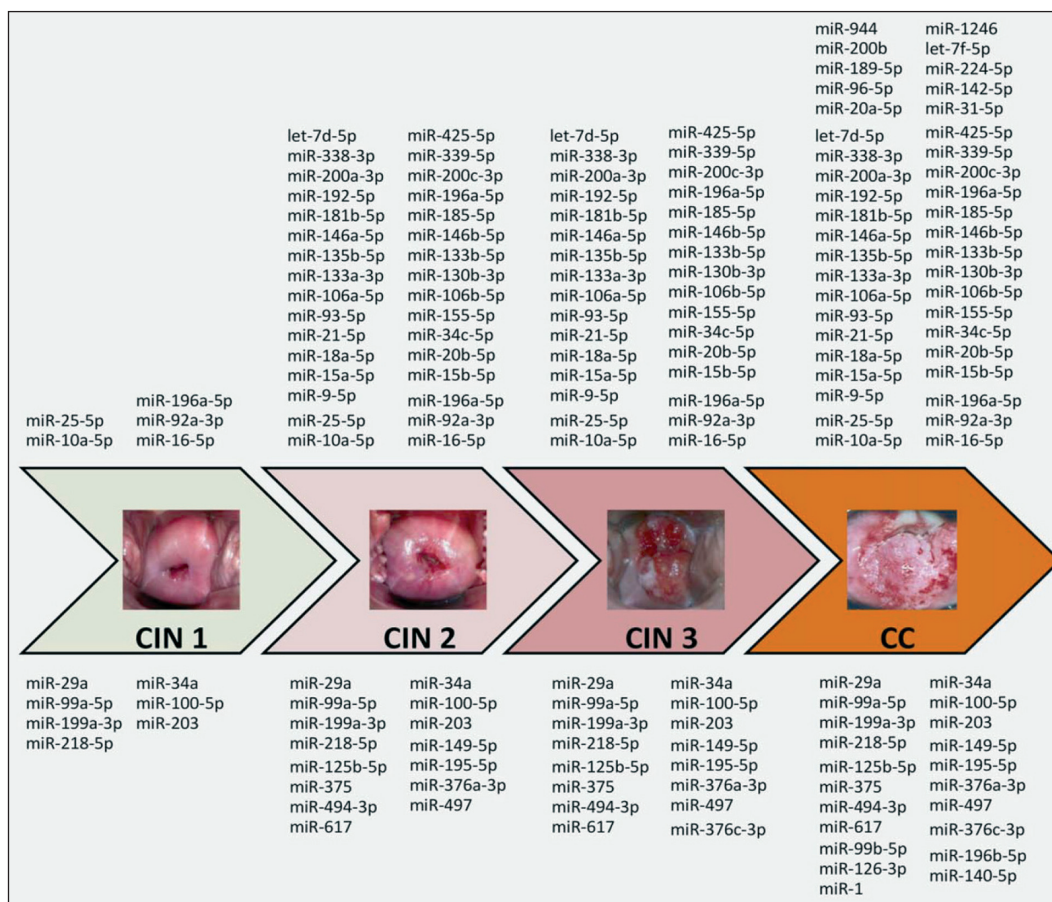


Рис. 1. Изменение профиля микроРНК клеток цервикального эпителия в процессе злокачественной трансформации (перепечатано с разрешения издательства John Wiley and Sons из International Journal of Cancer [45])

профиля миРНК в процессе развития РШМ, в которые суммарно было включено более 6 000 клинических образцов, позволил идентифицировать 63 «маркерные» молекулы миРНК. Профиль этих молекул, по утверждению авторов работы, позволяет дифференцировать последовательные стадии процесса малигнизации цервикального эпителия: CIN1, CIN2, CIN3 и инвазивный рак [59]. Результаты этого масштабного исследования, представленные на рис. 1, показывают не только характерные особенности, но и прогрессивную динамику изменений профиля клеточных миРНК в ходе неопластической трансформации.

Параллельный анализ транскриптомов миРНК и мРНК в 24 цервикальных пробах клеток эпителия, находящихся на разных стадиях прогрессирования (норма, CIN1 и CIN3), не только позволил зафиксировать факт изменения экспрессии множества молекул РНК, коррелирующего со стадией, но и выявил множество пар миРНК-мРНК-мишень, экспрессия которых координированно изменяется при прогрессировании неоплазии [60]. Биоинформатический анализ полученных данных указывает на то, что многие миРНК, входящие в пару, являются эффективной клеточной мишенью для соответствующей миРНК. Другие же факты координированной регуляции могут быть объяснены на основании имеющихся литературных данных. Авторами на основании собственных и литературных данных предложены возможные регуляторные сети с участием миРНК, описание которых дает ключ к пониманию механизмов, лежащих в основе прогрессирования интраэпителиальной неоплазии, опосредованной ВПЧ-инфекцией [60].

В качестве диагностически значимого параметра при оценке онкогенного потенциала

ВПЧ-инфекции может использоваться не только содержание тех или иных миРНК в клетках эпителия. Так, в работе [50] было показано, что не только концентрация миРНК-124-1 и миРНК-124-2, но и уровень метилирования промоторов кодирующих их генов в цервикальных биоптатах могут использоваться в качестве биомаркеров, характерных для поздних стадий цервикальной неоплазии. В работе [36] показана возможность выявления характерного профиля миРНК, ассоциированного с ВПЧ-инфицированием и экспрессией генов Е6 и Е7, не только в клетках, но и в экзосомальной фракции.

Выводы

1. МиРНК играют существенную роль в развитии злокачественной трансформации эпителия шейки матки в результате инфицирования ВПЧ.

2. Профиль миРНК отражает этапы малигнизации эпителия шейки матки от слабой интраэпителиальной неоплазии до тяжелой и инвазивного рака.

3. Результаты цитируемых и ряда аналогичных работ показывают теоретическую возможность разработки диагностических методов на основе анализа содержания клеточных миРНК, однако эти данные должны быть подтверждены дальнейшими проспективными исследованиями.

4. Высокая стабильность молекул миРНК в клиническом материале и относительная простота разработки методик их количественной оценки позволяют надеяться на разработку новых диагностических методов в недалеком будущем.

5. Исследование роли миРНК в цервикальном канцерогенезе может стать полезным в поиске эффективных терапевтических мишеней.

ЛИТЕРАТУРА

1. World Cancer Report 2014 / Stewart B.W., Wild C.P. France: WHO Press, 2014, 630 p.
2. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петрова. Москва; 2014, 250 с.
3. Мерабишвили В.М., Бахидзе Е.В., Лалиани Э.И., Урманчева А.Ф., Красильников И.А. Распространенность гинекологического рака и выживаемость больных. Вопросы онкологии, 2014; 60 (3): 288–297.
4. Chen Z., Schiffman M., Herrero R., Desalle R., Anastos K., Segondy M., Sahasrabudhe V.V., Gravitt P.E., Hsing A.W., Burk R.D. Evolution and taxonomic classification of human papillomavirus 16 (HPV16)-related variant genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67. PLoS One. 2011; 6 (5): e20183. doi: 10.1371/journal.pone.0020183.
5. Есигишвили Л.А., Бахидзе Е.В., Семизлазов В.В., Шитицына Е.В., Золотоверхая Е.А. Роль вирусологических факторов в развитии рака шейки матки у молодых женщин. Журнал акушерства и женских болезней. 2007; 7 (5): 153.
6. Коломиец Л.А., Уразова Л.Н., Севастьянова Н.В., Чуруксаева О.Н. Клинико-морфологические аспекты цервикальной папилломавирусной инфекции. Вопросы онкологии. 2002; 48 (1): 43–46.
7. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-Luna G., Kjaer S.K., Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. Vaccine. 2008 Aug 19; 26 Suppl 10: K1–16. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
8. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы. Цитокины и воспаление. 2003; 2 (4): 31–38.

9. Dillner J., Rebolj M., Birembaut Ph., Petry K.U., Szarewski A., Munk C., de Sanjose S., Naucleer P., Lloveras B., Kjaer S., Cuzick J., van Ballegooijen M., Clavel C., Iftner T.; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. BMJ. 2008 Oct 13; 337: a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754.
10. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В., Мкртчян Л.С., Безяева Г.П., Панарина Л.В., Скузарев С.А., Куевда Д.А., Трофимова О.В., Саенко А.С. Количественная нагрузка вируса папилломы человека 16 типа и прогнозирование эффективности лечения рака шейки матки. Радиация и риск. 2011; 20 (2): 58–63.
11. Комарова Е.В., Минкина Г.Н., Гаврикова М.В., Храмова О.К. Вирус папилломы человека – тестирование и генотипирование в диагностике цервикальных интраэпителиальных неоплазий. Медицина критических состояний. 2010; 1 (1): 54–61.
12. Marks M., Gravitt P.E., Utaipat U., Gupta S.B., Liaw K., Kim E., Tadesse A., Phongnarisorn C., Wootipoom V., Yuenyao P., Vipurinyo C., Rugpaio S., Sriplienchan S., Celentano D.D. Kinetics of DNA load predict HPV 16 viral clearance. J Clin Virol. 2011 May; 51(1): 44–9. doi: 10.1016/j.jcv.2011.01.011.
13. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Верякина Ю.А., Карпинская Е.В., Шевченко С.П., Ахмерова Л.Г., Иванов М.К., Козлов В.В., Елисафенко Е.А., Гуляева Л.Ф., Жимулев И.Ф. МикроРНК, эволюция и рак. Цитология. 2013; 55 (3): 159–164.
14. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in cancer. Annu Rev Pathol. 2014; 9: 287–314. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715.
15. Pedroza-Torres A., Lopez-Urrutia E., Garcia-Castillo V., Jacobo-Herrera N., Herrera L.A., Peralta-Zaragoza O., Lopez-Camarillo C., De Leon D., Fernandez-Retana J., Cerna-Cortes J.F., Perez-Plasencia C.

MicroRNAs in cervical cancer: evidences for a miRNA profile deregulated by HPV and its impact on radio-resistance. *Molecules*. 2014 May 16; 19 (5): 6263–81. doi: 10.3390/molecules19056263.

16. Au Yeung C.L., Tsang T.Y., Yau P.L., Kwok T.T. Human papillomavirus type 16 E6 induces cervical cancer cell migration through the p53/microRNA-23b/urokinase-type plasminogen activator pathway. *Oncogene*. 2011 May 26; 30 (21): 2401–10. doi: 10.1038/ncr.2010.613.

17. Greco D., Kivi N., Qian K., Leivonen S.K., Auvinen P., Auvinen E. Human papillomavirus 16 E5 modulates the expression of host microRNAs. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e21646. doi: 10.1371/journal.pone.0021646.

18. Bernard X., Robinson P., Nomine Y., Masson M., Charbonnier S., Ramirez-Ramos J.R., Deryckere F., Trave G., Orfanoudakis G. Proteasomal degradation of p53 by human papillomavirus E6 oncoprotein relies on the structural integrity of p53 core domain. *PLoS One*. 2011; 6 (10): e25981. doi: 10.1371/journal.pone.0025981.

19. Nomine Y., Masson M., Charbonnier S., Zanier K., Ristriani T., Deryckere F., Sibler A. P., Desplancq D., Atkinson R. A., Weiss E., Orfanoudakis G., Kieffer B., Trave G. Structural and functional analysis of E6 oncoprotein: insights in the molecular pathways of human papillomavirus-mediated pathogenesis. *Mol Cell*. 2006 Mar 3; 21 (5): 665–78.

20. Wang X., Wang H.K., McCoy J.P., Banerjee N.S., Rader J.S., Broker T.R., Meyers C., Chow L.T., Zheng Z.M. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6. *RNA*. 2009 Apr; 15 (4): 637–47. doi: 10.1261/rna.1442309.

21. Turner M.A., Palefsky J.M. Urokinase plasminogen activator expression by primary and HPV 16-transformed keratinocytes. *Clin Exp Metastasis*. 1995 Jul; 13 (4): 260–8.

22. Martinez I., Gardiner A.S., Board K.F., Monzon F.A., Edwards R.P., Khan S.A. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells. *Oncogene*. 2008 Apr 17; 27 (18): 2575–82.

23. Myklebust M.P., Bruland O., Fluge O., Skarstein A., Balteskard L., Dahl O. MicroRNA-15b is induced with E2F-controlled genes in HPV-related cancer. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22; 105 (11): 1719–25. doi: 10.1038/bjc.2011.457.

24. Yamamoto N., Kinoshita T., Nohata N., Itesako T., Yoshino H., Enokida H., Nakagawa M., Shozu M., Seki N. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion by targeting focal adhesion pathways in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2013 May; 42(5): 1523–32. doi: 10.3892/ijo.2013.1851.

25. Banno K., Iida M., Yanokura M., Kisu I., Iwata T., Tominaga E., Tanaka K., Aoki D. MicroRNA in cervical cancer: OncomiRs and tumor suppressor miRs in diagnosis and treatment. *Scientific World J*. 2014 Jan 2; 2014: 178075. doi: 10.1155/2014/178075.

26. Gocze K., Gombos K., Kovacs K., Juhasz K., Gocze P., Kiss I. MicroRNA expressions in HPV-induced cervical dysplasia and cancer. *Anticancer Res*. 2015 Jan; 35 (1): 523–30.

27. Kogo R., How C., Chaudary N., Bruce J., Shi W., Hill R.P., Zahedi P., Yip K.W., Liu F.F. The microRNA-218–Survivin axis regulates migration, invasion, and lymph node metastasis in cervical cancer. *Oncotarget*. 2015 Jan 20; 6 (2): 1090–100.

28. Campos-Viguri G.E., Jimenez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Torres-Altamirano G., Soto-Flores D.G., Hernandez-Sotelo D., Alarcon-Romero Ldel C., Jimenez-Lopez M.A., Illades-Aguir B., Fernandez-Tilapa G. miR-23b as a potential tumor suppressor and its regulation by DNA methylation in cervical cancer. *Infect Agent Cancer*. 2015; 10: 42. doi: 10.1186/s13027-015-0037-6.

29. Honegger A., Schilling D., Bastian S., Sponagel J., Kuryshv V., Sultmann H., Scheffner M., Hoppe-Seyler K., Hoppe-Seyler F. Dependence of intracellular and exosomal microRNAs on viral E6/E7 oncogene expression in HPV-positive tumor cells. *PLoS Pathog*. 2015 Mar 11; 11 (3): e1004712. doi: 10.1371/journal.ppat.1004712.

30. Zheng Z.M., Wang X. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov-Dec; 1809 (11–12): 668–77. doi: 10.1016/j.bbaggm.2011.05.005.

31. Ben W., Yang Y., Yuan J., Sun J., Huang M., Zhang D., Zheng J. Human papillomavirus 16 E6 modulates the expression of host microRNAs in cervical cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Aug; 54 (4): 364–70. doi: 10.1016/j.tjog.2014.06.007.

32. Wang X., Wang H.K., Li Y., Hafner M., Banerjee N.S., Tang S., Briskin D., Meyers C., Chow L.T., Xie X., Tuschl T., Zheng Z.M. microRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Mar 18; 111 (11): 4262–7. doi: 10.1073/pnas.1401430111.

33. Wang L., Yu J., Xu J., Zheng C., Li X., Du J. The analysis of microRNA-34 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with corresponding pericarcinous tissues. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (11): 1639–46.

34. Yuan F., Sun R., Chen P., Liang Y., Ni S., Quan Y., Huang J., Zhang L., Gao L. Combined analysis of pri-miR-34b/c rs4938723 and TP53 Arg72Pro with cervical cancer risk. *Tumour Biol*. 2016 May; 37 (5): 6267–73. doi: 10.1007/s13277-015-4467-y.

35. Chen Y., Ma C., Zhang W., Chen Z., Ma L. Down regulation of miR-143 is related with tumor size, lymph node metastasis and HPV16 infection in cervical squamous cancer. *Diagn Pathol*. 2014 Apr 28; 9: 88. doi: 10.1186/1746-1596-9-88.

36. Liu L., Wang Y.L., Wang J.F. Differential expression of miR-21, miR-126, miR-143, miR-373 in normal cervical tissue, cervical cancer tissue and Hela cell. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Jul; 43 (4): 536–9.

37. Yuan W., Xiaoyun H., Haifeng Q., Jing L., Weixu H., Ruofan D., Jinjin Y., Zongji S. MicroRNA-218 enhances the radiosensitivity of human cervical cancer via promoting radiation induced apoptosis. *Int J Med Sci*. 2014 May 6; 11 (7): 691–6. doi: 10.7150/ijms.8880.

38. Zhu Y.K., Cheng N., Hu Y., Cen Y.Z. The role of microRNAs in the pathogenesis of cervical cancer and its relationship to HPV. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2012 Aug; 43 (4): 251–6.

39. Botzatu A., Goia-Rusanu C.D., Iancu I.V., Huica I., Plesa A., Socolov D., Ungureanu C., Anton G. Quantitative analysis of the relationship between microRNA124a, -34b and -203 gene methylation and cervical oncogenesis. *Mol Med Rep*. 2011 Jan-Feb; 4 (1): 121–8. doi: 10.3892/mmr.2010.394.

40. Seifoleslami M., Khameneie M.K., Mashayekhi F., Sedaghati F., Ziari K., Mansouri K., Safari A. Identification of microRNAs (miR-203/miR-7) as potential markers for the early detection of lymph node metastases in patients with cervical cancer. *Tumour Biol*. 2015 Oct 22.

41. Zhu X., Er K., Mao C., Yan Q., Xu H., Zhang Y., Zhu J., Cui F., Zhao W., Shi H. miR-203 suppresses tumor growth and angiogenesis by targeting VEGFA in cervical cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2013; 32 (1): 64–73. doi: 10.1159/000350125.

42. Lee J.W., Choi C.H., Choi J.J., Park Y.A., Kim S.J., Hwang S.Y., Kim W.Y., Kim T.J., Lee J.H., Kim B.G., Bae D.S. Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2008 May 1; 14 (9): 2535–42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1231.

43. You W., Wang Y., Zheng J. Plasma miR-127 and miR-218 Might Serve as Potential Biomarkers for Cervical Cancer. *Reprod Sci*. 2015 Aug; 22 (8): 1037–41. doi: 10.1177/1933719115570902.

44. Tian Q., Li Y., Wang F., Li Y., Xu J., Shen Y., Ye F., Wang X., Cheng X., Chen Y., Wan X., Lu W., Xie X. MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a triage for human papillomavirus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 4; 106 (9): pii: dju241. doi: 10.1093/jnci/dju241.

45. Han Y., Xu G.X., Lu H., Yu D.H., Ren Y., Wang L., Huang X.H., Hou W.J., Wei Z.H., Chen Y.P., Cao Y.G., Zhang R. Dysregulation of miRNA-21 and their potential as biomarkers for the diagnosis of cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1; 8 (6): 7131–9.

46. Shishodia G., Shukla S., Srivastava Y., Masaldan S., Mehta S., Bhamhani S., Sharma S., Mehrotra R., Das B.C., Bharti A.C. Alterations in microRNAs miR-21 and let-7a correlate with aberrant STAT3 signaling and downstream effects during cervical carcinogenesis. *Mol Cancer*. 2015 Jun 9; 14: 116. doi: 10.1186/s12943-015-0385-2.

47. Leonard S.M., Wei W., Collins S.I., Pereira M., Diyaf A., Constantinou-Williams C., Young L.S., Roberts S., Woodman C.B. Oncogenic human papillomavirus imposes an instructive pattern of DNA methylation changes which parallel the natural history of cervical HPV infection in young women. *Carcinogenesis*. 2012 Jul; 33 (7): 1286–93. doi: 10.1093/carcin/bgs157.

48. Burgers W.A., Blanchon L., Pradhan S., de Launoit Y., Kouzarides T., Fuks F. Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases. *Oncogene*. 2007 Mar 8; 26 (11): 1650–5.

49. Jimenez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Fernandez-Tilapa G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncol Rep*. 2014 Jun; 31 (6): 2467–76. doi: 10.3892/or.2014.3142.

50. Wiling S.M., van Boerdonk R.A., Henken F.E., Meijer C.J., Diosdado B., Meijer G.A., le Sage C., Agami R., Snijders P.J., Steenbergen R.D. Methylation-mediated silencing and tumour suppressive function of hsa-miR-124 in cervical cancer. *Mol Cancer*. 2010 Jun 26; 9: 167. doi: 10.1186/1476-4598-9-167.

51. Wang J.T., Ding L., Jiang S.W., Hao J., Zhao W.M., Zhou Q., Yang Z.K., Zhang L. Folate deficiency and aberrant expression of DNA methyltransferase 1 were associated with cervical cancerization. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (11): 1639–46.

52. Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X., Ding W., Yu L., Wang X., Wang L., Shen H., Zhang C., Liu H., Liu X., Zhao Y., Fang X., Li S., Chen W., Tang T., Fu A., Wang Z., Chen G., Gao Q., Li S., Xi L., Wang C., Liao S., Ma X., Wu P., Li K., Wang S., Zhou J., Wang J., Xu X., Wang H., Ma D. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat Genet*. 2015 Feb; 47 (2): 158–63. doi: 10.1038/ng.3178.

53. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., Shimizu M., Rattan S., Bullrich F., Negrini M., Croce C.M. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and ge-

omic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 2; 101 (9): 2999–3004.

54. Wentzensen N., Vinokurova S., von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res*. 2004 Jun 1; 64 (11): 3878–84.

55. Zubillaga-Guerrero M.I., Alarcon-Romero Ldel C., Illades-Aguir B., Flores-Alfaro E., Bermudez-Morales V.H., Deas J., Peralta-Zaragoza O. MicroRNA miR-16-1 regulates CCNE1 (cyclin E1) gene expression in human cervical cancer cells. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15; 8 (9): 15999–6006.

56. Gunasekharan V., Laimins L.A. Human papillomaviruses modulate microRNA 145 expression to directly control genome amplification. *J Virol*. 2013 May; 87 (10): 6037–43. doi: 10.1128/JVI.00153-13.

57. Tian Q., Li Y., Wang F., Li Y., Xu J., Shen Y., Ye F., Wang X., Cheng X., Chen Y., Wan X., Lu W., Xie X. MicroRNA detection in cervical exfoliated

cells as a triage for human papillomavirus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 4; 106 (9). pii: dju241. doi: 10.1093/jnci/dju241.

58. Ribeiro J., Marinho-Dias J., Monteiro P., Loureiro J., Baldaque I., Medeiros R., Sousa H. miR-34a and miR-125b Expression in HPV Infection and Cervical Cancer Development *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 304584. doi: 10.1155/2015/304584.

59. He Y., Lin J., Ding Y., Liu G., Luo Y., Huang M., Xu C., Kim T.K., Etheridge A., Lin M., Kong D., Wang K. A systematic study on dysregulated microRNAs in cervical cancer development. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15; 138 (6): 1312–27. doi: 10.1002/ijc.29618.

60. Mo W., Tong C., Zhang Y., Lu H. microRNAs' differential regulations mediate the progress of Human Papillomavirus (HPV)-induced Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *BMC Syst Biol*. 2015 Feb 7; 9: 4. doi: 10.1186/s12918-015-0145-3.

Поступила 6.04.16

Принята в печать 15.06.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Архангельская Полина Анатольевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: doc.arhangelskaya@mail.ru.

Бахидзе Елена Вильевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения онкогинекологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: bakhidze@yandex.ru. SPIN-код: 5191-8792.

Берлев Игорь Викторович, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель гинекологического отдела, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: igor.berlev@szgmu.ru.

Самсонов Роман Борисович, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории генной инженерии, ФГБУ РНЦРХТ МЗ РФ; лаборант-исследователь научной лаборатории эндокринологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Rom_207@mail.ru.

Иванов Михаил Константинович, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией, ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия). E-mail: ivanovmk@vector-best.ru. SPIN-код: 4416-1250.

Малек Анастасия Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории онкоэндокринологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: anastasia@malek.com.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

MICRORNA, HPV AND CERVICAL CARCINOGENESIS: MOLECULAR ASPECTS AND PROSPECTS OF CLINICAL APPLICATION

P.A. Arkhangelskaya^{1,4}, E.V. Bakhidze^{1,4}, I.V. Berlev^{1,4}, R.B. Samsonov^{1,3}, M.K. Ivanov², A.V. Malek^{1,3}

N.N. Petrov Institute of Oncology, Russia, Saint-Petersburg¹

Vector-Best closed corporation, Russia, Novosibirsk²

Oncosystem Ltd., Russia, Saint-Petersburg³

North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russia, Saint-Petersburg⁴

68, Leningradskay Street, 197758-Saint-Petersburg, township Pesochnyj, Russia,

e-mail: bakhidze@yandex.ru¹

Abstract

Cervical cancer is one of the most common cancers of the female reproductive system and a leading cause of mortality in women worldwide. Epidemiologic and experimental data have clearly demonstrated a causal role of Human Papillomavirus in cervical carcinogenesis. Determination of HPV DNA of high carcinogenic risk is relevant screening tool to identify patients with an increased risk of cervical neoplasia. However, the positive predictive value of such an analysis is not high enough. Analysis of additional indicators of infection (viral load, the ratio of episomal and integrated forms of the virus, the duration of its persistence) can be used to improve the diagnostic and prognostic value of HPV testing. In the last decade, studies have shown that HPV induces specific changes in miRNA profile of the infected cell, which reflect the phasing of the disease and may have diagnostic / prognostic value. This review summarizes the current understanding of cellular changes in the profile of microRNAs, caused

by infection with HPV, given the known examples of microRNA involvement in cervical carcinogenesis and the perspectives of the possible use of microRNAs as biomarkers in the diagnosis of cervical cancer.

Key words: cervical cancer, cervical carcinogenesis, human papillomavirus, microRNA.

REFERENCES

1. World Cancer Report 2014 / Stewart B.W., Wild C.P. France: WHO Press, 2014, 630 p.
2. *Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality)* / A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow, 2014, 250 p. [in Russian]
3. Merabishvili V.M., Lalianci Je I., Subbotina O.Ju. Cervical cancer: morbidity, mortality (population study). *Vopr. onkologii*, 2014; 60, (3): 288–297. [in Russian]
4. Chen Z., Schiffman M., Herrero R., Desalle R., Anastos K., Segondy M., Sahasrabudhe V.V., Gravitt P.E., Hsing A.W., Burk R.D. Evolution and taxonomic classification of human papillomavirus 16 (HPV16)-related variant genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67. *PLoS One*. 2011; 6 (5): e20183. doi: 10.1371/journal.pone.0020183.
5. Evstigneeva L.A., Bahidze E.V., Semiglazov V.V. The role of virological factors in the development of cervical cancer in young women. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznej*. 2007; 7 (5): 153. [in Russian]
6. Kolomiec L.A., Urazova L.N., Sevast'janova N.V., Churuksaeva O.N. Clinical and morphological aspects of cervical human papillomavirus infection. *Vopr. Onkologii*. 2002; 48 (1): 43–46. [in Russian]
7. Bosch F.X., Burchell A.N., Schiffman M., Giuliano A.R., de Sanjose S., Bruni L., Tortolero-Luna G., Kjaer S.K., Munoz N. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine*. 2008 Aug 19; 26 Suppl 10: K1–16. doi: 10.1016/j.vaccine.2008.05.064.
8. Kiselev V.I., Kiselev O.I. The aetiological role of human papillomavirus in cervical cancer: genetic and pathogenetic mechanisms. *Citokiny i vospalenie*. 2003; 2 (4): 31–38. [in Russian]
9. Dillner J., Rebolj M., Birembaut Ph., Petry K.U., Szarewski A., Munk C., de Sanjose S., Naucier P., Lloveras B., Kjaer S., Cuzick J., van Ballegooyen M., Clavel C., Iftner T.; Joint European Cohort Study. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ*. 2008 Oct 13; 337: a1754. doi: 10.1136/bmj.a1754.
10. Kiseleva V.I., Krikunova L.I., Ljubina L.V. Quantitative load of human papillomavirus type 16 and the prediction of the effectiveness of the treatment of cervical cancer. *Radiacija i risk*. 2011; 20 (2): 58–63. [in Russian]
11. Komarova E.V., Minkina G.N., Gavrikova M.V., Hramova O.K. HPV – esting and genotyping in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia. *Medicina kriticheskikh sostojanij*. 2010; 1 (1): 54–61. [in Russian]
12. Marks M., Gravitt P.E., Utaipat U., Gupta S.B., Liaw K., Kim E., Tadesse A., Phongsorn C., Wootipoom V., Yuenyao P., Vipinyoo C., Ruggao S., Sriplienchan S., Celentano D.D. Kinetics of DNA load predict HPV 16 viral clearance. *J Clin Virol*. 2011 May; 51(1):44–9. doi: 10.1016/j.jcv.2011.01.011.
13. Kolesnikov N.N., Titov S.E., Veriaskina Iu.A., Karpinskaia E.V., Shevchenko S.P., Akhmerova L.G., Ivanov M.K., Kozlov V.V., Elisaphenko E.A., Guliaeva L.F., Zhimulev I.F. [MicroRNA, evolution and cancer]. *Tsitologiya*. 2013; 55 (3): 159–164. [in Russian]
14. Di Leva G., Garofalo M., Croce C.M. MicroRNAs in cancer. *Annu Rev Pathol*. 2014; 9:287–314. doi: 10.1146/annurev-pathol-012513-104715.
15. Pedroza-Torres A., Lopez-Urrutia E., Garcia-Castillo V., Jacobo-Herrera N., Herrera L.A., Peralta-Zaragoza O., Lopez-Camarillo C., De Leon D.C., Fernandez-Retana J., Cerna-Cortes J.F., Perez-Plasencia C. MicroRNAs in cervical cancer: evidences for a miRNA profile deregulated by HPV and its impact on radio-resistance. *Molecules*. 2014 May 16; 19 (5): 6263–81. doi: 10.3390/molecules19056263.
16. Au Yeung C.L., Tsang T.Y., Yau P.L., Kwok T.T. Human papillomavirus type 16 E6 induces cervical cancer cell migration through the p53/microRNA-23b/urokinase-type plasminogen activator pathway. *Oncogene*. 2011 May 26; 30 (21): 2401–10. doi: 10.1038/onc.2010.613.
17. Greco D., Kivi N., Qian K., Leivonen S.K., Auvinen P., Auvinen E. Human papillomavirus 16 E5 modulates the expression of host microRNAs. *PLoS One*. 2011; 6 (7): e21646. doi: 10.1371/journal.pone.0021646.
18. Bernard X., Robinson P., Nomine Y., Masson M., Charbonnier S., Ramirez-Ramos J.R., Deryckere F., Trave G., Orfanoudakis G. Proteasomal degradation of p53 by human papillomavirus E6 oncoprotein relies on the structural integrity of p53 core domain. *PLoS One*. 2011; 6 (10): e25981. doi: 10.1371/journal.pone.0025981.
19. Nomine Y., Masson M., Charbonnier S., Zanier K., Ristriani T., Deryckere F., Sibler A.P., Desplancq D., Atkinson R. A., Weiss E., Orfanoudakis G., Kieffer B., Trave G. Structural and functional analysis of E6 oncoprotein: insights in the molecular pathways of human papillomavirus-mediated pathogenesis. *Mol Cell*. 2006 Mar 3; 21 (5): 665–78.
20. Wang X., Wang H.K., McCoy J.P., Banerjee N.S., Rader J.S., Broker T.R., Meyers C., Chow L.T., Zheng Z.M. Oncogenic HPV infection interrupts the expression of tumor-suppressive miR-34a through viral oncoprotein E6. *RNA*. 2009 Apr; 15 (4): 637–47. doi: 10.1261/rna.1442309.
21. Turner M.A., Palefsky J.M. Urokinase plasminogen activator expression by primary and HPV 16-transformed keratinocytes. *Clin Exp Metastasis*. 1995 Jul; 13 (4): 260–8.
22. Martinez I., Gardiner A.S., Board K.F., Monzon F.A., Edwards R.P., Khan S.A. Human papillomavirus type 16 reduces the expression of microRNA-218 in cervical carcinoma cells. *Oncogene*. 2008 Apr 17; 27 (18): 2575–82.
23. Myklebust M.P., Bruland O., Fluge O., Skarstein A., Balteskard L., Dahl O. MicroRNA-15b is induced with E2F-controlled genes in HPV-related cancer. *Br J Cancer*. 2011 Nov 22; 105 (11): 1719–25. doi: 10.1038/bjc.2011.457.
24. Yamamoto N., Kinoshita T., Nohata N., Itesako T., Yoshino H., Enokida H., Nakagawa M., Shozu M., Seki N. Tumor suppressive microRNA-218 inhibits cancer cell migration and invasion by targeting focal adhesion pathways in cervical squamous cell carcinoma. *Int J Oncol*. 2013 May; 42 (5): 1523–32. doi: 10.3892/ijo.2013.1851.
25. Banno K., Iida M., Yanokura M., Kisu I., Iwata T., Tominaga E., Tanaka K., Aoki D. MicroRNA in cervical cancer: OncomiRs and tumor suppressor miRs in diagnosis and treatment. *ScientificWorldJournal*. 2014 Jan 2; 2014: 178075. doi: 10.1155/2014/178075.
26. Gocze K., Gombos K., Kovacs K., Juhasz K., Gocze P., Kiss I. MicroRNA expressions in HPV-induced cervical dysplasia and cancer. *Anticancer Res*. 2015 Jan; 35 (1): 523–30.
27. Kogo R., How C., Chaudary N., Bruce J., Shi W., Hill R.P., Zahedi P., Yip K.W., Liu F.F. The microRNA-218–Survivin axis regulates migration, invasion, and lymph node metastasis in cervical cancer. *Oncotarget*. 2015 Jan 20; 6 (2): 1090–100.
28. Campos-Viguri G.E., Jimenez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Torres-Altamirano G., Soto-Flores D.G., Hernandez-Sotelo D., Alarcon-Romero Ldel C., Jimenez-Lopez M.A., Illades-Aguar B., Fernandez-Tilapa G. miR-23b as a potential tumor suppressor and its regulation by DNA methylation in cervical cancer. *Infect Agent Cancer*. 2015 Nov 30; 10: 42. doi: 10.1186/s13027-015-0037-6.
29. Honegger A., Schilling D., Bastian S., Sponagel J., Kuryshv V., Sultmann H., Scheffner M., Hoppe-Seyler K., Hoppe-Seyler F. Dependence of intracellular and exosomal microRNAs on viral E6/E7 oncogene expression in HPV-positive tumor cells. *PLoS Pathog*. 2015 Mar 11; 11 (3): e1004712. doi: 10.1371/journal.ppat.1004712.
30. Zheng Z.M., Wang X. Regulation of cellular miRNA expression by human papillomaviruses. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Nov-Dec; 1809 (11–12): 668–77. doi: 10.1016/j.bbagr.2011.05.005.
31. Ben W., Yang Y., Yuan J., Sun J., Huang M., Zhang D., Zheng J. Human papillomavirus 16 E6 modulates the expression of host microRNAs in cervical cancer. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015 Aug; 54 (4): 364–70. doi: 10.1016/j.tjog.2014.06.007.
32. Wang X., Wang H.K., Li Y., Hafner M., Banerjee N.S., Tang S., Briskin D., Meyers C., Chow L.T., Xie X., Tuschl T., Zheng Z.M. microRNAs are biomarkers of oncogenic human papillomavirus infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014 Mar 18; 111 (11): 4262–7. doi: 10.1073/pnas.1401430111.
33. Wang L., Yu J., Xu J., Zheng C., Li X., Du J. The analysis of microRNA-34 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with corresponding pericarcinoma tissues. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (11): 1639–46.
34. Yuan F., Sun R., Chen P., Liang Y., Ni S., Quan Y., Huang J., Zhang L., Gao L. Combined analysis of pri-miR-34b/c rs4938723 and TP53 Arg72Pro with cervical cancer risk. *Tumour Biol*. 2016 May; 37 (5): 6267–73. doi: 10.1007/s13277-015-4467-y.
35. Chen Y., Ma C., Zhang W., Chen Z., Ma L. Down regulation of miR-143 is related with tumor size, lymph node metastasis and HPV16 infection in cervical squamous cancer. *Diagn Pathol*. 2014 Apr 28; 9: 88. doi: 10.1186/1746-1596-9-88.
36. Liu L., Wang Y.L., Wang J.F. [Differential expression of miR-21, miR-126, miR-143, miR-373 in normal cervical tissue, cervical cancer tissue and Hela cell]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Jul; 43 (4): 536–9.
37. Yuan W., Xiaoyun H., Haifeng Q., Jing L., Weixu H., Ruofan D., Jinjin Y., Zongji S. MicroRNA-218 enhances the radiosensitivity of human

cervical cancer via promoting radiation induced apoptosis. *Int J Med Sci*. 2014 May 6; 11 (7): 691–6. doi: 10.7150/ijms.8880.

38. Zhu Y.K., Cheng N., Hu Y., Cen Y.Z. The role of microRNAs in the pathogenesis of cervical cancer and its relationship to HPV. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*. 2012 Aug; 43 (4): 251–6.

39. Botezatu A., Goia-Rusanu C.D., Iancu I.V., Huica I., Plesa A., Socolov D., Ungureanu C., Anton G. Quantitative analysis of the relationship between microRNA124a, -34b and -203 gene methylation and cervical oncogenesis. *Mol Med Rep*. 2011 Jan-Feb; 4 (1): 121–8. doi: 10.3892/mmr.2010.394.

40. Seifoleslami M., Khameneie M.K., Mashayekhi F., Sedaghati F., Ziari K., Mansouri K., Safari A. Identification of microRNAs (miR-203/miR-7) as potential markers for the early detection of lymph node metastases in patients with cervical cancer. *Tumour Biol*. 2015 Oct 22.

41. Zhu X., Er K., Mao C., Yan Q., Xu H., Zhang Y., Zhu J., Cui F., Zhao W., Shi M. miR-203 suppresses tumor growth and angiogenesis by targeting VEGFA in cervical cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2013; 32 (1): 64–73. doi: 10.1159/000350125.

42. Lee J.W., Choi C.H., Choi J.J., Park Y.A., Kim S.J., Hwang S.Y., Kim W.Y., Kim T.J., Lee J.H., Kim B.G., Bae D.S. Altered MicroRNA expression in cervical carcinomas. *Clin Cancer Res*. 2008 May 1; 14 (9): 2535–42. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1231.

43. You W., Wang Y., Zheng J. Plasma miR-127 and miR-218 Might Serve as Potential Biomarkers for Cervical Cancer. *Reprod Sci*. 2015 Aug; 22 (8): 1037–41. doi: 10.1177/1933719115570902.

44. Tian Q., Li Y., Wang F., Li Y., Xu J., Shen Y., Ye F., Wang X., Cheng X., Chen Y., Wan X., Lu W., Xie X. MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a triage for human papillomavirus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 4; 106 (9). pii: dju241. doi: 10.1093/jnci/dju241.

45. Han Y., Xu G.X., Lu H., Yu D.H., Ren Y., Wang L., Huang X.H., Hou W.J., Wei Z.H., Chen Y.P., Cao Y.G., Zhang R. Dysregulation of miRNA-21 and their potential as biomarkers for the diagnosis of cervical cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Jun 1; 8 (6): 7131–9.

46. Shishodia G., Shukla S., Srivastava Y., Masaldan S., Mehta S., Bhambhani S., Sharma S., Mehrotra R., Das B.C., Bharti A.C. Alterations in microRNAs miR-21 and let-7a correlate with aberrant STAT3 signaling and downstream effects during cervical carcinogenesis. *Mol Cancer*. 2015 Jun 9; 14: 116. doi: 10.1186/s12943-015-0385-2.

47. Leonard S.M., Wei W., Collins S.I., Pereira M., Diyaf A., Constantinou-Williams C., Young L.S., Roberts S., Woodman C.B. Oncogenic human papillomavirus imposes an instructive pattern of DNA methylation changes which parallel the natural history of cervical HPV infection in young women. *Carcinogenesis*. 2012 Jul; 33 (7): 1286–93. doi: 10.1093/carcin/bgs157.

48. Burgers W.A., Blanchon L., Pradhan S., de Launoit Y., Kouzarides T., Fuks F. Viral oncoproteins target the DNA methyltransferases. *Oncogene*. 2007 Mar 8; 26 (11): 1650–5.

49. Jimenez-Wences H., Peralta-Zaragoza O., Fernandez-Tilapa G. Human papilloma virus, DNA methylation and microRNA expression in cervical cancer (Review). *Oncol Rep*. 2014 Jun; 31 (6): 2467–76. doi: 10.3892/or.2014.3142.

50. Wilting S.M., van Boerdonk R.A., Henken F.E., Meijer C.J., Diosdado B., Meijer G.A., le Sage C., Agami R., Snijders P.J., Steenbergen R.D. Methylation-mediated silencing and tumour suppressive function of hsa-miR-124 in cervical cancer. *Mol Cancer*. 2010 Jun 26; 9: 167. doi: 10.1186/1476-4598-9-167.

51. Wang J.T., Ding L., Jiang S.W., Hao J., Zhao W.M., Zhou Q., Yang Z.K., Zhang L. Folate deficiency and aberrant expression of DNA methyltransferase 1 were associated with cervical cancerization. *Curr Pharm Des*. 2014; 20 (11): 1639–46.

52. Hu Z., Zhu D., Wang W., Li W., Jia W., Zeng X., Ding W., Yu L., Wang X., Wang L., Shen H., Zhang C., Liu H., Liu X., Zhao Y., Fang X., Li S., Chen W., Tang T., Fu A., Wang Z., Chen G., Gao Q., Li S., Xi L., Wang C., Liao S., Ma X., Wu P., Li K., Wang S., Zhou J., Wang J., Xu X., Wang H., Ma D. Genome-wide profiling of HPV integration in cervical cancer identifies clustered genomic hot spots and a potential microhomology-mediated integration mechanism. *Nat Genet*. 2015 Feb; 47 (2): 158–63. doi: 10.1038/ng.3178.

53. Calin G.A., Sevignani C., Dumitru C.D., Hyslop T., Noch E., Yendamuri S., Shimizu M., Rattan S., Bullrich F., Negrini M., Croce C.M. Human microRNA genes are frequently located at fragile sites and genomic regions involved in cancers. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Mar 2; 101 (9): 2999–3004.

54. Wentzensen N., Vinokurova S., von Knebel Doeberitz M. Systematic review of genomic integration sites of human papillomavirus genomes in epithelial dysplasia and invasive cancer of the female lower genital tract. *Cancer Res*. 2004 Jun 1; 64 (11): 3878–84.

55. Zubillaga-Guerrero M.I., Alarcon-Romero Ldel C., Illades-Aguir B., Flores-Alfaro E., Bermudez-Morales V.H., Deas J., Peralta-Zaragoza O. MicroRNA miR-16-1 regulates CCNE1 (cyclin E1) gene expression in human cervical cancer cells. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Sep 15; 8 (9): 15999–6006.

56. Gunasekharan V., Laimins L.A. Human papillomaviruses modulate microRNA 145 expression to directly control genome amplification. *J Virol*. 2013 May; 87 (10): 6037–43. doi: 10.1128/JVI.00153-13.

57. Tian Q., Li Y., Wang F., Li Y., Xu J., Shen Y., Ye F., Wang X., Cheng X., Chen Y., Wan X., Lu W., Xie X. MicroRNA detection in cervical exfoliated cells as a triage for human papillomavirus-positive women. *J Natl Cancer Inst*. 2014 Sep 4; 106 (9). pii: dju241. doi: 10.1093/jnci/dju241.

58. Ribeiro J., Marinho-Dias J., Monteiro P., Loureiro J., Baldaque I., Medeiros R., Sousa H. miR-34a and miR-125b Expression in HPV Infection and Cervical Cancer Development *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 304584. doi: 10.1155/2015/304584.

59. He Y., Lin J., Ding Y., Liu G., Luo Y., Huang M., Xu C., Kim T.K., Etheridge A., Lin M., Kong D., Wang K. A systematic study on dysregulated microRNAs in cervical cancer development. *Int J Cancer*. 2016 Mar 15; 138 (6): 1312–27. doi: 10.1002/ijc.29618.

60. Mo W., Tong C., Zhang Y., Lu H. microRNAs' differential regulations mediate the progress of Human Papillomavirus (HPV)-induced Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *BMC Syst Biol*. 2015 Feb 7; 9: 4. doi: 10.1186/s12918-015-0145-3.

Received 6.04.16
Accepted 15.06.16

ABOUT THE AUTHORS

Arkhangelskaya Polina A., postgraduate, Department of Obstetrics and Gynecology, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: doc.arkhangelskaya@mail.ru.

Bakhidze Elena V., MD, DSc, Leading Researcher, Department of Gynecologic Oncology, N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg; Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: bakhidze@yandex.ru. SPIN-code: 5191-8792.

Berlev Igor V., MD, Professor, Head of Gynecology Department, N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg; Head of Department of Obstetrics and Gynecology, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: igor.berlev@szgmu.ru.

Samsonov Roman B., PhD, Researcher, Endocrinology Laboratory, Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: Rom_207@mail.ru.

Ivanov Mikhail K., PhD, Vector-Best closed corporation, Head of Laboratory, (Novosibirsk, Russia). E-mail: ivanovmk@vector-best.ru. SPIN-code: 4416-1250.

Malek Anastasia V., PhD, Senior Researcher, Endocrine Oncology Laboratory, Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: anastasia@malek.com.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests

ДЕСМОИДНАЯ ОПУХОЛЬ СРЕДОСТЕНИЯ: 6-ЛЕТНЕЕ КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Б.Т. Мадиев¹, Н.Ф. Кротов², А.Э. Расулов¹, Т.В. Чернышева¹

Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент¹

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург²

100174, Республика Узбекистан, г. Ташкент, ул. Фаробий, 383, e-mail: baxa_bum@mail.ru¹

Аннотация

Экстраабдоминальный десмоид – новообразование с пограничной биологической природой и склонностью к частому местному рецидивированию. Представлен случай успешного лечения редкой локализации этой опухоли с поражением структур средостения. Длительный безрецидивный период (в течение 6 лет) после лечения обусловлен применением методов комбинированного лечения.

Ключевые слова: десмоидная опухоль, средостение.

Термин «агрессивный фиброматоз» (экстраабдоминальный десмоид) впервые был введен в 1939 г., хотя эта опухоль была описана намного раньше – в 1832 г. Под экстраабдоминальным десмоидом понимают опухолевидное разрастание фибробластической ткани неясной этиологии, вовлекающее в процесс как поперечнополосатые мышцы, так и фасциально-апоневротические структуры. Десмоиды занимают промежуточное место между фибромами и фибросаркомами, в средостение они могут проникать из межреберных мышц. Чаще всего они имеют вид узловых образований или плотных инфильтратов без четких границ. Длительное время опухоль остается безболезненной [1–5].

В связи с тем, что данные опухоли никогда не дают метастазов, формально их относят к доброкачественным новообразованиям. Но за счет агрессивного роста и склонности к многократным рецидивам после хирургического лечения, частота которых достигает 80–90 %, они более соответствуют злокачественным опухолям. При любой локализации десмоида радикальным методом лечения является широкое иссечение опухоли в пределах здоровых тканей. Даже расширенные операции не всегда позволяют избежать рецидива. При повторных операциях длительность безрецидивного периода сокращается, несмотря на выполнение обширных вмешательств. Поэтому лучевая и химиотерапия в комбинации с операцией более эффективны при лечении десмоидных опухолей мягких тканей [1–5].

Представляем клиническое наблюдение комбинированного лечения больной с десмоидной опухолью заднего средостения справа, врастающей в ребра, мягкие ткани грудной стенки, остистые отростки грудных позвонков.

Больная Т., 1995 г.р., в ноябре 2009 г. отметила появление болей и припухлости по задней поверхности правой половины грудной клетки. В конце 2008 г. впервые отметила появление болей. В декабре 2009 г. из-за нарастания болевого синдрома, появления припухлости обратилась в поликлинику по месту жительства, где при рентгенографии грудной клетки выявлена опухоль заднего средостения справа. При поступлении в торакальное отделение Республиканского онкологического научного центра состояние больной оценено как среднетяжелое. При осмотре по задне-нижней поверхности правой половины грудной клетки пальпировалось умеренно-болезненное, неподвижное образование, плотной консистенции, размерами 12×10 см.

По данным МСКТ грудной клетки и брюшной полости (30.12.09): в нижнем отделе правого гемиторакса и в паравертебральной области определялось структурное образование, с четкими контурами, размерами 135×134×167 мм, плотностью +28+35 ед.Х. Располагаясь кнаружи от париетального листка брюшины, опухоль отодвигала диафрагму и печень кпереди, с признаками прорастания в мягкие ткани спины, 11 и 12 ребра и VTh11, VTh12 справа. Образование, прилегая к верхнему полюсу правой почки, деформировало печень, без признаков прорастания. Признаков прорастания в

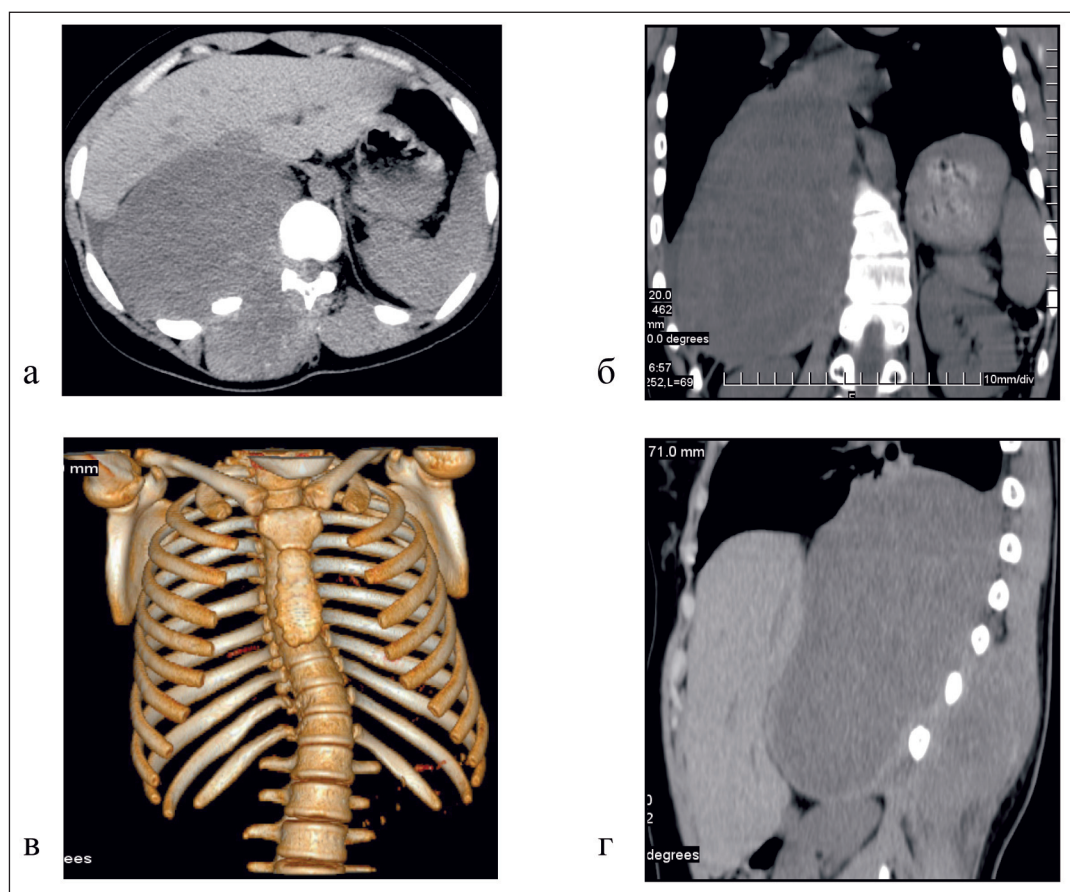


Рис. 1. Компьютерная томография органов грудной клетки (поперечные, фронтальные и сагиттальные срезы): а – опухоль размерами 135×134×167 мм, плотностью +28+35 ед.Х., расположена в задне-нижнем средостении, с инфильтрацией в мягкие ткани грудной клетки; б – пораженный нижний отдел правого гемиторакса, со сдавливанием печени и легочной ткани; в – краевая деструкция 11, 12 ребер справа; г – образование в паравертебральной области, отодвигает диафрагму и печень кпереди, с инфильтрацией в мягкие ткани спины, 11 и 12 ребра и VTh 11, VTh 12 справа, прилежит к верхнему полюсу правой почки

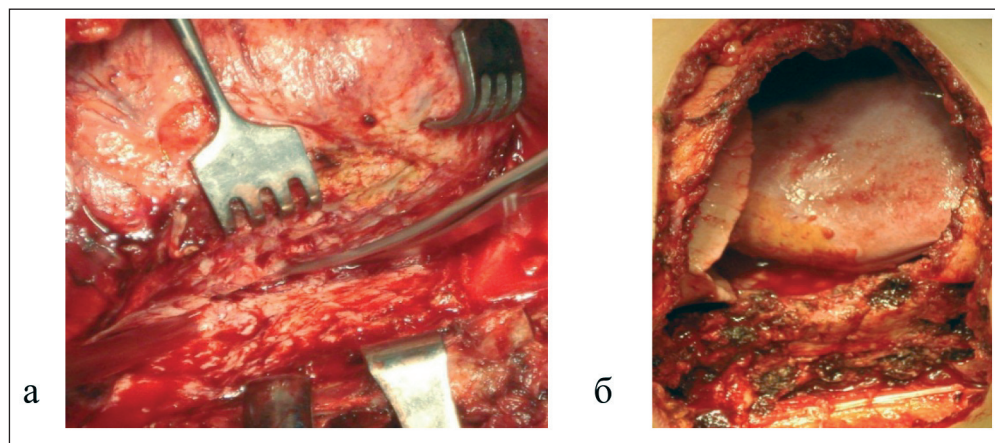


Рис. 2. Этап оперативного вмешательства: а – выделение опухоли от позвоночника; б – вид ложа опухоли, слева верхний край – легкое, справа – купол диафрагмы

нижнюю полую вену не выявлено (рис. 1). При МРТ грудного отдела позвоночника (18.01.10) выявлены признаки гигантского объемного образования мягких тканей паравертебральной области на уровне нижнегрудного отдела с инфильтрацией дужек и отростков позвонков VTh11–12 и глубоких мышц спины на этом уровне. Прорастания в дуральный мешок и инфильтрации в спинной мозг не отмечает-

ся. По данным МСКТ грудной клетки, МРТ грудного отдела позвоночника, УЗИ шейно-надключичных областей, печени, забрюшинного пространства отдаленных метастазов не выявлено.

19.10.2010 выполнена открытая биопсия выступающей части опухоли в паравертебральной области справа. Гистологическое заключение: десмоидная опухоль.

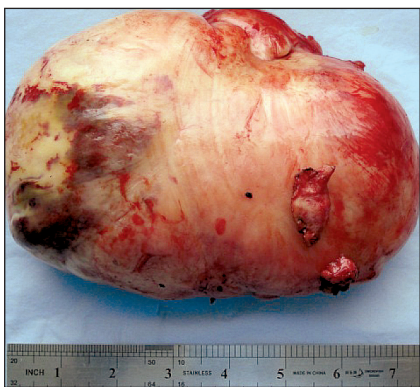


Рис. 3. Макропрепарат: опухоль плотно-эластической консистенции, белесоватого цвета, округлой формы

Больная оперирована 28.01.2010, выполнено удаление образования задне-нижнего средостения справа с резекцией задних отделов 9, 10 и 11 ребер и остистых отростков VTh11-12. Ход операции: в положении больной на левом боку, над выступающей частью образования произведена задне-боковая торакотомия длиной до 30 см, разрез кожи в 9–10 межреберье, от предпозвоночной линии до передней подмышечной линии. Выступающая часть образования отделена от окружающих тканей и мышц, при этом отмечена инфильтрация в т. latissimus dorsi, 9, 10 и 11 ребра на протяжении 5–8 см, начиная от уровня позвоночно-реберного сочленения. Основание наружной части опухоли выделено с пересечением длинной мышцы спины в пределах здоровых участков. В интактном от образования участке – 10 межреберье – вскрыта правая плевральная полость. При ревизии плевральной полости – выпота нет, париетальная и висцеральная плевро без патологических высыпаний. Опухоль занимала практически 1/3 правого гемиторакса, преимущественно располагаясь в задне-нижнем средостении, признаков прораста-

ния в паренхиму легкого не выявлено. Основанием опухоли являлся реберно-позвоночный угол, в проекции 9, 10 и 11 ребер и тел 10, 11 и 12 грудных позвонков. Выполнено пересечение указанных ребер в пределах здоровых тканей (рис. 2). Далее поэтапно выделены участки опухолевой ткани от тел пораженных позвонков, в промежутках между остистыми отростками и дужками тел позвонков, с резекцией остистых отростков, без вскрытия дурального мешка. Макропрепарат удален. Дренированы плевральная полость, ложе мягких тканей груди. Рана ушита окружающими тканями с ликвидацией ложа. Интраоперационная кровопотеря составила 600 мл.

Удаленная опухоль плотной консистенции, белесоватого цвета, округлой формы, размерами 15–20 см в едином блоке с участками 9, 10, 11 ребер (рис. 3). Гистологическое заключение (04.02.2010): десмоидная опухоль.

Послеоперационное течение гладкое, рана зажила первичным натяжением, больная выписана на 18-е сут после операции.

В марте – августе 2010 г. больной проведено 4 курса химиотерапии по схеме: винбластин 10 мг внутривенно, каждую неделю однократно; метотрексат 25 мг внутримышечно, каждую неделю однократно; тамоксифен 40 мг per os ежедневно; и курс дистанционной лучевой терапии на ложе удаленной опухоли, СОД 40 Гр.

Пациентка находится под динамическим наблюдением в течение 6 лет. При контрольных обследованиях, включая МСКТ, признаков рецидива опухолевого процесса не отмечено.

Таким образом, основным методом лечения мезенхимальных новообразований средостения – десмоидной опухоли – является комплексное лечение, включающее химиолучевую и гормональную терапию в сочетании с хирургическим вмешательством.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Мачаладзе З.О., Полоцкий Б.Е., Карселадзе А.И., Савёлов Н.А. Мезенхимальные опухоли средостения. Обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2008; 1: 64–74.
2. Мачаладзе З.О., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Карселадзе А.И., Савёлов Н.А. Хирургическое лечение мезенхимальных опухолей. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2008; 4: 43–47.
3. Fujinaga K., Sakamoto S., Sawada Y., Tanaka J., Mizumoto T. Recurrent mediastinal desmoid tumor treated by surgical resection; report of a case. Kyobu Geka. 2012; 65 (3): 252–4.

4. den Bakker M.A., Marx A., Mukai K., Ströbel P. Mesenchymal tumours of the mediastinum – part I. Virchows Arch. 2015; 467 (5): 487–500. doi: 10.1007/s00428-015-1830-8.

5. den Bakker M.A., Marx A., Mukai K., Ströbel P. Mesenchymal tumours of the mediastinum – part II. Virchows Arch. 2015; 467 (5): 501–517. doi: 10.1007/s00428-015-1832-6.

Поступила 29.02.16
Принята в печать 29.04.16

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мадиев Бахтиёр Тошпулатович, старший научный сотрудник, соискатель, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: baxa_bum@mail.ru.

Кротов Николай Федорович, профессор, доктор медицинских наук, заведующий научным отделом хирургической онкологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация). E-mail: krotov_nikolay@mail.ru

Расулов Абдугаффар Элманович, кандидат медицинских наук, заведующий торакальным отделением, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: dr.rasulov_a@mail.ru.

Чернышева Татьяна Викторовна, врач анестезиолог-реаниматолог, Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (г. Ташкент, Республика Узбекистан). E-mail: info@ronc.uz.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

DESMOID TUMOR OF THE MEDIASTINUM: A 6-YEAR CLINICAL FOLLOW-UP AFTER THE COMBINED MODALITY TREATMENT: A CASE REPORT

B.T. Madiyrov¹, N.F. Krotov², A.E. Rasulov¹, T.V. Chernyshova¹

National Cancer Research Center, the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Russia¹

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St-Petersburg, Russia²

383, Farobiy str., 100174-Tashkent, Republic of Uzbekistan e-mail: baxa_bum@mail.ru¹

Abstract

Extra-abdominal desmoids are tumors with borderline biologic behavior and tendency to frequent local recurrence. The paper presents a case of successful treatment of this rare tumor with involvement of mediastinal structures. The combined modality treatment resulted in 6-year disease-free survival.

Key words: desmoid tumor, mediastinum.

REFERENCES

1. Davidov M.I., Machaladze Z.O., Polotsky B.E., Karseladze A.I., Savyelov N.A. Mesenchymal mediastinal tumors (Literature review). *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2008; 1: 64–74. [in Russian]
2. Machaladze Z.O., Davidov M.I., Polotsky B.E., Karseladze A.I., Savyelov N.A. Surgery for mesenchymal tumours of the mediastinum. *Khirurgiia (Mosk)*. 2008; 4: 43–47. [in Russian]
3. Fujinaga K., Sakamoto S., Sawada Y., Tanaka J., Mizumoto T. Recurrent mediastinal desmoid tumor treated by surgical resection; report of a case. *Kyobu Geka*. 2012; 65 (3): 252–4.

4. den Bakker M.A., Marx A., Mukai K., Ströbel P. Mesenchymal tumours of the mediastinum – part I. *Virchows Arch*. 2015; 467 (5): 487–500. doi: 10.1007/s00428-015-1830-8.

5. den Bakker M.A., Marx A., Mukai K., Ströbel P. Mesenchymal tumours of the mediastinum – part II. *Virchows Arch*. 2015; 467 (5): 501–517. doi: 10.1007/s00428-015-1832-6.

Received 29.02.16

Accepted 29.04.16

ABOUT THE AUTHORS

Madiyrov Bakhtiyor T., Senior Researcher, National Cancer Research Center, the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: baxa_bum@mail.ru.

Krotov Nikolai E., MD, Professor, Head of Surgical Oncology, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (St.-Petersburg, Russian Federation). E-mail: krotov_nikolay@mail.ru.

Rasulov Abdugaffar E., MD, PhD, Head of Thoracic Department, National Cancer Research Center, the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: dr.rasulov_a@mail.ru.

Chernyshova Tatiana V., Anesthesiologist-resuscitator, National Cancer Research Center, the Republic of Uzbekistan (Tashkent, Republic of Uzbekistan). E-mail: info@ronc.uz.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests