

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 Министрстве Российской Федерации по делам печати, телерадиовещания и средств массовых коммуникаций. Свидетельство № 77-14937

Журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук

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

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



Подписано в печать 07.11.2016 г.  
Формат 60x84<sup>1/8</sup>.  
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.  
Гарнитура Times New Roman Cyr  
Печ. л. 13,7; усл. печ. л. 12,8; уч.-изд. л. 13,6.  
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, № 5      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., член-корр. РАН, 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. Кжышкова, 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, № 5      2016**

### Editor-in-Chief :

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

### Associate Editors:

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

N.V. Cherdynseva, DSc, Associate Member of RAS, 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 RAS, Professor (Tomsk, Russia)

I.G. Frolova, DSc, Professor (Tomsk, Russia)

O.V. Cheremisina, DSc (Tomsk, Russia)

E.R. Chernykh, DSc, Associate Member of RAS, 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

|                                                                                                                         |   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Черемисина О.В.</b><br>Эпидемиология рака глотки в Томской области ..... | 5 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

### КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Бабышкина Н.Н., Завьялова М.В., Брагина О.Д., Дронова Т.А., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В.</b> Оценка предсказательной значимости рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2 у больных тройным негативным раком молочной железы .....                                                      | 9  |
| <b>Гольдберг В.Е., Хричкова Т.Ю., Попова Н.О., Высоцкая В.В., Симолина Е.И., Белевич Ю.В., Жданов В.В., Мирошниченко Л.А., Удуг Е.В., Симанина Е.В.</b> Влияние химиотерапевтического режима доцетаксел / цисплатин на состоянии гранулоцитарного роста гемопоэза у больных немелкоклеточным раком легкого ..... | 18 |
| <b>Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова О.В., Недосеков В.В., Ибрагимова М.К.</b> Прогностическое значение Ki67, циклооксигеназы-2 (COX-2) и p16ink4a у больных местнораспространенным раком шейки матки .....                                                                                              | 25 |

### ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

|                                                                                                                                                                                                                                                             |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Лыков А.П., Кабаков А.В., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Стрункин Д.Н., Повещенко А.Ф., Орлов Н.Б., Коненков В.И.</b> Уровни гормонов, микроРНК и цитокинов в лимфе в норме и при раке молочной железы в эксперименте ..... | 33 |
| <b>Вусик М.В., Плешко Р.И., Авдеев Т.В., Черемисина О.В.</b> Особенности гуморальных иммунных реакций к вирусу Эпштейна – Барр у больных с предопухолевыми изменениями слизистой оболочки и раком желудка разной локализации и гистотипа .....              | 40 |

### ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

|                                                                                                                                                                                                                                                         |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Титова В.А., Снигирева Г.П., Петровский В.Ю., Телышева Е.Н.</b> Современные подходы к лучевому лечению опухолей полости рта .....                                                                                                                    | 47 |
| <b>Шелехов А.В., Дворниченко В.В., Мункуев А.В., Расулов Р.И., Радостев С.И., Зубков Р.А.</b> Лечение рака прямой кишки и ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненных опухолевым кровотечением, методом рентген-эндоваскулярного гемостаза ..... | 55 |
| <b>Ахметзянов Ф.Ш., Камалов И.А.</b> Ультразвуковая диагностика тромбообразования у онкологических больных .....                                                                                                                                        | 60 |

### ОБЗОРЫ

|                                                                                                                                                                                                           |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Алтыбаев С.Р., Афанасьев С.Г., Завьялова М.В., Степанов И.В., Сорокин Д.А.</b> Молекулярно-генетические маркеры опухолевого ответа при неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки .....     | 65 |
| <b>Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Саприна Т.В., Гончикова О.Э., Кошечев Т.Ю.</b> Современные методы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия ..... | 73 |
| <b>Глушков Е.А., Кисличко А.Г.</b> ОФЭКТ/КТ в диагностике вторичного опухолевого поражения костей ...                                                                                                     | 82 |

### СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

|                                                                                                                                                                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Абакушина Е.В., Пасова И.А., Маризина Ю.В., Кудрявцев Д.В., Кудрявцева Г.Т., Фомина Е.С.</b> Клиническая эффективность сопроводительной иммунотерапии активированными лимфоцитами у больной меланомой (случай из практики) ..... | 89 |
| <b>Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д., Двинских Н.Ю.</b> Солитарная фиброзная опухоль верхней челюсти. Клинический случай .....                                                                                                  | 95 |
| <b>Гаврилюк Д.В., Авдеев М.В., Зуков Р.А., Чижевская С.Ю.</b> Сложный клинический случай диагностики рака гортани .....                                                                                                             | 99 |

### ЮБИЛЕИ

|                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Член-корреспондент РАН, профессор Ю.С. Мардынский (к 80-летию со дня рождения) ..... | 104 |
| Член-корреспондент РАН, профессор В.Ф. Семиглазов (к 75-летию со дня рождения) ..... | 106 |

### НЕКРОЛОГ

|                                           |     |
|-------------------------------------------|-----|
| Памяти профессора А.Х. Трахтенберга ..... | 108 |
|-------------------------------------------|-----|

# CONTENTS

## EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

|                                                                                                                    |   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|
| <b>Odintsova I.N., Pisareva L.F., Ananina O.A., Cheremisina O.V.</b> Cancer epidemiology in the Tomsk region ..... | 5 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|

## CLINICAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Babyshkina N.N., Zavyalova M.V., Bragina O.D., Dronova T.A., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V.</b> Predictive significance of vascular endothelial growth factor receptor VEGF-2 in triple-negative breast cancer patients .....                                                              | 9  |
| <b>Goldberg V.E., Khrichkova T.Yu., Popova N.O., Vysotskaya V.V., Simolina E.I., Belevich Yu.V., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Udut E.V., Simanina E.V.</b> Effect of chemotherapy with docetaxel / cisplatin on granulocytic hemopoiesis in patients with non-small cell lung carcinoma..... | 18 |
| <b>Churuksaeva O.N., Kolomiets L.A., Savenkova O.V., Nedosekov V.V., Ibragimova M.K.</b> Prognostic significance of Ki67, cyclooxygenase-2 (COX-2) and p16ink4a in patients with locally advanced cervical cancer .....                                                                            | 25 |

## LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

|                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Lykov A.P., Kabakov A.V., Bondarenko N.A., Poveshchenko O.V., Raiter T.V., Kazakov O.V., Strunkin D.N., Poveshchenko A.F., Orlov N.B., Konenkov V.I.</b> Levels of hormones, microrna and cytokines in lymph from healthy and experimental breast cancer ..... | 33 |
| <b>Vusik M.V., Pleshko R.I., Avdeenko T.V., Cheremisina O.V.</b> Humoral immune responses to Epstein – Barr virus in patients with precancerous gastric lesions and gastric cancer of different histotypes .....                                                  | 40 |

## PRACTICE OF ONCOLOGY

|                                                                                                                                                                                                                                    |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Titova V.A., Snigireva G.P., Petrovsky V.Y., Telisheva E.N.</b> Modern trends of radiotherapy cancer oral cavity .....                                                                                                          | 47 |
| <b>Shelekhov A.V., Dvornichenko V.V., Munkuev A.V., Rasulov R.I., Radostev S.I., Zubkov R.A.</b> Treatment of rectal and rectosigmoid cancer complicated by tumor bleeding using the method of X-ray-endovascular hemostasis ..... | 55 |
| <b>Akhmetzianov F.S., Kamalov I.A.</b> Ultrasound diagnosis of thrombosis in cancer patients .....                                                                                                                                 | 60 |

## REVIEWS

|                                                                                                                                                                                                                |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Altybaev S.R., Afanasyev S.G., Zavyalova M.V., Stepanov I.V., Sorokin D.A.</b> Molecular genetic markers as predictors of tumor response to neoadjuvant chemotherapy for rectal cancer .....                | 65 |
| <b>Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Saprina T.V., Gonchikova O.E., Koshchevets T.Yu.</b> Current approaches to the treatment of metaboloc syndrome in patients with endometarial hyperplasia and cancer ..... | 73 |
| <b>Glushkov E.A., Kislichko A.G.</b> SPECT/CT in detection of bone metastases in breast and prostate cancers .....                                                                                             | 82 |

## CASE FROM CLINICAL PRACTICE

|                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Abakushina E.V., Pasova I.A., Marizina Yu.V., Kudryavtsev D.V., Kudryavtseva G.T., Fomina E.S.</b> Efficiency of adoptive immunotherapy for melanoma: a case report ..... | 89 |
| <b>Baryshev V.V., Andreev V.G., Akki E.D., Dvinskikh N.Yu.</b> Solitary fibrous tumor of the maxillary sinus: a case report .....                                            | 95 |
| <b>Gavrilyuk D.V., Avdeenko M.V., Zukov R.A., Chizhevskay S.Yu.</b> A case report of difficult diagnosis in the patient with laryngeal cancer .....                          | 99 |

## ANNIVERSANES

|                                                   |     |
|---------------------------------------------------|-----|
| 80-th anniversary of Prof. Yu.S. Mardynskiy ..... | 104 |
| 75-th anniversary of Prof. V.F. Semiglasov.....   | 106 |

## NECROLOGES

|                                          |     |
|------------------------------------------|-----|
| In memory of Prof. A.H. Trahtenberg..... | 108 |
|------------------------------------------|-----|

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ГЛОТКИ В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

И.Н. Одинцова<sup>1,2</sup>, Л.Ф. Писарева<sup>1</sup>, О.А. Ананина<sup>1</sup>, О.В. Черемисина<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru<sup>1,2</sup>

### Аннотация

**Цель работы** – оценить эпидемиологическую ситуацию в Томской области по раку глотки, достаточно редкому злокачественному новообразованию, но имеющему большое социальное значение. **Материал и методы.** В основе исследования отчетные формы территориального онкологического диспансера и территориального органа государственной статистики за 2007–2015 гг. **Результаты.** В среднем за год в области выявляется около 27 случаев рака глотки. Заболевание чаще диагностируется у мужчин (80,9 %). На долю опухолей ротоглотки приходится 73,4 %. В течение времени показатель заболеваемости нестабилен, в 2015 г. он составил 2,2 (ДИ 1,4–2,9) на 100 тыс. населения. Заболеваемость раком ротоглотки в 2015 г. в области – одна из самых высоких в Сибирском федеральном округе (2,3 и 0,4 соответственно). Распространенность заболевания в сельских административных районах выше, чем в городских поселениях. В области имеются проблемы в оказании онкологической помощи данной категории больных (высокая запущенность и одногодичная летальность).

**Ключевые слова:** рак глотки, эпидемиология, Томская область.

Ежегодно в мире регистрируется более 14,1 млн новых случаев злокачественных новообразований (без меланомы кожи). Удельный вес рака глотки (носоглотка и другие части глотки) в структуре онкопатологии составляет около 1,6 %. Стандартизованный показатель заболеваемости раком носоглотки – 1,2 на 100 тыс. населения, при колебании от 5,5 – в Индонезии, до 0,1 – в Парагвае. Заболеваемость новообразованиями других частей глотки несколько выше – 1,9 на 100 тыс. населения, при варьировании от 5,2 – во Франции, до 0,07 – в Эфиопии. По прогнозу МАИР, в связи с изменением демографической ситуации в 2020 г. количество заболевших раком носоглотки, по сравнению с 2012 г., увеличится на 17,0 %, раком других частей глотки – на 22,3 % [1]. В России в 2014 г. заболеваемость раком глотки составила 6,4 на 100 тыс. населения, показатель вырос, по сравнению с 2004 г., на 17,6 % [2].

Рак глотки – быстро прогрессирующее заболевание, приводящее к инвалидизации. Тяжелые анатомо-функциональные нарушения, связанные с радикальным лечением, затрудняют восстановление трудоспособности и накладывают определенный отпечаток на психику больного, его положение в обществе и отношения в семье. Только ранняя диагностика заболевания предполагает хорошие результаты лечения и возвращение к прежнему

социальному статусу. Одной из составных частей комплекса противораковых мероприятий являются эпидемиологические исследования. Знания о территориальной распространенности опухолей позволяют решать вопросы их профилактики и раннего выявления.

**Цель исследования** – оценить эпидемиологическую ситуацию по раку глотки в Томской области.

### Материал и методы

Информационной основой послужили: формы № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» по Томской области, данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики о численности, половозрастном составе населения [3]. Анализ эпидемиологической ситуации осуществлялся по экстенсивным, интенсивным, стандартизованным показателям (СП, мировой стандарт) с 2007 по 2015 г. Статистическая обработка материала проводилась с применением программы «ОНКОСТАТ».

### Результаты и обсуждение

За исследуемый период (9 лет) на территории области был зарегистрирован 37 771 случай зло-

качественного новообразования, из них 47,6 % – у мужчин, 64,2 % – у городских жителей. 241 человеку (0,6 % от всех больных ЗНО) был поставлен диагноз рака глотки, из них 80,9 % – мужчины, 54,4 % – горожане. Число заболевших раком глотки в 2015 г. (34) на 25,9 % больше, чем в 2007 г. (27). В среднем за год в области выявляется около 27 случаев заболевания (~22 – у мужчин). Среди административных территорий области наибольшее число случаев рака гортани диагностировано в г. Томске (100), Томском (27) и Колпашевском (14) районах.

Для определения локализации опухоли в настоящее время принято клинико-анатомическое деление глотки на носоглотку, ротоглотку, гортаноглотку. На долю опухолей ротоглотки приходится 73,4 % случаев, затем следует поражение гортаноглотки (17,4 %), реже встречаются опухоли носоглотки (9,2 %).

В 2015 г. стандартизованный показатель заболеваемости раком глотки населения области на оба пола составил 2,2 (ДИ 1,4–2,9) на 100 тыс. населения. Среди территорий СФО максимальный показатель отмечался в Иркутской области (4,0), минимальный – в Республике Тыва (0,7). Мужчины болеют чаще, чем женщины. В течение времени показатели нестабильны (таблица).

В 2015 г. заболеваемость раком ротоглотки (мужчины – 2,7, женщины – 0,6 на 100 тыс. населения) в области была одна из самых высоких в Сибирском федеральном округе (2,3 и 0,4 соответственно). В период с 2012 по 2015 г. интенсивный показатель заболеваемости раком глотки мужского сельского населения (6,8) в 2,1 раза выше, чем у городского (3,2). Заболеваемость женщин в городах (0,9) в 1,5 раза ниже, чем в районах (1,4). Среди административных территорий области наиболее высокие интенсивные показатели заболеваемости раком глотки регистрировались у мужчин Тегульдского (15,7), Бакчарского (12,2) и Первомайского (11,6) районов, у женщин Тегульдского (15,0) и Шегарского (4,9) районов (Томская область: мужчины – 4,2, женщины – 1,1).

Рак глотки поражает преимущественно людей старше 40 лет. Максимальный уровень заболеваемости отмечается в возрастной группе 60–64 года (16,9 на 100 тыс. населения). Средний возраст заболевших в 2015 г. составил 60,4 года: у мужчин – 60,5, у женщин – 59,5 года. В течение времени наблюдается рост среднего возраста заболевших как у мужчин, так и у женщин (2007 г.: 56,1 и 50,0 лет соответственно).

На конец 2015 г. в Томском онкологическом диспансере состояли на учёте 22 377 пациентов со злокачественными новообразованиями, что составило ~2,1 % населения области, из них 73 (0,33 %) с диагнозом рака глотки (39,7 % проживают в районах, 60,3 % – в городах области). Распространенность данной патологии – 6,8 на 100 тыс. населения, что

ниже, чем в СФО (9,0) и РФ (11,5 [4]). Показатель в сельских административных районах (9,6) выше, чем в городских поселениях (5,7).

Рак глотки склонен к интенсивному инфильтративному росту и характеризуется бессимптомностью начального периода, ранняя выявляемость этой патологии очень низкая. В 2015 г. из 32 больных с данным заболеванием, взятых на учет, лишь 3 пациентам диагноз был поставлен на профосмотре. Не было зарегистрировано ни одного случая I стадии, у 12,5 % пациентов диагностирована II стадия, у 37,5 % – III стадия, и 50,0 % больных с впервые диагностированным раком глотки имели IV стадию (РФ – 3,8, 14,4, 37,4, 43,1 % соответственно [4]). В сельских районах ситуация хуже, чем в городах, не выявлено ни одного случая не только с I, но и со II стадией заболевания, IV стадию имели 57,1 % больных (городские поселения – 44,5 %).

Поздняя диагностика является причиной высокой летальности больных на первом году с момента установления диагноза. Из 34 больных, взятых на учет в 2014 г., 25 умерли в течение года. Показатель одногодичной летальности больных раком глотки (73,5 %) – самый высокий среди показателей территорий Сибирского федерального округа (42,7 %).

Показатель 5-летней выживаемости больных раком глотки, по которому можно оценить эффективность лечения и диагностики, составил 50,7 % (РФ – 40,4 % [4]). Среди больных, состоящих на учете 5 лет и более, жителей районов области – 32,4 %. Проблемы в организации ранней диагностики пациентов с раком глотки подтверждает индекс накопления контингента, который был одним из самых низких (2,3) в сравнении с таковым при других локализациях, например, индекс накопления больных со злокачественными новообразованиями губы равен 17,4, щитовидной железы – 15,4, костей и суставных хрящей – 10,8.

Таким образом, анализ ситуации по заболеваемости и состоянию специализированной помощи больным раком глотки в Томской области говорит о необходимости обратить внимание работников лечебно-профилактических учреждений всех уровней на повышение своевременности и качества диагностики данного заболевания как в районах, так и в городах Томской области. Обязательным компонентом на этапах диагностических мероприятий в поликлиниках и в ЛОР-отделениях стационаров должен быть тщательный сбор анамнеза и характерных жалоб. Необходимо учитывать стаж курения, наличие контакта с различными профессиональными агрессивными факторами (ГСМ, химические агенты и др.). Основным методом диагностических исследований должны быть современные эндоскопические технологии (видеофарингоскопия, видеоларингоскопия, видеоэпифарингоскопия), направленные на вы-

Таблица

**Динамика показателей заболеваемости раком глотки населения Томской области (СП на 100 тыс. населения)**

| Год  | Мужчины       | Женщины        | Оба пола      |
|------|---------------|----------------|---------------|
| 2007 | 4,8 (2,8–6,7) | 0,3 (0,0–0,6)  | 2,1 (1,3–3,0) |
| 2008 | 4,1 (2,5–5,8) | 0,4 (0,0–0,8)  | 2 (1,2–2,7)   |
| 2009 | 3,4 (1,8–4,9) | 0,4 (0,0–0,9)  | 1,6 (0,9–2,3) |
| 2010 | 3,5 (1,9–5,1) | 0,8 (0,1–1,46) | 2 (1,2–2,8)   |
| 2011 | 3,2 (1,7–4,6) | 0,9 (0,2–1,6)  | 1,8 (1,1–2,5) |
| 2012 | 1,4 (0,5–2,4) | 0,6 (0,1–1,1)  | 1 (0,5–1,5)   |
| 2013 | 2,8 (1,5–4,1) | 0,7 (0,1–1,2)  | 1,6 (0,9–2,2) |
| 2014 | 4,3 (2,6–5,9) | 0,9 (0,2–1,5)  | 2,3 (1,5–3,1) |
| 2015 | 4,3 (2,7–5,9) | 0,6 (0,1–1,1)  | 2,2 (1,4–2,9) |

явление предопухолевых заболеваний различных отделов глотки (папилломы, фибромы, аденоиды, лейкоплакия, эритроплакия и др.). При обнаружении подобных образований и участков локальной гиперплазии слизистой оболочки глотки эндоскопическое исследование должно завершаться забором биопсийного материала для морфологического исследования. Приходится констатировать, что врачи первичного звена зачастую пренебрегают выполнением биопсии. Это обстоятельство негативно сказывается на своевременности диагностики опухолей этих локализаций, обуславливает высокий удельный вес запущенных случаев злока-

чественных опухолей глотки, существенно ухудшает результаты лечения, ограничивает показания к проведению органосохраняющих операций и значительно снижает возможности социальной реабилитации таких пациентов. Для оптимизации специализированной помощи данной категории больных в регионе необходимо повышение уровня онкологической настороженности оториноларингологов, врачей общей практики и их более четкое взаимодействие со специалистами-онкологами региона, имеется настоятельная потребность в разработке алгоритма формирования групп риска по раку глотки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN 2012. URL: <http://globocan.iarc.fr> (02.04.2016).
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016, 250 с.

3. Численность и половозрастной состав населения в Томской области: Стат.сб./Томскстат. Томск, 2014. 53 с.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: 2016, 236 с.

Поступила 7.06.16

Принята в печать 5.09.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Одинцова Ирина Николаевна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: [OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru](mailto:OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru). SPIN-код: 4631-9100.

**Писарева Любовь Филипповна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: [PisarevaLF@oncology.tomsk.ru](mailto:PisarevaLF@oncology.tomsk.ru). SPIN-код: 3529-0202.

**Ананина Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: [Ananina OA @oncology.tomsk.ru](mailto:Ananina OA @oncology.tomsk.ru). SPIN-код: 3697-1111.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: [CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru](mailto:CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru). SPIN-код: 9579-2691.

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

## CANCER EPIDEMIOLOGY IN THE TOMSK REGION

I.N. Odintsova<sup>1,2</sup>, L.F. Pisareva<sup>1</sup>, O.A. Ananina<sup>1</sup>, O.V. Cheremisina<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Tomsk<sup>1</sup>  
Siberian State Medical University, Tomsk<sup>2</sup>  
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru<sup>1,2</sup>

### Abstract

The present study was undertaken to evaluate the incidence of pharyngeal cancer in the Tomsk region for the period between 2007 and 2015. Approximately 27 new cases of pharyngeal cancer are annually diagnosed in the region. Between 2007 and 2015, the pharyngeal cancer incidence in males was reported to be higher (80.9 %) than in females. The incidence rate of oropharyngeal cancer was 73.4 %. This incidence rate was not stable over time, and it was 2.2 per 100,000 population in 2015. In 2015, the pharyngeal cancer incidence in the Tomsk region was the highest in the Siberian Federal District (2.3 compared to 0.4). The pharyngeal cancer incidence was higher in rural than urban areas. High percentage of patients with advanced-stage disease and one-year mortality was registered in the region.

**Key words:** pharyngeal cancer, epidemiology, Tomsk region.

### REFERENCES

1. *GLOBOCAN* 2012 [Internet]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. *Cancer incidence and mortality in Russia in 2014* / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute; 2016. 250 p. [in Russian]
3. *The sex-age structure of the population in the Tomsk region: Statistics/Tomsk statistics*. Tomsk, 2014. 53 p. [in Russian]
4. *Cancer care in Russia in 2015* / edited by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P.A. Gertsen Moscow Research Cancer Institute; 2016. 236 p. [in Russian]

Received 7.06.16  
Accepted 5.09.16

### ABOUT THE AUTHORS

**Odintsova Irina N.**, MD, DSc, Head of Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 4631-9100.

**Pisareva Lubov F.**, MD, DSc, Professor, Principle Investigator, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: PisarevaLF@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3529-0202.

**Ananina Olga A.**, MD, PhD, Leading Researcher, Epidemiology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Ananina OA @oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 3697-1111.

**Cheremisina Olga V.**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## ОЦЕНКА ПРЕДСКАЗАТЕЛЬНОЙ ЗНАЧИМОСТИ РЕЦЕПТОРА СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА VEGFR-2 У БОЛЬНЫХ ТРОЙНЫМ НЕГАТИВНЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.Н. Бабышкина<sup>1,2</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2,3</sup>, О.Д. Брагина<sup>1</sup>, Т.А. Дронова<sup>2</sup>,  
Е.М. Слонимская<sup>1,3</sup>, Н.В. Чердынцева<sup>1,2</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, г. Томск<sup>1</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск<sup>2</sup>

ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>3</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nbabyshkina@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

**Введение.** Поиск информативных молекулярно-генетических маркеров тройного негативного рака молочной железы, обладающих высокой предсказательной значимостью в отношении ответа опухоли на проводимую терапию, является актуальной научной задачей. **Целью исследования** явилось изучение взаимосвязи экспрессии рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2 и полиморфных вариантов гена *KDR* с эффективностью неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) у больных тройным негативным раком молочной железы. **Методы.** В исследование включено 70 больных операбельным тройным негативным раком молочной железы ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ ), получавших 2–4 курса НАХТ по схемам FAC и CAH. Оценка эффективности НАХТ осуществлялась по шкале RECIST. Уровень экспрессии VEGFR-2 оценивался иммуногистохимическим методом. Изучение полиморфных вариантов гена *KDR* (rs2071559, rs2305948) проведено с помощью ПЦР в режиме реального времени. **Результаты.** Показано, что достижение полных морфологических регрессий на фоне проведения НАХТ ассоциировано с возрастом до 50 лет ( $p=0,0044$ ) и высоким уровнем экспрессии Ki67 ( $\geq 20$ ) ( $p=0,0322$ ). Отмечено, что у пациентов, получавших лечение по схеме CAH, эффективность НАХТ была значимо выше по сравнению с группой больных, получавших FAC режим ( $p=0,0246$ ). Кроме того, все случаи полной морфологической регрессии были ассоциированы с отсутствием экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани после оперативного лечения ( $p=0,0000$ ). Наличие экспрессии VEGFR-2 (негативной или позитивной) в опухолевой ткани до лечения сопряжено с полиморфизмом гена *KDR* rs2071559 ( $r=-0,297$ ;  $p=0,0273$ ). Выявлена значимая корреляционная связь между *KDR* rs2071559 и уровнем экспрессии VEGFR-2 (менее 70, 70 % и более) в опухолевой ткани до лечения ( $r=-0,314$ ;  $p=0,0297$ ). Результаты многофакторного логистического регрессионного анализа свидетельствуют, что молодой возраст пациенток ( $\leq 50$  лет), отсутствие экспрессии VEGFR-2 после операции и схема CAH являются статистически значимыми предикторами эффективности НАХТ. **Заключение.** Уровень экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани и полиморфные варианты гена *KDR* могут рассматриваться в качестве новых дополнительных предсказательных молекулярных критериев у больных тройным негативным раком молочной железы при проведении НАХТ.

**Ключевые слова:** тройной негативный рак молочной железы, неоадъювантная химиотерапия, предсказательные маркеры, рецептор сосудистого эндотелиального фактора роста VEGFR-2, полиморфизм генов.

Тройной негативный рак молочной железы (РМЖ) составляет около 8–20 % всех опухолей молочной железы, характеризуется отсутствием экспрессии рецепторов эстрогенов, прогестерона и HER2/neu, наиболее агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом среди всех подтипов рака молочной железы [1, 2]. Накопленные к настоящему моменту знания свидетельствуют

о гетерогенности тройного негативного рака молочной железы, имеющего различные морфологические и молекулярные особенности, а также ответ на системную химиотерапию [3]. Поиск информативных молекулярно-генетических характеристик данного подтипа рака молочной железы по-прежнему актуален, поскольку позволит сформировать оптимальные подходы не только к

прогнозированию течения этого заболевания, но и определению резистентности / чувствительности опухоли к проводимой терапии.

Рецепторы факторов роста и их лиганды являются в настоящее время перспективными молекулярными маркерами, исследование экспрессии которых дает возможность оценить активность процессов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза в опухоли. Система сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGF) является основным регулятором образования новых сосудов в опухоли [4]. Данное семейство представлено несколькими секреторными гликопротеинами, в частности VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и VEGF-E. Все представители семейства VEGF могут связываться со специфическими VEGF-тирозинкиназными рецепторами 1, 2 и 3-го типа (VEGFRs 1, 2, 3). Рецептор 2-го типа VEGFR-2 (или KDR – kinase insert domain receptor) является основным медиатором биологического действия VEGF-A. Связывание VEGF-A с экстраклеточным фрагментом VEGFR-2 рецептора приводит к его гомо- или гетеродимеризации, активации внутриклеточных сигнальных путей (PI3K/Akt, MAPK, eNOS, FAK), пролиферации и миграции эндотелиоцитов, экспрессии антиапоптотических белков, а также увеличению проницаемости микрососудов [5]. В настоящее время доказано, что уровень экспрессии VEGF-A и его рецептора VEGFR-2 связан с биологической агрессивностью рака молочной железы. Выявлена прямая корреляция между высоким уровнем VEGF-A (как в ткани молочной железы, так и в сыворотке крови) и негативным рецепторным статусом опухоли, лимфогенным метастазированием и низкими показателями общей выживаемости больных раком молочной железы [6, 7, 8]. Показано, что уровень VEGF-A в сыворотке крови может рассматриваться как прогностический фактор, ассоциированный с ответом на метрономную низкодозовую химиотерапию капецитабином в комбинации с циклофосфамидом у больных метастатическим раком молочной железы [9]. В недавнем исследовании Jansson et al. [10] установлено, что у пациентов с тройным отрицательным рецепторным фенотипом отмечается высокий уровень экспрессии с KIT, VEGFR-2 и PDGFRa в опухолевой ткани по сравнению с пациентами, имеющими другой молекулярный подтип. Выявлено, что высокий уровень экспрессии маркеров эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) Twist1 и Vimentin сопряжен с высоким уровнем экспрессии VEGFR-2 в опухоли молочной железы, что свидетельствует о его возможной роли в процессах EMT [11].

Функциональные полиморфные сайты гена рецептора сосудистого эндотелиального фактора роста являются одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения заболевания. Однонуклеотидная замена (SNP) -604T>C

в промоторном регионе гена *KDR* (rs2071559) ведет к структурной перестройке сайта связывания с фактором транскрипции E2F, вовлеченным в процессы регуляции клеточного цикла, что в конечном итоге приводит к снижению экспрессии белка VEGFR-2. Полиморфный локус 1192G/A в 7 экзоне (rs2305948), расположенный в экстраклеточной области гена *KDR*, также является функционально значимым, поскольку затрагивает лиганд-связывающий регион. Несинонимичная замена валина на изолейцин в 297 позиции приводит к снижению эффективности связывания VEGF-A с VEGFR-2, что определяет низкую активность каскада внутриклеточных реакций, обеспечивающих миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток. Вместе с тем перечисленные маркеры остаются недостаточно изученными в плане их предсказательной значимости. Кроме того, оценка влияния различных схем неоадьювантной химиотерапии на экспрессию ангиогенных факторов может стать основой для назначения более адекватной тактики лечения тройного негативного рака молочной железы.

**Целью исследования** явилось изучение взаимосвязи экспрессии рецепторов VEGFR-2 и полиморфных вариантов гена *KDR* с эффективностью неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у больных тройным негативным раком молочной железы.

### Материал и методы

В исследование включено 70 больных операбельным тройным негативным раком молочной железы ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ ), получавших лечение на базе отделения общей онкологии Томского НИИ онкологии с 2007 по 2013 г. Возраст пациенток, вошедших в исследование, варьировал от 28 до 69 лет (средний возраст  $48 \pm 10$  лет). У 39 (55,7 %) больных отмечалась сохранная менструальная функция, у 31 (45,3 %) – состояние менопаузы. Размер первичного опухолевого узла менее 50 мм отмечался у 64 (91,4 %) больных, у 6 (8,6 %) пациенток новообразования были 50 мм и более. У 49 (70 %) пациенток отсутствовало метастатическое поражение аксиллярных лимфатических узлов ( $N_0$ ), у 21 (30 %) наблюдалось поражение от 1 до 10 лимфатических узлов ( $N_{1-3}$ ). Распределение по стадиям РМЖ: I ( $T_1N_0M_0$ ) стадия – 5 (7,1 %), IIА ( $T_{1-2}N_{0-1}M_0$ ) и IIВ ( $T_{2-3}N_{0-1}M_0$ ) стадия – 58 (82,9 %), III стадия ( $T_{1-4}N_{0-3}M_0$ ) – 7 (10 %) больных. Инвазивная карцинома неспецифического типа выявлена у 53 (75,7 %) больных, в 5 (7,1 %) случаях диагностированы редкие формы РМЖ, представленные медулярным раком. Пациенток с базальноподобным подтипом 56 (80 %), с небазальноподобным – 8 (11,4 %).

На предоперационном этапе все пациентки получили 2–4 курса полихимиотерапии: 27 (38 %) больным проводилась терапия по схеме FAC (5-фторурацил 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, адриамицин

50 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, внутривенно; интервал между курсами – 21 день), 43 (62 %) – по схеме САХ (циклофосфан 100 мг/м<sup>2</sup> внутримышечно в течение 14 дней, адриамицин 30 мг/м<sup>2</sup> внутривенно в 1-й и 8-й дни, кселода 1000 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день, рет ос, в течение 14 дней; интервал между курсами – 21 день). Оперативный этап осуществлялся через 2–3 нед после завершения курсов НАХТ. Интраоперационная лучевая терапия в дозе 10 Гр проведена 42 (60 %) пациенткам во время выполнения органосохраняющего хирургического вмешательства. В адъювантном режиме все больные получили 2–4 курса химиотерапии по схеме FAC. Лучевая терапия проводилась по показаниям.

Оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии осуществлялась по шкале RECIST (2000) по результатам клинического осмотра, УЗИ молочных желез и маммографии. При частичной регрессии (30 % и более) после 2 курсов НАХТ лечение продолжалось до 4 курсов, при эффективности менее 30 % – осуществляли хирургический этап лечения. Частота полных и частичных морфологических регрессий была одинакова и составила 38,6 %, стабилизация процесса наблюдалась в 17,1 %, прогрессирование – в 5,7 % случаев (табл. 1).

У всех пациенток, включенных в исследование, диагноз был верифицирован морфологически. Забор материала для морфологического исследования осуществлялся до начала лечения (биопсийный) и после выполнения оперативного лечения (операционный). Материал фиксировался в 10–12 % нейтральном формалине. Проводка осуществлялась по стандартной методике. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Изучалась ткань первичной опухоли, все удаленные лимфатические узлы. Диагноз рака молочной железы устанавливался согласно «Гистологической классификации опухолей молочной железы» (ВОЗ, 2012). Выраженность лекарственного патоморфоза в ткани молочной железы и регионарных лимфатических узлах оценивалась по схеме, предложенной Е.Ф. Лушниковым (1977 г.). Диагноз «полная морфологическая регрессия» устанавливался при отсутствии опухолевых элементов как в ткани молочной железы, так и в исследуемых лимфатических узлах. Сроки наблюдения за больными составили от 12 до 60 мес.

Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) биопсийного и операционного материала проводилось по стандартной методике. Использовались антитела фирмы «Дак» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышиные), прогестерона (клон PgR 636, RTU, мышиные), к онкопротектору c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышиные «Novocastra»), к CK 5/6 (клон D5/16 B4, рабочее разведение 1:100, мышиные, «Diagnostic BioSystems»), к EGFR1 (клон SP9, рабочее раз-

Таблица 1

**Распределение больных тройным негативным раком молочной железы в зависимости от основных клинико-морфологических параметров**

| Параметры                          | Количество больных (n=70) |
|------------------------------------|---------------------------|
| Состояние менструальной функции    |                           |
| сохранена                          | 39 (55,7 %)               |
| менопауза                          | 31 (44,3 %)               |
| Размер первичного опухолевого узла |                           |
| менее 50 мм                        | 64 (91,4 %)               |
| 50 мм и более                      | 6 (8,6 %)                 |
| Состояние лимфатических узлов      |                           |
| N <sub>0</sub>                     | 49 (70,0 %)               |
| N <sub>1-3</sub>                   | 21 (30,0 %)               |
| Стадия опухолевого процесса        |                           |
| I                                  | 5 (7,1 %)                 |
| II                                 | 58 (82,9 %)               |
| III                                | 7 (10,0 %)                |
| Гистологический тип                |                           |
| инвазивная карцинома               | 53 (75,7 %)               |
| медулярный рак                     | 5 (7,1 %)                 |
| не определено                      | 12 (17,2 %)               |
| Подтип трижды негативного рака     |                           |
| молочной железы                    |                           |
| базальноподобный                   | 56 (80,0 %)               |
| небазальноподобный                 | 8 (11,4 %)                |
| не определено                      | 6 (8,6 %)                 |
| RECIST                             |                           |
| полная регрессия                   | 27 (38,6 %)               |
| частичная регрессия                | 27 (38,6 %)               |
| стабилизация                       | 12 (17,1 %)               |
| прогрессирование                   | 4 (5,7 %)                 |
| Схема НАХТ                         |                           |
| FAC                                | 27 (38,6 %)               |
| CAH                                | 43 (61,4 %)               |

ведение 1:600, кроличьи, «Novus Biologicals»), к VEGFR-2 (клон P-GF.44C, рабочее разведение 1:600, кроличьи, «Zymed Laboratories»). Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам осуществлялась количественным методом [12]. Уровень экспрессии Ki67 < 20 % оценивался как низкий, ≥ 20 % – как высокий. Для рецепторов к эндотелиальному фактору роста VEGFR-2 определялись наличие экспрессии, локализация (цитоплазма, мембрана и цитоплазма), выраженность (выраженная, умеренная, слабая) и уровень экспрессии (низкий – менее 70 %, высокий – 70 % и более).

С целью оценки полиморфных вариантов гена KDR проводилось выделение ДНК из образцов периферической крови с помощью наборов «QIAamp DNA Mini Kit» (50) (Qiagen). Качественная и количественная оценка ДНК проведена на спектрофотометре NanoDrop-1000 («NanoDrop», США). Изучение полиморфных вариантов KDR -604T>C rs2071559 и KDR 1192G>A rs2305948 выполнено с помощью полимеразной цепной

реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Последовательность праймеров и проб подбирали при помощи программы OligoAnalysisVector NTI с использованием генетического банка данных ([www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Реакционная смесь для ПЦР объемом 15 мкл включала 100 нг геномной ДНК; 0,5–1,5 мкл специфической пары праймеров и проб с концентрацией 1 о.е./мл; 200 мкМ каждого дезоксинуклеотидтрифосфата; 1,2–2,0 мкл буфера (60 мМ Tris-HCl (pH 8,5 при 25 °C), 1,5 мМ MgCl<sub>2</sub>; 25 мМ KCl; 10 мМ 2-меркаптоэтанол; 0,1 % Тритон X-100) и 0,5–1,0 ед. Taq ДНК-полимеразы («Медиген», Новосибирск). Программа амплификации предполагала предварительную денатурацию при 95 °C в течение 2 мин, с последующими 40 циклами денатурации при 95 °C (10 сек), отжига при специфической температуре для каждой пары праймеров (30 сек) на амплификаторе ICycler IQ5 («Bio-Rad», США).

Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288), на основании разрешения локального комитета по биомедицинской этике Томского НИИ онкологии. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 7.0. Применялись критерий  $\chi^2$ , корреляционный анализ и логистический регрессионный анализ. Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования проведен анализ взаимосвязи основных клинико-морфологических параметров, уровня экспрессии рецепторов VEGFR-2, полиморфных вариантов гена *KDR* с эффективностью неoadъювантной химиотерапии у больных тройным негативным раком молочной железы. Поскольку достижение полных морфологических регрессий является наиболее важным критерием эффективности НАХТ, были сформированы две исследуемые группы: группа больных с полной морфологической регрессией опухоли (27 пациенток) и группа пациенток, у которых на фоне проведения НАХТ отмечались частичная регрессия опухоли или стабилизация процесса (39 пациенток).

Показано, что полные морфологические регрессии чаще наблюдались у больных в возрасте до 50 лет по сравнению с пациентками старшей возрастной группы ( $p = 0,0044$ ). В группе женщин с сохранной менструальной функцией была выявлена тенденция к повышению количества полных морфологических регрессий ( $p = 0,0513$ ; табл. 2).

Выявлено, что достоверно чаще достижение полных морфологических регрессий отмечалось у больных с экспрессией Ki67  $\geq 20\%$  ( $p = 0,0322$ ). Важно отметить, что все случаи полной морфологиче-

ской регрессии были ассоциированы с отсутствием экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани после оперативного лечения ( $p = 0,0000$ ). Кроме того, достижение полных морфологических регрессий сопряжено с носительством дикого аллеля G гена *KDR* rs2305948, однако различия не достигают статистической значимости ( $p = 0,0814$ ). Отмечено, что у пациенток, получавших предоперационное лечение с включением капецитабина, эффективность НАХТ была значимо выше по сравнению с группой больных, получавших стандартную антрациклинсодержащую схему ( $p = 0,0246$ ).

Анализ корреляционных взаимосвязей показал, что наличие экспрессии VEGFR-2 (негативной или позитивной) в опухолевой ткани до лечения значимо ассоциировано с полиморфизмом гена *KDR* rs2071559 ( $r = -0,297$ ;  $p = 0,0273$ ). Кроме того, выявлена значимая обратная корреляционная зависимость между *KDR* rs2071559 и уровнем экспрессии VEGFR-2 (менее 70 %, 70 % и более) в опухолевой ткани до лечения ( $r = -0,314$ ;  $p = 0,0297$ ).

На втором этапе исследования для прогнозирования эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных тройным негативным раком молочной железы был использован многофакторный логистический регрессионный анализ. В качестве независимых признаков выступали такие параметры, как возраст пациенток на момент диагноза, состояние менструальной функции, уровень маркера клеточной пролиферации Ki67, экспрессия VEGFR-2 после операции, полиморфизм *KDR* rs2305948 и схема неoadъювантной химиотерапии. Однако из всех включенных признаков только молодой возраст пациенток ( $\leq 50$  лет), отсутствие экспрессии VEGFR-2 после операции и схема САХ явились статистически значимыми предикторами эффективности НАХТ (табл. 3).

Данные о прогностической значимости VEGFR-2 при раке молочной железы, представленные в основном в зарубежных публикациях, немногочисленны и противоречивы. Высокий уровень экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани считается предиктором неблагоприятного прогноза у больных тройным негативным раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию [13]. Однако обратная корреляция выявлена у больных базальноподобным раком молочной железы [14]. В исследованиях Kallegri et al. [15] и Pizon et al. [16] показано, что уровень экспрессии VEGFR-2 на циркулирующих эпителиальных опухолевых клетках не коррелирует с рецепторным статусом, стадией заболевания и лимфогенным / гематогенным метастазированием у больных раком молочной железы. Вместе с тем предсказательная оценка экспрессии VEGFR-2 в современных источниках не освещена. Результаты нашего исследования свидетельствуют о том, что отсутствие экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани после НАХТ может быть связано с высокой вероятностью достижения

Таблица 2

**Эффективность НАХТ у больных тройным негативным раком молочной железы в зависимости от основных клинико-морфологических и молекулярно-генетических параметров**

| Параметры                                      | Кол-во больных | Эффективность НАХТ |                                    | p      |
|------------------------------------------------|----------------|--------------------|------------------------------------|--------|
|                                                |                | Полная регрессия   | Частичная регрессия и стабилизация |        |
| Возраст                                        |                |                    |                                    |        |
| ≤50                                            | 35             | 20 (57,1 %)        | 15 (42,9 %)                        | 0,0044 |
| ≥50                                            | 31             | 7 (22,6 %)         | 24 (77,4 %)                        |        |
| Состояние менструальной функции                |                |                    |                                    |        |
| сохранена                                      | 37             | 19 (51,4 %)        | 18 (48,6 %)                        | 0,0513 |
| менопауза                                      | 29             | 8 (27,6 %)         | 21 (72,4 %)                        |        |
| Размер первичного опухолевого узла             |                |                    |                                    |        |
| менее 50 мм                                    | 60             | 26 (43,3 %)        | 34 (56,7 %)                        | 0,3880 |
| 50 мм и более                                  | 6              | 1 (16,7 %)         | 5 (83,3 %)                         |        |
| Состояние лимфатических узлов                  |                |                    |                                    |        |
| N <sub>0</sub>                                 | 49             | 23 (46,9 %)        | 26 (53,1 %)                        | 0,0907 |
| N <sub>1-3</sub>                               | 17             | 4 (23,5 %)         | 13 (76,5 %)                        |        |
| Подтип трижды негативного рака молочной железы |                |                    |                                    |        |
| базальноподобный                               | 7              | 3 (42,9 %)         | 4 (57,1 %)                         | 0,6997 |
| небазальноподобный                             | 53             | 19 (35,8 %)        | 34 (64,2 %)                        |        |
| Уровень маркера клеточной пролиферации         |                |                    |                                    |        |
| Ki-67 ≤ 20 %                                   | 19             | 4 (21,1 %)         | 15 (78,9 %)                        | 0,0322 |
| Ki-67 ≥ 20 %                                   | 44             | 22 (50,0 %)        | 22 (50,0 %)                        |        |
| Экспрессия VEGFR-2 до операции                 |                |                    |                                    |        |
| негативная                                     | 12             | 5 (41,7 %)         | 7 (58,3 %)                         | 0,7444 |
| позитивная                                     | 48             | 17 (35,4 %)        | 31 (64,6 %)                        |        |
| Экспрессия VEGFR-2 после операции              |                |                    |                                    |        |
| негативная                                     | 27             | 23 (85,2 %)        | 4 (14,8 %)                         | 0,0000 |
| позитивная                                     | 20             | 0 (00,0 %)         | 20 (100,0 %)                       |        |
| KDR rs2071559                                  |                |                    |                                    |        |
| T аллель                                       | 64             | 26 (40,6 %)        | 38 (59,4 %)                        | 0,5070 |
| C аллель                                       | 52             | 18 (34,6 %)        | 34 (65,4 %)                        |        |
| KDR rs2305948                                  |                |                    |                                    |        |
| G аллель                                       | 110            | 44 (40,0 %)        | 66 (60,0 %)                        | 0,0814 |
| A аллель                                       | 6              | 0 (00,0 %)         | 6 (100,0 %)                        |        |
| Схема НАХТ                                     |                |                    |                                    |        |
| FAC                                            | 24             | 5 (20,8 %)         | 19 (79,2 %)                        | 0,0246 |
| CAX                                            | 42             | 22 (52,4 %)        | 20 (47,6 %)                        |        |

Таблица 3

**Многофакторный логистический регрессионный анализ для прогнозирования эффективности НАХТ у больных тройным негативным раком молочной железы**

| Сравниваемые параметры                                      | Estimate | Standard error | Wald   | P-value |
|-------------------------------------------------------------|----------|----------------|--------|---------|
| Возраст: ≤ 50 vs ≥ 50                                       | 0,189    | 0,072          | 6,762  | 0,0126  |
| Схема НАХТ: FAC vs CAX                                      | -0,183   | 0,074          | 7,855  | 0,0166  |
| Экспрессия VEGFR-2 после операции: негативная vs позитивная | -0,762   | 0,074          | 34,286 | 0,0000  |

полных морфологических регрессий у больных трижды негативным раком молочной железы. Кроме того, независимыми прогностическими факторами эффективности НАХТ в нашем исследовании являются молодой возраст пациенток и схема CAX. Предшествующими исследованиями нами была показана высокая предикторная значимость капецитабинсодержащей схемы в отношении объ-

ективного клинического ответа у больных тройным негативным раком молочной железы [17, 18]. Настоящее исследование демонстрирует высокую эффективность использования предоперационного режима с капецитабином в отношении полных морфологических регрессий, что подтверждается данными других авторов [19, 20]. Однако результаты анализа III фазы GeparQuattro клинического

исследования показали, что добавление в схему лечения капецитабина (5 курсов по схеме EC-T: эпирубицин, циклофосфамид, доцетаксел плюс капецитабин) не приводит к увеличению количества полных морфологических регрессий [21]. Недавний метаанализ пяти клинических исследований, включающий 3 257 пациенток, свидетельствует об отсутствии повышения эффективности неоадьювантной химиотерапии, включающей капецитабин, антрациклины и таксаны, по сравнению с режимами без капецитабина [22]. Следует отметить, что неоднозначность имеющихся данных может быть связана с отсутствием в ряде исследований стратификации пациентов по молекулярному подтипу опухоли и использованием различных режимов с включением капецитабина.

Результаты изучения генетических полиморфизмов VEGFR-2 при раке молочной железы, представленные в зарубежных источниках, крайне немногочисленны. В исследовании случай-контроль Shanghai Breast Cancer Genetics Study (SBCGS) показано, что SNP rs2305948 не связан с риском развития рака молочной железы [23]. Не выявлено значимых ассоциаций данного полиморфизма с прогнозом [24, 25] и показателями общей/безрецидивной выживаемости у больных раком молочной железы [26]. Проведенный в настоящей работе анализ полиморфизма гена *KDR* (rs2305948) показал, что шанс достичь полной морфологической регрессии есть только у но-

сителей дикого аллеля G, ассоциированного с замедлением процессов ангиогенеза в опухоли. Другой SNP rs2071559 показал взаимосвязь с уровнем экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани до лечения. Таким образом, полиморфные варианты гена *KDR*, влияя на уровень экспрессии белка VEGFR-2 или изменяя степень сродства VEGF-A к рецептору VEGFR-2, могут определять активность VEGF/KDR сигнального каскада и, соответственно, могут быть связаны как с менее, так и с более агрессивным клиническим течением рака молочной железы.

### Заключение

Стандартные клинко-морфологические факторы: возраст до 50 лет; сохранная менструальная функция; высокий уровень пролиферативной активности ( $Ki67 \geq 20$ ) – подтверждают свою клиническую значимость в качестве информативных параметров, определяющих высокую вероятность достижения полных морфологических регрессий у больных тройным негативным раком молочной железы. Уровень экспрессии VEGFR-2 в опухолевой ткани и полиморфные варианты гена *KDR* могут рассматриваться в качестве новых дополнительных молекулярных критериев с высокой предсказательной значимостью у больных тройным негативным раком молочной железы при проведении неоадьювантной химиотерапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brouckaert O., Wildiers H., Floris G., Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 511–20. doi: 10.2147/IJWH.S18541.
2. Penault-Llorca F., Viale G. Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. *Ann Oncol*. 2012. Suppl. 6: vi19–22.
3. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011. 16. Suppl 1: 61–70. doi:10.1634/theoncologist.2011-S1-61.
4. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009 Dec; 20 (4): 158–63. doi: 10.1684/ecn.2009.0170.
5. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10; 23 (5): 1011–27.
6. Chanana P., Pandey A.K., Yadav B.S., Kaur J., Singla S., Dimri K., Trehan R., Krishan P. Significance of serum vascular endothelial growth factor and cancer antigen 15.3 in patients with triple negative breast cancer. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2014. 13: 60–67. doi: 10.1017/S146039691200057X.
7. Linderholm B.K., Hellborg H., Johansson U., Elmberger G., Skoog L., Lehtiö J., Lewensohn R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2009 Oct; 20 (10): 1639–46. doi: 10.1093/annonc/mdp062.
8. Taha F.M., Zeeneldin A.A., Helal A.M., Gaber A.A., Sallam Y.A., Ramadan H., Moneer M.M. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in Egyptian females with metastatic triple negative breast cancer. *Clin Biochem*. 2009 Sep; 42 (13–14): 1420–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.022.
9. El-Arab L.R., Swellam M., El Mahdy M.M. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: impact on VEGF. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012 Mar; 24 (1): 15–22. doi: 10.1016/j.jnci.2011.12.002.
10. Jansson S., Bendahl P.O., Grabau D.A., Falck A.K., Fernö M., Aaltonen K., Rydén L. The three receptor tyrosine kinases c-KIT, VEGFR2 and PDGFR $\alpha$ , closely spaced at 4q12, show increased protein expression in triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2014 Jul 15; 9 (7): e102176. doi: 10.1371/journal.pone.0102176.
11. Yan J.D., Liu Y., Zhang Z.Y., Liu G.Y., Xu J.H., Liu L.Y., Hu Y.M. Expression and prognostic significance of VEGFR-2 in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2015 Jul; 211 (7): 539–43. doi: 10.1016/j.prp.2015.04.003.
12. *Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека* / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань; 2000, 451 с.
13. Rydén L., Jirstrom K., Haglund M., Stål O., Fernö M. Epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor 2 are specific biomarkers in triple-negative breast cancer. Results from a controlled randomized trial with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Apr; 120 (2): 491–8. doi: 10.1007/s10549-010-0758-6.
14. Fertig E.J., Lee E., Pandey N.B., Popel A.S. Analysis of gene expression of secreted factors associated with breast cancer metastases in breast cancer subtypes. *Sci Rep*. 2015 Jul 15; 5: 12133. doi: 10.1038/srep12133.
15. Kallergi G., Markomanolaki H., Giannoukarakis V., Papadaki M.A., Strati A., Lianidou E.S., Georgoulas V., Mavroudis D., Agelaki S. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor expression in circulating tumor cells of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2009; 11 (6): R84. doi: 10.1186/bcr2452.
16. Pizon M., Zimon D.S., Pachmann U., Pachmann K. Insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) are expressed on the circulating epithelial tumor cells of breast cancer patients. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56836. doi: 10.1371/journal.pone.0056836.
17. Слонимская Е.М., Тарабановская Н.А., Дорошенко А.В., Гарбуков Е.Ю., Кокорина Ю.Л. Кселода в неоадьювантном лечении операбельного рака молочной железы. *Сибирский онкологический журнал*. 2009; 1: 14–18.
18. Babyshkina N., Malinovskaya E., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N., Doroshenko A., Slonimskaya E., Perelmuter V., Cherdynseva N. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Med Oncol*. 2014 Sep; 31 (9): 165. doi: 10.1007/s12032-014-0165-7.
19. Jinno H., Sakata M., Hayashida T., Takahashi M., Mukai M., Ikeda T., Kitagawa Y. A phase II trial of capecitabine and docetaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as preoperative treatment in women with II/III stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Jun; 21 (6): 1262–6. doi: 10.1093/annonc/mdp428.

20. Natoli C., Cianchetti E., Tinari N., Angelucci D., Grassadonia A., Zilli M., Ficorella C., Ricevuto E., Grossi S., De Tursi M., Carella C., Rispoli A.I., Iacobelli S. A phase II study of dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel plus capecitabine and pegfilgrastim support as preoperative therapy for patients with stage II, IIIA breast cancer. *Ann Oncol.* 2007 Jun; 18 (6): 1015–20.
21. von Minckwitz G., Rezaei M., Fasching P.A., Huober J., Tesch H., Bauerfeind I., Hilfrich J., Eidtmann H., Gerber B., Hanusch C., Blohmer J.U., Costa S.D., Jackisch C., Paepke S., Schneeweiss A., Kümmel S., Denkert C., Mehta K., Loibl S., Untch M. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40-GeparQuattro). *Ann Oncol.* 2014 Jan; 25 (1): 81–9. doi: 10.1093/annonc/mdt410.
22. Li Q., Jiang Y., Wei W., Yang H., Liu J. Clinical efficacy of including capecitabine in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2013; 8(1): e53403. doi: 10.1371/journal.pone.0053403.
23. Beeghly-Fadiel A., Shu XO., Lu W., Long J., Cai Q., Xiang Y.B., Zheng Y., Zhao Z., Gu K., Gao Y.T., Zheng W. Genetic variation in VEGF family genes and breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jan; 20 (1): 33–41. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0793.
24. Försti A., Jin Q., Altieri A., Johansson R., Wagner K., Enquist K., Grzybowski E., Pamula J., Pekala W., Hallmans G., Lenner P., Hemminki K. Polymorphisms in the KDR and POSTN genes: association with breast cancer susceptibility and prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Jan; 101 (1): 83–93.
25. Schneider B.P., Radovich M., Sledge G.W., Robarge J.D., Li L., Storniolo A.M., Lemler S., Nguyen A.T., Hancock B.A., Stout M., Skaar T., Flockhart D.A. Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2008 Sep; 111 (1): 157–63.
26. Dorjgochoo T., Zheng Y., Gao Y.T., Ma X., Long J., Bao P., Zhang B., Wen W., Lu W., Zheng W., Shu XO., Beeghly-Fadiel A. No association between genetic variants in angiogenesis and inflammation pathway genes and breast cancer survival among Chinese women. *Cancer Epidemiol.* 2013 Oct; 37 (5): 619–24. doi: 10.1016/j.canep.2013.06.005.

Поступила 26.02.16

Принята в печать 29.04.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Бабышкина Наталия Николаевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nbabyshkina@mail.ru. SPIN-код: 2738-9275.

**Завьялова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

**Брагина Ольга Дмитриевна**, кандидат медицинских наук, врач-ординатор отделения общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918.

**Дронова Татьяна Анатольевна**, магистрант Института биологии, Национальный исследовательский Томский государственный университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tanyadronova@mail.ru.

**Слонимская Елена Михайловна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

**Чердынцева Надежда Викторовна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной онкологии и иммунологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990.

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

## PREDICTIVE SIGNIFICANCE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR RECEPTOR VEGF-2 IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS

**N.N. Babyskhina<sup>1,2</sup>, M.V. Zavyalova<sup>1,2,3</sup>, O.D. Bragina<sup>1</sup>, T.A. Dronova<sup>2</sup>, E.M. Slonimskaya<sup>1,3</sup>, N.V. Cherdyntseva<sup>1,2</sup>**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

National Research Tomsk State University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia<sup>3</sup>

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: nbabyshkina@mail.ru<sup>1</sup>

### Abstract

The identification of informative biomarkers that are able to predict prognosis and treatment response may be particularly important in triple negative breast cancer. The aim of the study was to investigate the relationship between vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-2 expression and *KDR* gene polymorphisms with the efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in patients with triple negative breast cancer. **Methods.** The study included 70 patients with triple negative operable breast cancer ( $T_{1-3}N_{0-3}M_0$ ), who had received 2–4 cycles of FAC and CAX regimens. The pathologic complete response (pCR) to treatment was determined by RECIST.

VEGFR-2 expression level was evaluated using immunohistochemistry. Genotypes for *KDR* (rs2071559, rs2305948) were detected by a Real-time PCR. **Results.** The pCR rate was significantly associated with young age at diagnosis ( $\leq 50$  years) ( $p=0.0044$ ), a high level of Ki67 expression ( $\geq 20$ ) ( $p=0.0322$ ) and with CAX regimen ( $p=0.0246$ ). Additionally, all patients with pCR had the lack of VEGFR-2 expression in tumor tissue after surgery ( $p=0.0000$ ). The presence of the VEGFR-2 expression (negative or positive) in tumor tissue before NAC was associated with *KDR* rs2071559 ( $r=-0.297$ ;  $p=0.0273$ ). A significant correlation between the *KDR* rs2071559 and VEGFR-2 expression level (less than 70, 70% or more) in the tumor tissue before NAC was found ( $r=-0.314$ ;  $p=0.0297$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that the young age of the patients ( $\leq 50$  years), the lack of VEGFR-2 expression after surgery and CAX regimen were significant predictors of NAC. **Conclusion.** The VEGFR-2 expression level in tumor tissue and *KDR* gene polymorphism can be considered as new additional molecular predictive markers of pathologic complete response to NAC in triple negative breast cancer patients.

**Key words:** triple negative breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, predictive markers, vascular endothelial growth factor receptor VEGFR-2, gene polymorphisms.

## REFERENCES

1. Brouckaert O., Wildiers H., Floris G., Neven P. Update on triple-negative breast cancer: prognosis and management strategies. *Int J Womens Health*. 2012; 4: 511–20. doi: 10.2147/IJWH.S18541.
2. Penault-Llorca F., Viale G. Pathological and molecular diagnosis of triple-negative breast cancer: a clinical perspective. *Ann Oncol*. 2012. Suppl. 6: vi19–22.
3. Perou C.M. Molecular stratification of triple-negative breast cancers. *Oncologist*. 2011. 16. Suppl 1: 61–70. doi:10.1634/theoncologist.2011-S1-61.
4. Ferrara N. VEGF-A: a critical regulator of blood vessel growth. *Eur Cytokine Netw*. 2009 Dec; 20 (4): 158–63. doi: 10.1684/ecn.2009.0170.
5. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005 Feb 10; 23 (5): 1011–27.
6. Chanana P., Pandey A.K., Yadav B.S., Kaur J., Singla S., Dimri K., Trehan R., Krishan P. Significance of serum vascular endothelial growth factor and cancer antigen 15.3 in patients with triple negative breast cancer. *Journal of Radiotherapy in Practice* 2014. 13: 60–67. doi: 10.1017/S146039691200057X.
7. Linderholm B.K., Hellborg H., Johansson U., Elmberger G., Skoog L., Lehtiö J., Lewensohn R. Significantly higher levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and shorter survival times for patients with primary operable triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2009 Oct; 20 (10): 1639–46. doi: 10.1093/annonc/mdp062.
8. Taha F.M., Zeeneldin A.A., Helal A.M., Gaber A.A., Sallam Y.A., Ramadan H., Moneer M.M. Prognostic value of serum vascular endothelial growth factor in Egyptian females with metastatic triple negative breast cancer. *Clin Biochem*. 2009 Sep; 42 (13–14): 1420–6. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2009.06.022.
9. El-Arab L.R., Swellam M., El Mahdy M.M. Metronomic chemotherapy in metastatic breast cancer: impact on VEGF. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2012 Mar; 24 (1): 15–22. doi: 10.1016/j.jnci.2011.12.002.
10. Jansson S., Bendahl P.O., Grabau D.A., Falck A.K., Fernö M., Aaltonen K., Rydén L. The three receptor tyrosine kinases c-KIT, VEGFR2 and PDGFR $\alpha$ , closely spaced at 4q12, show increased protein expression in triple-negative breast cancer. *PLoS One*. 2014 Jul 15; 9 (7): e102176. doi: 10.1371/journal.pone.0102176.
11. Yan J.D., Liu Y., Zhang Z.Y., Liu G.Y., Xu J.H., Liu L.Y., Hu Y.M. Expression and prognostic significance of VEGFR-2 in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2015 Jul; 211 (7): 539–43. doi: 10.1016/j.prp.2015.04.003.
12. Guide immunohistochemical diagnosis of human tumors / Ed. by S.V. Petrov, N.T. Raykhlin. Kazan'; 2004, 451 p. [in Russian]
13. Rydén L., Jirstrom K., Haglund M., Stål O., Fernö M. Epidermal growth factor receptor and vascular endothelial growth factor receptor 2 are specific biomarkers in triple-negative breast cancer. Results from a controlled randomized trial with long-term follow-up. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Apr; 120 (2): 491–8. doi: 10.1007/s10549-010-0758-6.
14. Fertig E.J., Lee E., Pandey N.B., Popel A.S. Analysis of gene expression of secreted factors associated with breast cancer metastases in breast cancer subtypes. *Sci Rep*. 2015 Jul 15; 5: 12133. doi: 10.1038/srep12133.
15. Kallergi G., Markomanolaki H., Giannoukaraki V., Papadaki M.A., Strati A., Lianidou E.S., Georgoulas V., Mavroudis D., Agelaki S. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  and vascular endothelial growth factor expression in circulating tumor cells of breast cancer patients. *Breast Cancer Res*. 2009; 11 (6): R84. doi: 10.1186/bcr2452.
16. Pizon M., Zimon D.S., Pachmann U., Pachmann K. Insulin-like growth factor receptor I (IGF-IR) and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR-2) are expressed on the circulating epithelial tumor cells of breast cancer patients. *PLoS One*. 2013; 8 (2): e56836. doi: 10.1371/journal.pone.0056836.
17. Slonimskaya E.M., Tarabanovskaya N.A., Doroshenko A.V., Garbukov E.Yu., Kokorina Yu.L. Xeloda in neoadjuvant treatment for operable breast cancer. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2009; 1: 14–18 [in Russian].
18. Babyshkina N., Malinovskaya E., Patalyak S., Bragina O., Tarabanovskaya N., Doroshenko A., Slonimskaya E., Perelmuter V., Cherdynseva N. Neoadjuvant chemotherapy for different molecular breast cancer subtypes: a retrospective study in Russian population. *Med Oncol*. 2014 Sep; 31 (9): 165. doi: 10.1007/s12032-014-0165-7.
19. Jinno H., Sakata M., Hayashida T., Takahashi M., Mukai M., Ikeda T., Kitagawa Y. A phase II trial of capecitabine and docetaxel followed by 5-FU/epirubicin/cyclophosphamide (FEC) as preoperative treatment in women with II/III stage breast cancer. *Ann Oncol*. 2010 Jun; 21 (6): 1262–6. doi: 10.1093/annonc/mdp428.
20. Natoli C., Cianchetti E., Tinari N., Angelucci D., Grassadonia A., Zilli M., Ficorella C., Ricevuto E., Grossi S., De Tursi M., Carella C., Rispoli A.I., Iacobelli S. A phase II study of dose-dense epirubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel plus capecitabine and pegfilgrastim support as preoperative therapy for patients with stage II, IIIA breast cancer. *Ann Oncol*. 2007 Jun; 18 (6): 1015–20.
21. von Minckwitz G., Rezai M., Fasching P.A., Huober J., Tesch H., Bauerfeind I., Hilfrich J., Eidtmann H., Gerber B., Hantusch C., Blohmer J.U., Costa S.D., Jackisch C., Paepke S., Schneeweiss A., Kümmel S., Denkert C., Mehta K., Loibl S., Untch M. Survival after adding capecitabine and trastuzumab to neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy for primary breast cancer (GBG 40-GeparQuattro). *Ann Oncol*. 2014 Jan; 25 (1): 81–9. doi: 10.1093/annonc/mdt410.
22. Li Q., Jiang Y., Wei W., Yang H., Liu J. Clinical efficacy of including capecitabine in neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013; 8 (1): e53403. doi: 10.1371/journal.pone.0053403.
23. Beeghly-Fadiel A., Shu XO., Lu W., Long J., Cai Q., Xiang Y.B., Zheng Y., Zhao Z., Gu K., Gao Y.T., Zheng W. Genetic variation in VEGF family genes and breast cancer risk: a report from the Shanghai Breast Cancer Genetics Study Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Jan; 20 (1): 33–41. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0793.
24. Försti A., Jin Q., Altieri A., Johansson R., Wagner K., Enquist K., Grzybowska E., Pamula J., Pekala W., Hallmans G., Lenner P., Hemminki K. Polymorphisms in the *KDR* and *POSTN* genes: association with breast cancer susceptibility and prognosis. *Breast Cancer Res Treat*. 2007 Jan; 101 (1): 83–93.
25. Schneider B.P., Radovich M., Sledge G.W., Robarge J.D., Li L., Storniolo A.M., Lemler S., Nguyen A.T., Hancock B.A., Stout M., Skaar T., Flockhart D.A. Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2008 Sep; 111 (1): 157–63.
26. Dorjgochoo T., Zheng Y., Gao Y.T., Ma X., Long J., Bao P., Zhang B., Wen W., Lu W., Zheng W., Shu XO., Beeghly-Fadiel A. No association between genetic variants in angiogenesis and inflammation pathway genes and breast cancer survival among Chinese women. *Cancer Epidemiol*. 2013 Oct; 37 (5): 619–24. doi: 10.1016/j.canep.2013.06.005.

Received 26.02.16

Accepted 29.04.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Babyshkina Natalia N.**, MD, PhD, Senior Researcher, Molecular Oncology and Immunology Laboratory, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nbabyshkina@mail.ru. SPIN-code: 2738-9275.

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

**Bragina Olga D.**, MD, PhD, physician, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: rungis@mail.ru. SPIN-код: 7961-5918.

**Dronova Tatiana A.**, undergraduate, Biology Institute of the National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tanyadronova@mail.ru.

**Slonimskaya Elena M.**, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417.

**Cherdyntseva Nadezhda V.**, DSc, Professor, Deputy Director for Basic Science, Head of Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## ВЛИЯНИЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО РЕЖИМА ДОЦЕТАКСЕЛ / ЦИСПЛАТИН НА СОСТОЯНИЕ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РОСТКА ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

В.Е. Гольдберг<sup>1</sup>, Т.Ю. Хричкова<sup>2,3</sup>, Н.О. Попова<sup>1</sup>, В.В. Высоцкая<sup>1</sup>,  
Е.И. Симолина<sup>1</sup>, Ю.В. Белевич<sup>1</sup>, В.В. Жданов<sup>2</sup>, Л.А. Мирошниченко<sup>2</sup>,  
Е.В. Удуг<sup>2</sup>, Е.В. Симанина<sup>2</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>2</sup>

Национальный исследовательский Томский государственный университет, г. Томск<sup>3</sup>  
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, e-mail: tasha93@mail.ru<sup>2</sup>

### Аннотация

Изучали токсические эффекты комбинации цисплатин / доцетаксел у больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в отношении гранулоцитарного роста гемопоэза, а также детально исследовали процессы его восстановления. В работе представлены результаты исследования гранулоцитопоза у 45 онкологических больных в процессе специального лечения по однокурсной схеме TP, включающей внутривенное введение 75 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела и затем 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатина. Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии. В работе были использованы гематологические, культуральные и функциональные методы оценки состояния гранулоцитарного роста гемопоэза. Проведенные исследования продемонстрировали, что реактивность гранулоцитопоза на фоне указанного режима сохранялась на достаточно высоком уровне, а именно, наблюдалась значительная активация центральных звеньев гранулоцитарного роста кроветворения, что приводило к накоплению незрелых и зрелых миелокариоцитов в костном мозге, увеличению костномозгового пула зрелых нейтрофилов, а также к возрастанию числа костномозговых клеток-предшественников гранулоцитопоза в условиях ускорения их созревания.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак легкого, химиотерапия, гранулоцитопоз, доцетаксел, цисплатин.

За последние 40 лет достигнут определенный прогресс в химиотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Платиновые производные начиная с 90-х гг. прошлого века и до сегодняшнего дня остаются основным компонентом самых эффективных комбинированных режимов. По данным метаанализа, проведенного Non-small cell lung cancer collaborative group, химиотерапия на основе препаратов платины больных даже с запущенными стадиями НМРЛ приводит к увеличению медианы выживаемости на 1,5 мес по сравнению с самым хорошим поддерживающим лечением, повышает годовую выживаемость на 10 %, у 65 % пациентов приводит к симптоматическому улучшению [1, 2].

В качестве первой линии полихимиотерапии рекомендовано использование двухкомпонентных платиносодержащих схем с включением таких препаратов, как паклитаксел, доцетаксел, гемцитабин, винорельбин, иринотекан. Сравнение в проспек-

тивном исследовании четырех наиболее часто используемых режимов (цисплатин / паклитаксел; цисплатин / гемцитабин; цисплатин / доцетаксел; карбоплатин / паклитаксел) не обнаружило значимых различий в эффективности и выживаемости [3–6]. При этом гематологическая токсичность III–IV степени встречается при проведении всех вышеуказанных схем лечения, в основном это лейкопения и нейтропения. Так, использование режима цисплатин / доцетаксел приводит к развитию миелосупрессии разной степени выраженности в 74 % случаев, причем глубокая нейтропения наблюдается у 37 % пациентов [3]. Учитывая несомненную клиническую значимость последствий миелосупрессии [7], а также принимая во внимание тот факт, что патогенетически обоснованный подбор гемостимулирующих средств невозможен без понимания процессов, развивающихся со стороны гранулоцитопоза на фоне цитостатической терапии [8, 9], можно утверждать, что изучение

влияния препаратов схемы доцетаксел / цисплатин, как одной из основных используемых при лечении НМРЛ, представляет несомненный интерес.

**Целью исследования** явилось изучение реакций со стороны гранулоцитарного ростка гемопоэза, развивающихся под действием комбинации цисплатина с доцетакселом у больных раком легкого III–IV стадии.

### Материал и методы

В ходе работы было обследовано 45 больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадий, которые получали противоопухолевую химиотерапию по однодневной схеме ТР, включающей внутривенное введение 75 мг/м<sup>2</sup> доцетаксела (Таксотер, Санофи-Авентис, Германия) и затем 75 мг/м<sup>2</sup> цисплатина (Цисплатин-Тева, Нидерланды). Интервал между курсами лечения составлял 3 нед, показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии.

Материал для исследования (капиллярная и венозная кровь) забирали до и после каждого цикла цитостатического лечения. Проведение преднизолоновых проб и стеральных пункций было запланировано до начала лечения, а также перед 2-м и 3-м курсами химиотерапии. Определение показателей периферической крови (лейкоциты, лейкоцитарная формула) и дифференциальный подсчет миелограмм в стеральных пунктатах производили стандартными гематологическими методами. Колониеобразующую способность костного мозга и периферической крови определяли путем

клонирования клеток-предшественников гранулоцитопоэза (КОЕ-Г) в полувязкой питательной среде на основе метилцеллюлозы. Интенсивность созревания гранулоцитарных прекурсоров определяли по величине индекса созревания (отношение числа кластеров к количеству колоний, выросших в той же лунке) [10].

Для оценки костномозгового резерва нейтрофильных гранулоцитов использовали преднизолоновую пробу. Преднизолон (Гедеон Рихтер, Венгрия) вводили внутривенно в дозе 60 мг. Общее количество лейкоцитов (ОКЛ) и содержание сегментоядерных форм нейтрофилов определяли до, а также через 2, 3, 4, 5 и 6 ч после введения препарата. Результат пробы оценивали по величине выброса нейтрофильных гранулоцитов в процентах от исходного уровня, отмечали величину максимального выброса нейтрофилов в процентах и абсолютных числах.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что общее количество лейкоцитов при использовании схемы ТР у больных НМРЛ прогрессивно уменьшается после каждого курса химиотерапии с дальнейшим восстановлением к началу следующего. При этом максимальное падение отмечалось в конце периода наблюдения, ОКЛ составило 48 % от уровня до начала лечения (рис. 1).

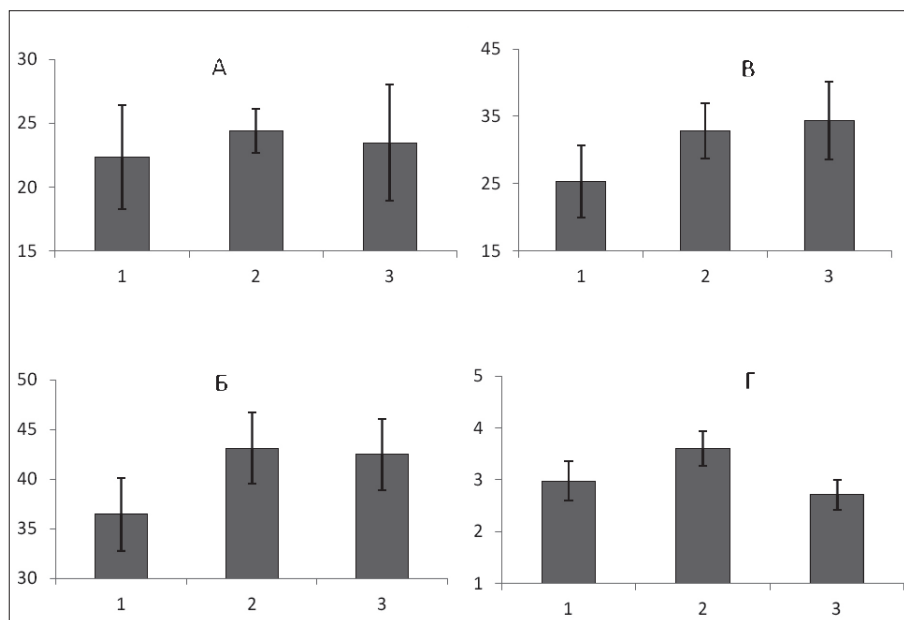


Рис. 1. Изменения общего количества лейкоцитов (А, Г/л), содержания сегментоядерных нейтрофилов (Б, Г/л), палочкоядерных нейтрофилов (В, Г/л), лимфоцитов (Г, Г/л), моноцитов (Д, Г/л) и количества КОЕ-Г (Е, на 10<sup>5</sup> неприлипающих мононуклеаров) в периферической крови больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в динамике противоопухолевой химиотерапии с использованием цисплатина и доцетаксела.

По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – после первого курса, 3 – перед вторым курсом, 4 – после второго курса, 5 – перед третьим курсом, 6 – после третьего курса), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при  $p < 0,05$

Уменьшение числа лейкоцитов было обусловлено снижением содержания лимфоцитов, моноцитов и сегментоядерных нейтрофилов (рис. 1). В то же время число палочкоядерных нейтрофилов на фоне режима PD достоверно возрастало после каждого курса цитостатического воздействия (рис. 1). Описанное явление возможно вследствие значительного накопления зрелых нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге на протяжении всего периода исследования по сравнению с исходным уровнем – на 18,4 % (рис. 2). Число же незрелых нейтрофильных гранулоцитов при лечении препаратами изучаемой схемы не изменялось.

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при лечении больных РЛ препаратами схемы ТР в ускоренную дифференцировку вовлечены все отделы гранулоцитарного ростка. При этом, вероятно, наряду с усилением пролиферации гранулоцитарных предшественников, происходит форсированное созревание менее дифференцированных прекурсоров, благодаря чему нижележащие отделы пополняются довольно быстро, и мы фиксируем достоверный рост числа зрелых нейтрофильных гранулоцитов на все сроки наблюдения.

Доказано, что основным звеном системы крови, обеспечивающим восполнение отдела морфологически распознаваемых гемопоэтических клеток в экстремальных ситуациях, являются не полипотентные стволовые кроветворные клетки, а элементы «буферного» отдела кроветворной ткани – коммитированные прекурсоры [11]. Уже перед началом второго курса химиотерапии по схеме ТР наблюдалось существенное увеличение содержания в кроветворной ткани клеток-предшественников гранулоцитопоза (на 30,2 % по сравнению с

уровнем до начала цитостатического лечения). Далее, перед третьим курсом специального лечения разница с исходным уровнем возрасла уже до 36,1 % (рис. 2).

Увеличение колониеобразующей способности кроветворной ткани развивается за счет активации нейроэндокринных механизмов, действующих как непосредственно на гемопоэтические клетки, так и через элементы гемопоэзинулирующего микроокружения (ГИМ), что вызывает повышение интенсивности процессов пролиферации и дифференцировки КОЕ [12, 13]. Подтверждением вышесказанному служит зафиксированное нами усиление скорости созревания гемопоэтических предшественников перед вторым курсом химиотерапии (рис. 2). Кроме того, усиление апоптоза гемопоэтических элементов под действием цитостатиков ведет к образованию большого количества продуктов деструкции, которые, в свою очередь, посредством повышения активности целого ряда аксессуарных клеток – компонентов ГИМ – также стимулируют функционирование кроветворных предшественников [14]. Анализ колониеобразующей способности клеток периферической крови у больных НМРЛ в процессе курсовой противоопухолевой химиотерапии не выявил значимых различий с исходным уровнем на протяжении всего периода исследования (рис. 1).

Известно, что некоторые цитостатические препараты при введении в достаточно высоких дозах способны вызывать выход кроветворных предшественников из гемопоэтической ткани в периферическую кровь [15, 16]. Механизм этого явления активно изучается, и установлено, что в нем принимают участие рецепторы для гемопоэти-

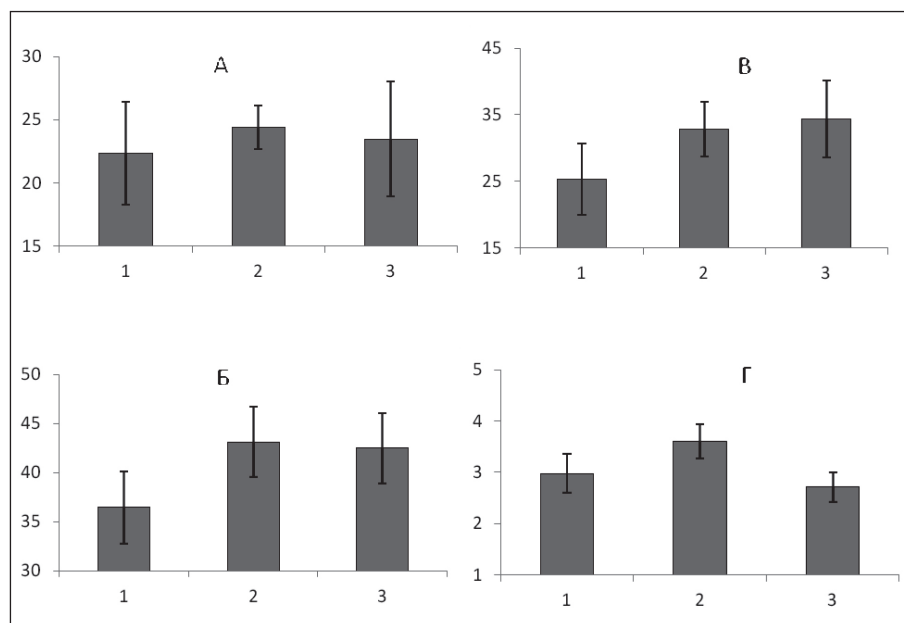


Рис. 2. Изменения содержания незрелых (А, %) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (Б, %), количества КОЕ-Г (В, на  $10^5$  неприлипающих мононуклеаров), интенсивность созревания КОЕ-Г (Г) в костном мозге больных немелкоклеточным раком легкого III–IV стадии в динамике противоопухолевой химиотерапии с использованием цисплатина и доцетаксела

Таблица

**Прирост содержания нейтрофилов (Г/л) и их максимальный выброс в периферическую кровь в ответ на введение преднизолона в процессе лечения больных раком легкого III–IV стадии по схеме ТР доцетаксел / цисплатин,  $\bar{X} \pm m$**

| Показатели             |             | Сроки исследования |                  |                  |
|------------------------|-------------|--------------------|------------------|------------------|
|                        |             | До лечения         | Перед 2-м курсом | Перед 3-м курсом |
| Динамика реакции (час) | До введения | 3,10 ± 0,30        | 4,09 ± 0,56      | 3,74 ± 0,57      |
|                        | 2-й         | 4,90 ± 0,62        | 7,38 ± 1,34      | 7,17 ± 1,35      |
|                        | 3-й         | 4,87 ± 0,56        | 7,78 ± 1,26*     | 6,65 ± 1,14      |
|                        | 4-й         | 5,55 ± 0,56        | 7,87 ± 1,13      | 6,97 ± 0,97      |
|                        | 5-й         | 5,36 ± 0,71        | 7,91 ± 0,97*     | 5,95 ± 0,81      |
|                        | 6-й         | 4,75 ± 0,41        | 7,19 ± 0,98*     | 5,65 ± 0,77      |
| Максимальный выброс    | Г/л         | 2,84 ± 0,44        | 4,89 ± 0,71*     | 3,74 ± 0,67      |
|                        | %           | 59,50 ± 0,52       | 121,81 ± 9,86*   | 99,56 ± 8,33*    |

Примечание: \* – отличия статистически значимые по сравнению со значением показателя до лечения ( $p < 0,05$ ).

ческих ростовых факторов, имеющиеся в большом количестве на кроветворных прекурсорах [17]. При этом ведущая роль в процессах направленной миграции гемопоэтических прекурсоров принадлежит хемокиновому рецептору CXCR4 [16]. Определенную роль в мобилизации предшественников играет снижение их сродства к элементам стромы костного мозга. Отсутствие усиления выхода КОЕ в циркуляцию в условиях применения схемы ТР может быть связано, с одной стороны, с нарушением описанных механизмов мобилизации клоногенных элементов под действием цитостатиков данной схемы, с другой – с негативным воздействием на механизмы мобилизации длительной премедикации дексаметазоном, являющейся обязательной частью в лечении больных, с использованием химиотерапевтических схем на основе таксанов.

Известно, что одной из наиболее важных особенностей нейтрофилов костномозгового пула является их свойство выходить в большом количестве в циркуляцию в ответ на введение глюкокортикоидов. При введении преднизолона больным раком легкого нами было выявлено преходящее повышение числа нейтрофилов в периферической крови, что свидетельствует о наличии типичной реакции костномозговых нейтрофилов на гормональный препарат (таблица).

Результаты проведенных проб перед 2-м курсом химиотерапии показали, что реакция на введение преднизолона резко усилилась, что проявлялось достоверным увеличением содержания нейтрофилов в периферической крови почти на все часы гормональной пробы, далее (перед 3-м курсом) имело место некоторое ослабление ответа костномозговых нейтрофилов на введение глюкокортикоида. При этом величина максимального выброса нейтрофилов как в абсолютных, так и в относительных значениях на протяжении всего периода исследования превышала значения, полученные у больных раком легкого до начала цитостатической терапии, достигая максимального уровня перед 2-м курсом лечения – 155 % от исходного (таблица).

Полноценность ответа на преднизолон зависит, в первую очередь, от объема костномозгового пула нейтрофильных гранулоцитов. Лечение по схеме ТР вызывало значительное накопление именно зрелых нейтрофильных гранулоцитов, которые и составляют костномозговой резерв нейтрофилов (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что механизмы, обеспечивающие восполнение и мобилизацию костномозгового резерва нейтрофилов, остаются сохранными в условиях терапии цисплатином и доцетакселом.

Подводя итог изучению системы крови у больных НМРЛ, леченных по схеме ТР, можно заключить, что реактивность гранулоцитопоэза на фоне данного режима сохраняется на достаточно высоком уровне, а именно, наблюдается значительная активация центральных звеньев гранулоцитарного ростка кроветворения, что приводит к накоплению незрелых и зрелых миелокариоцитов в костном мозге, увеличению костномозгового пула зрелых нейтрофилов, а также к возрастанию числа костномозговых клеток-предшественников гранулоцитопоэза в условиях ускорения их созревания.

Выявленные закономерности могут быть положены в основу разработки патогенетически обоснованных технологий коррекции нарушений со стороны системы крови при лечении цитостатической миелосупрессии, возникающей в условиях химиотерапии по схеме доцетаксел / цисплатин, а также создания новых оригинальных препаратов, стимулирующих кроветворение. Кроме того, сведения о реакциях со стороны системы крови и механизмах их развития могут быть полезны, принимая во внимание тот факт, что в последние годы вновь предпринимаются попытки изменения уже существующих схем полихимиотерапии рака легкого путем добавления третьего препарата к двухкомпонентным схемам или увеличения доз применяемых препаратов под «прикрытием» колониестимулирующих факторов либо аутоотрансплантации клеток костного мозга [18].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Рак легкого / Под ред. П. Логригана, М.: Рид Элсивер; 2009, 196 с.
2. Реутова Е.В., Маренич А.Ф. Немелкоклеточный рак легкого: перспективы химиотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2011; 3: 3–10.
3. Багрова С.Г., Бычков М.Б., Горбунова В.А., Кузьминов А.Е., Насхлеташвили Д.Р. Сравнительная оценка различных платиносодержащих режимов химиотерапии в лечении распространенного мелкоклеточного рака легкого (опыт отделения химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН). Российский онкологический журнал. 2013; 2: 4–10.
4. Консервативное лечение рака легкого / Под ред. В.А. Горбуновой. М.: Литтерра; 2005, 127 с.
5. Shen G., Bian G., Yu H., Gao M., Kang D., Shen G., Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Clin Oncol. 2014 Jan; 2 (1): 146–150.
6. Ramalingam S.S., Owonikoko T.K., Khuri F.R. Lung Cancer: New Biological Insights and Recent Therapeutic Advances. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr; 61 (2): 91–112. doi: 10.3322/caac.20102.
7. Королева И.А., Копп М.В., Шаплагин Л.В. Профилактика и коррекция нейтропении и анемии, вызванных противоопухолевой химиотерапией. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2012; Т. 5, № 3: 246–254.
8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Зюзьков Г.Н., Гурьянцева Л.А., Першина О.В., Симанина Е.В., Скурихин Е.Г., Ставрова Л.А., Удут Е.В., Минакова М.Ю., Хричкова Т.Ю., Фирсова Т.В. Теория регуляции кроветворения и создание на ее основе новых препаратов для терапии патологии системы крови. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008; № S2: 6–13.
9. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Жданов В.В., Попов Д.Н., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дыгай А.М. Механизмы гематологической токсичности цисплатины и кселоды в условиях комбинированной терапии больных диссеминированным раком желудка. Сибирский научный медицинский журнал. 2005; № 4 (118): 64–68.
10. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Симолина Е.И., Белевич Ю.В., Жданов В.В., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Симанина Е.В. Механизмы активации филграстимом процессов восстановления гранулоцитарного роста гемопоэза у больных раком молочной железы в условиях химиотерапии по схеме доксорубин / доцетаксел. Сибирский онкологический журнал. 2015; № 6: 46–51.
11. Zhdanov V.V., Gur'yantseva L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Simanina E.V., Gol'dberg V.E. Function of hemopoietic stem cells under conditions of cytostatic myelosuppression and treatment with hemostimulators. Bull Exp Biol Med. 2005 Nov; 140 (5): 631–4.
12. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT; 1999, 128 с.
13. Miroshnichenko L.A., Shdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Minakova M.Yu., Goldberg V.E., Dygai A.M. Mechanisms of hemostimulating effects of granulocytic CSF and pantothenogen under conditions of cytostatic myelosuppression. Bull Exp Biol Med. 2011 Apr; 150 (6): 702–6.
14. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyuz'kov G.N., Udut E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopenia stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action. Bull Exp Biol Med. 2013 Sep; 155 (5): 631–5.
15. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция. Клиническая онкогематология. 2015; Т. 8, № 2: 109–119.
16. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 пликсасафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2012; Т. 5, № 4: 371–379.
17. Fiala M.A., Park S., Slade M., DiPersio J.F., Stockerl-Goldstein K.E. Remobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors for allogeneic transplantation. Transfusion. 2016 Sep; 56 (9): 2331–5. doi: 10.1111/trf.13688.
18. Покровский В.С., Трещалина Е.М., Бычков М.Б. Перспективы развития комбинированной химиотерапии диссеминированного мелкоклеточного рака легкого. Российский биотерапевтический журнал. 2009; Т. 8, № 3: 61–68.

Поступила 27.06.16  
Принята в печать 5.09.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гольдберг Виктор Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий отделением химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 4415-0138.

**Хричкова Татьяна Юрьевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-код: 7866-4221.

**Попова Наталья Олеговна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

**Высоцкая Виталина Васильевна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). SPIN-код: 6636-7192.

**Симолина Елена Ивановна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

**Белевич Юлия Викторовна**, младший научный сотрудник отделения химиотерапии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com.

**Жданов Вадим Вадимович**, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-код: 3753-5560.

**Мирошниченко Лариса Аркадьевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-код: 3115-3442.

**Удут Елена Владимировна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-код: 1713-8040.

**Симанина Елена Владиславовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии, Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Elena\_simanina@mail.ru.

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

## EFFECT OF CHEMOTHERAPY WITH DOCETAXEL / CISPLATIN ON GRANULOCYTIC HEMOPOIESIS IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CARCINOMA

**V.E. Goldberg<sup>1</sup>, T.Yu. Khrichkova<sup>2,3</sup>, N.O. Popova<sup>1</sup>, V.V. Vysotskaya<sup>1</sup>, E.I. Simolina<sup>1</sup>, Yu.V. Belevich<sup>1</sup>, V.V. Zhdanov<sup>2</sup>, L.A. Miroshnichenko<sup>2</sup>, E.V. Udu<sup>2</sup>, E.V. Simanina<sup>2</sup>**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk<sup>1</sup>  
Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk<sup>2</sup>  
National Research Tomsk State University, Russia, Tomsk<sup>3</sup>  
3, Lenin Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: tasha93@mail.ru<sup>2</sup>

### Abstract

Toxic effects of combined cisplatin and docetaxel treatment on the granulocytic hemopoiesis were studied in 45 patients with stage II–IV non-small cell lung carcinoma. The patients received intravenous injections of docetaxel at a dose of 75 mg/m<sup>2</sup> followed by cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>. Blood parameters were assessed during 3 courses of chemotherapy. To estimate the state of granulocytic hemopoiesis, the hematological, cultural and functional methods were used. The study showed that the reactivity of granulocytopenia was maintained at a high level, namely, there was a significant activation of the central signals of granulocytic hemopoiesis, resulting in the accumulation of immature and mature myelokaryocytes in the bone marrow and increase in the bone marrow pool of mature neutrophils, as well as in increase in the number of bone marrow progenitor cells granulocytopenia in terms of acceleration of their maturing.

**Key words:** lung cancer, chemotherapy, granulocytopenia, docetaxel, cisplatin.

### REFERENCES

1. Lung cancer / Ed. by P. Logrigan, Moscow; 2009, 196 p. [in Russian]
2. Reutova E.V., Marenich A.F. Non-small cell lung carcinoma: prospects in chemotherapy. Pulmonology and Allergology. 2011; 3: 3–10. [in Russian]
3. Bagrova S.G., Bychkov M.B., Gorbunova V.A., Kuzminov A.E., Naskhletashvili D.R. Comparative assessment of different platinum-containing chemotherapy regimens in the treatment of advanced non-small cell lung carcinoma. Russian Journal of Oncology. 2013; 2: 4–10. [in Russian]
4. Conservative treatment of lung cancer / Ed. by V.A. Gorbunova. Moscow; 2005, 127 p. [in Russian]
5. Shen G., Bian G., Yu H., Gao M., Kang D., Shen G., Hu S. Comparison between cisplatin plus vinorelbine and cisplatin plus docetaxel in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. Mol Clin Oncol. 2014 Jan; 2 (1): 146–150.
6. Ramalingam S.S., Owonikoko T.K., Khuri F.R. Lung Cancer: New Biological Insights and Recent Therapeutic Advances. CA Cancer J Clin. 2011 Mar-Apr; 61 (2): 91–112. doi: 10.3322/caac.20102.
7. Korolyeva I.A., Kopp M.V., Shaplygin L.V. Prevention and correction of neutropenia and anemia caused by anticancer chemotherapy. Hematology Oncology. Basic Researches and Clinical Practice. 2012; V. 5, № 3: 246–254. [in Russian]
8. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Zuzkov G.N., Guryantseva L.A., Pershina O.V., Simanina E.V., Skurikhin E.G., Stavrova L.A., Udu E.V., Minakova M.Yu., Khrichkova T.Yu., Firsova T.V. Theory of hematopoietic regulation and creation of new agents for therapy in hematological malignancies. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2008; № S2: 6–13. [in Russian]
9. Khrichkova T.Yu., Goldberg V.E., Zhdanov V.V., Popov D.N., Tuzikov S.A., Afanasyev S.G., Dygai A.M. Mechanisms of hematological toxicity of Cisplatin and Xeloda in the conditions of combined therapy of the patients with metastatic gastric cancer. Siberian Scientific Medical Journal. 2005; 4 (118): 64–68. [in Russian]
10. Khrichkova T.Yu., Goldberg V.E., Popova N.O., Simolina E.I., Belevich Yu.V., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Udu E.V., Simanina E.V. The mechanisms of filgrastim-induced activation of hematopoietic recovery in breast cancer patients treated with doxorubicin/docetaxel. Siberian Journal of Oncology. 2015; 6: 46–51. [in Russian]
11. Zhdanov V.V., Gur'yantseva L.A., Udu E.V., Khrichkova T.Yu., Simanina E.V., Gol'dberg V.E. Function of hemopoietic stem cells under conditions of cytostatic myelosuppression and treatment with hemostimulators. Bull Exp Biol Med. 2005 Nov; 140 (5): 631–4.
12. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. The role of hematopoiesis-induced microenvironment in hematopoietic regulation in cytostatic myelosuppressions. Tomsk: STT; 1999, 128 p. [in Russian]
13. Miroshnichenko L.A., Zhdanov V.V., Zyuz'kov G.N., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udu E.V., Khrichkova T.Yu., Minakova M.Yu., Goldberg V.E., Dygai A.M. Mechanisms of hemostimulating effects of granulocytic CSF and pantothenic acid under conditions of cytostatic myelosuppression. Bull Exp Biol Med. 2011 Apr; 150 (6): 702–6.
14. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyuz'kov G.N., Udu E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Yu., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopenia stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action. Bull Exp Biol Med. 2013 Sep; 155 (5): 631–5.
15. Vladimirovskaya E.B. Normal hematopoiesis and its regulation. Clinical Hematology Oncology. 2015; 8 (2): 109–119. [in Russian]

16. *Pokrovskaya O.S.* The mechanism and clinical efficacy of Plerixafor, a CXCR4 antagonist, in mobilization of hematopoietic stem cells. *Clinical Hematology Oncology. Basic Researches and Clinical Practice*. 2012, 5 (4): 371–379. [in Russian]

17. *Fiala M.A., Park S., Slade M., DiPersio J.F., Stockerl-Goldstein K.E.* Remobilization of hematopoietic stem cells in healthy donors for al-

logeneic transplantation. *Transfusion*. 2016 Sep; 56 (9): 2331–5. doi: 10.1111/trf.13688.

18. *Pokrovsky V.S., Treshchalina E.M., Bychkov M.B.* Prospect in the development of combined chemotherapy for disseminated small cell lung carcinoma. *Russian Biological Therapy Journal*. 2009. 8 (3): 61–68. [in Russian]

Received 27.06.16  
Accepted 5.09.16

# ABOUT THE AUTHORS

**Goldberg Viktor E.**, MD, DSc, Professor, Head of Chemotherapy Department, Deputy Director for Science and Treatment, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 4415-0138.

**Chrichkova Tatiana Yu.**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-code: 7866-4221.

**Popova Natalia O.**, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-code: 7672-1029.

**Simolina Elena Ivanovna**, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-code: 9579-0549.

**Vysotskaya Vitalina V.**, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). SPIN-code: 6636-7192.

**Belevich Yulia V.**, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com.

**Zhdanov Vadim V.**, MD, DSc, Deputy Director for Science, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-code: 3753-5560.

**Miroshnichenko Larisa A.**, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-code: 3115-3442.

**Udut Elena V.**, MD, DSc, Principal Investigator, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-code: 1713-8040.

**Simanina Elena V.**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Physiology and Experimental Therapy, Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine named after E.D. Goldberg, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Elena\_simanina@mail.ru.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ Ki67, ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 (COX-2) И p16ink4a У БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1,2</sup>, О.В. Савенкова<sup>1</sup>, В.В. Недосеков<sup>2</sup>,  
М.К. Ибрагимова<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. e-mail: churuksaevaon@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Исследование, проведенное у больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ), показало, что высокий уровень экспрессии маркера пролиферации Ki67 у первичных больных, повышенные уровни циклооксигеназы-2 (COX-2) и белка p16ink4a после проведения неоадьювантной химиотерапии коррелируют с неблагоприятным прогнозом, что позволяет использовать эти показатели в мониторинге течения заболевания. Показано, что до начала противоопухолевого лечения уровень экспрессии Ki67 был максимально высоким у тех больных, у которых впоследствии наблюдалось прогрессирование заболевания, и достигал 85 %. Выявлено, что у больных МРРШМ с уровнем экспрессии Ki67 < 50 %, показатели 5-летней общей выживаемости статистически значимо превышают аналогичные показатели больных МРРШМ с уровнем экспрессии Ki67 > 50 %. Уровень экспрессии циклооксигеназы COX-2, определяемый после химиотерапевтического лечения, коррелирует с общей выживаемостью больных МРРШМ. Так, 5-летняя выживаемость больных МРРШМ при уровне экспрессии COX-2 < 50 % составила 84 %, а при экспрессии > 50 % – 66 %. Показано, что уровень экспрессии белка p16ink4a коррелирует с показателями безрецидивной выживаемости.

**Ключевые слова:** местнораспространенный рак шейки матки, Ki67, COX-2, p16ink4a, факторы прогноза.

Рак шейки матки (РШМ) занимает ведущее место в структуре онкологической женской заболеваемости и смертности [1]. Отдаленные результаты лечения больных РШМ остаются неудовлетворительными, рецидивы после специального лечения чаще возникают через 12–20 мес и наблюдаются в 32–78,3 % случаев [2]. До 45 % больных погибают в течение первых 5 лет от прогрессирования заболевания [3]. Наряду с совершенствованием методов лечения, значимым аспектом в проблеме местнораспространенного рака шейки матки (МРРШМ) является поиск и оценка факторов прогноза заболевания. Доказано влияние на течение заболевания таких прогностических факторов, как размер первичной опухоли, глубина инвазии, гистотип опухоли, наличие опухолевых эмболов в лимфатических сосудах, длительность облучения. В то же время существует ряд молекулярных маркеров, связанных с биологическим поведением опухоли, которые часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект [4–6]. Рецепторы гормонов, биохимические маркеры, экспрессия онкогенов и антигенов, связанная с пролиферацией, а также другие молекулярные маркеры признаны прогностически значимыми

[6–8]. В то же время данные литературы о роли таких показателей, как VEGF, EGFR, COX-2, Ki67, p16ink4a при местнораспространенном раке шейки матки достаточно противоречивы. Несомненно, что знание биологических маркеров позволит понять злокачественный потенциал опухоли, прогнозировать течение заболевания и определить индивидуальную тактику лечения.

**Цель исследования** – изучить прогностическое значение показателей Ki67, COX-2, p16ink4a у больных МРРШМ, получивших комбинированное лечение с использованием неоадьювантной химиотерапии.

### Материал и методы

Изучались возможности маркера пролиферативной активности Ki67, белка p16ink4a, являющегося ингибитором циклинзависимых киназ, и циклооксигеназы COX-2 в определении прогноза течения местнораспространенного РШМ. Материалом исследования служила ткань опухоли шейки матки, полученная от 25 больных. Средний возраст пациенток составил 38,04 ± 1,6 года.

Оценивалась первоначальная экспрессия перечисленных иммуногистохимических маркеров

в опухоли и после проведения 2 курсов платиносодержащей неоадьювантной химиотерапии (НАХТ). Иммуногистохимическое исследование проводилось по стандартной методике на депарафинированных срезах с блоков тканей шейки матки, полученных от препаратов резекций или биопсий шейки матки. Все препараты пересматривались патоморфологом для уточнения гистологического диагноза и соответствия блоков выбранным срезам. Для антитела p16ink4a использовали фирменный набор CINtec histology kit (производство mtm laboratories AG, Германия). Для остальных антител использовались следующие МКА: COX-2 (клон CX-294, мышинное, рабочее разведение 1:150, производство Dako, демаскировка в ЭДТА буфере pH=9,0); Ki67 (клон MIB1, мышинное, готовое к применению, производство Dako, демаскировка в цитратном буфере pH=6,0). При ИГХ-реакции использовался непрямой двухшаговый стрептовидин-биотиновый метод. Окраска проводилась диаминобензидином и гематоксилином.

Оценку результатов окрашивания проводили с применением светового микроскопа Carl Zeiss MicroImaging (Германия). Для всех маркеров оценивали локализацию окрашивания в клетке (ядро, цитоплазма, мембрана). Результаты ИГХ-анализа оценивали количественно и качественно по интенсивности окрашивания цитоплазмы: 0 – окрашивание отсутствует, 1 – слабое окрашивание, 2 – окрашивание средней интенсивности, 3 – сильное окрашивание. Количественно оценивали процент окрашенных клеток (от 0 до 100 %) и содержание их в максимально насыщенных слоях эпителия.

Для оценки пролиферативной активности (ПА) опухоли подсчитывали количество Ki67 положительных клеток на 200–300 опухолевых клеток. Индекс Ki67 определяли по формуле: ПА = число Ki67 положительных клеток × 100 / общее количество клеток.

Неоадьювантная химиотерапия проводилась по схеме цисплатин в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день и гемцитабин в дозе 1 250 мг/м<sup>2</sup> в 1-й и 8-й дни, с последующими сочетанной лучевой терапией по радикальной программе или оперативным лечением в случае резектабельности опухоли с адьювантной лучевой терапией.

Непосредственные результаты неоадьювантной химиотерапии оценивались с помощью шкалы RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Оценка объективного ответа подтверждалась результатами клинического, ультразвукового и КТ/МРТ исследований.

Материалом для исследования на ВПЧ служили соскобы из цервикального канала (эндоцервикс). Проводилось генотипирование 12 типов (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) с определением вирусной нагрузки методом

ПЦР-диагностики в режиме «реального времени» с применением диагностических тест-систем «Амплисент FRT ВПЧ ВКР скрининг» и «Амплисент FRT ВПЧ ВКР генотип» (Россия) на основе мультипраймерной типоспецифической ПЦР, на 6-канальном амплификаторе RotorGene 6000 фирмы Corbett Research, Австралия.

Для статистической обработки полученных результатов использовали критерии Стьюдента и Манна – Уитни, Вилкоксона, Мак-Немара, критерий Фишера, критерии согласия Шапиро – Уилкса, Колмогорова – Смирнова, Лиллефорса. Достоверность различий оценена по лог-ранговому критерию (Survival Analysis). Кривые общей, скорректированной и безрецидивной выживаемости строились по методу Каплана – Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценена по критерию Гехана – Вилкоксона или F-критерию Кокса. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica for Windows, версия 8.0.

### Результаты и обсуждение

У всех пациенток верифицирован плоскоклеточный рак шейки матки, из них у 9 (25 %) диагностирована ПВ стадия, у 16 (64 %) – ПИВ стадия заболевания. Умеренная дифференцировка опухоли отмечалась у 12 (48 %), низкодифференцированная опухоль – у 13 (52 %) пациенток. ВПЧ-инфекция высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) обнаружена в 20 (80 %) случаях, 5 (20 %) пациенток были ВПЧ-отрицательными. В 15 (75 %) наблюдениях выявлен 16 тип ВПЧ ВКР, в остальных случаях – 18, 31, 39 и 56 типы.

Было выявлено, что индекс пролиферации в среднем у больных МРРШМ составил 60 % (рис. 1). Высокий и очень высокий уровень экспрессии (более 50 %) наблюдался у 16 (64 %) больных МРРШМ (рис. 2), слабый уровень экспрессии Ki67 – у 4 (16 %) пациенток (рис. 3). Полученные результаты согласуются с данными авторов, утверждающих, что уровень пролиферативной активности плоскоклеточного рака шейки матки предопределяет отдаленные результаты лечения, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой

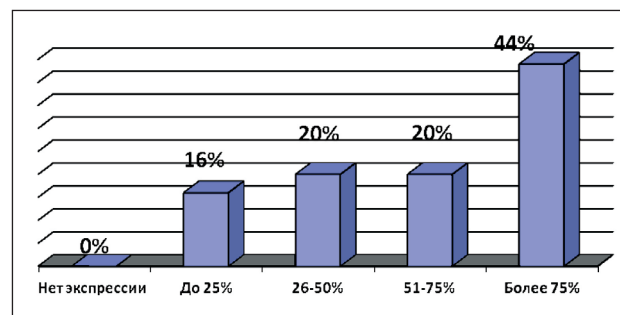


Рис. 1. Экспрессия Ki67 как показателя пролиферативной активности у больных МРРШМ

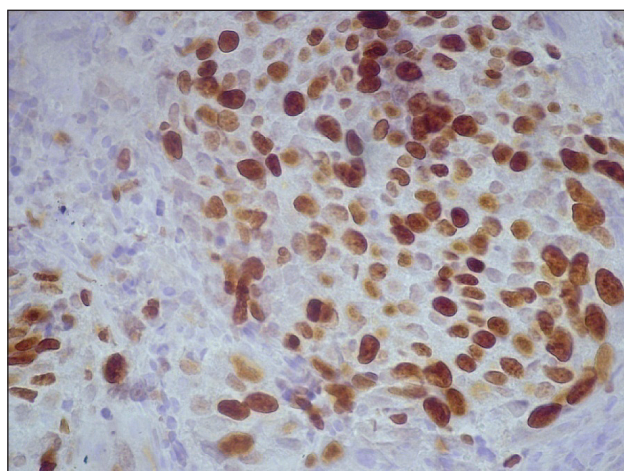


Рис. 2. Микрофото. ИГХ-исследование. Индекс метки Ki-67 выше 80 % в опухолевых гнездах умеренно дифференцированной плоскоклеточной карциномы шейки матки, ×400

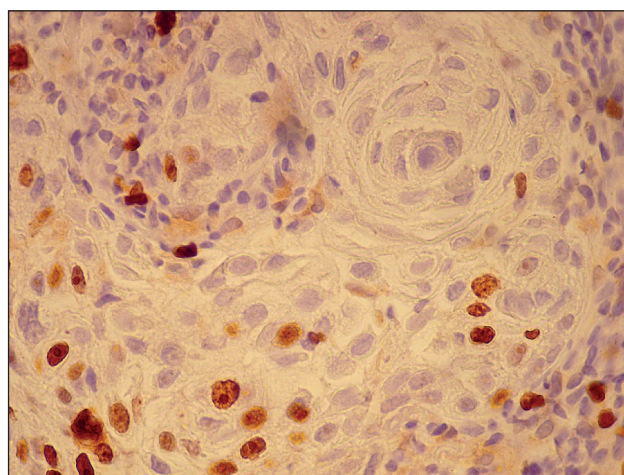


Рис. 3. Микрофото. ИГХ-исследование. Высокодифференцированная плоскоклеточная карцинома шейки матки. Низкая пролиферативная активность опухолевых клеток. Индекс метки Ki-67 <15 %, ×200

терапии [9]. Кроме того, имеются данные о том, что пролиферативная активность эпителиальных клеток при предраковых поражениях шейки матки зависит от наличия ВПЧ ВКР [10]. В то же время есть исследования, не обнаруживающие такой зависимости и указывающие, что пролиферативная активность при РШМ может варьировать в широких пределах, отличаясь у разных больных более чем в 10 раз [11]. Ряд авторов предлагают определять экспрессию PCNA, Ki67 и p16ink4a, служащих суррогатными маркерами экспрессии вирусных онкогенов, с целью предсказания активности вирусных генов E6/E7 [12–14].

Проведена оценка экспрессии циклооксигеназы COX-2, являющейся индуцибельной изоформой фермента, участвующего в образовании простагландинов из арахидоновой кислоты, у больных МРРШМ (рис. 4). Анализ полученных данных показал, что экспрессия COX-2 выявлялась у 19 (76 %) больных МРРШМ. Высокий уровень экс-

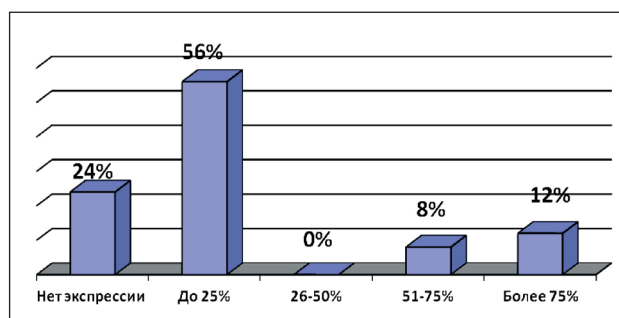


Рис. 4. Экспрессия циклооксигеназы COX-2 у больных МРРШМ

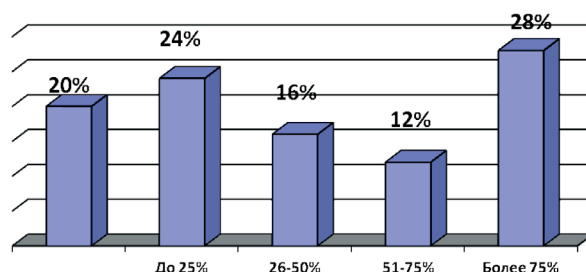


Рис. 5. Экспрессия белка p16ink4a у больных МРРШМ

прессии наблюдался у 5 (20 %), низкий уровень экспрессии COX-2 – у 19 (56 %) больных. Полученные данные не противоречат результатам других авторов [15]. Ряд исследователей сообщают о вовлеченности COX-2 в цервикальный канцерогенез и свидетельствуют об ассоциации этого маркера с распространенными стадиями заболевания, плохим прогнозом и рецидивами [16, 17]. В других работах значимость COX-2 как фактора прогноза отрицается [18]. Одни авторы обнаруживают корреляционную связь между экспрессией COX-2 и ВПЧ, утверждая, что онкобелки E6 и E7 увеличивают транскрипцию COX-2 через EGFR-сигнальный путь, другие указывают на отсутствие связи экспрессии COX-2 с наличием ВПЧ-инфекции [19, 20].

В современной литературе в качестве одного из прогностических факторов, ассоциированного с худшим течением РШМ, рассматривается повышенная экспрессия белка p16ink4a, продуцируемого геном INK4a, этот протеин принадлежит к группе ингибиторов циклинзависимых киназ (рис. 5). Нами выявлено, что значимо чаще белок p16ink4a экспрессировался в клетках больных МРРШМ – в 20 (80 %) случаях. Уровень экспрессии в среднем у этих пациенток составил 47 % (рис. 6). У 8 (40 %) больных МРРШМ отмечалась высокая и очень высокая экспрессия этого белка, низкая экспрессия (до 25 %) наблюдалась в 6 (24 %) случаях.

Результаты анализа взаимосвязи наличия ВПЧ-инфекции с белком p16ink4a представлены на рис. 7. Известно, что у больных МРРШМ актив-

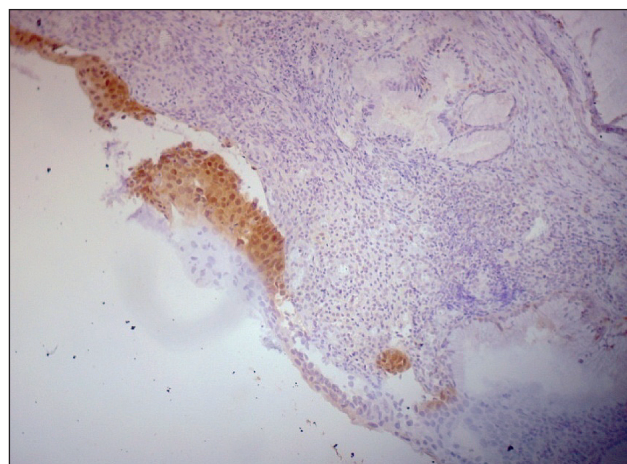


Рис. 6. Микрофото. ИГХ-исследование. Фокальная экспрессия протеина p16ink4a в ядрах клеток опухолевой ткани шейки матки,  $\times 200$

ность p16ink4a повышается при экспрессии ряда вирусных или клеточных онкогенов. Полученные результаты свидетельствуют, что в большинстве случаев экспрессия белка p16ink4a сочетается с наличием ВПЧ-инфекции онкогенных типов. У больных МРРШМ такое сочетание наблюдается в 68 % случаев. Возможно, что гиперэкспрессия этого белка у ВПЧ-инфицированных больных объясняется взаимодействием белкового продукта онкогена E7 ВПЧ с Rb, что приводит к инактивации последнего. Доказано, что, в свою очередь, по механизму обратной связи усиливается транскрипция гена, кодирующего белок p16ink4a [21].

Рядом исследований показано, что появление клеток, экспрессирующих белок p16ink4a, отмечается уже на ранних стадиях опухолевого процесса. Так, при раке *in situ* наблюдается четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладающим в инвазивных карциномах. В то же время отсутствие экспрессии p16INK4a в ткани плоскоклеточной карциномы, возможно, указывает на иной механизм развития

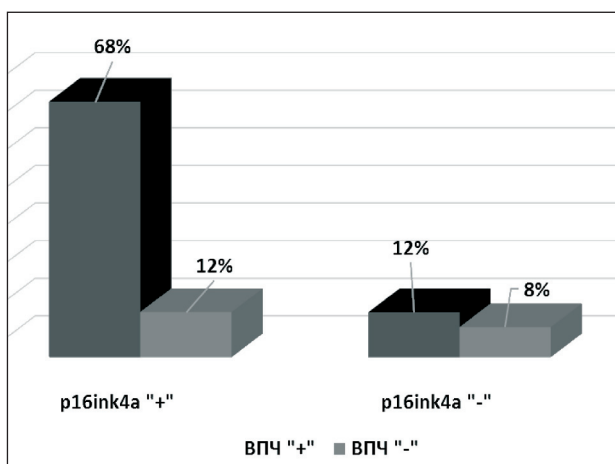


Рис. 7. Экспрессия белка p16ink4a у вирус-ассоциированных больных МРРШ

последней, не ассоциированной с ВПЧ [22]. Было выявлено, что присутствие генома HPV высокого риска не является необходимым условием для осуществления экспрессии белка p16ink4a в опухолевых клетках. Этот белок отмечался и в тканях больных раком молочной железы, легкого и мочевого пузыря. В то же время причины его повышенной экспрессии до конца не выявлены.

С целью изучения прогностического значения параметров Ki67, COX-2 и p16INK4a была проанализирована динамика этих показателей у больных МРРШМ до лечения и после 2 курсов ПХТ (табл. 1). После 2 курсов НАХТ полная регрессия опухоли наблюдалась у 1 (4 %) больной, частичная регрессия — у 22 (88 %), стабилизация процесса — у 2 (8 %) пациенток. Клинический эффект НАХТ у больных местнораспространенным раком шейки матки проявлялся в статистически значимом уменьшении объема опухоли шейки матки, уменьшении частоты межменструальных кровянистых выделений, болевого синдрома, контактных кровянистых выделений.

Таблица 1

**Частота встречаемости экспрессии Ki67, COX-2, p16ink4a у больных МРРШМ до и после проведения НАХТ**

| Уровень экспрессии  | Иммуногистохимические показатели |                            |            |                             |            |                             | p                                                                                                     |
|---------------------|----------------------------------|----------------------------|------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                     | Ki67                             |                            | COX-2      |                             | p16ink4a   |                             |                                                                                                       |
|                     | До лечения                       | После ПХТ                  | До лечения | После ПХТ                   | До лечения | После ПХТ                   |                                                                                                       |
| Нет экспрес-<br>сии | —                                | 6 (24 %)<br>p <sub>1</sub> | 6 (24 %)   | 15 (60 %)<br>p <sub>3</sub> | 5 (20 %)   | 12 (48 %)<br>p <sub>4</sub> | p <sub>1</sub> =0,0111<br>p <sub>2</sub> =0,0251<br>p <sub>3</sub> =0,0218<br>p <sub>4</sub> =0,00641 |
| До 25 %             | 4 (16%)                          | 4 (16 %)                   | 13 (52 %)  | 9 (36 %)                    | 6 (24 %)   | 5 (20 %)                    |                                                                                                       |
| 26–50 %             | 5 (20 %)                         | 7 (28 %)                   | 1 (4 %)    | —                           | 4 (16 %)   | 3 (12 %)                    |                                                                                                       |
| 51–75 %             | 5 (20 %)<br>p <sub>2</sub>       | —                          | 2 (8 %)    | 1 (4 %)                     | 3 (12 %)   | 1 (4 %)                     |                                                                                                       |
| Более 75 %          | 11 (44 %)                        | 8 (32 %)                   | 3 (12 %)   | —                           | 7 (28 %)   | 4 (16 %)                    |                                                                                                       |

Примечание: p<sub>1</sub> – уровень статистической значимости по показателю Ki-67 до лечения и после ХТ (по критерию Фишера); p<sub>2</sub> – уровень статистической значимости по показателю Ki-67 до лечения и после ХТ (по критерию Фишера); p<sub>3</sub> – уровень статистической значимости по показателю COX-2 до лечения и после ХТ ( $\chi^2$ ); p<sub>4</sub> – уровень статистической значимости по показателю p16ink4a до лечения и после ХТ ( $\chi^2$ ).

Таблица 2

**Динамики уровня экспрессии Ki67, COX-2 и p16ink4a до и после курсов НАХТ у 18 операбельных больных МРРШМ, получивших комбинированное лечение**

| Иммуногистохимические показатели |            |            |            |            |            |
|----------------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Ki67                             |            | COX-2      |            | p16ink4a   |            |
| До лечения                       | После НАХТ | До лечения | После НАХТ | До лечения | После НАХТ |
| 53,9 %                           | 31,5 %     | 43,7 %     | 7,5 %*     | 27,5 %     | 16,7 %**   |

Примечание: \* – статистическая значимость различий показателя COX-2 до и после НАХТ,  $p=0,04$  (SignTest); \*\* – статистическая значимость различий показателя p16ink4a до и после НАХТ,  $p=0,04$  (SignTest).

Анализ иммуногистохимических маркеров, определяемых до начала противоопухолевого лечения и после 2 курсов НАХТ у больных МРРШМ, выявил достоверное снижение удельного веса опухолей шейки матки, экспрессирующих Ki67, циклооксигеназу COX-2 и ингибитор циклинзависимых киназ – белок p16ink4a, после завершения курсов химиотерапии. Показано, что если до начала лечения показатель пролиферативной активности Ki67 выявлялся у всех больных МРРШМ, то после курсов НАХТ 6 (24 %) пациенток не экспрессировали этот антиген. Среднее его значение уменьшилось с 60 до 42 % ( $p<0,05$ ), т.е. менее половины опухолевых клеток находилось в митотическом периоде клеточного цикла. Доля случаев с высокой и очень высокой экспрессией Ki67 снизилась в 2 раза по сравнению с показателями до лечения – с 64 до 32 %.

Отчетливая экспрессия циклооксигеназы COX-2, оказывающей влияние на подавление апоптоза, активацию неоангиогенеза и адгезию опухолевых клеток, выявлялась у 19 (76 %) больных МРРШМ. После проведения НАХТ отмечается значимое снижение опухолей, экспрессирующих COX-2, – до 10 (40 %) наблюдений, причем в 9 (36 %) случаях наблюдается слабая экспрессия COX-2 – до 25 %.

Анализ экспрессии белка-ингибитора циклинзависимых киназ p16ink4a после проведения НАХТ показал его достоверное снижение. До лечения p16ink4a экспрессировался у 20 (80 %) пациенток МРРШМ, после лечения – у 13 (52 %) больных. Также отмечается снижение уровня экспрессии: если до лечения экспрессия более 50 % отмечалась у 10 (40 %) больных МРРШМ, то после лекарственной терапии высокая и очень высокая экспрессия выявлялась в 2 раза реже.

Проведен анализ динамики уровня экспрессии показателей Ki67, COX-2, p16ink4a у 18 больных МРРШМ, прооперированных после 2 курсов НАХТ (табл. 2). Анализ динамики уровня циклооксигеназы COX-2 и белка p16ink4a установил значимое уменьшение экспрессии этих маркеров у пациенток, перешедших после НАХТ в группу операбельных и достигших полной регрессии опухоли после завершения комбинированного лечения. Со стороны индекса пролиферативной активности Ki67 отмечалась положительная дина-

мика снижения экспрессии антигена Ki67, однако значимых различий не выявлено.

В работе была проанализирована связь Ki67, COX-2, p16ink4a с отдаленными результатами лечения у больных МРРШМ (рис. 8). Выявлено, что у больных МРРШМ с уровнем экспрессии Ki67 менее 50 % показатели 5-летней общей выживаемости значимо превышают аналогичные показатели у больных с экспрессией Ki67 > 50 % (Gehan's Wilcoxon  $p=0,01056$ , Log-Rank Test  $p=0,00899$ , Cox-Mantel Test  $p=0,01011$ ). В группе больных с экспрессией Ki67 ниже 50 % 5-летняя общая выживаемость составила 100 %, среди пациенток с высоким уровнем пролиферативной активности (Ki67 > 50 %) – 67 %. Показатели безрецидивной 5-летней выживаемости у пациенток МРРШМ с различным уровнем экспрессии Ki67 значимо не отличались.

Значимой взаимосвязи исходных уровней COX-2 и p16ink4a у больных МРРШМ с показателями выживаемости не выявлено. Однако установлено, что экспрессия этих показателей после НАХТ сопряжена с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость больных МРРШМ при экспрессии COX-2 < 50 % составила 84 %, при экспрессии > 50 % – 66 %. Анализ зависимости безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии белка p16ink4a после НАХТ показал, что безрецидивная выживаемость больных МРРШМ, у которых экспрессии данного белка не отмечалось, значимо

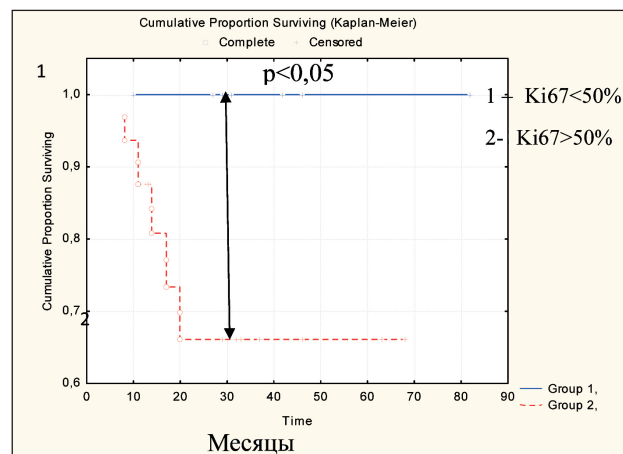


Рис. 8. Общая выживаемость больных МРРШМ в зависимости от исходного уровня маркера пролиферативной активности Ki67

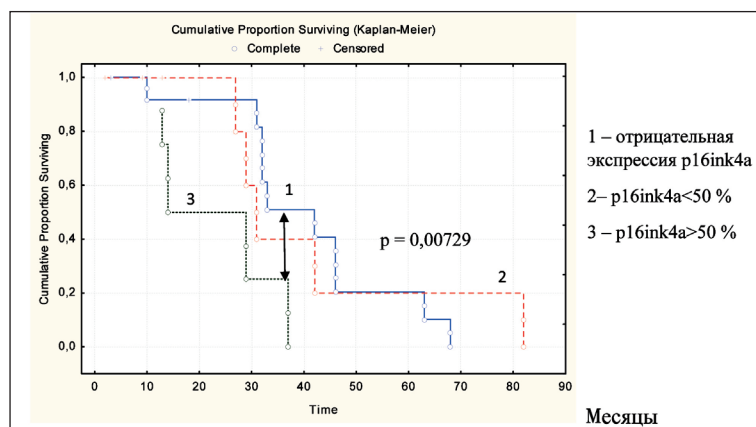


Рис. 9. Безрецидивная выживаемость в зависимости от экспрессии p16ink4a после проведения курсов НАХТ ( $p < 0,05$ )

превышала аналогичный показатель у пациенток с высокой и очень высокой экспрессией этого белка (рис. 9). Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости у p16ink4a-отрицательных больных составил 50 %, у пациенток с низкой экспрессией – 40 %, с высокой экспрессией – 25 %. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных МРРШМ с отсутствием экспрессии и низким ее уровнем не отличалась и достигала 20 %, больных с высокой экспрессией белка p16ink4a в этом сроке наблюдения не было. Аналогичные результаты получены другими авторами [9, 16]. Отсутствие значимых различий в ряде случаев, вероятно, может быть связано с небольшим количеством пациенток, что

предполагает продолжение исследований в данном направлении.

Таким образом, высокий уровень пролиферативной активности Ki67 у первичных больных, гиперэкспрессия СОХ-2 и белка p16ink4a после проведения неoadъювантной химиотерапии коррелируют с неблагоприятным прогнозом. Высокие уровни экспрессии Ki67 и СОХ-2 значимо влияют на 5-летнюю общую выживаемость, а уровень экспрессии белка p16ink4a сопряжен с показателями безрецидивной выживаемости. Результаты проведенного исследования указывают на важное значение изученных параметров и подтверждают их предиктивную роль в прогнозе МРРШМ.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. GLOBOCAN 2008 v1.2 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2012 April]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Уразова Л.Н., Чернышова А.Л., Молчанов С.В., Мунтян А.Б., Замкова О.В., Видяева И.Г. Вакцинация против ВПЧ – первичная профилактика рака шейки матки. Томск: Печатная мануфактура, 2011, 116 с.
3. Максимов С.Я., Гусейнов К.Д. Комбинированное лечение рака шейки матки // Практическая онкогинекология: избранные лекции / Под ред. А.Ф. Урманчеевой, С.А. Тюлядина, В.М. Моисеенко. СПб.: Центр ТОММ, 2008: 168–180.
4. Карапетян В.Л., Степанова Е.В., Барышников А.Ю., Никогосян С.О., Кузнецов В.В. Молекулярно-биологические факторы прогноза рака яичников начальных стадий. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 1: 37–41.
5. Calado R.T., Chen J. Telomerase: not just for the elongation of telomeres. Bioessays. 2006 Feb; 28 (2): 109–12.
6. Samir R., Asplund A., Tot T., Pekar G., Hellberg D. Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium. Am J Obstet Gynecol. 2010 Jun; 202 (6): 579.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.034.
7. Song S.H., Park H.M., Eom D.W., Lee J.K., Lee N.W., Kim A.R., Hur J.Y., Lee K.W., Park Y.K., Saw H.S. The expression of p16 (INK4a) and Ki67 in relation to high-risk human papilloma viral load and residual disease after conization with positive margins. Int J Gynecol Cancer. 2007 Jul-Aug; 17 (4): 858–67.
8. Su Mi Kim, Jeong Uee Lee, Dae Woo Lee, Min Jung Kim, Hae Nam Lee. The prognostic significance of p16, Ki67, p63, and CK17 expression determined by immunohistochemical staining in cervical intraepithelial neoplasia I. Korean J Obstet Gynecol. 2011; 54 (4): 184–191.
9. Пожариский К.М., Винокуров В.Л., Жаринов Г.М., Болдырян Н.А., Кузнецова М.Е., Гаспарян Н.А., Самсонова Е.А. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии. Вопросы онкологии. 2008; 4: 463–470.

10. Cambruzzi E., Zettler C.G., Alexandre C.O. Expression of Ki67 and squamous intraepithelial lesions are related with HPV in endocervical adenocarcinoma. Pathol Oncol Res. 2005; 11 (2): 114–20.
11. Carriho C., Gouveia P., Cantel M., Alberto M., Buane L., David L. Characterization of human papillomavirus infection, p53 and Ki67 expression in cervix cancer of Mozambican women. Pathol Res Pract. 2003; 199 (5): 303–11.
12. Heideman D., Snijders P., Berkhof J., Verheijen R.H., Helmerhorst T.J., Meijer C.J. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. BJOG 2008; 115: 938–46. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01779.x.
13. Kiviat N.B., Hawes S.E., Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine – the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. J Natl Cancer Inst. 2008 Mar 5; 100 (5): 290–1. doi: 10.1093/jnci/djn038.
14. Naucler P., Ryd W., Tornberg S., Strand A., Wadell G., Elfgrén K., Rådborg T., Strander B., Forslund O., Hansson B.G., Hagmar B., Johansson B., Rylander E., Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. J Natl Cancer Inst. 2009; 101 (2): 88–99. doi: 10.1093/jnci/djn444.
15. Hammes L.S., Tekmal R.R., Naud P., Edelweiss M.I., Kirma N., Valente P.T., Syrjänen K.J., Cunha-Filho J.S. Up-regulation of VEGF, c-fms and COX-2 expression correlates with severity of cervical cancer precursor (CIN) lesions and invasive disease. Gynecol Oncol. 2008 Sep; 110 (3): 445–51. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.038.
16. Dursun P., Yuce K., Usubutun A., Ayhan A. Cyclooxygenase-2 expression in cervical intraepithelial neoplasia III and squamous cell cervical carcinoma, and its correlation with clinicopathologic variables. Int J Gynecol Cancer. 2007; 17 (1): 164–73.
17. Mitchell A., Newton J.M., Brite K., Einspahr J., Ellis M., Davis J., Nuno T., Alberts D.S., Garcia F. Cyclooxygenase 2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. J Low Genit Tract Dis. 2007 Apr; 11 (2): 80–5.
18. Sales K.J., Katz A.A., Howard B., Soeters R.P., Millar R.P., Jabbour H.N. Cyclooxygenase-1 is up-regulated in cervical carcinomas: autocrine/paracrine regulation of Cyclooxygenase-2, prostoglandine receptors, angiogenic factors by Cyclooxygenase-1. Cancer Res. 2002 Jan 15; 62 (2): 424–32.

19. Gadducci A., Guerrieri M.E., Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013 May; 86 (2): 104–29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003.

20. Sarian L.O., Derchain S.F., Yoshida A., Vassallo J., Pignataro F., De Angelo Andrade L.A. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Ki67 as related to disease severity and HPV detection in squamous lesions of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2006 Sep; 102 (3): 537–41.

21. Ozgul N., Cil A.P., Bozdayi G., Usulutun A., Bulbul D., Rota S., Kose M.F., Biri A., Haberal A. Staining characteristics of p16INK4a: is

there a correlation with lesion grade or high-risk human papillomavirus positivity? *J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct; 34 (5): 865–71.

22. Kuo K.T., Chang H.C., Hsiao C.H., Lin M.C. Increased Ki67 proliferative index and absence of p16INK4a in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jul; 90 (7): 894–9.

Поступила 18.05.16

Принята в печать 5.09.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чуруксаева Ольга Николаевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: churuksaevaon@mail.ru. SPIN-код: 4769-0636.

**Коломиец Лариса Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры онкологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

**Савенкова Ольга Владимировна**, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). SPIN-код: 2647-4457.

**Недосеков Василий Васильевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация).

**Ибрагимова Марина Константиновна**, младший научный сотрудник лаборатории онковирусологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-код: 2340-1628.

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

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF Ki67, CYCLOOXYGENASE-2 (COX-2) AND p16ink4a IN PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED CERVICAL CANCER

O.N. Churuksaeva<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1,2</sup>, O.V. Savenkova<sup>1</sup>, V.V. Nedosekov<sup>2</sup>, M.K. Ibragimova<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Medical Sciences, Russia, Tomsk<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk<sup>2</sup>

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: churuksaevaon@mail.ru<sup>1</sup>

#### Abstract

The increased expression levels of Ki67, cyclooxygenase-2 (COX-2) and p16ink4a proteins after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervical cancer were shown to correlate with unfavorable prognosis. The level of Ki67 expression before treatment was 85 % in patients, who subsequently developed disease progression. The overall 5-year survival rates were significantly higher in cervical cancer patients with Ki67 expression of <50 % than in patients with Ki67 expression >50 %. We found the correlation between COX-2 expression and overall survival of patients with locally advanced cervical cancer. Thus, the 5-year survival rates were 84 % and 66% in cervical cancer patients with COX-2 expressions of <50 % and >50 %, respectively. The correlation between p16ink4a expression and disease-free survival was found.

**Key words:** locally advanced cervical cancer, Ki67, COX-2, p16ink4a, prognostic factors.

#### REFERENCES

1. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. GLOBOCAN 2008 v1.2 Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 [cited 2012 April]. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.

2. Kolomiets L.A., Churuksaeva O.N., Yrazova L.N., Chernyshova A.L., Molchanov S.V., Muntyan A.B., Zamkova O.V. Vaccine against HPV as a primary prevention of cervical cancer. *Tomsk*; 2011, 116 p. [in Russian]

3. Maximov S.Ya., Guseinov K.D. Combined modality treatment of cervical cancer / Ed. by A.F. Urmancheeva, S.A. Tjuljandin, V.M. Moiseenko. SPb; 2008: 168–180. [in Russian]

4. Karapetyan V.L., Stepanova E.V., Baryshnikov A.Yu., Nikogosyan S.O., Kuznetsov V.V. Molecular and biological predictors for early stage ovarian cancer. 2011. 22 (1): 37–41. [in Russian]

5. Calado R.T., Chen J. Telomerase: not just for the elongation of telomeres. *Bioessays*. 2006 Feb; 28 (2): 109–12.

6. Samir R., Asplund A., Tot T., Pekar G., Hellberg D. Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Jun; 202 (6): 579.e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.034.
7. Song S.H., Park H.M., Eom D.W., Lee J.K., Lee N.W., Kim A.R., Hur J.Y., Lee K.W., Park Y.K., Saw H.S. The expression of p16 (INK4a) and Ki67 in relation to high-risk human papilloma viral load and residual disease after conization with positive margins. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jul-Aug; 17 (4): 858–67.
8. Su Mi Kim, Jeong Uee Lee, Dae Woo Lee, Min Jung Kim, Hae Nam Lee. The prognostic significance of p16, Ki67, p63, and CK17 expression determined by immunohistochemical staining in cervical intraepithelial neoplasia I. *Korean J Obstet Gynecol.* 2011; 54 (4): 184–191.
9. Pozharisskiy K. M., Vinokurov V.L., Zharinov G. M., Boldaryan N.A., Kuznetsova M.E., Samsonova E.A. Pozharisskiy K.M., Vinokurov V.L., Zharinov G.M., Boldaryan N.A., Kuznetsova M.E., Gasparjan N.A., Samsonova E.A. Immunohistochemical markers as predictive factors in gynecological cancer. *Voprosy onkologii.* 2008; 4: 463–470. [in Russian]
10. Cambruzzi E., Zettler C.G., Alexandre C.O. Expression of Ki67 and squamous intraepithelial lesions are related with HPV in endocervical adenocarcinoma. *Pathol Oncol Res.* 2005; 11 (2): 114–20.
11. Carriho C., Gouveia P., Cantel M., Alberto M., Buane L., David L. Characterization of human papillomavirus infection, p53 and Ki67 expression in cervix cancer of Mozambican women. *Pathol Res Pract.* 2003; 199 (5): 303–11.
12. Heideman D., Snijders P., Berkhof J., Verheijen R.H., Helmerhorst T.J., Meijer C.J. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008; 115: 938–46. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01779.x.
13. Kiviat N.B., Hawes S.E., Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine – the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst.* 2008 Mar 5; 100 (5): 290–1. doi: 10.1093/jnci/djn038.
14. Naucler P., Ryd W., Tornberg S., Strand A., Wadell G., Elfgrén K., Rådborg T., Strander B., Forslund O., Hansson B.G., Hagmar B., Johansson B., Rylander E., Dillner J. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101 (2): 88–99. doi: 10.1093/jnci/djn444.
15. Hammes L.S., Tekmal R.R., Naud P., Edelweiss M.I., Kirma N., Valente P.T., Syrjänen K.J., Cunha-Filho J.S. Up-regulation of VEGF, c-fms and COX-2 expression correlates with severity of cervical cancer precursor (CIN) lesions and invasive disease. *Gynecol Oncol.* 2008 Sep; 110 (3): 445–51. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.038.
16. Dursun P., Yuce K., Usubutun A., Ayhan A. Cyclooxygenase-2 expression in cervical intraepithelial neoplasia III and squamous cell cervical carcinoma, and its correlation with clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Cancer.* 2007; 17 (1): 164–73.
17. Mitchell A., Newton J.M., Brite K., Einspahr J., Ellis M., Davis J., Nuno T., Alberts D.S., Garcia F. Cyclooxygenase 2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2007 Apr; 11 (2): 80–5.
18. Sales K.J., Katz A.A., Howard B., Soeters R.P., Millar R.P., Jabbour H.N. Cyclooxygenase-1 is up-regulated in cervical carcinomas: autocrine/paracrine regulation of Cyclooxygenase-2, prostoglandine receptors, angiogenic factors by Cyclooxygenase-1. *Cancer Res.* 2002 Jan 15; 62 (2): 424–32.
19. Gadducci A., Guerrieri M.E., Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 May; 86 (2): 104–29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003.
20. Sarian L.O., Derchain S.F., Yoshida A., Vassallo J., Pignataro F., De Angelo Andrade L.A. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) and Ki67 as related to disease severity and HPV detection in squamous lesions of the cervix. *Gynecol Oncol.* 2006 Sep; 102 (3): 537–41.
21. Özgül N., Cil A.P., Bozdayi G., Usubutun A., Bulbul D., Rota S., Kose M.F., Biri A., Haberal A. Staining characteristics of p16INK4a: is there a correlation with lesion grade or high-risk human papillomavirus positivity? *J Obstet Gynaecol Res.* 2008 Oct; 34 (5): 865–71.
22. Kuo K.T., Chang H.C., Hsiao C.H., Lin M.C. Increased Ki67 proliferative index and absence of p16INK4a in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion. *Br J Ophthalmol.* 2006 Jul; 90 (7): 894–9.

Received 18.05.16  
Accepted 5.09.16

#### ABOUT THE AUTHORS

**Churuksaeva Olga N.**, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Gynecology with the Group of Cancer Prevention, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: churuksaevaon@mail.ru. SPIN-code: 4769-0636.

**Kolomiets Larisa A.**, MD, DSc, Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Oncology Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

**Savenkova Olga V.**, MD, PhD, Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). SPIN-code: 2647-4457.

**Nedosekov Vasilij V.**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation).

**Ibragimova Marina K.**, Junior Research, Laboratory of Viral Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: imk1805@yandex.ru. SPIN-code: 2340-1628.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-33-  
УДК: 618.19-006.6-092.9:612.621.31:612.42:577.215.3

## УРОВНИ ГОРМОНОВ, микроРНК И ЦИТОКИНОВ В ЛИМФЕ В НОРМЕ И ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

А.П. Лыков<sup>1</sup>, А.В. Кабаков<sup>1</sup>, Н.А. Бондаренко<sup>1</sup>, О.В. Повещенко<sup>1</sup>,  
Т.В. Райтер<sup>1</sup>, О.В. Казаков<sup>1</sup>, Д.Н. Стрункин<sup>2</sup>, А.Ф. Повещенко<sup>1,3,4</sup>,  
Н.Б. Орлов<sup>1</sup>, В.И. Коненков<sup>1</sup>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии»,  
г. Новосибирск<sup>1</sup>

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,  
г. Новосибирск<sup>2</sup>

ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России,  
г. Новосибирск<sup>3</sup>

ФГБУ ВО «Новосибирский государственный педагогический университет», г. Новосибирск<sup>4</sup>  
630060, г. Новосибирск, Тимакова. 2, e-mail: aplykov2@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

**Цель исследования** – оценка уровней гормонов, микроРНК и цитокинов в лимфе. **Материал и методы.** Экспериментальный рак молочной железы индуцировали введением N-метил-N-нитрозомочевины у крыс Wistar. Часть животных подвергалась только оперативному вмешательству или только химиотерапии (циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил). У части животных сочетали оперативное вмешательство с последующим курсом ХТ. В лимфе исследовали содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, лютеинизирующего гормона (ЛГ), эстрадиола ( $E_2$ ) и тиреоглобулина (ТГ), микроРНК-21, микроРНК-221, микроРНК-222, микроРНК-429 и 24 цитокинов. **Результаты.** Показано, что на фоне ХТ снижаются уровни пролактина, тиреоглобулина, ФСГ и эстрадиола. В группе животных с РМЖ увеличены уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-221, микроРНК-222 и снижены уровни экспрессии микроРНК-429. При РМЖ в лимфе увеличены уровни большинства цитокинов. Между уровнями в лимфе цитокинов, гормонов и микроРНК определены взаимосвязи. В лимфе выявляются различные уровни цитокинов, гормонов и микроРНК с учетом вида проведенного лечения.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, химиотерапия, половые гормоны, тиреоглобулин, микроРНК, цитокины, лимфа.

В патогенез рака молочной железы (РМЖ) вовлечены половые гормоны и гормоны щитовидной железы [1–4]. На основании уровней гормонов в сыворотке крови больных РМЖ прогнозируется эффективность терапии и риск метастазирования [1, 4]. В патогенезе опухолей, в том числе и РМЖ, принимают активное участие микроРНК [5]. Кроме этого, существенная роль при РМЖ отводится цитокинам, которые могут как активировать, так и ингибировать пролиферацию и метастазирование опухолевых клеток [6, 7]. Лимфа, разновидность соединительной ткани, которая составляет внутреннюю окружающую среду для клеток организма, в том числе и для молочных желез, собирает продукты жизнедеятельности клеток из межклеточного пространства, поэтому может служить для оценки функции клеток органов, например молочных желез.

**Целью исследования** стала оценка уровней гормонов, цитокинов и микроРНК, вовлеченных в патогенез РМЖ, в лимфе грудного протока при экспериментальной модели РМЖ.

### Материал и методы

Эксперименты на лабораторных животных проведены в соответствии с принципами Хельсинкской декларации ВМА (2000). Эксперименты выполнены на 118 неполовозрелых крысах-самках линии Wistar. Животные содержались на стандартной лабораторной диете и имели свободный доступ к воде. У 109 крыс РМЖ индуцировали N-метил-N-нитрозомочевинной (30 мг/кг, Sigma-Aldrich, США), 9 крыс составили группу контроля. Через 6 мес у 39 крыс оперативно удалили опухоль молочной железы, и далее 9 животных получили химиотерапию (ХТ), 30 животных не получали ХТ и составили

группу контроля оперативного способа лечения РМЖ. Кроме того, была группа животных, получавшая ХТ (n=30) по схеме: 5-фторурацил (Ebewe, Австрия в дозе 15 мг/кг внутривенно на 1-й и 8-й день курса терапии), метотрексат (Ebewe, Австрия, в дозе 2,5 мг/кг внутривенно на 1-й и 8-й день курса терапии) и циклофосфан (ОАО «Биохимия», Саранск, в дозе 3 мг/кг внутривенно ежедневно однократно 14 дней), и группа животных, которым не проводилось никакого лечения (n=30). Животных из эксперимента выводили через 6,5 мес под наркозом (40 мг/кг нембутана внутривенно; Sigma-Aldrich, США), что обуславливалось необходимостью прижизненного сбора лимфы. Уровни гормонов в лимфе определяли иммуноферментным анализом с использованием коммерческих наборов: «ГонадотропинИФА-ЛГ», «ГонадотропинИФА – ФСГ», «ИФА-Пролактин-01», «ТириодИФА – ТГ» (ООО «Компания Алкор Био», Санкт-Петербург, Россия) и «Estradiol ELISA» (DRG Diagnostics, Германия). Уровни цитокинов в лимфе изучали с помощью тест-системы Bio-Plex Pro Rat Cytokines 24-Plex Assay (Bio-Rad, США). Выделение суммарной РНК из лимфы проводили с использованием набора Qiagen (Rneasy® Lipid Tissue Mini kit (50), Германия). Обратную транскрипцию проводили для получения кДНК по матрице микроРНК, выделенной из образцов тканей с использованием набора реагентов ЗАО «Вектор-Бест». Для определения уровня экспрессии микроРНК miR-21, -221, -222, -429 в лимфе проводили ОТ-ПЦР в реальном времени с использованием реагентов ЗАО «Вектор-Бест» на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США). Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Statistica 6.0, меры центральной тенденции и рассеяния описаны медианой (Me), нижним (Lq) и верхним (Hq) квар-

тилями; достоверность различия рассчитывалась по U-критерию Манна – Уитни и принималась при значениях  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Анализ уровней гормонов в лимфе грудного протока у крыс в норме и при РМЖ (табл. 1) выявил статистически значимое снижение уровней пролактина, тиреоглобулина, ФСГ и эстрадиола на фоне ХТ ( $p < 0,05$ ). В группе крыс с РМЖ без лечения отмечено статистически значимое увеличение уровней пролактина, тиреоглобулина, ФСГ по сравнению с другими опытными группами ( $p < 0,05$ ).

В лимфе грудного протока опытных групп (табл. 2) отмечено статистически значимое увеличение уровней экспрессии микроРНК-21 по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Также при РМЖ в лимфе статистически значимо выше уровни экспрессии микроРНК-221 и микроРНК-222 по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить тот факт, что при РМЖ без лечения и при сочетании оперативного вмешательства с курсом ХТ в лимфе грудного протока статистически значимо снижен уровень экспрессии микроРНК-429 по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Также показано, что с учетом вида проводимого лечения уровни экспрессии микроРНК-21, микроРНК-221 и микроРНК-222 чаще снижаются после оперативного вмешательства или же на фоне курса ХТ, по сравнению с другими опытными группами, а уровни экспрессии микроРНК-429 возрастают ( $p < 0,05$ ).

В лимфе грудного протока при РМЖ отмечено статистически значимое увеличение уровней IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-13, IL-17 $\alpha$ , IL-18, IFN $\gamma$ , MIP-1 $\alpha$ , MIP-3 $\alpha$  и RANTES, по сравнению с другими опытными группами, а также уровней эритропоэтина, за исключением группы

Таблица 1

Уровни гормонов в лимфе в норме и при раке молочной железы

| Группы животных        | Пролактин                              | Тиреоглобулин                    | ФСГ                                   | ЛГ                               | Эстрадиол <sub>2</sub>                   |
|------------------------|----------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| 1. Контроль            | 544,13 <sup>4,5</sup><br>510,21–578,04 | 6,25 <sup>2,5</sup><br>6,2–6,3   | 19,59 <sup>3,4,5</sup><br>17,82–21,35 | 5,7 <sup>3</sup><br>4,59–6,81    | 526,82 <sup>2,3,5</sup><br>518,44–535,19 |
| 2. РМЖ                 | 545,94 <sup>3,4</sup><br>541,51–600,24 | 6,49 <sup>3,5</sup><br>6,38–7,82 | 20,2 <sup>3,4,5</sup><br>18,67–35,62  | 4,66 <sup>3</sup><br>4,59–6,05   | 501,56 <sup>3</sup><br>492,07–516,95     |
| 3. РМЖ – операция      | 549,51 <sup>4</sup><br>530,76–549,51   | 6,3<br>6,08–6,3                  | 17,82 <sup>4</sup><br>17,51–17,82     | 4,04 <sup>4,5</sup><br>3,16–4,04 | 478,02 <sup>5</sup><br>478,02–487,24     |
| 4. РМЖ – операция + ХТ | 492,29<br>492,29–542,37                | 6,95 <sup>5</sup><br>6,16–6,95   | 16,34<br>15,41–16,34                  | 5,7<br>5,7–6,52                  | 444,59<br>444,59–572,19                  |
| 5. РМЖ – ХТ            | 514,68<br>504,84–545,04                | 6,06<br>5,49–6,69                | 13,92<br>10,01–19,32                  | 5,67<br>5,28–6,53                | 490,55<br>481,54–504,04                  |

Примечание: 1,2,3,4,5 – группы животных; статистическая значимость различия между группами по U-критерию Манна – Уитни,  $p < 0,05$ .

Таблица 2

## Уровни микроРНК в лимфе в норме и при раке молочной железы

| Группы животных        | МикроРНК                            |                                    |                                      |                                   |
|------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
|                        | 21                                  | 221                                | 222                                  | 429                               |
| 1. Контроль            | 3,1 <sup>2,3,4,5</sup><br>0,02–5,25 | 0,55 <sup>2,3,5</sup><br>0,45–3,16 | 0,78 <sup>2,3,4,5</sup><br>0,53–1,87 | 1,71 <sup>2,5</sup><br>0,06–36,27 |
| 2. РМЖ                 | 27,25 <sup>3,5</sup><br>22,82–54,71 | 0,81 <sup>3</sup><br>0,09–2,71     | 1,43 <sup>3,4,5</sup><br>1,27–2,41   | 1,02 <sup>3,5</sup><br>0,53–2,07  |
| 3. РМЖ – операция      | 17,97 <sup>4,5</sup><br>17,56–20,25 | 0,07 <sup>4,5</sup><br>0,07–0,07   | 0,5 <sup>4,5</sup><br>0,34–0,56      | 6,21 <sup>5</sup><br>5,68–6,73    |
| 4. РМЖ – операция + ХТ | 35,0<br>1,27–182,42                 | 0,41<br>0,25–0,59                  | 0,06<br>0,01–0,21                    | 1,0<br>0,04–52,95                 |
| 5. РМЖ – ХТ            | 16,38<br>10,91–16,93                | 0,14<br>0,14–0,15                  | 0,25<br>0,22–0,29                    | 13,24<br>9,89–14,84               |

Примечание: 1,2,3,4,5 – группы животных; статистическая значимость различия между группами по U-критерию Манна – Уитни,  $p < 0,05$ .

животных, подвергшихся операции ( $p < 0,05$ ). Необходимо отметить, что уровни в лимфе грудного протока G-CSF и GM-CSF были ниже порога чувствительности набора (табл. 3).

Анализ сопряженностей уровней экспрессии микроРНК с уровнями гормонов и цитокинов в лимфе грудного протока в контрольной группе выявил наличие обратной и сильной взаимосвязи уровней IL-1 $\beta$  с уровнями экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-429 ( $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$ ), прямой и сильной взаимосвязи уровней IL-12 с уровнями экспрессии микроРНК-21 и микроРНК-429 ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ), что может свидетельствовать о вовлеченности данных цитокинов в противоопухолевый иммунитет. В группе животных с РМЖ показана обратная и сильная сопряженность уровней экспрессии микроРНК-221 с уровнями IL-1 $\alpha$  и IL-2 ( $r = -0,95$ ;  $p = 0,014$  и  $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$  соответственно). Кроме этого, между уровнями экспрессии микроРНК-222 и уровнями IL-6, IL-10, IL-13 и M-CSF в лимфе грудного протока также имеется взаимосвязь ( $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$ ;  $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ;  $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$  и  $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$  соответственно), что указывает на вовлеченность исследуемых параметров в процесс онкогенеза при РМЖ. После операции у животных определены сопряженности уровней экспрессии микроРНК-222 с уровнями VEGF в лимфе грудного протока ( $r = -0,97$ ;  $p = 0,005$ ), что косвенно может свидетельствовать о наличии метастазов в организме животных, так как именно VEGF способствует неоангиогенезу в области опухоли и тем самым способствует метастазированию опухолевых клеток. В группе животных, которые после удаления опухоли получили курс ХТ, выявлены взаимосвязи уровней экспрессии микроРНК-221 с уровнями IL-1 $\alpha$ , IL-2 и IL-12 ( $r = -0,94$ ;  $p = 0,014$ ;  $r = -0,94$ ;  $p = 0,014$  и  $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$  соответственно), а также между уровнями экспрессии микроРНК-222 с уровнями IL-1 $\alpha$  и IL-2 ( $r = -0,94$ ;  $p = 0,014$ ), что также указывает на вовлеченность в онкогенез провоспалительных цитокинов при РМЖ. В группе животных с РМЖ,

получивших только курс ХТ, установлены взаимосвязи уровней экспрессии микроРНК-221 с уровнями в лимфе грудного протока VEGF ( $r = -0,97$ ;  $p = 0,005$ ), а также между уровнями экспрессии микроРНК-429 и уровнями IL-13 и TNF- $\alpha$  ( $r = 0,97$ ;  $p = 0,005$ ), что отражает сохранность риска метастазирования, так как высокие уровни VEGF указывают на сохранность процесса неоангиогенеза, а высокие уровни IL-13 и TNF- $\alpha$ , с одной стороны, – на переключение организма носителя опухоли на синтез антител, которые могут маскировать антигенные структуры клеток опухоли, а с другой стороны, TNF- $\alpha$  способствует слушиванию клеток опухоли от основного очага роста опухоли и тем самым метастазированию.

Кроме этого, между уровнями цитокинов и уровнями гормонов в лимфе грудного протока в некоторых опытных группах также были выявлены взаимосвязи. Так, в группе животных с РМЖ уровни IL-1 $\beta$  сопряжены с уровнями тиреоглобулина и эстрадиола ( $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$  и  $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$  соответственно), а уровни IL-7 – с уровнями пролактина и ФСГ ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ), уровни IL-12 – с уровнями тиреоглобулина и эстрадиола ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$  и  $r = -0,9$ ;  $p = 0,037$  соответственно), уровни IL-17 $\alpha$  – с уровнями пролактина и ЛГ ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ), а уровни MIP-3 $\alpha$  и RANTES – с уровнями пролактина ( $r = 0,9$ ;  $p = 0,037$ ), что отражает сложные молекулярные механизмы при онкогенезе. Кроме этого, только в группе животных, получивших курс ХТ, были показаны сопряженности уровней цитокинов с уровнями гормонов в лимфе грудного протока, а именно: IL-1 $\alpha$  – с тиреоглобулином ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,014$ ), IL-1 $\beta$  – с эстрадиолом ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,014$ ), IL-5 и IL-7 – с эстрадиолом ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,014$ ), MIP-1 $\alpha$  и MIP-3 $\alpha$  – с тиреоглобулином ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,014$  и  $r = -0,95$ ;  $p = 0,014$ ), MCP-1 с эстрадиолом ( $r = 0,95$ ;  $p = 0,014$ ), что отражает многоуровневый механизм канцерогенеза при РМЖ.

Снижение уровней в лимфе грудного протока гормонов, вовлеченных в патогенез при РМЖ, за исключением ЛГ, на фоне ХТ, может быть прояв-

Таблица 3

Уровни цитокинов в лимфе в норме и при раке молочной железы

| Параметры | 1. Контроль                | 2. РМЖ                   | 3. РМЖ -операция      | 4. РМЖ –операция + ХТ | 5. РМЖ - ХТ    |
|-----------|----------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| IL-1α     | 48,82                      | 75,38 <sup>3,4,5</sup>   | 20,3 <sup>4</sup>     | 43,36                 | 29,19          |
|           | 16,65-70,9                 | 46,65-75,38              | 13,25-20,3            | 27,34-43,36           | 23,6-37,56     |
| IL-1β     | 42,75 <sup>2,4</sup>       | 402,24 <sup>3,4,5</sup>  | 41,43 <sup>4</sup>    | 48,61                 | 53,05          |
|           | 35,71-43,07                | 294,33-466,59            | 26,38-45,17           | 46,88-49,71           | 40,61-70,01    |
| IL-2      | 82,34 <sup>2</sup>         | 401,41 <sup>3,5</sup>    | 73,3 <sup>5</sup>     | 226,25 <sup>5</sup>   | 106,7          |
|           | 82,34-136,87               | 226,17-402,64            | 46,76-85,3            | 146,76-366,0          | 104,2-147,65   |
| IL-4      | 39,5 <sup>5</sup>          | 67,2 <sup>3,5</sup>      | 18,2                  | 42,22 <sup>5</sup>    | 31,4           |
|           | 37,82-43,1                 | 66,52-82,3               | 16,72-26,8            | 40,22-51,1            | 18,4-32,8      |
| IL-5      | 137,82 <sup>5</sup>        | 128,32 <sup>5</sup>      | 93,93 <sup>5</sup>    | 83,11 <sup>5</sup>    | 33,17          |
|           | 118,85-170,23              | 107,69-205,2             | 79,72-128,32          | 76,15-161,45          | 28,32-34,23    |
| IL-6      | 310,47 <sup>2,3</sup>      | 1400,43 <sup>4,5</sup>   | 843,1 <sup>5</sup>    | 392,4                 | 337,9          |
|           | 200,34-330,47              | 667,7-1777,8             | 487,67-850,1          | 371,5-626,5           | 246,4-442,66   |
| IL-7      | 128,2 <sup>2</sup>         | 435,32 <sup>3,4,5</sup>  | 110,16 <sup>4</sup>   | 126,25 <sup>5</sup>   | 59,06          |
|           | 101,3-228,2                | 420,98-442,05            | 58,8-116,8            | 126,25-266,1          | 11,5-61,95     |
| IL-10     | 1465,99 <sup>2,3,4,5</sup> | 499,68 <sup>4,5</sup>    | 411,4 <sup>4,5</sup>  | 129,06                | 101,6          |
|           | 1465,99-2207,07            | 364,48-522,78            | 402,94-727,06         | 119,41-178,6          | 96,21-102,09   |
| IL-12     | 75,93 <sup>2,4</sup>       | 131,7 <sup>3,5</sup>     | 80,0 <sup>4</sup>     | 126,0 <sup>5</sup>    | 72,6           |
|           | 40,0-80,0                  | 90,0-189,7               | 70,0-80,0             | 121,0-132,0           | 69,5-80,7      |
| IL-13     | 12,72 <sup>2</sup>         | 112,06 <sup>3,4,5</sup>  | 18,51                 | 88,0                  | 15,32          |
|           | 10,0-26,54                 | 59,53-610,13             | 16,61-19,88           | 47,0-98,0             | 14,1-21,64     |
| IL-17α    | 49,79 <sup>2,3</sup>       | 243,3 <sup>4,5</sup>     | 137,5 <sup>4,5</sup>  | 71,4                  | 71,2           |
|           | 33,14-69,9                 | 143,7-341,4              | 102,1-142,9           | 46,28-90,3            | 62,7-73,8      |
| IL-18     | 4740,97 <sup>3,4,5</sup>   | 2468,71 <sup>3</sup>     | 1130,09               | 1851,24               | 1022,47        |
|           | 4590,89-5276,72            | 2268,96-3345,73          | 1071,47-1151,34       | 1090,38-1861,4        | 290,21-2016,91 |
| Epo       | 848,0 <sup>4</sup>         | 305,96 <sup>4</sup>      | 566,48 <sup>4,5</sup> | 84,33                 | 227,43         |
|           | 665,28-1167,65             | 50,68-594,19             | 554,59-626,8          | 64,2-85,1             | 66,27-317,07   |
| GRO/KC    | 24,6 <sup>2,3,4</sup>      | 11,92                    | 11,2                  | 10,03                 | 24,63          |
|           | 23,4-33,26                 | 11,09-17,08              | 10,72-21,83           | 3,02-11,0             | 10,56-87,35    |
| IFNγ      | 54,2 <sup>2,3,5</sup>      | 120,7 <sup>4,5</sup>     | 84,2 <sup>4,5</sup>   | 77,2                  | 20,4           |
|           | 53,88-66,9                 | 80,9-140,6               | 24,1-91,2             | 33,83-88,3            | 19,2-42,1      |
| M-CSF     | 149,9                      | 153,75                   | 117,52                | 59,57 <sup>5</sup>    | 100,96         |
|           | 148,57-186,79              | 86,97-157,08             | 72,05-162,93          | 57,7-228,33           | 54,66-114,52   |
| MIP-1α    | 1594,38 <sup>2</sup>       | 3528,23 <sup>3,4,5</sup> | 1200,3                | 1737,42               | 700,7          |
|           | 1555,89-1614,86            | 3142,96-3549,64          | 754,91-2282,15        | 700,1-2119,04         | 194,93-1318,38 |
| MIP-3α    | 120,1 <sup>2</sup>         | 307,5 <sup>3,4,5</sup>   | 72,1                  | 71,4                  | 55,6           |
|           | 60,7-121,6                 | 250,1-333,33             | 38,13-92,13           | 61,5-142,6            | 54,28-78,5     |
| RANTES    | 276,52 <sup>2,3,4</sup>    | 601,54 <sup>3,4</sup>    | 194,99                | 221,46                | 467,3          |
|           | 276,52-513,58              | 536,88-650,1             | 191,6-207,2           | 157,51-231,6          | 367,48-520,1   |
| TNF-α     | 22,35 <sup>2,5</sup>       | 87,01                    | 61,74                 | 50,4                  | 44,3           |
|           | 20,65-24,1                 | 80,08-90,42              | 40,3-83,28            | 38,9-127,9            | 31,4-46,89     |
| VEGF      | 106,0 <sup>3,5</sup>       | 60,75                    | 67,4                  | 58,6 <sup>5</sup>     | 33,08          |
|           | 76,4-133,02                | 18,56-67,06              | 41,09-68,78           | 54,8-66,7             | 32,6-43,47     |
| MCP-1     | 624,14 <sup>2</sup>        | 777,9                    | 846,97                | 767,79                | 552,83         |
|           | 477,82-747,32              | 767,79-935,57            | 579,11-1558,71        | 381,92-846,97         | 531,53-612,59  |

лением токсического эффекта медикаментозных препаратов не только на клетки опухоли, но и на другие клетки организма, в том числе и на клетки эндокринных желез. Известно, что после курсов ХТ у женщин с РМЖ снижены уровни эстрадиолов в сыворотке крови [5], а на фоне оперативных вмешательств меняются уровни гормонов [8]. Выявленные изменения уровней экспрессии микроРНК при экспериментальной модели РМЖ согласуются

с аналогичными исследованиями других авторов, показавших возрастание уровней экспрессии микроРНК-21 в клетках опухоли молочной железы, индуцированной N-метил-N-нитрозомочевинной [9]. Повышенные уровни цитокинов в лимфе грудного протока в опытных группах животных могут быть результатом продукции и секреции их не только лимфоцитами, но и опухолевыми клетками молочной железы. Выявленные сопряженности

уровней экспрессии микроРНК с цитокинами, а уровней цитокинов с уровнями гормонов свидетельствуют о вовлеченности данных молекул в канцерогенез при РМЖ и взаимовлиянии друг на друга, что косвенно указывает на многоуровневые патогенетические механизмы канцерогенеза и противоопухолевого иммунитета при РМЖ.

### Заключение

Различные уровни гормонов, микроРНК и цитокинов в лимфе грудного протока определяются в норме и при РМЖ у крыс Wistar, индуцированной N-метил-N-нитрозомочевинной. Между уровнями цитокинов, гормонов и микроРНК в лимфе грудного протока определены корреляционные связи различной направленности и силы, указывающие на вовлеченность данных молекул в канцерогенез.

*Работа выполнена при финансовой поддержке ФАНО.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol.* 2010 Jul; 206 (1): 1–11. doi: 10.1677/JOE-10-0069.
2. Farhat G.N., Cummings S.R., Chlebowski R.T., Parimi N., Cauley J.A., Rohan T.E., Huang A.J., Vitolins M., Hubbell F.A., Manson J.E., Cochrane B.B., Lane D.S., Lee J.S. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Apr 6; 103 (7): 562–70. doi: 10.1093/jnci/djr031.
3. Szycha P., Szycha W., Gesing A., Lewinski A., Karbownik-Lewinska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis. *Thyroid Res.* 2013 May 16; 6 (1): 8. doi: 10.1186/1756-6614-6-8.
4. Zhou J., Chen Y., Huang Y., Long J., Wan F., Zhang S. Serum follicle-stimulating hormone level is associated with human epidermal growth factor receptor type 2 and Ki67 expression in post-menopausal females with breast cancer. *Oncol Lett.* 2013 Oct; 6 (4): 1128–1132.
5. Waters P.S., McDermott A.M., Wall D., Heneghan H.M., Miller N., Newell J., Kerin M.J., Dwyer R.M. Relationship between Circulating and

Tissue microRNAs in a Murine Model of Breast Cancer *PLoS One.* 2012; 7 (11): e50459. doi: 10.1371/journal.pone.0050459.

6. Nicolini A., Carpi A., Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006 Oct; 17 (5): 325–37.

7. Purohit A., Newman S.P., Reed M.J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002; 4 (2): 65–9.

8. Raychaudhuri M., Schuster T., Buchner T., Malinowsky K., Bronger H., Schwarz-Boeger U., Hofler H., Avril S. Intratumoral heterogeneity of microRNA expression in breast cancer. *J Mol Diagn.* 2012 Jul; 14 (4): 376–84. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.01.016.

9. Hui C., Yujie F., Lijia Y., Long Y., Hongxia X., Yong Z., Jundong Z., Qianying Z., Mantian M. MicroRNA-34 and microRNA-21 play roles in the chemopreventive effects of 3,6-dihydroxyflavone on 1-methyl-1-nitrosourea-induced breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res.* 2012 May 22; 14 (3): R80.

Поступила 5.07.16

Принята в печать 5.09.16

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Лыков Александр Петрович**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: aplykov2@mail.ru. SPIN-код: 4883-0887.

**Кабаков Алексей Васильевич**, младший научный сотрудник лаборатории протективной системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: Doctor03-85@ngs.ru. SPIN-код: 8615-2370.

**Бондаренко Наталья Анатольевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: bond802888@yandex.ru. SPIN-код: 5722-7157.

**Повешенко Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: poveshchenkoov@yandex.ru. SPIN-код: 1451-4467.

**Райтер Татьяна Владимировна**, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории протективной системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: reitert@mail.ru. SPIN-код: 6424-1517.

**Казаков Олег Васильевич**, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории протективной системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: Kazakoff\_@mail.ru. SPIN-код: 4565-7180.

**Струнkin Дмитрий Николаевич**, врач-онколог, Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: Strunkind@mail.ru. SPIN-код: 1983-9314.

**Повешенко Александр Федорович**, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией протективной системы, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: poveshchenkoa200@mail.ru. SPIN-код: 6495-7412.

**Орлов Николай Борисович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, научный сотрудник лаборатории клинической иммуногенетики, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация).

**Коненков Владимир Иосифович**, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии (г. Новосибирск, Российская Федерация). E-mail: vikonenkov@gmail.com. SPIN-код: 7822-9674.

## LEVELS OF HORMONES, microRNA AND CYTOKINES IN LYMPH FROM HEALTHY AND EXPERIMENTAL BREAST CANCER

**A.P. Lykov<sup>1</sup>, A.V. Kabakov<sup>1</sup>, N.A. Bondarenko<sup>1</sup>, O.V. Poveshchenko<sup>1</sup>,  
T.V. Raiter<sup>1</sup>, O.V. Kazakov<sup>1</sup>, D.N. Strunkin<sup>2</sup>, A.F. Poveshchenko<sup>1,3,4</sup>,  
N.B. Orlov<sup>1</sup>, V.I. Konenkov<sup>1</sup>**

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Russia, Novosibirsk<sup>1</sup>  
Scientific Research Institute of Clinical immunology, Russia, Novosibirsk<sup>2</sup>  
Novosibirsk State Medical University, Russia, Novosibirsk<sup>3</sup>  
Tomsk State Pedagogical University, Russia, Novosibirsk<sup>4</sup>  
2, Timakova Street, 630060-Novosibirsk, Russia. E-mail: aplykov2@mail.ru<sup>1</sup>

### Abstract

The involvement of hormones, microRNAs and cytokines in breast cancer pathogenesis has been well established. Lymph picks up secretory products of breast cancer cells. The purpose of the study was to evaluate the levels of hormones, microRNAs and cytokines in lymph. Wistar rats were injected with N-methyl-N-nitrosourea to induce breast cancer. The rats were subjected to either surgery alone or chemotherapy alone (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil). In some animals, surgery was followed by chemotherapy. The levels of follicle-stimulating hormone (FSH), prolactin, luteinizing hormone (LH), estradiol (E2) and thyroglobulin (TG), microRNA-21, microRNA-221, microRNA-222, microRNA-429 and 24 cytokines were determined. Chemotherapy was shown to result in the reduction in the levels of prolactin, thyroglobulin, FSH and estradiol. In rats with breast cancer, the expression levels of microRNA-21, microRNA-221 and microRNA-222 were increased, and the expression levels of microRNA-429 were decreased. In breast cancer rats, the levels of most cytokines were found to be increased. Correlations between the levels of cytokines, hormones, and microRNAs in lymph were identified. Differences in the expression levels of cytokines, hormones, and microRNAs in lymph with respect to treatment option were detected.

**Key words:** breast cancer, chemotherapy, sex hormones, thyroglobulin, microRNA, cytokines, and lymph.

### REFERENCES

- Bernichtein S., Touraine P., Goffin V. New concepts in prolactin biology. *J Endocrinol.* 2010 Jul; 206 (1): 1–11. doi: 10.1677/JOE-10-0069.
- Farhat G.N., Cummings S.R., Chlebowski R.T., Parimi N., Cauley J.A., Rohan T.E., Huang A.J., Vitols M., Hubbell F.A., Manson J.E., Cochrane B.B., Lane D.S., Lee J.S. Sex hormone levels and risks of estrogen receptor-negative and estrogen receptor-positive breast cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Apr 6; 103 (7): 562–70. doi: 10.1093/jnci/djr031.
- Szychta P., Szychta W., Gesing A., Lewinski A., Karbownik-Lewinska M. TSH receptor antibodies have predictive value for breast cancer – retrospective analysis. *Thyroid Res.* 2013 May 16; 6 (1): 8. doi: 10.1186/1756-6614-6-8.
- Zhou J., Chen Y., Huang Y., Long J., Wan F., Zhang S. Serum follicle-stimulating hormone level is associated with human epidermal growth factor receptor type 2 and Ki67 expression in post-menopausal females with breast cancer. *Oncol Lett.* 2013 Oct; 6 (4): 1128–1132.
- Waters P.S., McDermott A.M., Wall D., Heneghan H.M., Miller N., Newell J., Kerin M.J., Dwyer R.M. Relationship between Circulating and Tissue microRNAs in a Murine Model of Breast Cancer *PLoS One.* 2012; 7 (11): e50459. doi: 10.1371/journal.pone.0050459.
- Nicolini A., Carpi A., Rossi G. Cytokines in breast cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006 Oct; 17 (5): 325–37.
- Purohit A., Newman S.P., Reed M.J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2002; 4 (2): 65–9.
- Raychaudhuri M., Schuster T., Buchner T., Malinowsky K., Bronger H., Schwarz-Boeger U., Hofler H., Avril S. Intratumoral heterogeneity of microRNA expression in breast cancer. *J Mol Diagn.* 2012 Jul; 14 (4): 376–84. doi: 10.1016/j.jmoldx.2012.01.016.
- Hui C., Yujie F., Lijia Y., Long Y., Hongxia X., Yong Z., Jundong Z., Qianrong Z., Mantian M. MicroRNA-34 and microRNA-21 play roles in the chemopreventive effects of 3,6-dihydroxyflavone on 1-methyl-1-nitrosourea-induced breast carcinogenesis. *Breast Cancer Res.* 2012 May 22; 14 (3): R80.

Received 5.07.16  
Accepted 5.09.16

### ABOUT THE AUTHORS

**Lykov Alexandr P.**, MD, PhD, Principal Research Investigator, Laboratory of Cell Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: aplykov2@mail.ru. SPIN-code: 4883-0887.  
**Kabakov Alexey V.**, Junior Researcher, Laboratory of Protective System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: Doctor03-85@ngs.ru. SPIN-code: 8615-2370.  
**Bondarenko Natalia A.**, PhD, Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: bond802888@yandex.ru. SPIN-code: 5722-7157.  
**Poveshchenko Olga V.**, MD, DSc, Head of Laboratory of Cell Technologies, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: poveshchenkoov@yandex.ru. SPIN-code: 1451-4467.  
**Raiter Tatiana V.**, Postgraduate, Junior Researcher, Laboratory of Protective System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: reitert@mail.ru. SPIN-code: 6424-1517.  
**Kazakov Oleg V.**, PhD, Researcher, Laboratory of Protective System, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: Kazakoff\_@mail.ru. SPIN-code: 4565-7180.

**Strunkin Dmitry N.**, Physician-oncologist, Scientific Research Institute of Clinical immunology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: Strunkind@mail.ru. SPIN-code: 1983-9314.

**Poveshchenko Alexandr F.**, MD, DSc, Head of Protective System Laboratory, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: poveshchenkoa200@mail.ru. SPIN-code: 6495-7412.

**Orlov Nikolai B.**, MD, PhD, Senior Research Investigator, Laboratory of Clinical Genetic Immunity, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation).

**Konenkov Vladimir I.**, MD, DSc, Professor, Academician of RAS, Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology (Novosibirsk, Russian Federation). E-mail: vikonenkov@gmail.com. SPIN-code: 7822-9674.

## ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ К ВИРУСУ ЭПШТЕЙНА – БАРР У БОЛЬНЫХ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ И РАКОМ ЖЕЛУДКА РАЗНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ И ГИСТОТИПА

М.В. Вусик<sup>1</sup>, Р.И. Плешко<sup>2</sup>, Т.В. Авдеенко<sup>1</sup>, О.В. Черемисина<sup>1</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный 5, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Высокая распространенность, поздняя выявляемость рака желудка и широкая инфицированность населения вирусом Эпштейна – Барр (ВЭБ) ставят оценку роли вируса в опухолевой прогрессии и прогнозе заболевания на ведущие позиции. В статье представлены результаты определения концентрации специфических противовирусных иммуноглобулинов в сыворотке крови у пациентов с диспластическими процессами слизистой оболочки желудка (СОЖ) (n=56) и больных раком желудка (n=54), а также частоты встречаемости их титров в зависимости от локализации и гистотипа опухоли. Показано, что у больных с предопухолевыми изменениями в СОЖ нарастание титра IgG к вирусному капсидному антигену (ВКА) ВЭБ и IgG к ранним антигенам (РА) ВЭБ в сыворотке крови связано с усилением активности воспаления. У пациентов с раком желудка значительно чаще, чем при дисплазиях, встречались высокие титры IgG к ВКА и IgG к РА, а снижение степени дифференцировки опухоли сопровождалось повышением концентрации IgG к ВКА ВЭБ. При локализации опухоли в теле и кардиальном отделе отмечались высокие титры ( $\geq 1:320$ ) IgG к ВКА и более высокие концентрации IgA к ВКА. Выявлена явная ассоциация высоких титров IgG к ВКА ВЭБ с наличием экзофитной и экзофитно-изъязвленной форм роста опухоли.

**Ключевые слова:** вирус Эпштейна – Барр, дисплазия слизистой оболочки желудка, рак желудка.

Рак желудка, по данным ВОЗ, по распространенности среди злокачественных новообразований занимает 2-е место в мире, уступая лишь раку легкого, и остается одной из ведущих причин смертности от онкологической патологии во всем мире [1]. Местнораспространенный опухолевый процесс на момент обращения имеют около 70 % больных, у 60–90 % больных заболевание выявляется в III–IV стадии, при этом удельный вес IV стадии не имеет тенденции к снижению [2]. В последние годы большой интерес вызывает не только ранняя диагностика опухоли, но и оценка онкогенной роли в ее развитии широко распространенного вируса Эпштейна – Барр (ВЭБ) [3]. По данным литературы, ежегодно в мире регистрируется более 50 000 новых случаев ВЭБ-позитивных опухолей желудка. В многочисленных исследованиях показано, что в злокачественных клетках различных ВЭБ-ассоциированных опухолей, в том числе и рака желудка, вирус находится в латентном состоянии. Изучение гуморального ответа на инфицирование ВЭБ выявило ассоциацию уровня антител к ядерному антигену ВЭБ и антител к вирусному капсидному антигену (ВКА) с высоким

риском развития рака желудка. Показано, что более высокий титр антител имели пациенты, у которых в течение 2 лет наблюдения развилась дисплазия слизистой оболочки желудка (СОЖ). При этом лица, имеющие концентрацию соответствующих антител выше среднего значения, отличались более высокой частотой прогрессирования предраковых изменений [4]. Таким образом, прослеживается очевидная связь диспластических процессов и рака желудка с инфицированием ВЭБ, но до сих пор не ясна роль вируса в прогрессировании и прогнозе заболевания, а также в характере морфологических изменений и их локализации.

**Цель исследования** – определить частоту встречаемости специфических иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна – Барр в сыворотке крови пациентов с диспластическими процессами слизистой оболочки желудка и больных раком желудка, а также оценить связь их титров с локализацией и гистотипом опухоли.

### Материал и методы

В исследование были включены 52 пациента с дисплазией эпителия СОЖ II–III степени (пер-

вая группа) и 54 больных с раком желудка III–IV стадии (вторая группа), проходивших лечение в отделении торако-абдоминальной онкологии Томского НИИ онкологии. Средний возраст пациентов составил  $59,5 \pm 1,9$  года, с преобладанием лиц мужского пола.

В группе больных с предопухолевыми изменениями наиболее часто встречалась умеренная ( $n=20$ , 38,5 %) и выраженная активность воспаления ( $n=26$ , 50,0 %), оцениваемая по Сиднейской классификации (1990 г.).

По гистологическому типу больные раком желудка (РЖ) распределились следующим образом: у 48 (88,8 %) больных диагностирована аденокарцинома желудка различной степени дифференцировки, в том числе у 2 (3,7 %) была выявлена высокодифференцированная аденокарцинома, у 20 (37,0 %) – умереннодифференцированная, у 26 (48,1 %) – низкодифференцированная, у 6 (11,1 %) больных выявлен перстневидно-клеточный рак.

Для определения макроскопического типа роста опухоли использовались критерии, приведенные в классификации Bogtmann (1926) [5]. Выделялись 4 формы роста опухоли: экзофитная, экзофитная изъязвленная, язвенно-инфильтративная и диффузно-инфильтративная (Bogtmann type I–IV). Преобладали пациенты с III стадией процесса, из них  $T_3N_0M_0$  – у 11 (20,4 %),  $T_3N_1M_0$  – у 10 (18,5 %),  $T_3N_2M_0$  – у 10 (18,5 %) больных. В структуре рака желудка доминировало поражение тела ( $n=22$ , 40,7 %) и антрального отдела желудка ( $n=19$ , 35,2 %) с преимущественно язвенно-инфильтративной ( $n=25$ , 46,3 %) и инфильтративной формами роста опухоли ( $n=12$ , 22,2 %).

Определение титра специфических антител к антигенам литической инфекции вируса Эпштейна – Барр (IgG и IgA к ВКА и IgG к комплексу ранних антигенов, РА) проводили в сыворотке крови методом непрямой иммунофлуоресценции. В качестве тест-системы использовали фиксированные препараты суспензионной вируспродуцирующей клеточной линии P3HR1. Учет реакции проводили под люминесцентным микроскопом NEOVAR-2F (Reichert-Jung, Австрия). Титром антител считали конечное разведение сыворотки, при котором обнаруживалось специфическое свечение клеток. Диагностически значимым титром антител IgG к ВКА считали титр более или равный 1:320; IgA к ВКА – более или равный 1:10; IgG к комплексу РА – более или равный 1:10.

Выявление и количественную оценку ДНК вируса Эпштейна – Барр в опухолевой ткани желудка проводили с помощью набора реагентов «АмплиСенс EBV-скрин-титр-FL» методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией. Метод основан на выделении тотальной ДНК из суспензии клеток с одновременной амплификацией (мультиплекс-ПЦР) в режиме «реального времени» участков ДНК LMP-гена ВЭБ

и ДНК бета-глобинового гена, используемого в качестве эндогенного внутреннего контроля. Гибридационно-флуоресцентную детекцию продуктов ПЦР-амплификации проводили с использованием амплификатора «Rotor-Gene» 6000. Результаты интерпретировали на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с установленной на заданном уровне пороговой линией, с последующим расчетом концентрации в исследуемых образцах относительно калибраторов. Для количественного теста производился расчет концентрации в логарифмах копий ДНК ВЭБ на стандартное количество клеток ( $10^5$ ) в контрольных и исследуемых образцах.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы STATISTICA 6.0. с использованием критерия Манна – Уитни для оценки значимости различий между группами при отсутствии нормальности распределения признака, а также одностороннего критерия Фишера для оценки значимости различий между группами по качественным признакам. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Анализ противовирусного иммунитета у больных с предопухолевыми изменениями в СОЖ выявил связь его параметров с выраженностью воспалительной реакции. Так, отсутствие или низкие титры IgG к ВКА чаще встречались у больных со слабой и умеренной выраженностью воспаления в СОЖ, а высокие титры этих антител достоверно чаще встречались у больных с выраженной активностью воспаления. Усиление активности воспаления в СОЖ сопровождалось также увеличением концентрации IgA к ВКА. В то же время какой-либо связи титров IgG и IgA к ВКА со степенью дисплазии выявлено не было. Не обнаружено связи выраженности воспалительных и диспластических изменений в СОЖ с концентрацией в сыворотке крови IgG к РА ВЭБ (табл. 1).

Изучение противовирусного гуморального иммунного ответа у больных раком желудка показало, что у них значительно чаще встречались высокие титры IgG к ВКА и IgG к РА, чем у пациентов с диспластическими процессами в СОЖ. Так, у 11 больных раком желудка титр IgG к ВКА определялся в концентрациях  $>1:320$ , в то время как при диспластических изменениях такие титры антител не встречались. Высокая концентрация IgG к РА ( $>1:10$ ) определялась также практически только при новообразованиях желудка (в 19 % случаев, в 0,5 % – при дисплазиях,  $p < 0,05$ ). Анализ содержания IgA к ВКА показал, что у 31 (57,4 %) больного РЖ антитела не определялись, у 23 (42,6 %) титр Ig A к ВКА оказался  $\geq 1:10$ , что не отличалось от показателей больных с предопухоловой патологией.

Нами была проанализирована встречаемость различных титров противовирусных иммуногло-

Таблица 1

**Распределение больных с предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке желудка в зависимости от титра противовирусных антител к вирусу Эпштейна – Барр в сыворотке крови**

| Выраженность воспаления (n=52) | Титр Ig A к ВКА      |       | Титр Ig G к ВКА |        | Титр Ig G к РА       |       |
|--------------------------------|----------------------|-------|-----------------|--------|----------------------|-------|
|                                | Антитела не выявлены | ≥1:10 | <1:160          | ≥1:160 | Антитела не выявлены | ≥1:10 |
| Слабое и умеренное (n=25)      | 16                   | 9     | 21              | 4      | 14                   | 11    |
| Выраженное (n=26)              | 7                    | 20    | 9               | 18     | 13                   | 14    |
| $\chi^2$                       | 7,629 (p<0,01)       |       | 13,652 (p<0,01) |        | 0,321 (p>0,05)       |       |

Таблица 2

**Распределение больных с аденокарциномой желудка в зависимости от титра IgG к ВКА ВЭБ и локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли**

| Показатели (n=48)                               | Титр IgG к ВКА ВЭБ |        | $\chi^2$        |
|-------------------------------------------------|--------------------|--------|-----------------|
|                                                 | <1:320             | ≥1:320 |                 |
| Степень дифференцировки:                        |                    |        |                 |
| G1/G2 (n=22)                                    | 16                 | 6      | 1,178 (p>0,05)  |
| G3 (n=26)                                       | 15                 | 11     |                 |
| Локализация:                                    |                    |        |                 |
| Антральный отдел (n=16)                         | 13                 | 3      | 2,915 (p>0,05)  |
| Кардия и тело желудка (n=32)                    | 18                 | 14     |                 |
| Форма роста опухоли:                            |                    |        |                 |
| Инфильтративная / Инфильтративно-язвевая (n=31) | 30                 | 1      | 39,654 (p<0,05) |
| Экзофитная / Экзофитно-язвевая (n=17)           | 1                  | 16     |                 |

булинов в зависимости от локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли. У больных с перстневидно-клеточным раком уровень дифференцировки опухоли не определялся, поэтому в анализ были включены больные с аденокарциномой желудка различной степени дифференцировки (n=48).

Установлено, что снижение степени дифференцировки опухоли сопровождается повышением концентрации IgG к ВКА ВЭБ: титр ≥1:320 имели 11 пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой (G3) и 6 больных РЖ G1/G2 (табл. 2). Высокие титры антител чаще встречались при локализации опухоли в теле и кардиальном отделе, в то время как у большинства больных с аденокарциномой, поражающей антральный отдел желудка, IgG к ВКА определялись в концентрациях <1:320 ( $\chi^2=2,915$ , p<0,05). Выявлена явная ассоциация высоких титров антител с экзофитной и экзофитно-язвевая формой роста опухоли ( $\chi^2=39,654$ , p<0,05).

Анализ сывороточных IgA к ВКА ВЭБ у больных с аденокарциномой желудка показал, что более высокие титры антител чаще встречались при локализации опухоли в кардиальном отделе и теле желудка (табл. 3). При этом концентрация IgG к РА ВЭБ не зависела от степени дифференцировки, локализации и формы роста опухоли (табл. 4).

### Обсуждение

Внимание к вирусу Эпштейна – Барр как онкогенному фактору и выделение группы ВЭБ-положительных опухолей придают высокую значимость исследованиям по изучению роли

ВЭБ в развитии диспластических и опухолевых изменений в слизистой оболочке желудка. Нами было проанализировано содержание специфических антител к антигенам литической инфекции вируса Эпштейна – Барр (IgG и IgA к вирусному капсидному антигену и IgG к комплексу ранних антигенов) в сыворотке крови у больных с предопухолевой патологией и раком желудка, в том числе в зависимости от локализации опухоли и степени ее вирусной нагрузки. Анализ параметров противовирусного иммунитета показал, что у больных с предопухолевыми изменениями в слизистой оболочке желудка они зависели только от выраженности воспалительных изменений. По мере усиления активности воспаления отмечалось нарастание титра IgG к ВКА ВЭБ и IgG к РА ВЭБ в сыворотке крови. Известно, что низкие титры IgG к ВКА определяются в сыворотке здоровых людей практически всегда, что свидетельствует о высокой степени инфицированности населения. Однако антитела к комплексу РА ВЭБ появляются в крови только при наличии патологического процесса, так как связаны с появлением инфицированных клеток, вступающих в продуктивный цикл инфекции [6]. Все это может свидетельствовать о причастности вируса Эпштейна – Барр к возникающему при этом воспалению и формированию морфологических перестроек в СОЖ.

Показательно, что у больных раком желудка еще чаще встречались высокие титры IgG к ВКА (>1:320) и IgG к РА (>1:10). Это согласуется с данными литературы о высокой концентрации специфических антител к ВЭБ у больных с рядом злокачественных новообразований, в том числе

Таблица 3

**Распределение больных с аденокарциномой желудка в зависимости от титра IgA к ВКА ВЭБ и локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли,**

| Показатели (n=48)                               | Титр IgA к ВКА ВЭБ   |             | $\chi^2$       |
|-------------------------------------------------|----------------------|-------------|----------------|
|                                                 | Антитела не выявлены | $\geq 1:10$ |                |
| Степень дифференцировки:                        |                      |             |                |
| G1/G2 (n=22)                                    | 12                   | 10          | 0,585 (p>0,05) |
| G3 (n=26)                                       | 17                   | 9           |                |
| Локализация:                                    |                      |             |                |
| Антральный отдел (n=16)                         | 14                   | 2           | 7,361 (p<0,05) |
| Кардия и тело желудка (n=32)                    | 15                   | 17          |                |
| Форма роста:                                    |                      |             |                |
| Инфильтративная / Инфильтративно-язвевая (n=31) | 20                   | 12          | 0,174 (p>0,05) |
| Экзофитная / Экзофитно-язвевая (n=17)           | 9                    | 7           |                |

Таблица 4

**Распределение больных с аденокарциномой желудка в зависимости от титра IgG к РА ВЭБ и локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли**

| Показатели (n=48)                               | Титр IgG к РА ВЭБ    |             | $\chi^2$       |
|-------------------------------------------------|----------------------|-------------|----------------|
|                                                 | Антитела не выявлены | $\geq 1:10$ |                |
| Степень дифференцировки:                        |                      |             |                |
| G1/G2 (n=22)                                    | 7                    | 15          | 3,213 (p>0,05) |
| G3 (n=26)                                       | 15                   | 11          |                |
| Локализация:                                    |                      |             |                |
| Антральный отдел (n=16)                         | 7                    | 9           | 0,042 (p>0,05) |
| Кардия и тело желудка (n=32)                    | 15                   | 17          |                |
| Форма роста:                                    |                      |             |                |
| Инфильтративная / Инфильтративно-язвевая (n=31) | 13                   | 18          | 0,536 (p>0,05) |
| Экзофитная / Экзофитно-язвевая (n=17)           | 9                    | 8           |                |

при раке гортани, глотки и носоглотки, околоносовых пазух, полости рта и языка, щитовидной железы, лимфомах Беркитта, при некоторых формах гастроинтестинальных лимфом [7–9]. Показано, что высокая активность гуморального иммунитета к белкам ВЭБ в 70 % случаев коррелирует с присутствием генетической информации ВЭБ в опухолевых клетках, что может свидетельствовать о возможности использования вирусспецифических антител в качестве диагностического маркера для выявления ВЭБ-позитивных злокачественных опухолей желудка [7].

Наше исследование показало, что высокие титры IgG к ВКА чаще определялись при аденокарциномах низкой степени дифференцировки, что может свидетельствовать о причастности ВЭБ к процессам дедифференцировки эпителиоцитов желудка. В то же время высокие концентрации этих антител были характерны для пациентов с экзофитной и экзофитно-язвевыми формами роста опухоли, значительно реже встречаясь при инфильтративной и инфильтративно-язвенной формах роста по классификации Borrmann, которая достаточно четко коррелирует с прогнозом. Экзофитная и экзофитно-язвевая опухоль (Borrmann II) имеет четкие границы и позднее метастазирование [5]. В настоящее время пока-

зано, что экспрессия некоторых молекулярных показателей (белки, микроРНК) ассоциировалась не только с клинической стадией и гистотипом РЖ по классификации Lauren, но и с типом опухоли желудка по классификации Borrmann [10]. Возможно, полученные данные могут свидетельствовать о том, что в условиях высоких концентраций специфических антител к ВЭБ, т.е. активного вирусного инфекционного процесса, у больных формируются преимущественно экзофитная и экзофитно-язвевая формы рака желудка.

В проведенном исследовании выявлена зависимость концентрации в крови IgA к ВКА от локализации опухоли. Высокие титры этих антител значимо чаще встречались при новообразованиях кардиального отдела и тела желудка по сравнению с поражением антрального отдела, что может свидетельствовать в пользу невысокой значимости ВЭБ в развитии дистальных раков желудка. Действительно, для пилоро-антрального отдела характерно первичное заселение хеликобактерий, и развитие здесь воспалительных процессов и дисрегенераторных изменений может носить *Helicobacter pylori*-ассоциированный характер [6, 11–14]. Напротив, у пациентов в кардиальном РЖ определялись высокие титры IgG к РА, что позволяет утверждать о существенной роли вируса

в канцерогенезе проксимальных аденокарцином желудка. Полученные нами данные не противостоят результатам исследований P. Kim et al. [15], G. Murphy et al. [16], C.D. Truong [17], в которых было показано, что ВЭБ-позитивные карциномы с высокими титрами специфических иммуноглобулинов чаще локализируются в кардиальном отделе и теле желудка и практически не встречаются в антральном отделе.

Таким образом, определение концентрации иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна – Барр в сыворотке крови может иметь практическое

значение для прогнозирования развития диспластических и опухолевых процессов в слизистой оболочке желудка. Высокие титры IgG к ВКА и IgG к РА ВЭБ могут свидетельствовать о наличии злокачественной опухоли желудка, а при диспластических изменениях – об усилении активности воспаления. Высокие концентрации IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ характерны для кардиальных раков, а высокие титры IgG к ВКА ВЭБ могут свидетельствовать об экзофитной и экзофитно-изъязвленной формах роста опухоли, а также низкой степени дифференцировки опухоли.

# ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена»; 2012, 260 с.
2. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Волков М.Ю., Афанасьев С.Г., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты. Сибирский онкологический журнал. 2013; 6: 40–43.
3. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. Lab Invest. 2009 Jan; 89 (1): 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.
4. Schetter A.J., You W.C., Lennette E.T., Gail M.T., Rabkin C.S. Association of Epstein-Barr virus antibody levels with precancerous lesions in a high-risk cohort. Cancer Sci. 2008 Feb; 99 (2): 350–4. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00668.x.
5. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типов карцином желудка. Сибирский онкологический журнал. 2010; 4: 55–66.
6. Авдеев Т.В., Вусик М.В., Плешко Р.И., Евтушенко В.А., Матвеев О.А. Роль инфекционной составляющей и воспалительного инфильтрата в патогенезе рака желудка. Сибирский онкологический журнал. 2011; 5: 79–86.
7. Гурцевич В.Э., Сеньота Н.Б., Кондратова В.Н., Гончарова Е.В., Игнатова А.В., Ломая М.В., Кропотов М.А., Мудунов А.М., Лихтенштейн А.В. Диагностическая значимость уровней ДНК и антител к капсидному антигену вируса Эпштейна – Барр в плазме крови больных раком носоглотки в эндемическом регионе. Успехи молекулярной онкологии. 2015; 2: 56–62.
8. Bautista-Quach M.A., Ake C.D., Chen M., Wang J. Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features. J Gastrointest Oncol. 2012 Sep; 3 (3): 209–25. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
9. Speck O., Tang W., Morgan D.R., Kuan P.F., Meyers M.O., Dominguez R.L., Martinez E., Gulley M.L. Three molecular subtypes of gastric adenocarcinoma have distinct histochemical features reflecting Epstein-Barr virus infection status and neuroendocrine differentiation.

Appl Immunohistochem Mol Morphol. 2015 Oct; 23 (9): 633–45. doi: 10.1097/PAI.0000000000000122.

10. Ma X.Q., Wang L.P., Luo Q.C., Cai J.C. Relationship between the expression level of miR-29c and biological behavior of gastric cancer. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2013 May; 35 (5): 325–30. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.002.

11. Вусик М.В., Плешко Р.И., Авдеев Т.В., Черемисина О.В., Уразова Л.Н., Юнусова Н.В. Особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком, ассоциированными с вирусом Эпштейна–Барр. Сибирский онкологический журнал. 2014; 6: 33–9.

12. Котелевцев С.М. Морфофункциональные сопоставления при развитии кишечной метаплазии в слизистой оболочке желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2007; 17 (2): 80–83.

13. Маев И.В., Зайратьянц О.В., Кучерявый Ю.А. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка в практике гастроэнтеролога: современный взгляд на проблему. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006; 16 (4): 38–48.

14. Tari A., Kitadai Y., Sumii M., Sasaki A., Tani H., Tanaka S., Chayama K. Basis of decreased risk of gastric cancer in severe atrophic gastritis with eradication of Helicobacter pylori. Dig Dis Sci. 2007 Jan; 52 (1): 232–9.

15. Kim B., Byun S.J., Kim Y.A., Kim J.E., Lee B.L., Kim W.H., Chang M.S. Cell cycle regulators, APC/beta-catenin, NF-kappaB and Epstein-Barr virus in gastric carcinomas. Pathology. 2010 Jan; 42 (1): 58–65. doi: 10.3109/00313020903356392.

16. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. Gastroenterology. 2009 Sep; 137 (3): 824–33. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.

17. Truong C.D., Feng W., Li W., Khoury T., Li Q., Alrawi S., Yu Y., Xie K., Yao J., Tan D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. J Exp Clin Cancer Res. 2009 Feb 3; 28: 14. doi: 10.1186/1756-9966-28-14.

Поступила 4.04.16  
Принята в печать 5.09.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Вусик Марина Владимировна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: vusik@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7302–9613.

**Плешко Раиса Ивановна**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра морфологии и общей патологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: raisap57@mail.ru. SPIN-код: 8212-0215.

**Авдеев Татьяна Владимировна**, кандидат медицинских наук, врач эндоскопического отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: lada454@rambler.ru.

**Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

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

# HUMORAL IMMUNE RESPONSES TO EPSTEIN-BARR VIRUS IN PATIENTS WITH PRECANCEROUS GASTRIC LESIONS AND GASTRIC CANCER OF DIFFERENT HISTOTYPES

M.V. Vusik<sup>1</sup>, R.I. Pleshko<sup>2</sup>, T.V. Avdeenko<sup>1</sup>, O.V. Cheremisina<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center,  
Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk<sup>1</sup>  
Siberian State Medical University, Russia, Tomsk<sup>2</sup>  
5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru<sup>1</sup>

## Abstract

The paper presents the results of determining the concentration of specific antiviral immunoglobulins to viral antigens in blood serum of patients with gastric dysplasia (n=56) and gastric cancer (n=54), as well as the incidence of their titers depending on tumor location and histotype. In patients with precancerous gastric lesions, the increase in the IgG titer to Epstein Barr Virus (EBV) capsid antigen (VCA) and IgG to EBV early antigen (EA) in blood serum was found to be associated with enhancement of inflammatory activity. In patients with gastric cancer, high titers of IgG to VCA and IgG to EA were observed more frequently than in patients with gastric dysplasia, and the decrease in differentiation grade was followed by the increase in the concentration of IgG to EBV VCA. High titers ( $\geq 1:320$ ) of IgG to VCA were found of patients with tumors located in the gastric body and cardia. High IgG titers to EBV VCA were shown to be associated with the presence of exophytic and ulcerated exophytic tumor growth.

**Key words:** Epstein-Barr virus, gastric dysplasia, gastric cancer.

## REFERENCES

1. Cancer incidence in Russia in 2010 (morbidity and mortality) / edited by V.I. Chissov, V.V. Starynsky, G.V. Petrova. M.: P.A. Herzen Moscow Research Institute of Oncology; 2012, 260 p. [in Russian]
2. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects. *Siberian Journal of Oncology*. 2013; 6: 40–43. [in Russian]
3. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-Barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma. *Lab Invest*. 2009 Jan; 89 (1): 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.
4. Schetter A.J., You W.C., Lennette E.T., Gail M.T., Rabkin C.S. Association of Epstein-Barr virus antibody levels with precancerous lesions in a high-risk cohort. *Cancer Sci*. 2008 Feb; 99 (2): 350–4. doi: 10.1111/j.1349-7006.2007.00668.x.
5. Stepanov I.V., Zavyalova M.V., Grigorieva E.S., Bukurova Yu.A., Afanasyev S.G., Cerdynitseva N.V. Clinical-morphological and molecular-genetic features of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. *Siberian Journal of Oncology*. 2010; 4: 55–66. [in Russian]
6. Avdeenko T.V., Vusik M.V., Pleshko R.I., Yevtushenko V.A., Matveenko O.A. The role of H pylori infection and inflammation in the pathogenesis of gastric cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2011; 5: 79–86. [in Russian]
7. Gurtsevich V.E., Senyuta N.B., Kondratova V.N., Goncharova E.V., Ignatova A.V., Lomaya M.V., Kropotov M.A., Mudunov A.M., Lihtenshtein A.V. Diagnostic value of serum of EBV DNA quantification and antibody to viral capsid antigen in nasopharyngeal carcinoma patients from non-endemic region. *Successes of molecular oncology*. 2015; 2: 56–62. [in Russian]
8. Bautista-Quach M.A., Ake C.D., Chen M., Wang J. Gastrointestinal lymphomas: morphology, immunophenotype and molecular features. *J Gastrointest Oncol*. 2012 Sep; 3 (3): 209–25. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.024.
9. Speck O., Tang W., Morgan D.R., Kuan P.F., Meyers M.O., Dominguez R.L., Martinez E., Gulley M.L. Three molecular subtypes of gastric adenocarcinoma have distinct histochemical features reflecting Epstein-Barr virus infection status and neuroendocrine differentiation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2015 Oct; 23 (9): 633–45. doi: 10.1097/PAI.0000000000000122.
10. Ma X.Q., Wang L.P., Luo Q.C., Cai J.C. Relationship between the expression level of miR-29c and biological behavior of gastric cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2013 May; 35 (5): 325–30. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.05.002.
11. Vusik M.V., Pleshko R.I., Avdeenko T.V., Cheremisina O.V., Urazova L.N., Yunusova N.V. Features of inflammatory infiltrate of the gastric mucosa in patients with precancerous changes and Epstein-Barr virus-associated cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2014; 6: 33–9. [in Russian]
12. Kotelevets C.M. Morphological and functional comparisons in the development of intestinal metaplasia in the gastric mucosa. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2007; 17 (2): 80–83. [in Russian]
13. Maev I.V., Zairatyants O.V., Kucheryavy Yu.A. Intestinal metaplasia of the gastric mucosa in the practice of gastroenterologist: modern view on the problem. *Russian Journal of gastroenterology, hepatology and coloproctology*. 2006; 16 (4): 38–48. [in Russian]
14. Tari A., Kitadai Y., Sumii M., Sasaki A., Tani H., Tanaka S., Chayama K. Basis of decreased risk of gastric cancer in severe atrophic gastritis with eradication of *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci*. 2007 Jan; 52 (1): 232–9.
15. Kim B., Byun S.J., Kim Y.A., Kim J.E., Lee B.L., Kim W.H., Chang M.S. Cell cycle regulators, APC/beta-catenin, NF-kappaB and Epstein-Barr virus in gastric carcinomas. *Pathology*. 2010 Jan; 42 (1): 58–65. doi: 10.3109/00313020903356392.
16. Murphy G., Pfeiffer R., Camargo M.C., Rabkin C.S. Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology*. 2009 Sep; 137 (3): 824–33. doi: 10.1053/j.gastro.2009.05.001.
17. Truong C.D., Feng W., Li W., Khoury T., Li Q., Alrawi S., Yu Y., Xie K., Yao J., Tan D. Characteristics of Epstein-Barr virus-associated gastric cancer: a study of 235 cases at a comprehensive cancer center in U.S.A. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009 Feb 3; 28: 14. doi: 10.1186/1756-9966-28-14.

Received 4.04.16

Accepted 5.09.16

ABOUT THE AUTHORS

**Vusik Marina V.**, MD, DSc, Leading Researcher, Endoscopic Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [vusik@oncology.tomsk.ru](mailto:vusik@oncology.tomsk.ru). SPIN-code: 7302-9613.

**Pleshko Raisa I.** MD, DSc, Professor of Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [raisap57@mail.ru](mailto:raisap57@mail.ru). SPIN-code: 8212-0215.

**Avdeenko Tatyana V.**, MD, PhD, Physician, Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [lada454@rambler.ru](mailto:lada454@rambler.ru).

**Cheremisina Olga V.**, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru](mailto:CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru). SPIN-code: 9579-2691.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-47-54  
УДК: 616.31-006.6:615.849

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛУЧЕВОМУ ЛЕЧЕНИЮ ОПУХОЛЕЙ ПОЛОСТИ РТА

**В.А. Титова, Г.П. Снигирева, В.Ю. Петровский, Е.Н. Тельшева**

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

### Аннотация

Рост частоты плоскоклеточного рака орофарингеальной области (ОФО) и преобладание местнораспространенных форм опухоли у 60 % с ранним инфильтративным ростом и метастазированием в региональные лимфатические узлы до 40 % снижают результаты лечения. Сочетание в едином курсе лечения операции, лучевой терапии и химиотерапии не исключает риск локорегиональных рецидивов у 30–60 %, а изолированных метастазов у 18 % больных. У больных в возрасте 50 лет с опухолями ФО 5-летнее излечение не превышает 40 %. При этом включение в программы лучевого и комбинированного лечения полихимиотерапии (ПХТ) повышает результативность традиционных методов до 69 %. Внедряются новые технологии конформной дистанционной лучевой терапии (КЛТ); высокомоментной (HDR) брахитерапии с радиомодифицирующими агентами и ПХТ, в том числе таргетными препаратами. Однако КЛТ 66–70 Гр обеспечивает локальный контроль при 5–10-летнем наблюдении у 57 %; локорегиональный – у 50 %, с общей выживаемостью – 47 % и 35 % соответственно. Имеются данные о выявлении мутаций в гене EGFR при злокачественных заболеваниях полости рта и глотки. Направленное применение таргетных препаратов – блокаторов EGFR, например цетуксимаба (эрбитукса), в первой линии терапии плоскоклеточного рака головы и шеи увеличивает показатели выживаемости. С другой стороны, повышенная экспрессия гена EGFR может коррелировать с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Цель исследования – представить новые технологии конформной дистанционной ЛТ с брахитерапией источником  $^{192}\text{Ir}$  и химиотерапией у 30 больных раком ФО с оценкой присутствия ретроспективно исследованной мутации в гене EGFR. Результаты конформной дистанционной лучевой терапии и HDR брахитерапии зависели от локализации опухоли в полости рта, стадии и распространенности процесса, прогностических факторов и схем лечения. КЛТ улучшила результаты мультимодального лечения и качество жизни пациентов: общая выживаемость у больных раком губы составила 100 %; у больных раком языка – 66,7 %, у больных раком слизистой рта – 75 %. Мутации гена EGFR не были выявлены ни в одном из исследованных образцов опухоли. Положительный эффект от таргетной терапии эрбитуксом не был зарегистрирован ни у одного из двух пролеченных больных с отсутствием мутаций гена EGFR.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак полости рта, органосохраняющее комплексное сочетанное лучевое лечение, HDR брахитерапия, ген EGFR, таргетная терапия эрбитуксом.

Несмотря на совершенствование диагностических и терапевтических методов, отмечается рост частоты плоскоклеточного рака орофарингеальной области (ОФО) – язык, дно полости рта, слизистая щеки и красная кайма губ, – который, не являясь социально значимым, остается неблагоприятным с позиции преобладания местнораспространенных форм опухоли III–IV стадии у 60 % из впервые обратившихся больных. Опухоли характеризуются ранним инфильтративным ростом и частым метастазированием в региональные лимфатические узлы – до 40 %; у 20 % больных диагностируют их двухстороннее поражение [1–3]. Метастазы в лим-

фатических узлах существенно влияют на эффект лечения, и, несмотря на сочетание хирургического лечения, лучевой терапии и химиотерапии, у 30–60 % больных сохраняется риск прогрессирования заболевания в виде локорегиональных рецидивов/метастазов, у 18 % – изолированных метастазов [2]. Особую проблему представляют пациенты в возрасте до 50 лет, у которых опухоли ФО характеризуются агрессивным течением, а 5-летнее излечение не превышает 35–40 %. Улучшение результатов обеспечивается включением в программы лучевого и комбинированного лечения полихимиотерапии (ПХТ) с общей выживаемостью до 69 % [4–6].

Достижения в области лечения опухолей ОФО обусловлены развитием хирургических методов, особенно малоинвазивных технологий с роботизированными комплексами, что расширяет показания для органосохраняющего лечения; расширением возможностей реконструктивно-пластической хирургии с эндопротезированием и биоинженерной пластикой даже при местнораспространенном раке ОФО; адекватным использованием в различных комбинациях физических методов: лазерной абляции, криогенного воздействия, ультразвуковой деструкции и фотодинамической терапии [7–11]. Значительная роль в повышении эффективности лечения рака ОФО принадлежит новым технологиям конформной лучевой терапии (КЛТ) в сочетании с высокомоментной контактной лучевой терапией (ЛТ) в условиях радиомодифицирующих средств [3, 12–18], а также эволюционному развитию системной терапии, в том числе с использованием таргетных препаратов [5, 6, 13, 19–21].

Сочетанное использование дистанционной КЛТ с суммарной очаговой дозой 50 Гр и контактной гамма-терапии –  $^{192}\text{Ir}$ , HDR СОД 17 Гр фракциями  $\frac{3}{4}$  Гр на первичную опухоль обеспечивает локальный контроль при 5–10-летнем наблюдении у 57 % больных; локорегиональный – у 50 %, с общей выживаемостью – 47 и 35 % соответственно [16, 18]. Частота лучевых осложнений (ЛО) – язвенных мукозитов III степени – достигает 12 %; остеомиелитов – 1–3 % [22]. Совершенствование аппаратного оснащения и медицинских технологий ЛТ рака полости рта (например, интенсивно модулируемая лучевая терапия) гарантирует снижение частоты ЛО III степени до 8 % [13, 14].

Прогностическими факторами являются стадия заболевания с учетом метастатического поражения регионарных лимфатических узлов и размеры первичной опухоли, особенно у больных, подвергавшихся ЛТ без лимфаденэктомии. Включение ПХТ в программы радикальной лучевой терапии рака ОФО сопровождается усилением токсического воздействия на окружающие нормальные органы и ткани. В этой ситуации оправданным является применение различных радиомодификаторов.

Злокачественные новообразования характеризуются генетическими и эпигенетическими нарушениями, которые определяют фенотип опухоли. Молекулярно-генетический анализ опухолей позволяет расширять список генов, которые могут быть вовлечены в канцерогенез, что, в свою очередь, имеет большое значение для выбора эффективной противоопухолевой терапии на основе поиска «предикторных маркеров» (ПМ). Одним из них является ген EGFR, кодирующий белок, который относится к группе трансмембранных рецепторных тирозинкиназ и в норме отвечает за передачу пролиферативного сигнала внутрь клетки. Связывание факторов роста со специфическими мембранными рецепторами, обладающими тирозинкиназной

активностью, вызывает активацию Ras/Raf/Mek/Mapk и PI3K/Akt/mTOR сигнальных путей, что приводит к активному клеточному росту, пролиферации опухолевых клеток, инвазии, метастазированию и стимуляции опухолевого ангиогенеза. В ряде злокачественных опухолей (до 20 % опухолей, исследованных в рамках проекта COSMIK) часто выявляются активирующие соматические мутации в гене EGFR (точечные замены, делеции, амплификация), которые влияют на экспрессию или активность рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). При многих опухолях наблюдается повышенная экспрессия гена EGFR, которая коррелирует с прогрессированием заболевания и плохим прогнозом. Наличие определенного типа соматических мутаций в гене EGFR связано с высокой чувствительностью опухоли к ингибиторам тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб). Одна из наиболее изученных и часто встречающихся мутаций в этом гене – EGFRvIII, представляющая собой делецию фрагмента кодирующей части гена со второй буквы 30-го по первую букву 297 кодона [с.89\_889del1801]. Прогностическая значимость этого мутантного гена пока до конца не изучена, хотя и имеются данные об использовании его в качестве маркера не инвазивного мониторинга опухолевого роста. Кроме того, мутация EGFRvIII может быть использована как важный ПМ – ее наличие ассоциировано с устойчивостью к моноклональным антителам против EGFR и потенциальной чувствительностью к гефитинибу и эрлотинибу. Имеются немногочисленные данные о выявлении мутаций в гене EGFR при злокачественных заболеваниях полости рта и глотки [23–25]. Среди них именно для опухолей ОФО привлекает внимание использование таргетных препаратов с их способностью избирательно связываться непосредственно с клетками опухоли [5, 19, 23]. При этом плоскоклеточный рак ОФО может характеризоваться гиперэкспрессией рецепторов к эпидермальному фактору роста (EGFR), а моноклональные антитела способны избирательно блокировать эти рецепторы. Поэтому обоснованным следует считать применение таргетных препаратов – блокаторов EGFR [13, 21]. Это касается моноклональных антител, среди которых эффективным рассматривается цетуксимаб (эрбитукс) для лечения плоскоклеточного рака головы и шеи [12]. Эрбитукс и ХТ в первой линии терапии плоскоклеточного рака головы и шеи увеличивают показатели выживаемости. Медиана выживаемости без прогрессирования увеличивается до 5–5,6 мес против 3,3 мес после ХТ. Медиана общей выживаемости увеличивается при приеме таргетных препаратов с ХТ до 9,8–10,1 мес против 7,4 мес.

Актуальность анализа делеции EGFRvIII для ответа на ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб) до сих пор остается под вопросом. У пациентов с рецидивом глиомы, которые получали

эрлотиниб или gefитиниб, экспрессия EGFRvIII в сочетании с экспрессией гена PTEN была описана как положительный ПМ [6, 21]. В противоположность этому никакой связи между коэкспрессией генов EGFRvIII и PTEN и ответом на лечение эрлотинибом (анализ рецидивов) не было выявлено в большом рандомизированном исследовании [23]. Имеются данные, что мутации в гене EGFR при раке головы и шеи коррелируют с повышением клинического ответа на проводимую лекарственную терапию [26].

Высокая экономическая составляющая современных методов лечения злокачественных опухолей ОФО требует, наряду с традиционными клиничко-диагностическими концепциями лечения, анализа ряда качественных характеристик опухолевого процесса, которые могут оказать независимое влияние на результаты лечения и прогноз исхода заболевания. Поэтому роль ПМ признается достаточно высокой с позиции индивидуализации лечения и прогнозирования эффекта, в том числе ЛТ [5, 23]. Однако проведение исследований, уточняющих наличие или отсутствие ПМ, сегодня сопряжено с экономическим обременением самих пациентов, так как административные органы, обслуживающие онкологических больных, не включают в алгоритм обязательного исследования целый ряд ПМ, влияющих на персонифицированный выбор метода лечения.

Настоящая работа направлена на усовершенствование методов комплексного лечения опухолей ОФО и попытку определения клинической значимости некоторых ПМ рака с позиции имеющегося международного опыта их применения, в частности делеционной мутации EGFR vIII [18, 27].

**Целью исследования** являлось изучение эффекта современной КЛТ с ретроспективной оценкой статуса гена EGFR опухолей ОФО у пациентов, получивших КЛТ.

#### Материал и методы

В ФГБУ РНЦРР МЗ РФ с 1989 г. разрабатываются технологии комплексного и комбинированного лечения (радикальная сочетанная и послеоперационная ЛТ, фотодинамическая терапия) опухолей ОФО [11, 28] и изучаются способы мониторингирования радиационного эффекта с широким привлечением современных методов визуализации, рекомендуемых для диагностики опухолей ОФО [29]. За 2013–2014 гг. в Центре под наблюдением находилось 30 больных раком ОФО, у которых ретроспективно был проведен анализ мутационного статуса гена EGFR (определение делеции EGFR vIII) в опухоли у 30 больных: рак языка – 15 больных; рак дна полости рта – 9; рак нижней губы – 6 больных. Среди них женщин было 6; мужчин – 24. Возраст больных варьировал от 32 до 85 лет, средний возраст 58 лет (при раке языка – 50,9 года; раке дна рта – 45,6 года; раке губы – 70,6 года). У

29 больных морфологически был диагностирован плоскоклеточный ороговевающий рак (97 %) и у 1 больного – низко дифференцированный. Опухоли ОФО I стадии были диагностированы у 4 больных (13 %); II стадии – у 21 (70 %); III стадии – у 2 (7 %) и I стадии – у 3 больных (10 %). Метастазы в лимфатических узлах шеи клинически и морфологически были подтверждены у 5 больных (16,7 %) и отдаленные метастазы – у 1 больного (3 %). У всех пациентов исходным промоутером заболевания явилось протезирование зубов с последующей травмой языка или слизистой щеки; у всех пациентов был выявлен вирус папилломы человека 6 типа, что согласуется с данными литературы [26, 29, 30].

Органосохраняющая сочетанная КЛТ рака ОФО проведена при соматических противопоказаниях к хирургическому лечению у 27 больных; 3 пациентов были оперированы в специализированных стационарах и поступили для проведения послеоперационной КЛТ. Системная полихимиотерапия проведена 18 (60 %) больным: препаратами платины и 5-фторурацила – 5; препаратами платины и таксанами – 8; препаратами платины в монорежиме с целью радиомодификации – 5 пациентам. В курсах радикальной сочетанной ЛТ конформная ДЛТ на ЛУЭ-6 МэВ с мультилифколлимацией была реализована на 1 этапе лечения в условиях индивидуальных фиксаторов положения – масок; РОД 2–3 Гр на первичную опухоль и зоны регионарного метастазирования СОДэкв 46 Гр (рис. 1).

Внутритканевая / аппликационная (ВТ/А) ЛТ проводилась после элиминации мукозита на 2-м этапе сочетанной КЛТ. В рамках совместного исследования с кафедрой общей стоматологии РУДН при опухолях ОФО нами была разработана методика изготовления индивидуальных аппликационных систем – моулдов для контактной ЛТ [29] (рис. 2).

Внутритканевая или аппликационная ЛТ с программируемым перемещением малогабаритного источника ионизирующего излучения  $^{192}\text{Ir}$  с высокой мощностью дозы на брахитерапевтических аппаратах была реализована 21 (70 %) больному и предусматривала интенсивное радиационное воздействие на остаточную первичную опухоль, которая включалась в объем облучения (CTV) (рис. 3). Условия облучения: режим фракционирования – РОД 2–3 Гр дважды в день через 4 ч; облучение проводилось 5 раз в неделю, СОД экв 30 Гр. У 3 больных в связи с отсутствием условий СОД от конформной дистанционной ЛТ на визуально и УЗИ / МРТ-определяемую остаточную опухоль были увеличены до 70–80 Гр. Предлечевая подготовка включала КТ / МРТ-планирование дистанционного и внутритканевого компонентов с введением КТ / МРТ-совместимых эндостатических устройств. Дозиметрическое сопровождение осуществляли с использованием оптимизирован-

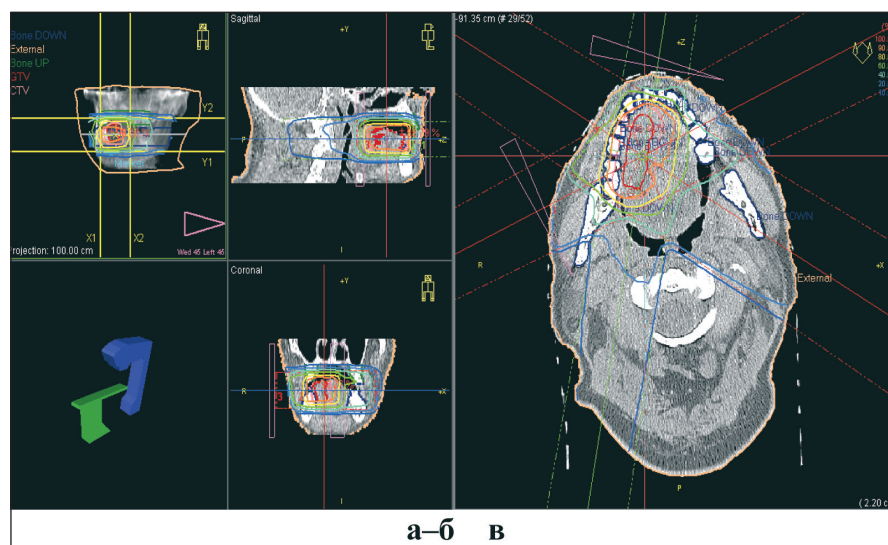


Рис. 1. Суммарное многоплоскостное изодозное распределение для ДЛТ рака дна рта на ЛУЭ 6 МэВ с коллимацией пучков в сагиттальной (а), фронтальной (б) и поперечной (в) плоскостях

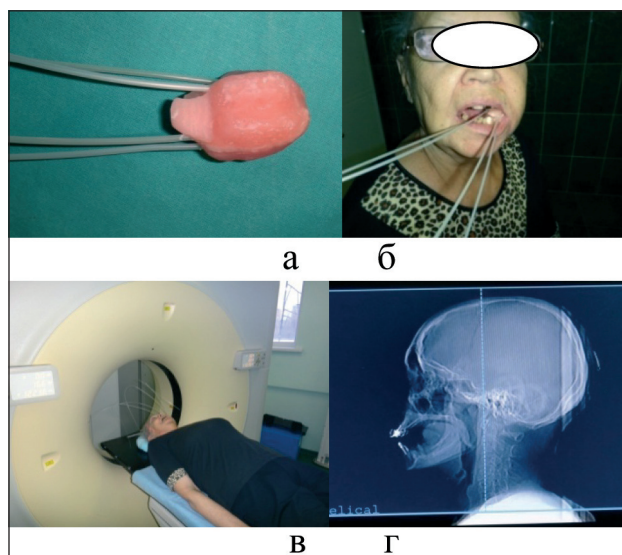


Рис. 2. Аппликационная высокоомощная ЛТ: индивидуально изготовленный из мягких стоматологических масс «моульд» с размещенными интрастатами (а); «моульд» в положении лечения (б); РКТ-топометрия для контроля положения аппликатора (в); и рентгенограмма в сагиттальной плоскости с позицией «моульда» в полости рта (г)

ных программ 3D планирования для обеспечения адекватного терапевтического распределения в опухоли с приоритетной защитой нормальных органов и тканей. Терапевтический мониторинг ЛТ проводили после СОД 30, 40, 70 Гр по визуальному контролю, определению линейных размеров и объема опухоли и визуализируемых лимфатических узлов по результатам УЗИ. Всем 30 больным раком ОФО было ретроспективно проведено исследование мутационного статуса гена EGFR для оценки возможности использования полученных данных в последующем в качестве ПМ при определении чувствительности (устойчивости) опухолевых клеток к лучевой и таргетной терапии. Исследования проводились на материале, полученном из парафиновых блоков, которые прошли морфологический контроль и были признаны соответствующими критериям для достоверного анализа ДНК опухолевых клеток. ДНК определяли с помощью набора реагентов «FFPE ExtractDNA» (ЗАО «Евроген», Москва) и оценивали ее концентрацию и качество с помощью набора реагентов «aXY-Detect» (ООО «Синтол», Москва). Концентрацию ДНК оцени-

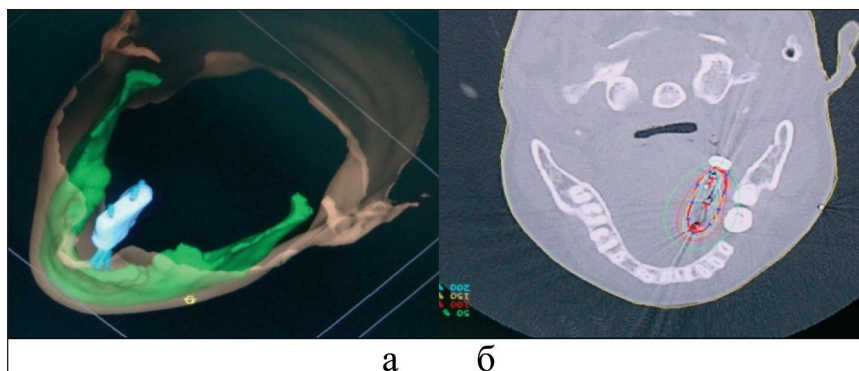


Рис. 3. Схема визуализации интрастатов в области опухоли, расположенной на слизистой дна рта (а), и проекция терапевтического изодозного распределения в области опухоли от ВТЛТ: пунктирная линия – мишень облучения; сплошная линия – терапевтический изодозный контур, соответствующий РОД (б)

вали с помощью флуориметра Qubit и набора реагентов «Quant-IT HS DNA Kit» (Life Technologies, США). Анализ делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR проводился методом ПЦР в режиме реального времени.

### Результаты и обсуждение

Непосредственно после окончания ЛТ полная регрессия при плоскоклеточном раке была достигнута у 20 (67 %), частичная регрессия – у 6 (20 %), стабилизация опухолевого процесса – у 4 (13 %) больных. У всех 18 пациентов, получавших системную ПХТ с ЛТ, была отмечена гематологическая токсичность I–II степени. Мукозиты II–III степени и дерматиты I–II степени по классификации RTOG после окончания ЛТ развились у 9 (30 %) пациентов, ранее получавших неоадьювантную ПХТ. Из 30 подвергнутых анализу образцов опухоли делеции EGFRvIII не было выявлено ни в одном случае.

Период наблюдения за лечеными больными раком ОФО с отсутствием мутаций в гене EGFR варьировал от 9 до 27 мес, в среднем – 15,6 мес. Высокая степень риска неизлеченности при ЛТ и неэффективность дальнейшей операции и таргетной терапии эрбитуксом была подтверждена у 2 из 30 обследованных пациентов (более 6 %). Однако прогрессирование опухоли через 2 года после химиолучевой терапии с летальным исходом констатировано у 4 (13 %) больных с опухолями ОФО III–IV стадии. Трое (10 %) больных после хирургического лечения на первом этапе и комплексной терапии живы без признаков опухоли 2 года. Трое (10 %) больных оперированы по поводу остаточной опухоли, из них – одна больная раком нижней губы II стадии (СЛТ без химиотерапии); двое больных раком языка II стадии (КЛТ с еженедельной радиомодификацией препаратами платины). В целом, по данным Центра, использование современных технологий лучевой терапии, неоадьювантной ПХТ в сочетании с радиомодификацией обеспечило общую выживаемость у 100 % больных раком красной каймы губ; 66,7 % больных раком языка и 75 % больных раком слизистой оболочки дна рта.

### Клиническое наблюдение

*Больная К., 32 года. Клинический диагноз – рак слизистой языка III стадии ( $T_2N_1M_0$ ). Противоопухолевое органосохраняющее лечение в 2012 г. – 2 курса НАПХТ, радикальная сочетанная СЛТ и лимфаденэктомия. Морфологический диагноз – низкодифференцированный плоскоклеточный рак. Делеционной мутации EGFRvIII в гене EGFR не было обнаружено.*

*Анамнез заболевания: после прикуса языка слева в ноябре 2011 г. больная обнаружила появление опухоли в области средней трети языка, лечилась консервативно. С января 2012 г. очаг уплотнения на языке трансформировался в язвенный дефект. Клинически установлен рак языка  $T_2N_0M_0$ . В связи с отказом от хирургического лечения больной после НАПХТ с 17.02.2012 по 11.03.2012 была проведена КЛТ на первичный очаг и регионарные лимфатические коллекторы РОД 3 Гр по 90 % изодозе РТВ до СОД экв. 41 Гр на фоне симультанной монотерапии (карбоплатин 50 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в нед). По данным УЗИ в средней трети шеи слева был визуализирован метастатический узел с нечеткими контурами неоднородной структуры, размерами 11 × 5 мм. Цитология: плоскоклеточный неороговевающий рак. Онкомаркер SCC – 0,5 нг/мл (норма – до 1,5 нг/мл). Больной выполнена шейная лимфаденэктомия и проведено 4 курса АПХТ с использованием препаратов платины и таксанов. В течение 1-го года наблюдения – ремиссия. В связи с местным рецидивом через 14 мес после комплексного лечения была произведена половинная резекция языка. Морфологически плоскоклеточный рак с периневральным и интраневральным характером роста без лечебного патоморфоза. Терапия эрбитуксом у данной больной оказалась неэффективной.*

### Заключение

Проведенная в условиях радиологической клиники работа с двумя независимыми этапами исследований позволяет констатировать, что современная КЛТ гарантирует достаточно высокий непосредственный эффект лечения в сочетании с химиотерапией. Однако у 25–30 % больных ее результаты сомнительны. Ни у одного из 30 леченых больных, включенных в исследование, не были выявлены делеции в гене EGFR. Может ли отсутствие мутаций в гене EGFR рассматриваться фактором неблагоприятного прогноза для ЛТ рака ОФО и неэффективности использования ряда таргетных препаратов? Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо на большем клиническом материале определить целесообразность проведения хирургического лечения на первом этапе у больных с отсутствием мутаций в гене EGFR или использования более агрессивной программы лучевой терапии. Следующий этап клинических исследований в Центре будет направлен на независимое определение наличия или отсутствия мутаций в гене EGFR и оценку эффективности послеоперационной КЛТ в группе больных раком ОФО.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корытова Л.И., Сокурено В.П., Масленникова А.В. Современные тенденции в терапии местнораспространенного рака ротоглотки и полости рта. СПб.: Фолиант; 2011, 110 с.
2. Романов И.С., Алиева С.Б. Эволюция применения химиотерапии при плоскоклеточном раке полости рта. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 77–78.
3. Чойнзенов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В. Локальная гипертермия в комбинированном лечении больных раком гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2014; 5: 5–9.
4. Алиева С.Б., Ткачев С.И., Задеренко И.А., Романов И.С. Варианты проведения химиолучевой терапии у больных местнораспространенным плоскоклеточным раком глотки. Опухоли головы и шеи. 2011; № 1: 26–31.
5. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М.: Издательская группа РОНЦ; 2014, 226 с.
6. Worden F.P., Urb S.G., Bradford C. Induction chemotherapy to select for concomitant chemoradiation as organ preservation for patients with advanced squamous carcinoma of the oral cavity/oropharynx. ASCO. 2002. P. 952.
7. Бржезовский В.Ж., Любаев В.Л., Хасанов Р.А. Выбор тактики лечения при плоскоклеточном раке слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 58–59.
8. Жарков О.А., Федотенко С.П., Алиева С.Б. Хирургическое лечение больных раком слизистой оболочки полости рта после ранее проведенной лучевой терапии. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 63–64.
9. Кропотов М.А., Епихина А.В. Хирургические аспекты лечения рака ротоглотки. Опухоли головы и шеи. 2011; 2: 5–14.
10. Решетов И.В., Крацов С.А. Микрохирургическая реконструкция языка у онкологических больных. Онкохирургия. 2010. Приложение № 1. С. 178.
11. Titova V.A., Kharchenko N.V., Petrovsky V.Y., Kreynina Ju.M., Dykhno A.Y. Photodynamic therapy and laser interstitial thermotherapy in organ-preserve multimodal treatment of primary and recurrent oral cancer. Intern. J. Brachytherapy. 2008; 7 (2): 158.
12. Цыб А.Ф., Гулидов И.А. Современное состояние лучевой терапии злокачественных новообразований // Терапевтическая радиология: руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М.: Медицинская книга; 2010, С. 7–12.
13. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9; 354 (6): 567–78.
14. Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Weng H.H., Lai C.H., Chen M.F. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. Oral Oncol. 2009 Jun; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.
15. Hitt R., Martin P., Hidalgo M. Cetuximab in squamous carcinoma of head and neck. Future Oncol. 2006. Vol. 2, № 4: 449–457.
16. Johnson K. Brachytherapy Boost an Opinion for Base of Tongue Cancer. www.medscape medical news/com.-2013/803037.
17. Lindholm P., Valavaara R., Aitasalo K., Kulmala J., Laine J., Elomaa L., Sillanmäki L., Minn H., Grénman R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. Radiother Oncol. 2006 Feb; 78 (2): 146–51.
18. Setton J., Caria N., Romanyszyn J., Koutcher L., Wolden S.L., Zelefsky M.J., Rowan N., Sherman E.J., Fury M.G., Pfister D.G., Wong R.J., Shah J.P., Kraus D.H., Shi W., Zhang Z., Schupak K.D., Gelblum D.Y., Rao S.D., Lee N.Y. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2012 Jan 1; 82 (1): 291–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.041.
19. Бойко А.В., Болотина Л.В., Черниченко А.В., Геворков А.Р., Смирнов А.К. Первый опыт лучевой терапии рака орофарингеальной зоны с радиомодификацией цетуксимабом и цисплатином. Современная онкология. 2010; 2: 26–31.
20. Геворков А.Р., Бойко А.В., Черниченко А.В. Таргетная модификация в лучевом лечении плоскоклеточного рака орофарингеальной зоны. Вестник РНЦПР. 2012. № 2 (3). С. 171.
21. van den Bent M.J., Brandes A.A., Rampling R., Kouwenhoven M.C., Kros J.M., Carpentier A.F., Clement P.M., Frenay M., Campone M., Baurain J.F., Armand J.P., Taphoorn M.J., Tosoni A., Kletzl H., Klughammer B., Lacombe D., Gorlia T. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. J Clin Oncol. 2009 Mar 10; 27 (8): 1268–74. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5984.
22. Polgár C., Jánváry L., Major T., Somogyi A., Takácsi-Nagy Z., Fröhlich G., Fodor J. The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. Rep Pract Oncol Radiother. 2010 Feb 18; 15 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.rpor.2010.01.002.
23. Bahassi el M., Li Y.Q., Wise-Draper T.M., Deng L., Wang J., Darnell C.N., Wilson K.M., Wells S.I., Stambrook P.J., Rixe O. A patient-derived somatic mutation in the epidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer. Eur J Cancer. 2013 Jul; 49 (10): 2345–55. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.005.
24. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004 May 20; 350 (21): 2129–39.
25. Soulieres D.S., Senze N.N., Vokes E.E., Hidalgo M., Agarwala S.S., Siu L.L. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. J Clin Oncol. 2004 Jan 1; 22 (1): 77–85.
26. Na I.I., Kang H.J., Cho S.Y., Koh J.S., Lee J.K., Lee B.C., Lee G.H., Lee Y.S., Yoo H.J., Ryoo B.Y., Yang S.H., Shim Y.S. EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil. Eur J Cancer. 2007 Feb; 43 (3): 520–6.
27. Mellinghoff I.K., Wang M.Y., Vivanco I., Haas-Kogan D.A., Zhu S., Dia E.Q., Lu K.V., Yoshimoto K., Huang J.H., Chute D.J., Riggs B.L., Horvath S., Liao L.M., Caveness W.K., Rao P.N., Beroukhi R., Peck T.C., Lee J.C., Sellers W.R., Stokoe D., Prados M., Cloughesy T.F., Sawyers C.L., Mischel P.S. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. N Engl J Med. 2005 Nov 10; 353 (19): 2012–24.
28. Титова В.А., Аванесов А.М., Петровский В.Ю. Возможности оптимизации контактной лучевой терапии злокачественных опухолей с использованием индивидуальных фиксирующих систем из современных стоматологических масс. Труды НК РУДН МО РФ. М., 2014.
29. Дронова Е.Л. Лучевая диагностика опухолей орофарингеальной зоны. Сибирский онкологический журнал. 2010; 3: 63–64.
30. Ukpo O.C., Pritchett C.V., Lewis J.E., Weaver A.L., Smith D.I., Moore E.J. Human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2009 May; 118 (5): 368–73.

Поступила 6.06.16

Принята в печать 5.09.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Титова Вера Алексеевна**, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела лучевой терапии, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: mailbox@rnccr.rssi.ru. Author ID: 451290. SPIN-код: 9410-6747.

**Снигирева Галина Петровна**, доктор биологических наук, заведующая лабораторией молекулярной биологии и цитогенетики, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: mailbox@rnccr.rssi.ru, sni\_gal@mail.ru. SPIN-код: 4247-0600.

**Петровский Владимир Юрьевич**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела лучевой терапии, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: mailbox@rnccr.rssi.ru. SPIN-код: 8939-4987.

Тельшева Екатерина Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной биологии и цитогенетики, Российский научный центр рентгенорадиологии (г. Москва, Российская Федерация). E-mail: telisheva\_k@mail.ru. SPIN-code: 8700-1335.

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

## Modern Trends of Radiotherapy Cancer Oral Cavity

V.A. Titova, G.P. Snigireva, V.Y. Petrovsky, E.N. Telisheva

Russian Scientific Center of Roentgenoradiology of Russia, Moscow  
86, Profsouznaya Street, 117198-Moscow, Russia, e-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru

### Abstract

Growth of frequency of squamous cell cancer of oropharynx and dominance of locally-spread forms of a tumor at 60 % with the early infiltrative growth and metastasis in regional lymph nodes reduce results of treatment to 40 %. The combination in a uniform course of treatment of operation, radiation therapy and chemotherapy doesn't exclude risk the lokoregional of a recurrence at 30–60 % and at 18 % – isolated metastases. At patients at the age of 50 years with cancer of oropharynx 5 years treatment doesn't exceed 40 %. At the same time switching on in programs of radiation and combined treatment with chemotherapy (CT) increases effectiveness of traditional methods to 69 %. New technologies of conformal radiation therapy (CRT); HDR brachytherapy with the radio modifying agents and PHT, including target drug – are implemented everywhere in case cancer of oropharynx. However CRT 66–70 Gr provides local control in case of 5–10 years' observation only at 57 %; lokoregion – 50 % with the overall (OS) survival – 47 % and 35 %, respectively. There are data on detection of mutations in EGFR gene in case of malignant diseases of an oral cavity and throat. Directional application the target drug – EGFR blockers, for example a cetuximab (erbitux) in the first line of therapy of planocellular cancer of the head and neck increases survival indices. On the other hand, the raised expression of a gene of EGFR can correlate with progressing of a disease and the poor results. The aim: to provide new technologies of CRT with brachytherapy <sup>192</sup>Ir and chemotherapy of 30 patients with cancer of cancer of oropharynx with assessment of presence of retrospectively probed mutation at EGFR gene. Results of CRT and HDR brachytherapy depended on tumor localization in oral cavity, a stage and prevalence of process, prognostic factors and treatment. CRT improved results of multimodal treatment and quality life of patients: the OS is reached at 100 % of patients with cancer of a lip; 66,7 % of patients with cancer of tongue and 75 % of cancer mouth bottom. EGFRvIII weren't revealed in one of analysed samples of tumor. The positive effect from target therapy erbitux wasn't registered at one of two treated patients without mutations of EGFR.

**Key words: squamous cell carcinoma of the oral cavity, multimodal treatment, HDR brachytherapy, EGFR, target therapy Erbitux.**

### REFERENCES

1. Korytova L.I., Sokurenko V.P., Maslennikova A.V. Current trends in therapy of locally advanced oral and oropharyngeal cancers. Spb; 2011, 110 p. [in Russian]
2. Romanov I.S., Alieva S.B. Evolution of using chemotherapy for squamous cell oral cavity carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2010; 3: 77–78. [in Russian]
3. Choyznzonov E.I., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Gribov O.V., Kulbakin D.E. Local hyperthermia in combined modality treatment of patients with laryngeal and hypopharyngeal cancers. Siberian Journal of Oncology. 2014; 5: 5–9. [in Russian]
4. Alieva S.B., Tkachev S.I., Zaderenko I.A., Romanov I.S. Chemoradiotherapy options for patients with locally advanced squamous cell pharyngeal carcinoma. Head and neck tumors. 2011; № 1: 26–31. [in Russian]
5. Cancer incidence in Russia and the CIS in 2012 / Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. M.; 2014, 226 p. [in Russian]
6. Worden F.P., Urba S.G., Bradford C. Induction chemotherapy to select for concomitant chemoradiation as organ preservation for patients with advanced squamous carcinoma of the oral cavity/oropharynx. ASCO. 2002; P. 952.
7. Brzhezvsky V.Zh., Lyubaev V.L., Khasanov R.A. Choice of treatment strategy for squamous cell oral cavity and oropharyngeal carcinomas. Siberian Journal of Oncology. 2010; 3: 58–59. [in Russian]
8. Zharkov O.A., Fedotenko S.P., Alieva S.B. Surgical treatment of patients with oral cavity cancer after previously performed radiation therapy. Siberian Journal of Oncology. 2010; 3: 63–64. [in Russian]
9. Kropotov M.A., Epikhina A.V. Surgical aspects of oropharyngeal cancer. Head and Neck Tumors. 2011; 2: 5–14. [in Russian]
10. Reshetov I.V., Kravtsov S.A. Microsurgical reconstruction of the tongue in cancer patients. Oncosurgery. 2010. Suppl. 1: 178. [in Russian]
11. Titova V.A., Kharchenko N.V., Petrovsky V.Y., Kreynina Ju.M., Dykhno A.Y. Photodynamic therapy and laser interstitial thermotherapy in organ-preserve multimodal treatment of primary and recurrent oral cancer. Intern. J. Brachytherapy. 2008; 7 (2): 158.
12. Tsyb A.F., Mardynsky Yu.S., Gulidov I.A. Current state of radiation therapy for cancer. Therapeutic radiology: Manual for physicians. M.; 2010, P. 7–12. [in Russian]
13. Bonner J.A., Harari P.M., Giralt J., Azarnia N., Shin D.M., Cohen R.B., Jones C.U., Sur R., Raben D., Jassem J., Ove R., Kies M.S., Baselga J., Youssoufian H., Amellal N., Rowinsky E.K., Ang K.K. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med. 2006 Feb 9; 354 (6): 567–78.
14. Chen W.C., Hwang T.Z., Wang W.H., Lu C.H., Chen C.C., Chen C.M., Weng H.H., Lai C.H., Chen M.F. Comparison between conventional and intensity-modulated post-operative radiotherapy for stage III and IV oral cavity cancer in terms of treatment results and toxicity. Oral Oncol. 2009 Jun; 45 (6): 505–10. doi: 10.1016/j.oraloncology.2008.07.002.
15. Hitt R., Martin P., Hidalgo M. Cetuximab in squamous carcinoma of head and neck. Future Oncol. 2006. Vol. 2, № 4: 449–457.
16. Johnson K. Brachytherapy Boost an Opinion for Base of Tongue Cancer. www.medscape medical news/com.-2013/803037.
17. Lindholm P., Valavaara R., Aitasalo K., Kulmala J., Laine J., Elomaa L., Sillanmäki L., Minn H., Grénman R. Preoperative hyperfractionated accelerated radiotherapy and radical surgery in advanced head and neck cancer: a prospective phase II study. Radiother Oncol. 2006 Feb; 78 (2): 146–51.

18. Setton J., Caria N., Romanyshyn J., Koutcher L., Wolden S.L., Zelefsky M.J., Rowan N., Sherman E.J., Fury M.G., Pfister D.G., Wong R.J., Shah J.P., Kraus D.H., Shi W., Zhang Z., Schupak K.D., Gelblum D.Y., Rao S.D., Lee N.Y. Intensity-modulated radiotherapy in the treatment of oropharyngeal cancer: an update of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1; 82 (1): 291–8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.10.041.
19. Boiko A.V., Bolotina L.V., Chernichenko A.V. The first experience in treating oropharyngeal cancer with cetuximab/cisplatin combined with radiotherapy. *Modern oncology.* 2010; 2: 26–31. [in Russian]
20. Gevorkov A.R., Boiko A.V., Chernichenko A.V. Targeted modification in radiation therapy for squamous cell oropharyngeal carcinoma. *Vestnik RNCRR.* 2012; 2 (3): 171. [in Russian]
21. van den Bent M.J., Brandes A.A., Rampling R., Kouwenhoven M.C., Kros J.M., Carpentier A.F., Clement P.M., Frenay M., Campane M., Baurain J.F., Armand J.P., Taphoorn M.J., Tosoni A., Kletzl H., Klughammer B., Lacombe D., Gorlia T. Randomized phase II trial of erlotinib versus temozolomide or carmustine in recurrent glioblastoma: EORTC brain tumor group study 26034. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10; 27 (8): 1268–74. doi: 10.1200/JCO.2008.17.5984.
22. Polgár C., Jánváry L., Major T., Somogyi A., Takácsi-Nagy Z., Fröhlich G., Fodor J. The role of high-dose-rate brachytherapy boost in breast-conserving therapy: Long-term results of the Hungarian National Institute of Oncology. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2010 Feb 18; 15 (1): 1–7. doi: 10.1016/j.rpor.2010.01.002.
23. Bahassi el M., Li Y.Q., Wise-Draper T.M., Deng L., Wang J., Darnell C.N., Wilson K.M., Wells S.L., Stambrook P.J., Rixe O. A patient-derived somatic mutation in the epidermal growth factor receptor ligand-binding domain confers increased sensitivity to cetuximab in head and neck cancer. *Eur J Cancer.* 2013 Jul; 49 (10): 2345–55. doi: 10.1016/j.ejca.2013.03.005.
24. Lynch T.J., Bell D.W., Sordella R., Gurubhagavatula S., Okimoto R.A., Brannigan B.W., Harris P.L., Haserlat S.M., Supko J.G., Haluska F.G., Louis D.N., Christiani D.C., Settleman J., Haber D.A. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med.* 2004 May 20; 350 (21): 2129–39.
25. Soulieres D.S., Senze N.N., Vokes E.E., Hidalgo M., Agarwala S.S., Siu L.L. Multicenter phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2004 Jan 1; 22 (1): 77–85.
26. Na I.L., Kang H.J., Cho S.Y., Koh J.S., Lee J.K., Lee B.C., Lee G.H., Lee Y.S., Yoo H.J., Ryoo B.Y., Yang S.H., Shim Y.S. EGFR mutations and human papillomavirus in squamous cell carcinoma of tongue and tonsil. *Eur J Cancer.* 2007 Feb; 43 (3): 520–6.
27. Mellinghoff I.K., Wang M.Y., Vivanco I., Haas-Kogan D.A., Zhu S., Dia E.Q., Lu K.V., Yoshimoto K., Huang J.H., Chute D.J., Riggs B.L., Horvath S., Liau L.M., Caveness W.K., Rao P.N., Beroukhi R., Peck T.C., Lee J.C., Sellers W.R., Stokoe D., Prados M., Cloughesy T.F., Sawyers C.L., Mischel P.S. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10; 353 (19): 2012–24.
28. Titova V.A., Avanesov A.M., Petrovskiy V.Yu. Feasibility of optimization of contact radiation therapy for cancer using individual fixing systems from the modern dental masses. *Trudy NK RUDN MO RF,* april' 2014 g. [in Russian]
29. Dronova E.L. Diagnostic imaging of oropharyngeal tumors. *Siberian Journal of Oncology.* 2010; 3: 63–64. [in Russian]
30. Ukpo O.C., Pritchett C.V., Lewis J.E., Weaver A.L., Smith D.I., Moore E.J. Human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinomas: primary tumor burden and survival in surgical patients. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009 May; 118 (5): 368–73.

Received 6.06.16  
Accepted 5.09.16

#### ABOUT THE AUTHORS

**Titova Vera A., MD, DSc.,** Professor, Leading Researcher, Radiation Therapy Department, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru. SPIN-code: 9410-6747.  
**Snigireva Galina P., DSc,** Head of the Laboratory of Molecular Biology and Cytogenetics, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: sni\_gal@mail.ru. SPIN-code: 4247-0600.  
**Petrovsky Vladimir Yu., MD, PhD,** Researcher, Radiation Therapy Department, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: mailbox@rncrr.rssi.ru. SPIN-code: 8939-4987.  
**Telysheva Ekaterina N.,** Researcher, Laboratory of Molecular Biology and Cytogenetics, Russian Roentgenology and Radiology Research Center (Moscow, Russian Federation). E-mail: telisheva\_k@mail.ru. SPIN-code: 8700-1335.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## ЛЕЧЕНИЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ И РЕКТОСИГМОИДНОГО ОТДЕЛА ТОЛСТОЙ КИШКИ, ОСЛОЖНЕННЫХ ОПУХОЛЕВЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ, МЕТОДОМ РЕНТГЕН-ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ГЕМОСТАЗА

**А.В. Шелехов, В.В. Дворниченко, А.В. Мункуев,  
Р.И. Расулов, С.И. Радостев, Р.А. Зубков**

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»  
Минздрава России, г. Иркутск  
664042, г. Иркутск, ул. Фрунзе, 32, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com

### Аннотация

Представлены ближайшие результаты рентген-эндоваскулярного гемостаза пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями ректосигмоидного отдела толстой кишки и прямой кишки, осложненных кровотечением. Пациенты были распределены на основную (n=16, проводился рентген-эндоваскулярный гемостаз) и контрольную группу (n=17, проводились консервативные методы гемостаза). После гемостаза больным раком прямой кишки в сравниваемых группах проводилась предоперационная лучевая терапия с последующей радикальной операцией, при раке ректосигмоидного отдела – оперативное лечение. При одинаковой медиане кровопотери в основной группе использовалось значительно меньшее количество и объем продуктов донорской крови, чем в контрольной (p<0,01). Кроме того, во всех случаях в контрольной группе на 13,3 ± 1,6 сут противоопухолевого лечения отмечался рецидив кровотечения. В основной группе рецидивов кровотечения не наблюдалось. Снижение относительного риска развития кровотечения при проведении предоперационной лучевой терапии в основной группе составило 100 %. Таким образом, метод рентген-эндоваскулярного гемостаза позволяет достоверно остановить внутрипросветное толстокишечное опухолевое кровотечение, дает возможность стабилизировать пациента, не прибегая к повторным гемотрансфузиям.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, осложненный кровотечением, ангиография.

Кишечное кровотечение является характерным симптомом колоректального рака [1]. Нередко профузное ректальное кровотечение возникает при рецидиве опухоли после проведенного комбинированного лечения [2, 3]. Низкий темп кровотечения при большом объеме кровопотери – ситуация не типичная для злокачественных новообразований прямой кишки, встречается в 10–15 % наблюдений [4, 5]. В структуре осложненного рака прямой кишки особое место занимает ректальное кровотечение с высоким темпом (профузное кровотечение), которое встречается в 2–7,4 % случаев [2]. Основным источником профузного кровотечения при раке прямой кишки является аррозия крупного или нескольких мелких по диаметру сосудов. Возникновение подобного кровотечения при раке прямой кишки требует хирургического радикального вмешательства и исключает проведение предоперационной химиолучевой терапии, что негативно влияет на безрецидивную выживаемость пациентов [6]. Колоноскопия, селективная ангиография позволяют установить источник и локализацию кровотечения. Проведение ангиографии позволяет не только выполнить диагностический

этап, но и провести эффективный эндоваскулярный гемостаз.

**Цель исследования** – анализ результатов ангиографического гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями толстой кишки, осложненными кровотечениями.

### Материал и методы

Работа выполнена на базе ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер» в период с 2011 по 2015 г. Дизайн исследования построен по принципу клинического исследования с разделением больных на 2 группы:

– В основную группу включены 16 больных раком прямой кишки или ректосигмоидного отдела толстой кишки, осложненных опухолевым кровотечением, с кровопотерей I–III степени, которым осуществлялся эндоваскулярный гемостаз. Для проведения ангиографии применялась чрезбедренная катетеризация по Сельдингеру и стандартные катетеры SIM3 4–5F, Cobra2 4–5F, Roberts (Balton Ltd., USA) на рентгенохирургическом комплексе «GE INNOVA 4100» (General Electric, USA) и «SHIMADSU» (Shimadzu Corporation,

Japan), с использованием контрастного вещества Ультравист 300 (Шеринг АО, Германия) в количестве 100–150 мл. После диагностической нижней мезентерикографии и ангиографией правой и левой внутренних подвздошных артерий с возвратной портографии оценивали возможность селективной катетеризации задней и передней ветвей внутренней подвздошной артерии, верхней, средних и нижних прямокишечных артерий. При локализации опухолевого процесса в ректосигмоидном отделе толстой кишки и прямой кишке выполняли селективную катетеризацию верхней прямокишечной артерии. На следующем этапе ангиоокклюзии в бассейне верхней прямокишечной артерии проводили болюсную инфузию цисплатина в дозе 20–40 мг в течение 5 мин с последующей эмболизацией мелкими частицами гемостатической губки до появления признаков сосудистого блока. После этого осуществляли селективную катетеризацию средних прямокишечных артерий, являющихся передней ветвью системы внутренних подвздошных артерий, с их химиоэмболизацией цисплатином в дозе 50 мг на обе стороны. Далее выполняли химиоэмболизацию нижних прямокишечных артерий цисплатином в аналогичной дозировке. Учитывая характер основного процесса, а также различные анатомические варианты отхождения средних и нижних прямокишечных артерий в большинстве случаев после диагностической ангиографии устанавливали катетер в переднюю ветвь внутренней подвздошной артерии дистальнее задней ветви, а именно – устья отхождения верхней ягодичной артерии, и с данной позиции выполняли химиоэмболизацию аналогичным способом с использованием цисплатина в дозировке 100 мг на обе стороны. Гемостатическая повязка накладывалась в месте пункции на 6 ч. Превентивно во время процедуры выполнялось однократное обезболивание наркотическими анальгетиками (фентанил).

– В группу контроля включены 17 больных раком прямой кишки или ректосигмоидного отдела толстой кишки, которым проводилась инфузионная гемостатическая терапия: дицинон 12,5 % – 4 мл трехкратно в течение суток, викасол – 2 мл 1 раз в день на 5 дней, раствор  $\text{CaCl}_2$  1 % – 200 мл 2 раза в день, введение трансанально охлажденного раствора аминокaproновой кислоты.

Критериями включения в исследование являлись:

1) опухолевое ректальное кровотечение, с кровопотерей II–III степени по классификации А.И. Воробьева (2002): острая кровопотеря I степени – до 750 мл, II степени – 750–1500 мл, III степени – 1500–2000 мл, IV степени – более 2000 мл крови [7];

2) общее состояние пациента не менее 60 % согласно индексу Карновского;

3) гистологически подтвержденный колоректальный рак;

4) объем кровопотери – 750 мл и более.

Критериями исключения являлись:

1) колоректальный рак IV стадии;

2) соматические противопоказания к радикальной операции;

3) локализация опухолевого процесса проксимальнее ректосигмоидного отдела толстой кишки.

Для определения объема кровопотери использован метод Moore [8]:

$$V_{\text{кп}} = m \times 0,07 \times (\text{Нтд} - \text{Нтф}) / \text{Нтд},$$

где  $m$  – масса тела больного в граммах; Нтд – гематокрит должный; Нтф – гематокрит фактический – на момент исследования;  $V_{\text{кп}}$  – объем кровопотери (мл). Для расчетов за Нтд у мужчин был принят показатель 47 % (в норме – 40–54 %), у женщин – 39 % (в норме – 36–42 %).

С учетом госпитализации пациентов по экстренным показаниям комплексное обследование проводилось после реализации гемостаза и купирования постгеморрагических изменений. Использовались клиничко-лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и морфологические методы исследования согласно принятым медико-экономическим стандартам. Контроль эффективности гемостаза осуществляли путем анализа клинических, лабораторных показателей, а также эндоскопически, выполняя фиброколоноскопию через 24, 48 и 72 ч.

У больных раком прямой кишки II–III стадий, включенных в исследование, при наличии данных МРТ об инвазии опухоли в параректальную клетчатку, проводилась лапароскопическая петлевая трансверзостомия, затем назначалась предоперационная лучевая терапия с последующей радикальной операцией. При локализации опухоли в ректосигмоидном отделе и раке прямой кишки I стадии выполнялось хирургическое вмешательство.

Значимость различий непараметрических данных оценивали по критерию  $\chi^2$ . За минимальный порог принимали вероятность  $p=0,95$ . Ниже этого уровня различия считали недостоверными [9]. Расчет параметров эффективности предложенных методов лечения производили в соответствии с требованиями CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) [10].

### Результаты и обсуждение

В сравниваемых группах не выявлено значимых различий при распределении пациентов по полу, возрасту, локализации и стадии заболевания ( $p>0,05$ ). В основной группе – 12 мужчин, 4 женщины; средний возраст  $64,3 \pm 2,3$  года; рак прямой кишки – 13, рак ректосигмоидного отдела – 3 пациента; I стадия – 2, II стадия – 12, III стадия – 2 больных. В группе контроля – 10 мужчин, 7 жен-

щин; средний возраст  $62,8 \pm 2,4$  года; рак прямой кишки – 13, рак ректосигмоидного отдела – 4 пациента; I стадия – 1, II стадия – 8, III стадия – 8 больных. При сравнении распределения пациентов в обеих группах по степеням кровопотери также не обнаружено значимых различий ( $p > 0,05$ ): основная/контроль: I степень – 9/12; II степень – 5/3; III степень – 2/2 пациентов. Индекс Карновского варьировал от 60 до 80 % ( $p > 0,05$ ). Медиана кровопотери в основной группе составила 740 мл, в контрольной – 720 мл ( $p > 0,05$ ).

В основной группе инфузия продуктов донорской крови в период госпитализации потребовалась в 2 случаях, выполнялась гемотрансфузия свежезамороженной плазмы объемом 600 мл каждому из 2 больных. В контрольной группе количество, объем и вид использованных продуктов донорской крови значимо отличался, в 10 случаях выполнена гемотрансфузия свежезамороженной плазмы, средний объем составил 500 мл (от 300 до 600 мл), в 5 случаях – эритроцитарная масса в объеме 300 мл в каждом случае.

Предоперационная лучевая терапия с последующей операцией в основной группе выполнена 12 больным, в контрольной – 12 пациентам. В остальных случаях проведено радикальное хирургическое вмешательство. В контрольной группе у больных РПК на этапе предоперационной лучевой терапии рецидив кровотечения отмечен во всех случаях, в среднем он развился на  $13,3 \pm 1,6$  сут лечения, медиана кровопотери – 220 мл.

В основной группе после ангиографической окклюзии постэмболизационный синдром не отмечался. При клиническом осмотре и контрольной фиброколоноскопии признаков продолжающегося кровотечения не было. Также не наблюдалось рецидивов кровотечения при проведении предоперационной лучевой терапии. Снижение абсолютного риска развития кровотечения на этапе предоперационной лучевой терапии составило 12, относительного риска развития кровотечения – 100 %.

## Заключение

В литературе описано два основных методических подхода к лечению колоректального рака, осложненного кровотечением. В первом случае вначале выполняется радикальная операция, которая, в ряде случаев, дополняется химиотерапией или при раке прямой кишки – послеоперационной лучевой терапией [11, 12]. Второй вариант лечения заключается в остановке кровотечения, стабилизации состояния пациента, проведении при раке прямой кишки предоперационной лучевой терапии с последующей радикальной операцией [13]. Этапное лечение осложненного колоректального рака позволяет значительно снизить частоту послеоперационных осложнений и уровень летальности [2, 14], добиться снижения количества обструктивных резекций [15]. Кроме того, предоперационная лучевая терапия рака прямой кишки позволяет увеличить безрецидивную выживаемость у данной группы больных [16].

Исходя из принципов этапного лечения колоректального рака, осложненного кровотечением, применение рентген-эндоваскулярного гемостаза предпочтительнее по сравнению с эндоскопическими или консервативными методиками остановки кровотечения, поскольку окклюзия уменьшает риск рецидива геморрагии [17]. Необходимо отметить, наличие таких осложнений эндоскопического гемостаза, как перфорация стенки толстой кишки или посткоагуляционный синдром. Кроме того, эндоскопическая обработка источника кровотечения не ограничивается однократным сеансом и в 13–53 % случаев требует повторного вмешательства [18–21].

Таким образом, можно заключить, что метод рентген-эндоваскулярного гемостаза позволяет надежно купировать толстокишечное опухолевое кровотечение и стабилизировать состояние пациента, не прибегая к повторным гемотрансфузиям. При злокачественных новообразованиях прямой кишки пациентам может быть выполнена предоперационная лучевая терапия без риска развития рецидива кровотечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Александров В.Б. Рак прямой кишки. М.: Вузовская книга; 2001. 208 с.
2. Francisco R., Díaz G., Cadahia V., Velázquez R.F., Giganto F., González O., Rodrigo L. Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 May; 98 (5): 387–9.
3. Ohhigashi S., Nishio T., Watanabe F., Matsusako M. Experience with radiofrequency ablation in the treatment of pelvic recurrence in rectal cancer: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 2001 May; 44 (5): 741–5.
4. Breen E. Pathophysiology and natural history of lower gastrointestinal bleeding // *Semin. Colon Rectal Surg.* 1997; 8 (12). P. 128–138.
5. Hoedema R.E., Luchtfeld M.A. The management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum.* 2005 Nov; 48 (11): 2010–24.
6. Liu L., Cao C., Zhu Y., Li D., Feng H., Luo J., Tang Z., Liu P., Lu K., Ju H., Zhang N. Preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Med Oncol.* 2015 Mar; 32 (3): 70. doi: 10.1007/s12032-015-0512-3.
7. Воробьев А.И., Городецкий В.М., Шулуто Е.М., Васильев С.А. Острая массивная кровопотеря. М.: ГОЭТАР-МЕД; 2001. 176 с.

8. Ермолов А.С., Сахарова Е. А., Худенко Н.В., Тихомирова Н.И., Хватов В.Б. Количественная оценка объема и степени тяжести интраоперационной кровопотери в хирургической практике. *Гематология и трансфузиология.* 2005; Т. 4, № 50: 27–32.
9. Бессмертный Б.С. Математическая статистика в клинической, профилактической и экспериментальной медицине. М.: Медицина; 1967. 304 с.
10. Begg C., Cho M., Eastwood S., Horton R., Moher D., Olkin I., Pitkin R., Rennie D., Schulz K.F., Simel D., Stroup D.F. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement *JAMA.* 1996 Aug 28; 276 (8): 637–9.
11. Tohmé C., Chakhtoura G., Abboud B., Noun R., Sarkis R., Ingea H., Farah P., Ghossain A. Subtotal or total colectomy as surgical treatment of left-sided occlusive colon cancer. *J Med Liban.* 2008 Oct-Dec; 56 (4): 198–202.
12. Hsu T.C. One-Stage resection and anastomosis for acute obstruction of the left colon. *Diseases of the Colon & Rectum.* 1998; 41 (Issue 1): 28–32.
13. Vetter C. Preoperative radio-chemotherapy in rectal carcinoma. *Forestalling colostomy. MMW Fortschr Med.* 2003 Oct 9; 145 (41): 13.

14. *Coco C., Verbo A., Manno A., Mattana C., Covino M., Pedretti G., Petito L., Rizzo G., Picciocchi A.* Impact of emergency surgery in the outcome of rectal and left colon carcinoma. *World J Surg.* 2005 Nov; 29 (11): 1458–64.

15. *Corsale I., Foglia E., Mandato M., Rigutini M.* Intestinal occlusion caused by malignant neoplasia of the colon: surgical strategy. *G Chir.* 2003 Mar; 24 (3): 86–91.

16. *Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н.* Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал*; 2012. № 6: 5–12.

17. *Ольшанский М.С., Коротких Н.Н., Евтеев В.В.* Ближайшие и отдаленные результаты использования селективной масляной

химиоэмболизации ректальных артерий в комплексном лечении рака прямой кишки. *Медицинские науки.* 2012; 2: 321–324.

18. *Bloomfield R.S., Rockey D.C., Shetzline M.A.* Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol.* 2001 Aug; 96 (8): 2367–72.

19. *Jensen D.M., Machicado G.A., Jutabha R., Kovacs T.O.* Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000 Jan 13; 342 (2): 78–82.

20. *Kovacs T.O., Jensen D.M.* Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin North Am.* 2002 Nov; 86 (6): 1319–56.

21. *Vernava A.M., Moore B.A., Longo W.E., Johnson F.E.* Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum.* 1997 Jul; 40 (7): 846–58.

Поступила 21.04.16

Принята в печать 15.06.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Шелехов Алексей Владимирович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-код: 1429-3564.

**Дворниченко Виктория Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-код: 9628-8656.

**Расулов Родион Исмаилович**, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования Минздрава России (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: gava2010@yandex.ru.

**Мункуев Аркадий Вячеславович**, врач-ангиохирург, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

**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.

**Радостев Сергей Иванович**, врач-колопроктолог, ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (г. Иркутск, Российская Федерация). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

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

## TREATMENT OF RECTAL AND RECTOSIGMOID CANCER COMPLICATED BY TUMOR BLEEDING USING THE METHOD OF X-RAY-ENDOVASCULAR HEMOSTASIS

**A.V. Shelekhov, V.V. Dvornichenko, A.V. Munkuev,  
R.I. Rasulov, S.I. Radostev, R.A. Zubkov**

Department of Oncology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Russia, Irkutsk 32, Frunze Street, 664042-Irkutsk, Russia, e-mail: vv.dvornichenko@gmail.com

#### Abstract

Short-term treatment outcomes of X-ray endovascular hemostasis in patients with rectosigmoid and rectal cancer complicated by bleeding were presented. Patients were divided into two groups. Group I (study group) consisted of 16 patients who underwent x-ray-endovascular hemostasis. Group II (control group) included 17 patients who received conservative methods of hemostasis. After hemostasis, patients with rectal cancer from both groups received preoperative radiotherapy followed by radical surgery. Patients with rectosigmoid cancer underwent surgery alone. The components derived from donated blood were used in a significantly larger volume in patients from the control group than in patients from the study group ( $p < 0.01$ ), with the same median estimated blood loss. Recurrence of bleeding was observed on  $13.3 \pm 1.6$  days in 100 % of control group patients. There was no evidence of bleeding recurrence in the study group patients. The relative risk reduction of bleeding was 100 % in Group I patients. Thus, the method of X-ray-endovascular hemostasis allows intraluminal tumor bleeding completely to be stopped avoiding repeated blood transfusions.

**Key words:** colorectal cancer complicated by bleeding, angiography.

## REFERENCES

1. *Aleksandrov V.B.* Colorectal Cancer. M.: University book; 2001, 208 p. [in Russian]
2. *Francisco R., Díaz G., Cadahia V., Velázquez R.F., Giganto F., González O., Rodrigo L.* Lower GI bleeding secondary to a stromal rectal tumor (rectal GIST). *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 May; 98 (5): 387–9.
3. *Ohhigashi S., Nishio T., Watanabe F., Matsusako M.* Experience with radiofrequency ablation in the treatment of pelvic recurrence in rectal cancer: report of two cases. *Dis Colon Rectum.* 2001 May; 44 (5): 741–5.
4. *Breen E.* Pathophysiology and natural history of lower gastrointestinal bleeding // *Semin. Colon Rectal Surg.* 1997; 8 (12). P. 128–138.
5. *Hoedema R.E., Luchtefeld M.A.* The management of lower gastrointestinal hemorrhage. *Dis Colon Rectum.* 2005 Nov; 48 (11): 2010–24.
6. *Liu L., Cao C., Zhu Y., Li D., Feng H., Luo J., Tang Z., Liu P., Lu K., Ju H., Zhang N.* Preoperative chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin for locally advanced rectal cancer: long-term results of a phase II trial. *Med Oncol.* 2015 Mar; 32 (3): 70. doi: 10.1007/s12032-015-0512-3.
7. *Vorob'ev A.I.* Acute massive blood loss. M.: GOATER-MED; 2001, 176 p. [in Russian]
8. *Ermolov A.S., Sakharov E.A., Khudenko N.V.* Quantitative estimation of the volume and severity of intraoperative blood loss in surgical practice. *The Hematology and Transfusiology.* 2005; 4 (50): 27–32. [in Russian]
9. *Bessmertnyi B.S.* Mathematical statistics in clinical, preventive and experimental medicine. Moscow: Meditsina; 1967. 304 p. [in Russian]
10. *Begg C., Cho M., Eastwood S., Horton R., Moher D., Olkin I., Pitkin R., Rennie D., Schulz K.F., Simel D., Stroup D.F.* Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA.* 1996 Aug 28; 276 (8): 637–9.
11. *Tohmé C., Chakhtoura G., Abboud B., Noun R., Sarkis R., Ingea H., Farah P., Ghossain A.* Subtotal or total colectomy as surgical treatment of left-sided occlusive colon cancer. *J Med Liban.* 2008 Oct-Dec; 56 (4): 198–202.
12. *Hsu T.C.* One-Stage resection and anastomosis for acute obstruction of the left colon. *Diseases of the Colon & Rectum.* 1998; 41 (Issue 1): 28–32.
13. *Vetter C.* Preoperative radio-chemotherapy in rectal carcinoma. Forestalling colostomy. *MMW Fortschr Med.* 2003 Oct 9; 145 (41): 13.
14. *Coco C., Verbo A., Manno A., Mattana C., Covino M., Pedretti G., Petito L., Rizzo G., Picciocchi A.* Impact of emergency surgery in the outcome of rectal and left colon carcinoma. *World J Surg.* 2005 Nov; 29 (11): 1458–64.
15. *Corsale I., Foglia E., Mandato M., Rigutini M.* Intestinal occlusion caused by malignant neoplasia of the colon: surgical strategy. *G Chir.* 2003 Mar; 24 (3): 86–91.
16. *Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samstov E.N.* Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology.* 2012. 6: 5–12. [in Russian]
17. *Olshansky M.S., Korotkikh N.N., Evteev V.V.* Immediate and long term results of using selective chemoembolization of rectal arteries in the complex treatment of rectal cancer. *Medical science.* 2012; 2: 321–324. [in Russian]
18. *Bloomfeld R.S., Rokey D.C., Shetzline M.A.* Endoscopic therapy of acute diverticular hemorrhage. *Am J Gastroenterol.* 2001 Aug; 96 (8): 2367–72.
19. *Jensen D.M., Machicado G.A., Jutabha R., Kovacs T.O.* Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med.* 2000 Jan 13; 342 (2): 78–82.
20. *Kovacs T.O., Jensen D.M.* Recent advances in the endoscopic diagnosis and therapy of upper gastrointestinal, small intestinal, and colonic bleeding. *Med Clin North Am.* 2002 Nov; 86 (6): 1319–56.
21. *Vernava A.M., Moore B.A., Longo W.E., Johnson F.E.* Lower gastrointestinal bleeding. *Dis Colon Rectum.* 1997 Jul; 40 (7): 846–58.

Received 21.04.16  
Accepted 15.06.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Shelekhov Alexey V.**, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: avshirkru@yandex.ru. SPIN-code: 1429-3564.

**Dvornichenko Viktoria V.**, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com. SPIN-code: 9628-8656.

**Rasulov Rodion I.**, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: gava2010@yandex.ru.

**Munkuev Arkadiy V.**, MD, angiosurgeon, Irkutsk Regional Cancer Center (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

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

**Radostev Sergey I.**, MD, physician, Regional Cancer Center (Irkutsk, Russian Federation). E-mail: vv.dvornichenko@gmail.com.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Ф.Ш. Ахметзянов<sup>1</sup>, И.А. Камалов<sup>2</sup>

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Казань<sup>1</sup>  
ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения  
Республики Татарстан», г. Казань<sup>2</sup>  
420029, г. Казань, Сибирский тракт, 29, e-mail: akhmetzyanov@mail.ru<sup>1</sup>  
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, 49, e-mail: ki20@bk.ru<sup>2</sup>

### Аннотация

**Цель** – определение возможности ультразвуковой визуализации влияния прокоагулянтной активности злокачественных опухолей на прогрессирование венозных тромбозов. **Материал и методы.** В исследование включены 225 пациентов со злокачественными новообразованиями и сопутствующими венозными тромбозами. Основная группа (143 пациента) и контрольная группа (82 пациента) были сопоставимыми по долям локализации новообразований, формам венозных тромбозов, мерам профилактики и лечения венозных тромбозомболических осложнений, показаниям к методу специального лечения, возрасту и полу. В основной группе ввиду распространенности злокачественного процесса были выполнены паллиативные, симптоматические и диагностические хирургические вмешательства. Пациентам контрольной группы были выполнены радикальные хирургические вмешательства. В течение 12 сут послеоперационного периода всем пациентам через каждые 3 дня проводились ультразвуковые исследования нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей. **Результаты.** У большинства пациентов основной группы были выявлены эхографические признаки прогрессирования и трансформации стабильных тромбов в эмболоопасные формы. В контрольной группе у большинства пациентов наступила реканализация и стабилизация имеющихся венозных тромбозов.

**Ключевые слова:** венозные тромбозы, прокоагулянтная активность, злокачественные новообразования.

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО), обусловленные прокоагулянтной активностью злокачественных новообразований (ЗНО), значительно ухудшают результаты лечения онкологических больных. Согласно результатам аутопсий, до 20–30 % случаев летальных исходов от рака может быть отнесено к смертности от легочной эмболии [1]. У пациентов со злокачественными новообразованиями в сочетании с венозными тромбозомболическими осложнениями показатели 1-годовой выживаемости в 3 раза ниже, чем у больных без ВТЭО [2].

Прокоагулянтная активность злокачественного новообразования в виде идиопатического тромбоза может проявиться на очень ранних стадиях и быть единственной манифестацией скрытого опухолевого процесса [3, 4]. С другой стороны, ЗНО часто генерируют такое прокоагулянтное состояние, которое может клинически не проявляться или привести к венозным тромбозомболическим осложнениям, резистентным к антикоагулянтной терапии [5]. У части пациентов с эпизодом идиопатического венозного тромбоза вероятность появления злокачественной опухоли сохраняется до 2 лет [6, 7]. Возможность эхографической оценки проявлений прокоагулянтной активности злокачественной опухоли имеет

практическое значение в выборе тактики лечения онкологического больного и является актуальным вопросом клинической онкологии.

**Цель исследования** – определение возможности ультразвуковой визуализации влияния прокоагулянтной активности злокачественных опухолей на прогрессирование венозных тромбозов.

### Материал и методы

В условиях ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан» наблюдались и были обследованы 225 пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций (табл. 1) и с сопутствующими венозными тромбозами (табл. 2). В основную группу были включены 143 больных (70 женщин и 73 мужчины, средний возраст – 67 лет), у которых после осуществления оперативного доступа, лапароскопии или торакоскопии была установлена невозможность выполнения радикальной операции в связи с распространенностью злокачественного процесса и поэтому выполнены паллиативные, симптоматические и диагностические хирургические вмешательства (табл. 3). В контрольную группу включены 82 больных (43 женщины и 39

Таблица 1

## Распределение пациентов в основной и контрольной группах

| Локализация новообразований                | Основная группа (n=143) | Контрольная группа (n=82) |
|--------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Желудок                                    | 10 (6,9 %)              | 8 (9,8 %)                 |
| Билиопанкреатодуоденальная зона            | 9 (6,3 %)               | 6 (7,3 %)                 |
| Ободочная кишка                            | 32 (22,4 %)             | 17 (20,7 %)               |
| Прямая кишка                               | 26 (18,2 %)             | 15 (18,3 %)               |
| Пищевод, зона кардиоэзофагального перехода | 14 (9,7 %)              | 7 (8,5 %)                 |
| Легкие                                     | 18 (12,6 %)             | 11 (13,4 %)               |
| Матка, яичники                             | 24 (16,8 %)             | 13 (15,9 %)               |
| Почки                                      | 10 (6,9 %)              | 5 (6,1 %)                 |

Таблица 2

## Структура венозных тромбозов в основной и контрольной группах

| Вид венозного тромбоза                                                                                                   | Основная группа (n=143) | Контрольная группа (n=82) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| Суральных (икроножных и камбаловидных) вен                                                                               | 29 (20,3 %)             | 17 (20,7 %)               |
| Подколенной вены, тибиоперонеального венозного ствола, суральных вен                                                     | 23 (16,1 %)             | 18 (21,9 %)               |
| Поверхностной бедренной вены, подколенной вены, тибиоперонеального венозного ствола, суральных вен                       | 19 (13,3 %)             | 11 (13,4 %)               |
| Общей бедренной вены, поверхностной бедренной вены, подколенной вены, тибиоперонеального венозного ствола, суральных вен | 26 (18,2 %)             | 13 (15,9 %)               |
| Глубокой бедренной вены, большой подкожной вены, общей бедренной вены                                                    | 18 (12,6 %)             | 7 (8,5 %)                 |
| Большой и малой подкожных вен                                                                                            | 28 (19,6 %)             | 16 (19,5 %)               |

Таблица 3

## Хирургические вмешательства, выполненные пациентам основной группы

| Название операции                                                         | Количество (n=143) |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Паллиативная резекция желудка                                             | 2 (1,4 %)          |
| Обходной гастроэнтероанастомоз с межкишечным соустьем                     | 5 (3,5 %)          |
| Билиодигестивные анастомозы (холедоеюноанастомоз, холецистоеюноанастомоз) | 5 (3,5 %)          |
| Паллиативная правосторонняя гемиколэктомия                                | 7 (4,9 %)          |
| Паллиативная резекция сигмовидной кишки                                   | 5 (3,5 %)          |
| Гастростомия                                                              | 6 (4,2 %)          |
| Еюностомия                                                                | 3 (2,1 %)          |
| Двухсторонняя овариоэктомия, резекция большого сальника                   | 17 (11,9 %)        |
| Колостомии (цекостомии, транзверзостомии, сигмостомии)                    | 39 (27,3 %)        |
| Диагностические лапароскопии, торакокопии                                 | 31 (21,7 %)        |
| Эксплоративные лапаротомии, торакотомии                                   | 23 (16,1 %)        |

мужчин, средний возраст – 67 лет), которым были выполнены радикальные операции (табл. 4).

Пациенты были отобраны с помощью таблицы случайных чисел, с применением компьютерной программы Microsoft Excel. Необходимый объем выборки определялся с помощью номограммы Альтмана. Больные контрольной и основной групп были с сопоставимым распределением локализаций злокачественных новообразований и сопутствующих венозными тромбозами. До хирургических вмешательств у пациентов обеих групп венозные тромбозы были без признаков эмболоопасности, которая была исключена путем сопоставлений результатов периодических ультразвуковых иссле-

дований нижней полой вены, общих и наружных подвздошных вен и вен нижних конечностей. В течение 12 сут послеоперационного периода всем больным через каждые 3 дня проводились ультразвуковые исследования нижней полой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей. В обеих группах проводились одинаковые лечебные мероприятия по поводу имеющихся венозных тромбозов и применялись однородные меры профилактики дальнейшего развития ВТЭО.

Проводились расчеты t-критерия Стьюдента для парных выборок (параметрический критерий) и T-критерия Вилкоксона для связанных выборок (непараметрический ранговый критерий).

Таблица 4

**Хирургические вмешательства, выполненные пациентам контрольной группы**

| Название операции                                                                      | Количество (n=82) |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Гастрэктомия, эзофагоэюноанастомоз                                                     | 5 (6,1 %)         |
| Субтотальная резекция желудка                                                          | 3 (3,7 %)         |
| Гастропанкреатодуоденальная резекция                                                   | 3 (3,7 %)         |
| Дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией                 | 3 (3,7 %)         |
| Правосторонняя гемиколэктомия                                                          | 8 (9,8 %)         |
| Левосторонняя гемиколэктомия                                                           | 5 (6,1 %)         |
| Резекция сигмовидной кишки                                                             | 4 (4,9 %)         |
| Низкая внутрибрюшная резекция прямой кишки                                             | 8 (9,8 %)         |
| Брюшно-анальная резекция прямой кишки                                                  | 4 (4,9 %)         |
| Экстирпация прямой кишки                                                               | 3 (3,7 %)         |
| Экстирпация пищевода                                                                   | 3 (3,7 %)         |
| Гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода, внутриплевральный эзофагоэюноанастомоз | 4 (4,9 %)         |
| Торакотомия, лобэктомия                                                                | 6 (7,3 %)         |
| Торакотомия, пульмонэктомия                                                            | 5 (6,1 %)         |
| Экстирпация матки с придатками, оментэктомия                                           | 6 (7,3 %)         |
| Операция Вертгейма                                                                     | 7 (8,5 %)         |
| Нефрэктомия                                                                            | 5 (6,1 %)         |

Таблица 5

**Эволюция венозных тромбозов у пациентов основной и контрольной групп после хирургических вмешательств по данным УЗИ**

| Эхографические признаки                               | Сутки послеоперационного периода |             |             |             |             |             |             |             |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                                       | 4-е сут                          |             | 6-е сут     |             | 9-е сут     |             | 12-е сут    |             |
|                                                       | Основная                         | Контроль    | Основная    | Контроль    | Основная    | Контроль    | Основная    | Контроль    |
| Без динамики                                          | 133 (93,0 %)                     | 70 (85,4 %) | 81 (56,6 %) | 43 (52,4 %) | 59 (41,3 %) | 34 (41,5 %) | 37 (25,9 %) | 14 (17,1 %) |
| Хорошая реканализация                                 | -                                | -           | -           | 11 (13,4 %) | -           | 14 (17,1 %) | -           | 16 (19,5 %) |
| Средняя реканализация                                 | -                                | 2 (2,4 %)   | -           | 13 (15,9 %) | 1 (0,7 %)   | 15 (18,3 %) | 2 (1,4 %)   | 17 (20,7 %) |
| Незначительная реканализация                          | -                                | 9 (10,9 %)  | 2 (1,4 %)   | 14 (17,1 %) | 2 (1,4 %)   | 17 (20,7 %) | 3 (2,1 %)   | 33 (40,2 %) |
| Появление тромба на ранее интактном сегменте вены     | 5 (3,5 %)                        | 1 (1,2 %)   | 18 (12,6 %) | 1 (1,2 %)   | 28 (19,6 %) | 2 (2,4 %)   | 39 (27,3 %) | 2 (2,4 %)   |
| Появление признаков флотации ранее стабильных тромбов | 1 (0,7 %)                        | -           | 15 (10,5 %) | -           | 16 (11,2 %) | -           | 21 (14,7 %) | -           |
| Распространение тромба в проксимальные сегменты вены  | 4 (2,8 %)                        | -           | 27 (18,9 %) | -           | 37 (25,9 %) | -           | 41 (28,7 %) | -           |

**Результаты и обсуждение**

При сравнении распределения больных в основной и контрольной группах по следующему набору параметров: по долям локализации новообразований; по показаниям к методу специального лечения; по возрасту, полу; по сопутствующим заболеваниям – венозным тромбозам; по мерам профилактики и лечения ВТЭО – оказалось, что оцениваемые когорты являются однородными (t-критерий Стьюдента, р-значение двустороннее

равно 1; Т – критерий Вилкоксона, р-значение (двустороннее) = 0,69).

В основной группе, где пациентам были выполнены только паллиативные, симптоматические и диагностические хирургические вмешательства, у большинства пациентов были выявлены эхографические признаки прогрессирования венозных тромбозов, трансформации стабильных тромбов в эмболоопасные формы. При периодических ультразвуковых исследованиях венозной системы

выявлено появление тромба на ранее интактном сегменте вены у 39 (27 %) пациентов, появление признаков флотации ранее стабильных тромбов – у 21 (15 %), распространение тромбоза в проксимальные сегменты вены – у 41 (29 %) больного. У 5 (3 %) пациентов были выявлены признаки реканализации венозных тромбозов: средняя реканализация тромбов у 2 пациентов, незначительная реканализация тромбов у 3 пациентов. Эхографических признаков хорошей реканализации венозных тромбозов у пациентов основной группы не было выявлено (табл. 5).

В контрольной группе, где пациентам были выполнены радикальные хирургические вмешательства, в большинстве случаев наступили реканализация и стабилизация имеющихся венозных тромбозов. При периодических УЗИ нижней поллой вены, подвздошных вен, вен нижних конечностей

выявлено, что хорошая реканализация тромбов наступила у 16 (20 %) пациентов, средняя реканализация тромбов – у 17 (21 %), незначительная реканализация тромбов – у 33 (40 %) больных (табл. 5).

Все пациенты получали целенаправленное консервативное лечение по поводу диагностированных венозных тромбозов и профилактики тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В итоге в обеих группах не было случаев развития ТЭЛА.

Таким образом, метод периодических, систематизированных ультразвуковых исследований нижней поллой вены, подвздошных вен и вен нижних конечностей, с выявлением динамических изменений эхографических признаков тромбозов путем сопоставлений результатов, позволил установить влияние прокоагулянтной активности злокачественной опухоли на прогрессирование венозных тромбозов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002 Apr; 87 (4): 575–9.
2. Sorensen H.T., Mellekjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21; 343 (25): 1846–50.
3. Гуляев Д.В. Эффективность и перспективы применения антикоагулянтов при лечении больных со злокачественными новообразованиями. *Онкология.* 2000; Т. 2, № 3: 218–224.
4. Agnelli G. Venous thrombosis and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost.* 1997 Jul; 78 (1): 117–20.

5. Stricker H. Venous thromboembolism and cancer: pathophysiology and incidence. *Vasa.* 2014 Jul; 43 (4): 239–43. doi: 10.1024/0301-1526/a000358.

6. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E., Nyrén O., Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998 Apr 11; 351 (9109): 1077–80.

7. Prandoni P., Lensing A.W., Büller H.R., Cogo A., Prins M.H., Cattelan A.M., Cuppini S., Noventa F., ten Cate J.W. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992 Oct 15; 327 (16): 1128–33.

Поступила 10.05.16  
Принята в печать 5.09.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Ахметзянов Фоат Шайхутдинович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение Казанский государственный медицинский университет (г. Казань, Российская Федерация). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-код: 8908-4761.

**Камалов Ильяс Аглиямович**, кандидат медицинских наук, врач-онколог, врач ультразвуковой диагностики, Республиканский клинический онкологический диспансер (г. Казань, Российская Федерация). E-mail: ki20@bk.ru. SPIN-код: 1726-0275.

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

## ULTRASOUND DIAGNOSIS OF THROMBOSIS IN CANCER PATIENTS

**F.S. Akhmetzianov<sup>1</sup>, I.A. Kamalov<sup>2</sup>**

Kazan State Medical University, Russia, Kazan<sup>1</sup>  
Republic Clinical Oncology Dispensary, Russia, Kazan<sup>2</sup>  
29, Siberian Route, 420029-Kazan, Russia  
49, Butlerova Street, 420012-Kazan, Russia, e-mail: ki20@bk.ru

#### Abstract

**Purpose.** To identify the relationship between ultrasonographic signs of progression of venous thrombosis and procoagulant activity of malignant tumors.

**Material and methods.** A total of 225 cancer patients with concomitant venous thrombosis were examined. The study group (143 patients) and the control group (82 patients) were matched for tumor localization, types of venous thrombosis, prevention and treatment of venous thromboembolic complications, age and gender. The patients of the study group underwent palliative, symptomatic and diagnostic surgical procedures, and the patients of the control group underwent radical surgery for cancer. In postoperative period, all patients

underwent ultrasound examination of the inferior vena cava, iliac veins and the veins of the lower extremity every 3 days for 12 days. **Results.** In the study group, the majority of patients had echographic signs of progression of venous thrombosis. For the control group patients, good recanalization of venous thrombosis.

**Key words:** venous thrombosis, procoagulant activity, malignant tumors.

## REFERENCES

1. Sallah S., Wan J.Y., Nguyen N.P. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost.* 2002 Apr; 87 (4): 575–9.
2. Sorensen H.T., Mellemkjaer L., Olsen J.H., Baron J.A. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000 Dec 21; 343 (25): 1846–50.
3. Gulyaev D.V. Efficacy and prospects of using anticoagulant agents in the treatment of cancer patients. *Oncology.* 2000; 2 (3): 218–224. [in Russian]
4. Agnelli G. Venous thrombosis and cancer: a two-way clinical association. *Thromb Haemost.* 1997 Jul; 78 (1): 117–20.

5. Stricker H. Venous thromboembolism and cancer: pathophysiology and incidence. *Vasa.* 2014 Jul; 43 (4): 239–43. doi: 10.1024/0301-1526/a000358.

6. Baron J.A., Gridley G., Weiderpass E., Nyrén O., Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet.* 1998 Apr 11; 351 (9109): 1077–80.

7. Prandoni P., Lensing A.W., Büller H.R., Cogo A., Prins M.H., Cattelan A.M., Cuppini S., Noventa F., ten Cate J.W. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med.* 1992 Oct 15; 327 (16): 1128–33.

Received 10.05.16

Accepted 5.09.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Akhmetzianov Foat Sh.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Imaging, Kazan State Medical University (Kazan, Russia). E-mail: akhmetzyanov@mail.ru. SPIN-code: 8908-4761.

**Kamalov Ilyas A.**, MD, PhD, Physician, Republic Clinical Oncology Dispensary (Kazan, Russia). E-mail: ki20@bk.ru. SPIN-code: 1726-0275.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ОПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА ПРИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ

**С.Р. Алтыбаев<sup>1</sup>, С.Г. Афанасьев<sup>2</sup>, М.В. Завьялова<sup>1,2</sup>,  
И.В. Степанов<sup>1,2</sup>, Д.А. Сорокин<sup>1</sup>**

ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>1</sup>  
Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>2</sup>  
634009, г. Томск, Московский тракт, 2. E-mail: zavyalovamv@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

В обзоре представлены пути и механизмы воздействия на биологические свойства опухолевых клеток рака прямой кишки (РПК). Описаны эффекты проводимой неоадьювантной химиолучевой терапии по поводу РПК, а также дана характеристика пролиферативной активности, апоптоза, межклеточной адгезии, миграции опухолевых клеток РПК под влиянием комбинированной терапии. Приведена характеристика молекулярно-генетических маркеров, их связь с химио- и радиочувствительностью, а также прогностическая значимость при РПК.

**Ключевые слова:** рак прямой кишки, неоадьювантная химиолучевая терапия, опухолевый ответ, иммуногистохимические, генетические маркеры.

Рак прямой кишки (РПК) относится к наиболее часто встречающимся опухолям. В мире ежегодно регистрируется от 800 тыс. до 1 млн случаев РПК и более 400 тыс. смертей. При этом на страны Северной Америки, Европы и Австралию приходится наиболее высокие показатели заболеваемости [1, 2]. В структуре онкологической заболеваемости Российской Федерации РПК занимает 6-е место среди мужчин (5,2 %) и 7-е место среди женщин (4,7 %). Последнее десятилетие (2003–13 гг.) характеризуется подъемом заболеваемости раком прямой кишки в нашей стране на 17,90 % и смертности на 2,28 % [3].

Стандартом лечения РПК во многих странах остается комбинированный метод, включающий лучевое воздействие, химиотерапию и оперативное вмешательство. Попытки ограничиться лишь одной операцией сопровождаются частыми местными рецидивами [4]. Лучевое воздействие на хорошо оксигенированные зоны роста злокачественных клеток ведет к изменению биологических свойств опухоли и тем самым способствует уменьшению её объема. Следствием облучения является снижение пролиферативной активности атипичных клеток и способности к лимфогенной и гематогенной диссеминации [5, 6]. Повышению эффективности неоадьювантной лучевой терапии (НАЛТ) способствует предшествующая химиотерапия, усили-

вающая радиосенсибилизацию опухолевых клеток [7, 8]. Неоадьювантная химиолучевая терапия (НАХЛТ) сопровождается изменением T/N статуса за счет уменьшения размеров первичной опухоли и глубины ее инвазии, вплоть до полной регрессии первичного очага, а также уменьшением числа пораженных регионарных лимфатических узлов [9].

Комплекс альтеративно-деструктивных изменений в опухолевой ткани, развивающихся под влиянием противоопухолевой терапии, именуется в литературе опухолевым ответом. Клиническая оценка опухолевого ответа проводится при помощи лучевых методов исследования. Однако наличие опухолевых элементов в операционном материале после описываемого полного ответа [10] не позволяет в полной мере относить его к достоверным прогностическим параметрам. Данное обстоятельство требует поиска дополнительных параметров как морфологических, так и молекулярно-генетических, предсказывающих чувствительность РПК к планируемой химиолучевой терапии (ХЛТ).

### Регуляция пролиферативной активности, клеточного цикла и апоптоза при неоадьювантной химиолучевой терапии

Пролиферация опухолевых клеток характерна для многих злокачественных новообразований.

Маркерами, наиболее ярко отражающими процесс пролиферации, являются Ki67 и PCNA (Proliferating Cell Nuclear Antigen). Являясь ядерными антигенами, они экспрессируются во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0 фазы [11]. Несмотря на то, что в большинстве работ корреляция между экспрессией маркеров пролиферации и эффектами от проводимой терапии отсутствует, имеются сведения, касающиеся прогностической значимости маркеров пролиферации в отношении НАХЛТ. Так, отмечена связь регрессии небольших опухолевых образований и уменьшения Т-стадии в опухолях с высокой экспрессией Ki67 и PCNA [12]. В другом исследовании авторы связывают низкую экспрессию Ki-67 с регрессией РПК в ответ на НАХЛТ [13].

Cyclooxygenase-2 (COX-2) – ключевой фермент метаболизма арахидоновой кислоты – участвует в канцерогенезе, стимулирует пролиферацию опухолевых клеток, повышает их выживаемость, инвазию, активирует ангиогенез и тем самым способствует прогрессированию злокачественного процесса [14]. Уровень экспрессии COX 2 перед проводимой химиолучевой терапией, по мнению некоторых исследователей, не представляет прогностической значимости [15]. Однако E. Shinto et al., оценивая степень фиброза после ХЛТ, пришли к заключению, что предварительная сверхэкспрессия COX 2 является маркером радиорезистентности РПК [16]. Сочетание сверхэкспрессии COX 2 и VEGF после адъювантной лучевой терапии коррелирует со снижением частоты отдаленных метастазов [17]. Таким образом, прогностическая значимость COX-2 в отношении ответа на проводимую комбинированную терапию остается не совсем изученной.

p53, как наиболее изученный фактор транскрипции, участвует в регуляции клеточного цикла и является супрессором опухолевого роста. В результате мутаций в гене p53 поврежденная клетка перестает быть уязвимой к действию сигналов, индуцирующих апоптоз, и тем самым приобретает свойство неконтролируемой пролиферации [18]. Было показано, что экспрессия p53 отражает чувствительность к химиолучевой терапии. Так, экспрессия мутантного типа гена p53 в злокачественных клетках повышает устойчивость к повреждению ДНК под воздействием радиации и химиотерапии, что обусловлено его накоплением [19]. В другом исследовании корреляции между экспрессией p53 и опухолевым ответом после НАХЛТ установить не удалось [20].

p21 представляет собой циклинзависимую киназу, участвующую в активации клеточного цикла, а именно, в переходе клетки из G1 в S фазу [21]. Регуляция активности p21 осуществляется фактором опухолевой супрессии p53. Повреждение ДНК сопровождается активацией p21, что приводит к остановке клеточного цикла и происходит неза-

висимо от p53 [22]. Установлена положительная корреляция между экспрессией p21 и ответом опухоли на лечение. Так, в опухолях с положительной экспрессией p21 перед проводимой ХЛТ наблюдался значительный опухолевый ответ. Однако сохранение экспрессии p21 на протяжении 4–6 нед после химиолучевого воздействия имело неблагоприятное влияние на выживаемость больных [23]. Также было отмечено отсутствие лечебного эффекта от НАХЛТ в случае сверхэкспрессии p21 на диагностическом этапе [24].

### **Значение эпидермального, сосудистого факторов роста и факторов роста фибробластов в предсказании чувствительности к НАХЛТ**

Большинству опухолей свойственны процессы дифференцировки, пролиферации, миграции ангиогенеза, апоптоза, во многом зависящие от выработки ростовых факторов и их рецепторов. Таковыми являются рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и сосудистый эндотелиальный фактор (VEGF), экспрессия которых является фактором прогрессии и химиорезистентности при многих злокачественных опухолях. Рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) представляет собой тирозинкиназный рецептор, принадлежащий к семейству ErbB. EGFR состоит из внеклеточного домена, одной трансмембранной области и цитоплазматического киназного домена. Связываясь с одним из лигандов (EGF, HB, TGF $\alpha$ -EGF и др.), EGFR образует димер и специфическое тирозиновое окончание для передачи сигнала через активацию ряда сигнальных путей, обуславливающих механизм прогрессирования процесса [25, 26]. R. Wollman et al. установили *in vitro* повышение экспрессии EGFR в раковых клетках в ответ на облучение, а добавление сосудистого фактора роста (VEGF) сопровождается развитием радиорезистентности [27]. Предоперационное облучение с приемом капецитабина при РПК сопровождается уменьшением Т-стадии и сверхэкспрессией EGFR [28]. В случае выраженной регрессии опухоли в ответ на НАХЛТ отмечается сверхэкспрессия гена эпидермального фактора роста EGFR [29]. Показана зависимость между клинической стадией и уровнем экспрессии EGFR. По мере увеличения глубины инвазии опухоли экспрессия EGFR возрастает. Кроме того, этой же группой исследователей было отмечено, что безрецидивная выживаемость пациентов с позитивной экспрессией EGFR меньше, чем у пациентов с негативным статусом EGFR при НАЛТ [30].

Семейство факторов роста фибробластов (FGF) состоит из 18 лигандов, оказывающих свое действие посредством трансмембранных тирозинкиназных рецепторов, в том числе через рецепторы фактора роста фибробластов FGFR 1, FGFR 2, FGFR 3 и FGFR 4. FGF и FGFR контро-

лируют множество клеточных процессов, включая пролиферацию, дифференцировку, выживание и подвижность. Было показано, что система FGF/FGFR восприимчива к абберации в опухолевых клетках, отсутствию регуляции FGFR сигнального пути, что играет важную роль при многих видах злокачественных новообразований [31]. Мутация и амплификация, а также сверхэкспрессия FGFR 1, FGFR 2, FGFR 3 и FGFR 4 встречаются при злокачественном процессе многих органов и систем. Абберации FGFR сигнального пути были отмечены и при РПК, однако прогностическая значимость в отношении опухолевого ответа при комбинированном лечении остается не совсем ясной. Установлено, что сверхэкспрессия FGFR2 наблюдалась в опухолях с плохим ответом на ХЛТ [32]. Позже C.F. Li et al. получили аналогичные результаты. Кроме того, они отметили, что возрастание сверхэкспрессии FGFR2 наблюдается по мере диссеминации опухолевого процесса, в том числе и при наличии метастазов, и в случае низкой выживаемости пациентов [33].

#### **Показатели эпителиально-мезенхимального перехода и межклеточной адгезии при НАХЛТ рака прямой кишки**

Помимо регуляции транскрипции,  $\beta$ -катенин является структурным адаптером, связывающим кадгерин цитоскелета актина, и таким образом влияет на межклеточную адгезию. Е-кадгерин – регулятор межклеточной адгезии, и утрата его экспрессии связана с прогрессированием опухолевого процесса [34]. Показана корреляция между уровнем первичной экспрессии  $\beta$ -катенина и опухолевым ответом при местнораспространенном РПК. Так, опухолевый ответ в случае НАХЛТ был значительно выше при низкой экспрессии  $\beta$ -катенина перед проводимым лечением [35]. Ядерная экспрессия  $\beta$ -катенина в сочетании с низкой экспрессией Е-кадгерина связана с отсутствием эффекта на ХЛТ [36]. В случае НАЛТ зоны роста аденокарциномы прямой кишки отмечена сверхэкспрессия  $\beta$ -катенина. Результаты данного исследования привели к заключению о том, что повышенная экспрессия  $\beta$ -катенина может свидетельствовать о радиорезистентности [37]. J. Millan et al. получили аналогичные результаты, подтверждающие прогностическое значение сверхэкспрессии  $\beta$ -катенина в отношении радиорезистентности опухолевых клеток [38].

#### **Прогностическая значимость тимидилатсинтетазы (TS) в ответе на химиотерапию 5-фторурацилом и радиорезистентность**

Тимидилатсинтетаза является одним из ключевых ферментов в синтезе ДНК. Она участвует в синтезе пиримидиновых оснований путем образования дуксоксиридинтрифосфата из ди-

зоксоуридинмонофосфата. Цитотоксический и радиосенсибилизирующий эффект 5-фторурацила обусловлен ингибирующим влиянием на данный фермент [39]. Отсутствие опухолевого ответа на предоперационное облучение при приеме химиопрепаратов (целексикс, капецитабин) сопровождается сверхэкспрессией TS [40]. Было показано, что при преобладании  $\ast 3/\ast 3$  генотипа TS наблюдается более выраженный лечебный патоморфоз РПК после НАХЛТ [41]. Отмечено, что отсутствие ответа на НАХЛТ (5-фторурацилом) наблюдается в случае сверхэкспрессии TS в первичных биоптатах [42]. Кроме того, полиморфизм промоторной области гена TS и связанная с ним сверхэкспрессия TS способны предсказать выраженный опухолевый ответ на НАХТ 5-фторурацилом [43].

#### **Хемокины и хемокиновые рецепторы**

Хемокины – хемотаксические цитокины, регулирующие миграцию клеток, экспрессирующих определенные рецепторы. Эффекты хемокинов реализуются путем их взаимодействия с G белком трансмембранных рецепторов, называемых цитокиновыми рецепторами. Помимо регуляции клеток иммунной системы, цитокины и цитокиновые рецепторы играют роль в инициации, прогрессировании опухолевого роста, а также в метастазировании [44]. Прогностически неблагоприятными при РПК являются CXCR4 и CXCR3 хемокиновые рецепторы [35]. Специфичным лигандом для CXCR4 рецептора является CXCL12 (stromal cell-derived factor-1, SDF-1), взаимодействие между которыми является одним из основных механизмов метастазирования [45]. Сверхэкспрессия CXCR4, CXCL12 рецепторов при распространенных формах РПК коррелирует с развитием рецидива в отдаленном периоде, а также с низкой выживаемостью [46]. Однако экспрессия микроРНК другого хемокинового рецептора CXCL10 связана с высокой чувствительностью к НАХЛТ и выраженным опухолевым ответом [47]. Анализ некоторых прогностических параметров (пол, возраст, T-стадия, N-статус, экспрессия CXCR4 и CXCR7) позволяет предсказать исход проводимого лечения. Так, высокий уровень экспрессии CXCR4 и наличие региональных метастазов наиболее максимально определяют неблагоприятный прогноз в отношении безрецидивной выживаемости после комбинированной терапии. Определение результата экспрессии CXCR4, CXCL7, CXCL12 также позволяет предсказать выживаемость больных после терапии [48].

#### **Микросателлитная нестабильность (MSI)**

Микросателлиты представляют собой последовательность коротких повторяющихся фрагментов ДНК. За исключением стабильных наследственных внутривидовых полиморфизмов генов длина микросателлитов неизменна на протяжении всего генома человека. В случае повреждения одной из

цепей ДНК длина микросателлитов может быть изменена, что ведет к нарушению процессов репарации ДНК. Таким образом, MSI представляет собой генетическое повреждение, вызванное инактивацией генов репарации ДНК (MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2) [49]. Мутации в генах, ответственных за репарацию, чаще всего ассоциированы с синдромом Линча или наследственным неполипозным колоректальным раком (КРР). Однако мутации MLH-1, MSH-2, MSH-6, PMS-2 генов характерны и для спорадического РПК, а также для рака желудка, эндометрия, яичников [50]. Мнение исследователей в отношении роли MSI как маркера радио- и химиочувствительности остаются спорными. Так, C. Du et al., определяя MSI методом ПЦР при спорадическом РПК, не выявили корреляции между MSI-L, MSI-H и регрессией опухоли в ответ на НАЛТ [51]. НАХТ фторурацилом при II стадии РПК показывает высокую выживаемость у женщин в случае MSI-L [52]. В ряде случаев высокий уровень MSI-H сопровождается отсутствием эффекта от химиолучевого воздействия [53].

### Роль KRAS мутации в чувствительности к НАХЛТ

Мембранный белок Ras осуществляет регуляцию сигнальных путей, таких как Raf/MAPK и PI3K/Akt [54]. Равновесие между активацией и дезактивацией Ras регулирует связь сигналов, посылаемых тирозинкиназными рецепторами мембраны клетки к эффекторным молекулам цитоплазмы и ядра. Мутации в гене KRAS нарушают данный баланс. Мутации KRAS являются ранним шагом в процессе канцерогенеза и определяются в 40 % случаев КРР. Следствием мутации гена является отсутствие зависимости белка Ras от сигналов, передаваемых тирозинкиназными ре-

цепторами. Отсутствие чувствительности к анти-EGFR химиопрепаратам при КРР объясняет данное обстоятельство [55]. Результаты ряда исследований оказались противоречивыми в отношении прогностической ценности статуса мутации KRAS в ответ на НАХЛТ. Разницы при изучении KRAS дикого типа и KRAS мутантного типа у больных РПК между опухолевым ответом, выживаемостью пациентов в ответ на химиолучевое воздействие не наблюдалось [56]. Было отмечено, что степень выраженности опухолевого ответа зависит от локализации мутации в кодонах гена KRAS у пациентов с раком прямой и толстой кишки [57]. В то же время была показана зависимость между мутацией в 13 кодоне гена KRAS и опухолевым ответом после НАХЛТ при РПК. Корреляции между мутацией в 6, 12, 61 кодонах гена KRAS и реакцией опухоли на лечение не наблюдалось [58]. В ряде исследований было показано, что поведение опухоли и ответ на терапию с KRAS мутацией обусловлены преобладанием активируемых эффекторных сигнальных путей [59].

### Заключение

В связи с этим важную роль в опухолевом ответе на проводимую неoadъювантную химиолучевую терапию играют размер первичной опухоли, глубина инвазии до и после лечения, а также степень дифференцировки. Неоднозначные результаты многих исследований, касающихся изучения маркеров чувствительности к предоперационной лучевой терапии на фоне приема радиосенсибилизирующих химиопрепаратов, требуют поиска новых молекулярно-генетических параметров. Продолжает оставаться актуальным изучение механизмов прогрессирования РПК в случае развития резистентности к проводимой противоопухолевой терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383 (9927): 1490–502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
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. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2015, 250 с.
4. Афанасьев С.Г., Старцева Ж.А., Тарасова А.С., Усова А.В., Самцов Е.Н. Результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с применением пролонгированной предоперационной химиолучевой терапии. *Сибирский онкологический журнал*; 2012. № 6: 5–12.
5. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Власов О.А., Николаев А.В. Неoadъювантная крупнофракционная лучевая терапия в комбинированном лечении рака прямой кишки. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1999; Т. 10, № 2: 41–48.
6. Правосудов И.В., Алиев И.И., Шулепов А.В., Крживицкий П.И. Мультидисциплинарный подход к лечению больных раком прямой кишки: оценка клинического и патологического ответа у больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 1: 7–11.
7. Барсуков Ю.А., Ткачев С.И., Кузьмичев Д.В., Мамедли З.З., Павлова А.М. Комплексное лечение больных операбельным раком прямой кишки дистальной локализации. *Онкологическая колопроктология*. 2012; 3: 28–38.
8. Appelt A.L., Ploen J., Harling H., Jensen F.S., Jensen L.H., Jorgensen J.C., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A. High-dose

chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (8): 919–27. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.

9. Kim S.H., Chang H.J., Kim D.Y., Park J.W., Baek J.Y., Kim S.Y., Park S.C., Oh J.H., Yu A., Nam B.H. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat*. 2016 Jul; 48 (3): 998–1009. doi: 10.4143/crt.2015.254.

10. Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000 Feb; 15 (1): 9–20.

11. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15; 31 (1): 13–20.

12. Willett C.G., Warland G., Cheek R., Coen J., Efrd J., Shellito P.C., Compton C.C. Proliferating Cell Nuclear Antigen and Mitotic Activity in Rectal Cancer: Predictor of Response to Preoperative Irradiation. *J. Clin. Oncol*. 1994; Vol. 12 (4): 679–682.

13. Jakob C., Liersch T., Meyer W., Becker H., Baretton G.B., Aust D.E. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (7): 1060–6.

14. Kazem A., Sayed K.El., Kerm Y.El. Prognostic significance of COX-2 and b-catenin in colorectal carcinoma. *Alexandria Journal of Medicine*. 2014 Sep; 50 (3): 211–220.

15. Cai G., Zhang Z., Zhu J., Gu W., Zhang S., Hu Y., Li G., Cai S. The Role of COX-2 Expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent radiation with capecitabine/oxaliplatin and celecoxib. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys*. 2009; 75 (3): S261.

16. Shinto E., Hashiguchi Y., Ueno H., Kobayashi H., Ishiguro M., Mochizuki H., Yamamoto J., Hase K. Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2011 Sep; 54 (9): 1098–106. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182218155.
17. Kim Y., Kim H., Kim N., Shin S.J., Keum K. Molecular markers aid prediction of treatment failure after surgical resection and adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Nov; 84 (3): S350.
18. Chen M.B., Wu X.Y., Yu R., Li C., Wang L.Q., Shen W., Lu P.H. P53 Status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45388. doi: 10.1371/journal.pone.0045388.
19. Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Muroto K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*. 2014 Oct 30; 5 (20): 9641–9.
20. Andrade N.R., Fujiyama C.T., Gomes T.S., Neto R.A., Forones N.M. Imunoexpression of Ki-67 and p53 in rectal cancer tissue after treatment with neoadjuvant. *Chemoradiation J Gastrointest Cancer*. 2011 Mar; 42 (1): 34–9. doi: 10.1007/s12029-010-9225-1.
21. Harper J.W., Adami G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*. 1993 Nov 19; 75 (4): 805–16.
22. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett.* 2002; 179 (1): 1–14.
23. Sturm I., Rau B., Schlag P.M., Wust P., Hildebrandt B., Riess H., Hauptmann S., Dörken B., Daniel P.T. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *BMC Cancer*. 2006 May 10; 6: 124.
24. Sim S.H., Kang M.H., Kim Y.J., Lee K.W., Kim D.W., Kang S.B., Eom K.Y., Kim J.S., Lee H.S., Kim J.H. P21 and CD166 as predictive markers of poor response and outcome after fluorouracil-based chemoradiotherapy for the patients with rectal cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14: 241. doi: 10.1186/1471-2407-14-241.
25. Oliva J.L., Griner E.M., Kazanietz M.G. PKC isozymes and diacylglycerol-regulated proteins as effectors of growth factor receptors. *Growth Factors*. 2005 Dec; 23 (4): 245–52.
26. Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., Lu Y., Mills G.B. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Dec; 4 (12): 988–1004.
27. Wollman R., Yahalom J., Maxy R., Pinto J., Fuks Z. Effect of epidermal growth factor on the growth and radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994 Aug 30; 30 (1): 91–8.
28. Kim J.S., Kim J.M., Li S., Yoon W.H., Song K.S., Kim K.H., Yeo S.G., Nam J.S., Cho M.J. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patient treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Sep 1; 66 (1): 195–200.
29. Toiyama Y., Inoue Y., Saigusa S., Okugawa Y., Yokoe T., Tanaka K., Miki C., Kusunoki M. Gene expression profiles of epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 with special reference to local responsiveness to neoadjuvant chemoradiotherapy and disease recurrence after rectal cancer surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May; 22 (4): 272–80. doi: 10.1016/j.clon.2010.01.001.
30. Giral J., de las Heras M., Cerezo L., Eraso A., Hermosilla E., Velez D., Lujan J., Espin E., Rosello J., Majó J., Benavente S., Armengol M., de Torres I.; Grupo Español de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiation Oncol.* 2005 Feb; 74 (2): 101–8.
31. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb; 10 (2): 116–29. doi: 10.1038/nrc2780.
32. Tian Y.F., Chen T.J., Lin C.Y., Chen L.T., Lin L.C., Hsing C.H., Lee S.W., Sheu M.J., Lee H.H., Shiue Y.L., Huang H.Y., Pan H.Y., Li C.F., Chen S.H. SKP2 overexpression is associated with a poor prognosis of rectal cancer treated with chemoradiotherapy and represents a therapeutic target with high potential. *Tumour Biol*. 2013 Apr; 34 (2): 1107–17. doi: 10.1007/s13277-013-0652-z.
33. Li C.F., He H.L., Wang J.Y., Huang H.Y., Wu T.F., Hsing C.H., Lee S.W., Lee H.H., Fang J.L., Huang W.T., Chen S.H. Fibroblast growth factor receptor 2 overexpression is predictive of poor prognosis in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Pathol*. 2014 Dec; 67 (12): 1056–61. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202551.
34. García-Solano J., Conesa-Zamora P., Trujillo-Santos J., Torres-Moreno D., Mäkinen M.J., Pérez-Guillermo M. Immunohistochemical expression profile of  $\beta$ -catenin, E-cadherin, P-cadherin, laminin-5 $\gamma$ 2 chain, and SMAD4 in colorectal serrated adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012 Jul; 43 (7): 1094–102. doi: 10.1016/j.humpath.2011.08.020.
35. Kawada K., Taketo M.M. Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression. *Cancer Res.* 2011. Feb 15; 71 (4): 1214–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3277.
36. Bhangu A., Wood G., Brown G., Darzi A., Tekkis P., Goldin R. The role of epithelial mesenchymal transition and resistance to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014 Apr; 16 (4): O133–43. doi: 10.1111/codi.12482.
37. Wang L., Zhang X.M., Li Z., Liu X.J., Chai J., Zhang G.Y., Cheng Y.F. Overexpression of nuclear  $\beta$ -catenin in rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 28; 19 (40): 6876–82. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6876.
38. Gomez-Millan J., Jobacho A.R., Gil M.D., Villa L.P., de Luque V., Garrido S.R., Perez J.R., Perez S., Rios I.G., Serrano M.T., Lozano E.B., Carmona J.M. Neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer induces changes in the expression of nuclear  $\beta$ -catenin: Prognostic significance. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Jun; 18 (1): S116–S117.
39. Rahman L., Voeller D., Rahman M., Lipkowitz S., Allegra C., Barrett J.C., Kaye F.J., Zajac-Kaye M. Thymidylate synthase as an oncogene: A novel role for an essential DNA synthesis enzyme. *Cancer Cell*. 2004; 5 (4): 341–351.
40. Unger K.R., Romney D.A., Koc M., Moskaluk C.A., Friel C.M., Foley E.F., Rich T.A. Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with posttreatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Aug 1; 80 (5): 1377–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.016.
41. Páez D., Salazar J., Paré L., Pertriz L., Targarona E., del Rio E., Barnadas A., Marcuello E., Baiget M. Pharmacogenetic study in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy: polymorphisms in thymidylate synthase, epidermal growth factor receptor, GSTP1, and DNA repair genes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1; 81 (5): 1319–27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.025.
42. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett.* 2002; 179 (1): 1–14.
43. Lamas M.J., Duran G., Gomez A., Balboa E., Anido U., Bernardez B., Rana-Diez P., Lopez R., Carracedo A., Barros F. X-ray cross-complementing group 1 and thymidylate synthase polymorphisms might predict response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1; 82 (1): 138–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.053.
44. Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D.J., Zhang J., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol*. 2004 Mar; 35 (3): 233–45.
45. Casado E., García V.M., Sánchez J.J., Blanco M., Maurel J., Feliú J., Fernández-Martos C., de Castro J., Castelo B., Belda-Iniesta C., Sereno M., Sánchez-Llamas B., Burgos E., García-Cabezas M.A., Manceñido N., Miquel R., García-Olmo D., González-Barón M., Cejas P. A combined strategy of SAGE and quantitative PCR provides a 13-Genome signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response and outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (12): 4145–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2257.
46. Saigusa S., Toiyama Y., Tanaka K., Yokoe T., Okugawa Y., Kawamoto A., Yasuda H., Inoue Y., Miki C., Kusunoki M. Stromal CXCR4 and CXCL12 expression is associated with distant recurrence and poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2010 Aug; 17 (8): 2051–8. doi: 10.1245/s10434-010-0970-y.
47. Li C., Wang Z., Liu F., Zhu J., Yang L., Cai G., Zhang Z., Huang W., Cai S., Xu Y. CXCL10 mRNA expression predicts response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Tumour Biol*. 2014 Oct; 35 (10): 9683–91. doi: 10.1007/s13277-014-2234-0.
48. D'Alterio C., Avallone A., Tatangelo F., Delrio P., Pecori B., Cella L., Pelella A., D'Armiento F.P., Carlomagno C., Bianco G., Silvestro L., Pacelli R., Napolitano M., Iaffaioli R.V., Scala S. A prognostic model comprising pT stage, N status, and the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 powerfully predicts outcome in neoadjuvant resistant rectal cancer patients. *Int J Cancer*. 2014 Jul 15; 135 (2): 379–90. doi: 10.1002/ijc.28689.
49. Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunitomo H., Noshio K., Suzuki H., Shinomura Y. Interrelationship between microsatellite instability and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol*. 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.
50. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 209–210.
51. Du C., Zhao J., Xue W., Dou F., Gu J. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy. *Histopathology*. 2013; 62 (5): 723–30. doi: 10.1111/his.12069.

52. Yang L., Sun Y., Huang X.E., Yu D.S., Zhou J.N., Zhou X., Li D.Z., Guan X. Carcinoma microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for stage II rectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (4): 1545–51.

53. Demes M., Scheil-Bertram S., Bartsch H., Fisseler-Eckhoff A. Signature of microsatellite instability: KRAS and BRAF gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun; 4 (2): 182–92. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.012.

54. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1; 28 (7): 1254–61. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6116.

55. Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R., Hamilton S.R., Hammond E.H., Hayes D.F., McAllister P.K., Morton R.F., Schilsky R.L. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20; 27 (12): 2091–6. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9170.

56. Lee J.W., Lee J.H., Shim B.Y., Kim S.H., Chung M.J., Kye B.H., Kim H.J., Cho H.M., Jang H.S. KRAS mutation status is not a predictor

for tumor response and survival in rectal cancer patients who received preoperative radiotherapy with 5-fluoropyrimidine followed by curative surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug; 94 (31): e1284. doi: 10.1097/MD.0000000000001284.

57. Gaedcke J., Grade M., Jung K., Schirmer M., Jo P., Obermeyer C., Wolff H.A., Herrmann M.K., Beissbarth T., Becker H., Ried T., Ghadimi M. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Jan; 94 (1): 76–81. doi: 10.1016/j.radonc.2009.10.001.

58. Martellucci J., G. Alemanno, Castiglione F., Bergamini C., Valeri A. Role of KRAS mutation as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Updates Surg.* 2015 Mar; 67 (1): 47–53. doi: 10.1007/s13304-015-0281-8.

59. Garassino M.C., Marabese M., Rusconi P., Rulli E., Martelli O., Farina G., Scanni A., Broggin M. Different types of KRas mutations could affect drug sensitivity and tumour behavior in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jan; 22 (1): 235–7. doi: 10.1093/annonc/mdq680.

Поступила 5.06.16  
Принята в печать 5.09.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Алтыбаев Сельвер Рафаэлевич**, аспирант кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: selver\_altibaev@mail.ru

**Афанасьев Сергей Геннадьевич**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: AfanasyevSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9206-3037.

**Завьялова Марина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-код: 1229-0323.

**Степанов Иван Вадимович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-код: 5930-3160.

**Сорокин Дмитрий Александрович**, аспирант торако-абдоминального отделения, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

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

## MOLECULAR GENETIC MARKERS AS PREDICTORS OF TUMOR RESPONSE TO NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

**S.R. Altybaev<sup>1</sup>, S.G. Afanasyev<sup>2</sup>, M.V. Zavyalova<sup>1,2</sup>, I.V. Stepanov<sup>1,2</sup>, D.A. Sorokin<sup>1</sup>**

Siberian State Medical University, Russia, Tomsk<sup>1</sup>

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk<sup>2</sup>

2, Moskovsky Tract, 634009-Tomsk, Russia. E-mail: zavyalovamv@mail.ru<sup>1</sup>

#### Abstract

The review presents the mechanisms involved in the biological behavior of rectal cancer cells. The tumor response to neoadjuvant chemoradiotherapy was evaluated. The characteristics of proliferative activity, apoptosis, cell adhesion, and migration of rectal cancer cells influenced by chemotherapy were described. The relationship between molecular genetic markers and prediction of response to chemoradiation in rectal cancer was shown.

**Key words:** rectal cancer, neoadjuvant chemoradiation, tumor response, immunohistochemistry, genetic markers.

## REFERENCES

1. Brenner H., Kloor M., Pox C.P. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr 26; 383 (9927): 1490–502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
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. Cancer in Russia in 2013 (incidence and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M.: P.A. Gertsen Moscow Research Oncology Institute; 2015, 250 p. [in Russian]
4. Afanasyev S.G., Startseva Zh.A., Tarasova A.S., Usova A.V., Samtsov E.N. Results of combined modality treatment including preoperative prolonged chemotherapy for rectal cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2012. 6: 5–12. [in Russian]
5. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Vlasov O.A., Nikolaev A.V. Neoadjuvant large fraction radiotherapy in the multimodality treatment of rectal cancer. *Herald of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center*. 1999; 10 (2): 41–48. [in Russian]
6. Pravosudov I.V., Aliev I.I., Shulepov A.V., Krzhivitskiy P.I. Multidisciplinary approach to the treatment of patients with rectal cancer: assessment of clinical and pathologic response to preoperative chemoradiotherapy. *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2012; 1: 7–11. [in Russian]
7. Barsukov Yu.A., Tkachev S.I., Kuzmichev D.V., Mamedli Z.Z., Pavlova A.M. Comprehensive treatment of patients with operable rectal cancer. *Onkologicheskaja koloproktologija*. 2012; 3: 28–38.
8. Appelt A.L., Ploen J., Harling H., Jensen F.S., Jensen L.H., Jorgensen J.C., Lindebjerg J., Rafaelsen S.R., Jakobsen A. High-dose chemoradiotherapy and watchful waiting for distal rectal cancer: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (8): 919–27. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00120-5.
9. Kim S.H., Chang H.J., Kim D.Y., Park J.W., Baek J.Y., Kim S.Y., Park S.C., Oh J.H., Yu A., Nam B.H. What is the ideal tumor regression grading system in rectal cancer patients after preoperative chemoradiotherapy? *Cancer Res Treat*. 2016 Jul; 48 (3): 998–1009. doi: 10.4143/crt.2015.254.
10. Kwok H., Bissett I.P., Hill G.L. Preoperative staging of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2000 Feb; 15 (1): 9–20.
11. Gerdes J., Schwab U., Lemke H., Stein H. Producing of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*. 1983 Jan 15; 31 (1): 13–20.
12. Willett C.G., Warland G., Cheek R., Coen J., Efrid J., Shellito P.C., Compton C.C. Proliferating Cell Nuclear Antigen and Mitotic Activity in Rectal Cancer: Predictor of Response to Preoperative Irradiation. *J. Clin. Oncol*. 1994; Vol. 12 (4): 679–682.
13. Jakob C., Liersch T., Meyer W., Becker H., Baretton G.B., Aust D.E. Predictive value of Ki67 and p53 in locally advanced rectal cancer: Correlation with thymidylate synthase and histopathological tumor regression after neoadjuvant 5-FU-based chemoradiotherapy. *World J Gastroenterol*. 2008; 14 (7): 1060–6.
14. Kazem A., Sayed K.El., Kerm Y.El. Prognostic significance of COX-2 and b-catenin in colorectal carcinoma. *Alexandria Journal of Medicine*. 2014 Sep; 50 (3): 211–220.
15. Cai G., Zhang Z., Zhu J., Gu W., Zhang S., Hu Y., Li G., Cai S. The Role of COX-2 Expression in locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant concurrent radiation with capecitabine/oxaliplatin and celecoxib. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009; 75 (3): S261.
16. Shinto E., Hashiguchi Y., Ueno H., Kobayashi H., Ishiguro M., Mochizuki H., Yamamoto J., Hase K. Pretreatment CD133 and cyclooxygenase-2 expression as the predictive markers of the pathological effect of chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Dis Colon Rectum*. 2011 Sep; 54 (9): 1098–106. doi: 10.1097/DCR.0b013e3182218155.
17. Kim Y., Kim H., Kim N., Shin S.J., Keum K. Molecular markers aid prediction of treatment failure after surgical resection and adjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012 Nov; 84 (3): S350.
18. Chen M.B., Wu X.Y., Yu R., Li C., Wang L.Q., Shen W., Lu P.H. P53 Status as a predictive biomarker for patients receiving neoadjuvant radiation-based treatment: a meta-analysis in rectal cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (9): e45388. doi: 10.1371/journal.pone.0045388.
19. Sakai K., Kazama S., Nagai Y., Muroto K., Tanaka T., Ishihara S., Sunami E., Tomida S., Nishio K., Watanabe T. Chemoradiation provides a physiological selective pressure that increases the expansion of aberrant TP53 tumor variants in residual rectal cancerous regions. *Oncotarget*. 2014 Oct 30; 5 (20): 9641–9.
20. Andrade N.R., Fujiyama C.T., Gomes T.S., Neto R.A., Forones N.M. Immunorexpression of Ki-67 and p53 in rectal cancer tissue after treatment with neoadjuvant. *Chemoradiation J Gastrointest Cancer*. 2011 Mar; 42 (1): 34–9. doi: 10.1007/s12029-010-9225-1.
21. Harper J.W., Adams G.R., Wei N., Keyomarsi K., Elledge S.J. The p21 Cdk-interacting protein Cip1 is a potent inhibitor of G1 cyclin-dependent kinases. *Cell*. 1993 Nov 19; 75 (4): 805–16.
22. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett*. 2002; 179 (1): 1–14.
23. Sturm I., Rau B., Schlag P.M., Wust P., Hildebrandt B., Riess H., Hauptmann S., Dörken B., Daniel P.T. Genetic dissection of apoptosis and cell cycle control in response of colorectal cancer treated with preoperative radiochemotherapy. *BMC Cancer*. 2006 May 10; 6: 124.
24. Sim S.H., Kang M.H., Kim Y.J., Lee K.W., Kim D.W., Kang S.B., Eom K.Y., Kim J.S., Lee H.S., Kim J.H. P21 and CD166 as predictive markers of poor response and outcome after fluorouracil-based chemoradiotherapy for the patients with rectal cancer. *BMC Cancer*. 2014; 14: 241. doi: 10.1186/1471-2407-14-241.
25. Oliva J.L., Griner E.M., Kazanietz M.G. PKC isozymes and diacylglycerol-regulated proteins as effectors of growth factor receptors. *Growth Factors*. 2005 Dec; 23 (4): 245–52.
26. Hennessy B.T., Smith D.L., Ram P.T., Lu Y., Mills G.B. Exploiting the PI3K/AKT pathway for cancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Dec; 4 (12): 988–1004.
27. Wollman R., Yahalom J., Masy R., Pinto J., Fuks Z. Effect of epidermal growth factor on the growth and radiation sensitivity of human breast cancer cells in vitro. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994 Aug 30; 30 (1): 91–8.
28. Kim J.S., Kim J.M., Li S., Yoon W.H., Song K.S., Kim K.H., Yeo S.G., Nam J.S., Cho M.J. Epidermal growth factor receptor as a predictor of tumor downstaging in locally advanced rectal cancer patient treated with preoperative chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1; 66 (1): 195–200.
29. Toiyama Y., Inoue Y., Saigusa S., Okugawa Y., Yokoe T., Tanaka K., Miki C., Kusunoki M. Gene expression profiles of epidermal growth factor receptor, vascular endothelial growth factor and hypoxia-inducible factor-1 with special reference to local responsiveness to neoadjuvant chemoradiotherapy and disease recurrence after rectal cancer surgery. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May; 22 (4): 272–80. doi: 10.1016/j.clon.2010.01.001.
30. Giral J., de las Heras M., Cerezo L., Eraso A., Hermosilla E., Velez D., Lujan J., Espin E., Rosello J., Majó J., Benavente S., Armengol M., de Torres I.; Grupo Español de Investigación Clínica en Oncología Radioterápica (GICOR). The expression of epidermal growth factor receptor results in a worse prognosis for patients with rectal cancer treated with preoperative radiotherapy: a multicenter, retrospective analysis. *Radiother Oncol*. 2005 Feb; 74 (2): 101–8.
31. Turner N., Grose R. Fibroblast growth factor signalling: from development to cancer. *Nat Rev Cancer*. 2010 Feb; 10 (2): 116–29. doi: 10.1038/nrc2780.
32. Tian Y.F., Chen T.J., Lin C.Y., Chen L.T., Lin L.C., Hsing C.H., Lee S.W., Sheu M.J., Lee H.H., Shiu Y.L., Huang H.Y., Pan H.Y., Li C.F., Chen S.H. SKP2 overexpression is associated with a poor prognosis of rectal cancer treated with chemoradiotherapy and represents a therapeutic target with high potential. *Tumour Biol*. 2013 Apr; 34 (2): 1107–17. doi: 10.1007/s13277-013-0652-z.
33. Li C.F., He H.L., Wang J.Y., Huang H.Y., Wu T.F., Hsing C.H., Lee S.W., Lee H.H., Fang J.L., Huang W.T., Chen S.H. Fibroblast growth factor receptor 2 overexpression is predictive of poor prognosis in rectal cancer patients receiving neoadjuvant chemoradiotherapy. *J Clin Pathol*. 2014 Dec; 67 (12): 1056–61. doi: 10.1136/jclinpath-2014-202551.
34. Garcia-Solano J., Conesa-Zamora P., Trujillo-Santos J., Torres-Moreno D., Mäkinen M.J., Pérez-Guillermo M. Immunohistochemical expression profile of  $\beta$ -catenin, E-cadherin, P-cadherin, laminin-5 $\gamma$ 2 chain, and SMAD4 in colorectal serrated adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2012 Jul; 43 (7): 1094–102. doi: 10.1016/j.humpath.2011.08.020.
35. Kawada K., Taketo M.M. Significance and mechanism of lymph node metastasis in cancer progression. *Cancer Res*. 2011. Feb 15; 71 (4): 1214–8. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-3277.
36. Bhangu A., Wood G., Brown G., Darzi A., Tekkis P., Goldin R. The role of epithelial mesenchymal transition and resistance to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. *Colorectal Dis*. 2014 Apr; 16 (4): O133–43. doi: 10.1111/codi.12482.
37. Wang L., Zhang X.M., Li Z., Liu X.J., Chai J., Zhang G.Y., Cheng Y.F. Overexpression of nuclear  $\beta$ -catenin in rectal adenocarcinoma is associated with radioresistance. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct 28; 19 (40): 6876–82. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6876.
38. Gomez-Millan J., Jobacho A.R., Gil M.D., Villa L.P., de Luque V., Garrido S.R., Perez J.R., Perez S., Rios I.G., Serrano M.T., Lozano E.B., Carmona J.M. Neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer induces changes in the expression of nuclear  $\beta$ -catenin: Prognostic significance. *Rep Pract Oncol Radiother*. 2013 Jun; 18 (1): S116–S117.
39. Rahman L., Voeller D., Rahman M., Lipkowitz S., Allegra C., Barrett J.C., Kaye F.J., Zajac-Kaye M. Thymidylate synthase as an oncogene: A novel role for an essential DNA synthesis enzyme. *Cancer Cell*. 2004; 5 (4): 341–351.
40. Unger K.R., Romney D.A., Koc M., Moskaluk C.A., Friel C.M., Foley E.F., Rich T.A. Preoperative chemoradiation for rectal cancer using capecitabine and celecoxib correlated with posttreatment assessment of thymidylate synthase and thymidine phosphorylase expression. *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Aug 1; 80 (5): 1377–82. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.04.016.

41. Páez D., Salazar J., Paré L., Pertriz L., Targarona E., del Rio E., Barnadas A., Marcuello E., Baiget M. Pharmacogenetic study in rectal cancer patients treated with preoperative chemoradiotherapy: polymorphisms in thymidylate synthase, epidermal growth factor receptor, GSTP1, and DNA repair genes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1; 81 (5): 1319–27. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.01.025.

42. Roninson I.B. Oncogenic functions of tumour suppressor p21 (Waf1/Cip1/Sdi1): Association with cell senescence and tumour-promoting activities of stromal fibroblasts. *Cancer Lett.* 2002; 179 (1): 1–14.

43. Lamas M.J., Duran G., Gomez A., Balboa E., Anido U., Bernardez B., Rana-Diez P., Lopez R., Carracedo A., Barros F. X-ray cross-complementing group 1 and thymidylate synthase polymorphisms might predict response to chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1; 82 (1): 138–44. doi: 10.1016/j.ijrobp.2010.09.053.

44. Kucia M., Jankowski K., Reza R., Wysoczynski M., Bandura L., Allendorf D.J., Zhang J., Ratajczak J., Ratajczak M.Z. CXCR4-SDF-1 signalling, locomotion, chemotaxis and adhesion. *J Mol Histol.* 2004 Mar; 35 (3): 233–45.

45. Casado E., García V.M., Sánchez J.J., Blanco M., Maurel J., Feliu J., Fernández-Martos C., de Castro J., Castelo B., Belda-Iniesta C., Sereno M., Sánchez-Llamas B., Burgos E., García-Cabezas M.A., Manceñido N., Miquel R., García-Olmo D., González-Barón M., Cejas P. A combined strategy of SAGE and quantitative PCR provides a 13-Genes signature that predicts preoperative chemoradiotherapy response and outcome in rectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2011; 17 (12): 4145–54. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-2257.

46. Saigusa S., Toiyama Y., Tanaka K., Yokoe T., Okugawa Y., Kawamoto A., Yasuda H., Inoue Y., Miki C., Kusunoki M. Stromal CXCR4 and CXCL12 expression is associated with distant recurrence and poor prognosis in rectal cancer after chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010 Aug; 17 (8): 2051–8. doi: 10.1245/s10434-010-0970-y.

47. Li C., Wang Z., Liu F., Zhu J., Yang L., Cai G., Zhang Z., Huang W., Cai S., Xu Y. CXCL10 mRNA expression predicts response to neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer patients. *Tumour Biol.* 2014 Oct; 35 (10): 9683–91. doi: 10.1007/s13277-014-2234-0.

48. D'Alterio C., Avallone A., Tatangelo F., Delrio P., Pecori B., Cella L., Pelella A., D'Armiento F.P., Carlomagno C., Bianco F., Silvestro L., Pacelli R., Napolitano M., Iaffaioli R.V., Scala S. A prognostic model comprising pT stage, N status, and the chemokine receptors CXCR4 and CXCR7 powerfully predicts outcome in neoadjuvant resistant rectal cancer patients. *Int J Cancer.* 2014 Jul 15; 135 (2): 379–90. doi: 10.1002/ijc.28689.

49. Yamamoto H., Adachi Y., Taniguchi H., Kunimoto H., Nosho K., Suzuki H., Shinomura Y. Interrelationship between microsatellite instability

and microRNA in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2012 Jun 14; 18 (22): 2745–55. doi: 10.3748/wjg.v18.i22.2745.

50. de la Chapelle A. Microsatellite instability. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349 (3): 209–210.

51. Du C., Zhao J., Xue W., Dou F., Gu J. Prognostic value of microsatellite instability in sporadic locally advanced rectal cancer following neoadjuvant radiotherapy. *Histopathology.* 2013; 62 (5): 723–30. doi: 10.1111/his.12069.

52. Yang L., Sun Y., Huang X.E., Yu D.S., Zhou J.N., Zhou X., Li D.Z., Guan X. Carcinoma microsatellite instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for stage II rectal cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (4): 1545–51.

53. Demes M., Scheil-Bertram S., Bartsch H., Fisseler-Eckhoff A. Signature of microsatellite instability: KRAS and BRAF gene mutations in German patients with locally advanced rectal adenocarcinoma before and after neoadjuvant 5-FU radiochemotherapy. *J Gastrointest Oncol.* 2013 Jun; 4 (2): 182–92. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2013.012.

54. Bardelli A., Siena S. Molecular mechanisms of resistance to cetuximab and panitumumab in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1; 28 (7): 1254–61. doi: 10.1200/JCO.2009.24.6116.

55. Allegra C.J., Jessup J.M., Somerfield M.R., Hamilton S.R., Hammond E.H., Hayes D.F., McAllister P.K., Morton R.F., Schilsky R.L. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. *J Clin Oncol.* 2009 Apr 20; 27 (12): 2091–6. doi: 10.1200/JCO.2009.21.9170.

56. Lee J.W., Lee J.H., Shim B.Y., Kim S.H., Chung M.J., Kye B.H., Kim H.J., Cho H.M., Jang H.S. KRAS mutation status is not a predictor for tumor response and survival in rectal cancer patients who received preoperative radiotherapy with 5-fluoropyrimidine followed by curative surgery. *Medicine (Baltimore).* 2015 Aug; 94 (31): e1284. doi: 10.1097/MD.0000000000001284.

57. Gaedcke J., Grade M., Jung K., Schirmer M., Jo P., Obermeyer C., Wolff H.A., Herrmann M.K., Beissbarth T., Becker H., Ried T., Ghadimi M. KRAS and BRAF mutations in patients with rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy. *Radiother Oncol.* 2010 Jan; 94 (1): 76–81. doi: 10.1016/j.radonc.2009.10.001.

58. Martellucci J., G. Alemanno, Castiglione F., Bergamini C., Valeri A. Role of KRAS mutation as predictor of pathologic response after neoadjuvant chemoradiation therapy for rectal cancer. *Updates Surg.* 2015 Mar; 67 (1): 47–53. doi: 10.1007/s13304-015-0281-8.

59. Garassino M.C., Marabese M., Rusconi P., Rulli E., Martelli O., Farina I., Scanni A., Broggin M. Different types of KRas mutations could affect drug sensitivity and tumour behavior in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2011 Jan; 22 (1): 235–7. doi: 10.1093/annonc/mdq680.

Received 5.06.16  
Accepted 5.09.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Altibaev Selver R.**, Postgraduate, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: selver\_altibaev@mail.ru.

**Afanasiev Sergey G.**, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9206-3037.

**Zavyalova Marina V.**, MD, DSc, Professor, Head of Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: zavyalovamv@mail.ru. SPIN-code: 1229-0323.

**Stepanov Ivan V.**, MD, PhD, Assistant Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: ivanstepanov@sibmail.com. SPIN-code: 5930-3160.

**Sorokin Dmitry A.**, Postgraduate, Thoracic and Abdominal Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: Dmitrii1110@mail.ru.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

А.Л. Чернышова<sup>1</sup>, Л.А. Коломиец<sup>1</sup>, Т.В. Саприна<sup>2</sup>, О.Э. Гончикова<sup>2</sup>,  
Т.Ю. Кошечев<sup>3</sup>

Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>1</sup>  
ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск<sup>2</sup>  
ОГАУЗ «Городская клиническая больница № 3», г. Томск<sup>3</sup>  
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

В обзоре представлена проблема метаболической коррекции гормонально-метаболических нарушений у больных гиперпластическими процессами (ГПЭ) и раком эндометрия (РЭ) в сочетании с метаболическим синдромом. Можно предположить, что наряду с традиционным лечением, метаболическая коррекция, проводимая у больных с ГПЭ и РЭ на фоне метаболического синдрома, будет способствовать снижению риска последующего рецидивирования РЭ. В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации таких больных.

**Ключевые слова:** метаболическая реабилитация, рак эндометрия, гиперпластические процессы эндометрия, метаболический синдром.

Согласно современным представлениям, метаболический синдром является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов [1]. В проведенных нами ранее исследованиях выявлено, что рак эндометрия в сочетании с метаболическим синдромом встречается в 82,6 % случаев, что, согласно теории Я.В. Бохман, соответствует I патогенетическому варианту рака эндометрия (гормонозависимому) [2]. Высокая частота гиперпластических процессов и рака эндометрия у женщин на фоне метаболического синдрома диктует необходимость изучения патогенетических механизмов и особенностей клинического течения заболеваний эндометрия на фоне гормонально-метаболических нарушений. Больные с метаболическим синдромом в большей степени, чем в популяции в целом, предрасположены к развитию злокачественных новообразований. Риск возникновения рака эндометрия в условиях метаболического синдрома возрастает в 2–3 раза [3]. У больных с метаболическим синдромом повышается риск развития не только рака эндометрия, но и таких злокачественных новообразований, как гепатоцеллюлярная карцинома, рак поджелудочной железы, почки, молочной железы [4–7]. При этом повышается риск возникновения первично-множественных злокачественных новообразований, прежде всего сочетание типа «несемейного» рака эндометрия с раком молочной железы, яичников, толстой кишки [8, 9].

### Определение метаболического синдрома

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальной медико-социальной проблемой в мире. Это обусловлено широким распространением данного симптомокомплекса в популяции [10, 11]. На I Международном конгрессе по предиабету и МС (Берлин, 2005 г.), оценивая результаты национальных исследований, австралийский ученый Поль Зиммет назвал МС пандемией XXI века. Предполагается, что 25–35 % населения в России и западных странах страдают от метаболического синдрома. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет около 43 % [8, 12].

Следует также отметить, что МС является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности и сокращению продолжительности жизни больных [13, 14]. В 1998 г. рабочая группа ВОЗ составляющими компонентами МС признала следующий симптомокомплекс: висцеральное (абдоминальное) ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе или ИНСД, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения гемостаза, гиперурикемия, микроальбуминурия.

В понятие МС стали включать гиперандрогению у женщин, гиперлептинемию, лептинорезистентность, гипертрофию миокарда, повышение

уровня свободных жирных кислот в крови, синдром апноэ во сне, активизацию симпатической нервной системы, наличие оксидативного стресса, провоспалительный статус, протромботический статус: повышение содержания фибриногена в крови, увеличение адгезивной и агрегационной способности тромбоцитов, повышение активности ингибитора активатора плазминогена-1 (РАИ-1) [2]. В начале 90-х гг. появились данные о метаболических нарушениях у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Речь идет о развитии гипергликемии, дислипидемии, гипертензии и связанных с ними ИНСД и сердечно-сосудистыми заболеваниями [15]. Причем эти заболевания у женщин с СПКЯ манифестируют в относительно молодом возрасте. Показано, что СПКЯ часто сопутствует инсулинорезистентности и, как следствие, компенсаторная гиперинсулинемия – независимо от массы тела [16].

Ранее существующие критерии постановки диагноза МС, предложенные ВОЗ, экспертами образовательной программы США по холестерину, Американской ассоциацией эндокринологов, несколько отличались друг от друга в перечне комплекса симптомов МС и показателях. В апреле 2005 г. International Diabetes Federation (IDF) определила единые критерии постановки диагноза «метаболический синдром». Согласно рекомендациям IDF, обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

- повышение триглицеридов (ТГ) более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии;
- снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическое лечение;
- повышение АД: систолического (САД) более 130 мм рт. ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия;
- повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный СД2.

Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF consensus group рекомендует исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, включающее: оценку нарушения распределения жировой ткани (распределение общего жира, распределение центрального жира, биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин, содержание жира в печени); атерогенную дислипидемию (апопротеин В, мелкие частицы липопротеидов низкой плотности), дисгликемию (ОГТТ); инсулинорезистентность (уровень инсулина / проинсулина натощак, НОМА-IR, IP по минимальной модели Бергмана, повышение уровня свободных жирных кислот (натощак и при ОГТТ), М-объем (кЛЭМП-метод));

сосудистые нарушения, связанные с повышением АД (исследование эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия); провоспалительный статус (повышенный С-реактивный белок, повышенные воспалительные цитокины – фактор некроза опухоли, интерлейкин 6); протромботический статус (фибринолитические факторы (тканевый активатор плазминогена и т.д.), факторы свертывания (фибриноген и т.д.). Исследование этих факторов позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также предоставит дополнительные клинические данные по различным этническим группам [17].

Манифестным звеном патогенеза метаболического синдрома, по мнению большинства исследователей, является первичная инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность – это снижение биологического эффекта инсулина. Развивающаяся компенсаторная гиперинсулинемия, с одной стороны, вначале поддерживает углеводный обмен в норме, с другой – индуцирует развитие метаболических, гемодинамических и органных нарушений, приводящих в итоге к возникновению сахарного диабета типа 2 и сердечно-сосудистых заболеваний. В пользу ведущей роли инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома и отдельных его компонентов свидетельствуют результаты популяционных исследований, проведенных в ряде стран [4, 18]. Выявлено, что инсулинорезистентность имела у 58 % обследованных с артериальной гипертензией, у 84 % – с гипертриглицеридемией, у 42 % – с гиперхолестеринемией, у 66 % – с нарушениями толерантности к глюкозе, у 95 % – с метаболическим синдромом. Большой толчок в развитии абдоминально-висцерального ожирения и инсулинорезистентности привносят гормональные нарушения, возникающие особенно на этапе формирования менопаузального гомеостаза. Развивающийся гормональный дисбаланс способствует накоплению жира в висцеральных депо, развитию и прогрессированию инсулинорезистентности. С увеличением общей жировой массы тела резко возрастает тканевая синтез эстронов и его метаболитов. Причем нарушение секреции половых гормонов сопряжено со значительным увеличением продукции гонадотропинов и выраженным дефицитом гормона роста. При абдоминальном ожирении нарушается и периферический метаболизм кортикостероидов: увеличивается метаболический клиренс кортизола. В адипоцитах сальника вследствие повышения активности 11 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы ускоряется превращение неактивного кортизола в кортизол, который оказывает местное действие, стимулируя адипогенез в висцеральных депо.

#### **Метаболический синдром: взаимосвязь с состоянием репродуктивной системы**

Известно, что жировая ткань выполняет не только традиционные физиологические функции,

направленные на сохранение энергии, регуляцию теплообмена и защиту, но и является своеобразной эндокринной железой, клетки которой – адипоциты, активно секретирующие разные гормоны (лептин, резистин, адипонектин и др.), и цитокины (фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и др.) – регулируют ряд физиологических процессов [19, 20]. Кроме того, в настоящее время ожирение рассматривается в качестве одной из основных причин нарушений функции репродуктивной системы у женщин. Роль ожирения в генезе репродуктивной дисфункции была доказана во многих исследованиях [21].

О тесной взаимосвязи количества жировой ткани и функционирования репродуктивной системы свидетельствует тот факт, что масса тела является критическим фактором, регулирующим половое развитие [22]. У девочек с ожирением наблюдается более раннее наступление первой менструации, имеется риск преждевременного полового созревания. Объем жировой ткани определяет возраст наступления первой менструации [23]. Если происходит чрезмерное уменьшение количества жировой ткани и возникает дефицит массы тела (в результате физических нагрузок или нарушения режима питания), возможно развитие аменореи [24]. Механизмы влияния жировой ткани на репродуктивную функцию не получили однозначной трактовки [25].

Известно, что одним из основных гормонов жировой ткани является лептин, который играет ключевую роль в гомеостазе энергии, сигнализируя головному мозгу о запасах энергии [9, 26]. При ожирении отмечается повышение уровня этого гормона, которое не сопровождается развитием ожидаемого эффекта (снижением потребления пищи и увеличением затрат энергии). Нарушение функции лептина и резистина сопряжено со значительным увеличением секреции инсулина. При этом снижается биологическое действие инсулина, развивается инсулинорезистентность (ИР), что ведет к развитию сахарного диабета II типа [23]. Нарушение биосинтеза и секреции лептина, а также утрата им способности оказывать биологическое действие могут вызывать репродуктивную дисфункцию. Избыток лептина может оказывать негативное влияние на выработку гонадотропинов, в результате чего подавляется созревание доминантного фолликула в яичниках и блокируется овуляция [27].

Известно, что увеличение массы жировой ткани выше нормы на 20 % и более приводит к нарушениям функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [28]. Ожирение, особенно андроида типа, является одним из главных факторов риска развития яичниковой гиперандрогении, при этом более чем у 1/3 женщин может сформироваться синдром поликистозных яичников, который является основной причиной нерегулярного ритма менструаций, эндокринного бесплодия, гирсутизма, алопеции, себореи и акне, развития гиперпластиче-

ских изменений в эндометрии [12]. Возникновению поликистозных яичников при ожирении, с одной стороны, может способствовать усиленное превращение эстрогенов в андрогены в стромальных клетках жировой ткани, что сопровождается возникновением гиперандрогении [29]. Кроме того, при ожирении развиваются инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Инсулин не только регулирует уровень глюкозы в сыворотке крови, но и оказывает многочисленные эффекты на функцию гипофизарно-яичниковой системы [30]. Под его влиянием усиливается стероидогенез в яичниках (в меньшей степени – в надпочечниках), соответственно, увеличивается продукция мужских половых гормонов. Избыточное количество инсулина, характерное для женщин с ожирением, блокирует выработку в печени белков, связывающих половые стероидные гормоны [31]. Вследствие этого увеличивается уровень биологически активных фракций андрогенов, способных усиливать рост волос, что приводит к гирсутизму [20].

Частота нарушений менструальной функции у женщин с избыточной массой тела достигает 70 %. Основой для их формирования служат хроническая ановуляция, яичниковая гиперандрогения, часто приводящая к формированию синдрома поликистозных яичников, а развивающаяся на этом фоне гиперэстрогения – к пролиферативным процессам эндометрия. В норме около 95–97 % половых стероидов находится в связанном состоянии в комплексе с глобулином, связывающим половые стероиды (ПССГ) [1]. В условиях гиперинсулинемии, являющейся результатом инсулинорезистентности, в печени снижается синтез белков-переносчиков гормонов, в частности ПССГ, а также белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. В результате в крови увеличиваются биологически доступные фракции андрогенов, в основном тестостерона, эстрадиола, инсулиноподобных факторов роста (ИФР), что приводит к повышению их биологического воздействия на органы и ткани [19].

Обладая сродством к рецепторам ИФР I типа, инсулин совместно с ИФР-I в клетках теки и стромы яичников способствует усилению лютеинизирующего гормона (ЛГ) – зависимого синтеза андрогенов в яичниках, повышая активность цитохрома P-450c17a, основного регулятора андрогенеза в яичниках и надпочечниках. Повышенные уровни свободного тестостерона и андростендиона, активация андрогенеза в яичниках приводят к атрезии фолликулов, способствуя развитию хронической ановуляции [21].

Помимо накопления стероидных гормонов, в жировой ткани идет активная их конверсия. Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом андростендиона в эстрон. Если у женщин с нормальной массой тела лишь около 1 % андростендиона конвертируется в эстрон, то при ожирении его конверсия увеличивается в 10 раз [16].

Таким образом, при МС, особенно при абдоминальном фенотипе ожирения, за счет повышения концентрации эстрогена и фракции биодоступного эстрадиола развивается относительная гиперэстрогения [8]. Длительная гиперэстрогения при дефиците прогестерона и отсутствии его нормальной секреторной трансформации способствует развитию пролиферативных процессов в эндометрии [23]. В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрогена в эндометрии увеличивается экспрессия ИФР-I, а пониженный уровень связывающих белков увеличивает биодоступность этого фактора роста. Инсулин и ИФР-I способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия. Кроме того, и ИФР-I, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации. Таким образом, ИФР-I поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании пролиферативных процессов в эндометрии.

#### **Особенности формирования гиперпластических процессов и рака эндометрия на фоне метаболического синдрома**

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), являясь пролиферативными заболеваниями, при длительном их течении и частом рецидивировании, особенно в сочетании с метаболическим синдромом, могут быть фоном, на котором возможно развитие злокачественного поражения. Нами ранее был проведен анализ факторов риска развития РЭ у больных с ГПЭ на фоне метаболического синдрома с построением формулы для оценки индивидуального риска. При анализе наиболее информативных показателей, вошедших в дискриминантную модель, оказалось, что наряду с некоторыми антропометрическими параметрами (обхват талии и бедер, сагиттальный диаметр) для этой группы больных значимыми оказались некоторые клинично-анамнестические параметры: возраст, возраст появления вторичных половых признаков, масса пациентки при рождении, вид вскармливания. Известно, что риск развития РЭ повышается с возрастом [1], однако у больных ГПЭ с метаболическим синдромом этот параметр должен интерпретироваться, по-видимому, только во взаимосвязи с другими важными известными факторами риска, так как значительная часть больных с атипичной гиперплазией эндометрия и метаболическим синдромом в репродуктивном возрасте имеет значительный риск развития РЭ, особенно при наличии бесплодия. При определении факторов, формирующих внутриутробно и создающих predisposition к возникновению РЭ, выделяют большую массу тела при рождении, искусственное вскармливание, более поздний возраст появления вторичных половых признаков [24].

Можно предположить, что избыточные метаболические сигналы (гипергликемия, гиперинсулинемия) во время беременности являются одним из стимулов к прибавке массы на ранних этапах жизни. Гипергликемия у матери во время беременности приводит к гиперинсулинемии у плода. Повышение секреции инсулина является одной из причин увеличения массы новорожденного в связи с усилением липосинтеза и жиросотложения. Большая, чем в норме, масса плода сочетается, как правило, с усилением эстрогенообразования и более высокой гиперэстрогемией во время беременности, а у женщин, родившихся с массой свыше 4 000 г, в возрасте 15–30 лет имеется тенденция к более высокой инсулинемии в глюкозотолерантном тесте, а в случае раннего менархе – к более высокой концентрации в крови свободного эстрадиола [9]. В свою очередь, известно, что гиперэстрогемия является значимым фактором риска развития РЭ [16]. Кроме того, одним из важных моментов в развитии метаболических нарушений является характер вскармливания. Искусственное вскармливание, как известно, в большинстве случаев вызывает нарушения углеводного и липидного обмена в условиях сниженного иммунитета [8]. Вошедшие в уравнение дискриминантной функции гормонально-метаболические показатели (ХС-ЛПНП, лептин, тестостерон, прогестерон, уровень гликемии натощак) демонстрируют широкий спектр соответствующих нарушений, выраженных в наибольшей степени у больных РЭ с метаболическим синдромом. Наряду с другими показателями уровень экспрессии PTEN явился значимым признаком, что согласуется с данными о наличии этого белка в гиперплазированном эндометрии и о постепенной утрате экспрессии этого онкосупрессора, блокирующего проведение сигнала с активированного рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 типа, преимущественно в эндометриоидных карциномах [32].

Факторы, ассоциированные с метаболическим синдромом, такие как гиперинсулинемия, избыток инсулиноподобных факторов роста (ИФР), недостаток экспрессии белков, связывающих ИФР, гиперлептинемия, гиперлипидемия, сочетающиеся часто с гиперэстрогемией, способны оказывать модифицирующее воздействие на прогноз больных РЭ через связь с глубиной инвазии опухоли в миометрий и распространением опухоли на цервикальный канал [22]. Собственные данные предварительных исследований показывают, что уровень ИФР-I, основного белка, связывающего ИФР (IGFBP-3), и протеиназы IGFBP-4 и -5 – RAPP-A, в опухолях эндометрия достоверно выше по сравнению с гиперплазированным эндометрием с максимальными значениями показателей у больных РЭ с метаболическим синдромом. Уровень ИФР-I и RAPP-A в опухолях эндометрия зависит от экспрессии рецепторов стероидных гормонов и онкосупрессора PTEN и был значительно выше в

PTEN-негативных и рецептор-положительных опухолях. Эти результаты представляют значительный интерес, поскольку PTEN подавляет антиапоптогенные эффекты фосфоинозитол-3 киназа / серинтреонин протеинкиназа / Akt сигнального пути, который активируется в клетке при связывании рецептора ИФР с лигандами. В литературе есть данные о взаимосвязи между уровнем основного белка, связывающего ИФР, – IGFBP-3, у больных РЭ с метаболическим синдромом и уровнем лептина, инсулина и глюкозы в сыворотке крови, что, возможно, свидетельствует о наличии регуляции внутриопухолевого уровня IGFBP-3 лептином, инсулином и глюкозой [32].

Анализ наиболее значимых факторов, вошедших в дискриминантные прогностические модели для больных РЭ с метаболическим синдромом и без метаболических нарушений, показал, что статистически значимым фактором в обеих моделях является уровень металлопротеиназы RAPP-A в опухоли. Исследования показали, что данный белок обладает свойствами специфической протеиназы IGFBP-4 и -5, секретируется не только клетками трофобласта, но и обнаруживается в фолликулярной жидкости, в семенной и простатической жидкости, продуцируется стромальными клетками нормального, гиперплазированного и малигнизированного эндометрия, а также рядом опухолей эпителиального происхождения. Причем в малигнизированном эндометрии уровень экспрессии RAPP-A был значительно выше по сравнению с гиперплазированным (иммуногистохимическое исследование), что созвучно полученным нами данным. В то же время результаты нашего исследования показали, что в части опухолей RAPP-A не продуцируется. В плане прогноза в обеих группах высокий уровень RAPP-A в опухоли ассоциировался с неблагоприятным прогнозом. Учитывая полученные результаты и имеющиеся данные литературы, можно предположить, что больные с ГПЭ и РЭ с метаболическим синдромом имеют собственные факторы прогноза, отличающиеся от общей группы больных и ассоциированные с системой инсулиноподобных факторов роста.

#### **Современные программы коррекции метаболического синдрома у больных с гиперпластическими процессами эндометрия**

Известно, что риск опухолевой трансформации ГПЭ при различных метаболических нарушениях гормонального обмена возрастает в 7–9 раз. Вместе с тем нет единой точки зрения на вопрос, как в данном контексте рассматривать метаболический синдром – как один из многих известных модифицирующих факторов риска или как фундамент, на котором формируются ГПЭ. Традиционные методы лечения ГПЭ, в том числе на фоне МС, не включают коррекцию метаболических нарушений [15]. Однако имеются примеры регрессии

атипичной эндометриальной гиперплазии, резистентной к прогестинам, у больных в сочетании с диабетом, инсулинорезистентностью, синдромом поликистозных яичников и бесплодием при терапии метформином или в его сочетании с оральными контрацептивами. Можно предположить, что метаболическая коррекция гормонально-метаболических нарушений будет способствовать снижению риска развития РЭ. В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации.

#### **Современные подходы к метаболической реабилитации больных раком эндометрия**

В коррекции метаболического синдрома важное место занимает изменение образа жизни – соблюдение диеты и выполнение умеренных физических упражнений. Изменение образа жизни у лиц с метаболическими нарушениями в течение 3 лет снижает риск развития осложнений МС почти на 58 % [12]. Доказано, что систематическое соблюдение диеты (снижение массы тела на 5 %, ограничение жиров в суточном рационе и насыщенных жирных кислот, увеличение доли приема клетчатки) и физическая нагрузка не менее 30 мин в день с продолжительностью таких мероприятий в течение 3–6 мес приводит к достоверному снижению массы тела на 11 %, окружности талии – на 9 %, уровня холестерина ЛПНП – на 13 % и триглицеридов – на 24%, что сочетается с улучшением инсулиночувствительности – на 15 % [33].

В последние годы существенно изменились принципы лечения МС, однако ни один из способов не обеспечивает длительного успеха [33, 39]. Не менее чем у 90 % пациенток исходная масса тела восстанавливается в течение первого года после окончания диетотерапии [17]. Данное обстоятельство называется «weight cycling» (круговорот веса тела) [35]. В лечении основного компонента МС – ожирения – наиболее эффективным является сочетание диетотерапии, повышение физической нагрузки и поведенческой терапии, при условии длительного наблюдения и поддержки со стороны медицинских работников [36].

Весьма перспективными средствами лечения МС представляются диеты, в которых делается акцент на полезных для здоровья продуктах, в частности диеты DASH и средиземноморская. Эти диеты богаты фруктами, овощами и клетчаткой, содержат мало насыщенных жиров и могут включать много мононенасыщенных жиров. В рамках программ по снижению веса такой рацион позволит устранить многие факторы риска МС, включая инсулинорезистентность и воспаление. Хороший эффект имеется при присоединении физических нагрузок, который обусловлен повышением чувствительности к инсулину, снижением уровня глюкозы в крови. Доказано, что улучшение чувствительности к инсулину зависит от степени

физических нагрузок: чем выше эти нагрузки, тем больше эффект. Физическая активность, даже в отсутствие снижения веса, способствует уменьшению жировых отложений в клетчатке внутренних органов и в подкожной клетчатке живота. Важным моментом является необходимость индивидуального подхода к выбору объема (частота, длительность по времени) и типа (статический, динамический) физических упражнений.

Следует отметить определенные особенности метаболического синдрома у больных РЭ. Больные РЭ – соматически отягощенный контингент лиц с длительным анамнезом по гипертонической болезни и сахарному диабету. При этом до установления основного диагноза более 40 % больных РЭ получают систематическую антигипертензивную терапию, а 14 % – антидиабетическое лечение. Частота диабета у больных РЭ составляет 1,3–22 %, при том, что при проведении теста на толерантность к глюкозе у 72 % больных РЭ выявляются его нарушения [17].

В ряде исследований показано, что возможна коррекция метаболических нарушений в составе комплексной терапии как у больных ГПЭ в плане профилактики РЭ, так и у больных РЭ в плане повышения качества жизни и снижения летальности, не ассоциированной с основным заболеванием. Уникальной особенностью РЭ является то, что эти больные, как правило, страдают ожирением, которое явилось значимым фактором риска развития злокачественной опухоли. Как правило, эти больные не предпринимают усилий по изменению стиля жизни и по борьбе с ожирением после установления диагноза. Показано, что интервенционные программы по изменению образа жизни (гипокалорийная диета, физические нагрузки, формирование ограничительного типа пищевого поведения) у больных РЭ с ожирением достаточно эффективны [37]. Интересно отметить, что даже у значительной части соматически здоровых женщин с ожирением имеются психо-эмоциональные нарушения (тревога, депрессии, тревожно-депрессивные нарушения, ипохондрия) и нарушение пищевого поведения [35]. У больных РЭ с ожирением, получивших противоопухолевое лечение и ведущих после этого обычный для себя образ жизни, качество жизни обычно не страдает, однако со временем значительно возрастает количество депрессий по сравнению с больными РЭ, изменившими стиль жизни (питание, физические нагрузки) [2]. Результаты 12-месячного рандомизированного исследования по изменению стиля жизни у тучных больных РЭ I–II стадий показали, что в целом данная интервенция не влияла на глобальное качество жизни. Однако у похудевших пациенток значительно повысилась самооценочность, эмоциональное здоровье, изменился тип пищевого поведения с преобладанием самоограничительного варианта. Кроме того, у успешно похудевших больных РЭ

частота эпизодов дисингибирования (растормаживания), т.е. количество эпизодов потери контроля над питанием вследствие дисингибиторов (стресс, изменение настроения, алкоголь), было выше, чем у пациентов, набравших вес, что диктует необходимость пристального изучения данного феномена [27].

Известно еще одно исследование по изучению ассоциации качества жизни у больных РЭ с индексом массы тела и уровнем физической нагрузки. Выявлено, что женщины, регулярно встречающиеся со специалистами по вопросам снижения веса и выполняющие их рекомендации по физическим упражнениям, имеют более высокий уровень качества жизни по сравнению с женщинами, не получающими такой помощи. Многофакторный анализ выявил, что уровень выполнения физических упражнений и значения индекса массы тела у больных РЭ явились факторами, ассоциированными с качеством жизни. Эти результаты наглядно демонстрируют роль онкогинеколога и психотерапевта в повышении метаболической реабилитации больных РЭ с МС [31].

Рациональная фармакотерапия помогает более интенсивно снижать массу тела, предотвращает развитие рецидивов, улучшает метаболические показатели и закрепляет приверженность больных лечению. Показано, что известный антидиабетический препарат метформин ингибирует пролиферацию в клеточных линиях РЭ ECC-1 и Ishikawa за счет активации аденозинмонофосфаткиназы и ингибирования mTOR сигнального пути. Недавно были представлены новые аспекты метформина, который, кроме своего мягкого гипогликемического действия, снижает выраженность гиперинсулинемии, облегчает высвобождение инсулина из бета-клеток поджелудочной железы, увеличивает экспрессию инсулиновых рецепторов на адипоцитах, уменьшает пролиферацию эндотелиоцитов, гладкой мускулатуры и фибробластов в условиях гипоксии [38]. Показано, что при высоко- и умереннодифференцированном РЭ наблюдается значимо более высокий уровень инсулина и С-пептида в сыворотке крови по сравнению с больными с низкодифференцированными и незнотометрическими опухолями. Кроме того, уровень инсулинемии позитивно коррелировал со стадией заболевания при высоко- и умереннодифференцированных опухолях. У части пациенток с РЭ гиперинсулинемия и инсулинорезистентность ассоциировались с агрессивным течением заболевания, но это не являлось результатом повреждения ДНК, что позволяет предположить эффективность антидиабетических препаратов, глитазонов и статинов в лечении этой категории больных [9].

В настоящее время одобрены два лекарственных препарата для длительного лечения ожирения: сибутрамин и орлистат. Сибутрамин относится к ингибиторам обратного захвата норадреналина и

серотонина. Препарат нормализует уровень углеводов и липидов в крови в соответствии со степенью снижения веса. Орлистат (ингибитор панкреатической липазы) снижает всасывание поступающих с пищей жиров на 30 % и приводит к снижению уровня глюкозы и артериального давления в соответствии со степенью снижения веса, при этом уровень липидов снижается сильнее, вероятнее всего, из-за уменьшения всасывания жиров.

Таким образом, метаболическая коррекция гормонально-метаболических нарушений у больных ГПЭ с высоким риском развития РЭ может способствовать снижению риска злокачественной

трансформации, что определяет необходимость дальнейшей разработки как методов прогнозирования течения ГПЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации. Метаболическая реабилитация больных РЭ – это, прежде всего, изменение стиля жизни в сочетании с рациональной фармакотерапией, которая позволит улучшить качество жизни, а также повысить показатели выживаемости вследствие снижения тяжести сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и ее осложнений, минимизации проявлений поздних сосудистых осложнений, сахарного диабета и снижения риска развития полинеоплазий.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука; 2000, 199 с.
2. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. М., 2001. 247с.
3. Александровский Я.А. Молекулярные механизмы взаимодействия патологических процессов при совместном протекании сахарного диабета и рака. Научные и клинические аспекты. Биохимия. 2002; 67 (12): 1611–1631.
4. Cannata D., Fierz Y., Vijayakumar A., LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? Mt Sinai J Med. 2010 Mar-Apr; 77 (2): 197–213. doi: 10.1002/msj.20167.
5. Larsson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. Diabetologia. 2011 May; 54 (5): 1013–8. doi: 10.1007/s00125-011-2051-6.
6. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007 Aug 15; 121 (4): 856–62.
7. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. Cancer Causes Control. 2011 Feb; 22 (2): 189–97. doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
8. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез. Вопросы онкологии. 2001; 47 (2): 148–155.
9. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука; 2004, 340 с.
10. Анцифоров М.Б. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. М., 2000: 53–61.
11. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия. Российский онкологический журнал. 2007; 3: 25–28.
12. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф., Иленко Е.В., Магарилл Ю.А., Хоботкова Е.Л. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями. Сибирский онкологический журнал. 2007; Приложение № 1: 5–8.
13. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. Русский медицинский журнал. 2001; 2: 56–62.
14. Wang C., Wang X., Gong G., Ben Q., Qiu W., Chen Y., Li G., Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer. 2012 Apr 1; 130 (7): 1639–48. doi: 10.1002/ijc.26165.
15. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтизенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрии. Российский онкологический журнал. 2010; 1: 23–25.
16. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б., Васильев Д.А., Ковалевский А.Ю., Максимов С.Я., Чепик О.Ф., Гершфельд Э.Д. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака эндометрия. Вопросы онкологии. 2003; 49 (1): 55–59.
17. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. Consillium Medicum. 2005; 7 (9): 725–733.
18. Kuramoto H., Jobo T., Ohkawara S., Nata H. Endometrial carcinoma: one disease? Endometr. Cancer. 2000; 10: 69–70.
19. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шапова Е.Е., Коваль В.Д., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы. Биоорганическая химия. 2012; 38 (1): 106.
20. Панков Ю.А. Революционные перемены в эндокринологии. Проблемы эндокринологии. 2005; 51 (6): 3–8.
21. Burroughs K.D., Dunn S.E., Barrett J.C., Taylor J.A. Insulin-like growth factor I: a key regulator of human cancer risk. J Natl Cancer Inst. 1999 Apr 7; 91 (7): 579–81.
22. Берштейн Л.М. Современная эндокринология гормонозависимых опухолей. Вопросы онкологии. 2002; 48 (4): 496–503.
23. Берштейн Л.М. Эпидемиология, патогенез и пути профилактики рака эндометрия: стабильность или эволюция? Практическая онкология. 2004; 5 (1): 1–8.
24. Цаллагова Е.В., Прилепская В.Н. Роль снижения избыточной массы тела в восстановлении функции репродуктивной системы женщины. Гинекология. 2005; 7 (1): 51–53.
25. Alcazar J.L., Galan M.J., Jurado M., Lopez-Garcia G. Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and rise for recurrence. Gynecol Oncol. 2002 Feb; 84 (2): 258–62.
26. Петунина Н.А. Современные подходы к лечению ожирения. Гинекология. 2002; 4 (1): 32–35.
27. Кобалава Ж.Д., Толкачев В.В. Метаболический синдром: принципы лечения. Русский медицинский журнал. 2005; 7: 451–458.
28. Мерабишвили В.М., Сафронникова Н.Р. Злокачественные новообразования женских половых органов (заболеваемость). Материалы IX Всероссийской конференции онкологов «Гормонозависимые опухоли» СПб., 2002. С. 61–63.
29. Киселев В.И., Мужейник Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов. Акушерство и гинекология. 2006; 3: 55–59.
30. Session D.R., Kalli K.R., Tummon I.S., Damario M.A., Dumesic D.A. Treatment of atypical endometrial hyperplasia with an insulin-sensitizing agent. Gynecol Endocrinol. 2003 Oct; 17 (5): 405–7.
31. Yamada K.M., Araki M. Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. J Cell Sci. 2001 Jul; 114 (Pt 13): 2375–82.
32. Horn L.C., Schmidt D. Recommendations for the oncologic pathology report and morphologic factors associated with prognosis in endometrial carcinoma. Zentralbl Gynakol. 2002 Jan; 124 (1): 36–44.
33. Баинов В.В. Мировые стандарты и результаты лечения рака эндометрия. Материалы V ежегодной Российской онкологической конференции. М., 2002: 82–83.
34. Бутрова С.А. Лечение ожирения. М.: Медицина, 2002. 21с.
35. Соколов Е.И., Миронова Е.К., Зыкова А.А. Гормональная дезинтеграция при метаболическом синдроме. Клиническая медицина. 2008; 86 (2): 52–56.
36. Kalli K.R., Chen B.K., Bale L.K., Gernand E., Overgaard M.T., Ovig C., Cliby W.A., Conover C.A. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) expression and insulin-like growth factor binding protein-4 protease activity in normal and malignant ovarian surface epithelial cells. Int J Cancer. 2004 Jul 10; 110 (5): 633–40.
37. Лекции по онкогинекологии / Под ред. М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова, В.М. Нечушкиной. М.: МЕДпресс-информ; 2009, 432 с.
38. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы. Consillium Medicum. 2005; 7 (9): 725–733.

Поступила 11.05.16

Принята в печать 5.09.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Чернышова Алена Леонидовна**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: alacher@list.ru. SPIN-код: 2522-7513.

**Коломиец Лариса Александровна**, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

**Саприна Татьяна Владимировна**, доктор медицинских наук, профессор, кафедра эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: tvsaprina@sibmail.com. SPIN-код: 2841-2371.

**Гончикова Октябрина Эрдемовна**, врач-ординатор, кафедра эндокринологии и диабетологии, Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: oktya@mail.com.

**Кощевец Татьяна Юрьевна**, врач-эндокринолог, Городская клиническая больница № 3 (г. Томск, Российская Федерация).

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

## CURRENT APPROACHES TO THE TREATMENT OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CANCER

**A.L. Chernyshova<sup>1</sup>, L.A. Kolomiets<sup>1</sup>, T.V. Saprina<sup>2</sup>, O.E. Gonchikova<sup>2</sup>, T.Yu. Koshchevets<sup>3</sup>**

Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia<sup>1</sup>

Siberian State Medical University, Tomsk, Russia<sup>2</sup>

Tomsk City Hospital № 3, Tomsk, Russia<sup>3</sup>

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia. e-mail: alacher@list.ru<sup>1</sup>

### Abstract

The literature review deals with the problem of metabolic correction of hormonal-metabolic disturbances in patients with endometrial hyperplasia (EH) and endometrial cancer (EC) occurring concurrently with metabolic syndrome. Along with a conventional treatment, metabolic syndrome correction for EH and EC patients is expected to contribute to the reduction in the risk of recurrent EC. The development of new methods for predicting EH outcome as well as options for metabolic rehabilitation of these patients is required.

**Key words: metabolic rehabilitation, endometrial cancer, endometrial hyperplasia, metabolic syndrome.**

### REFERENCES

1. Bershtein L.M. Hormonal carcinogenesis. St. Petersburg; 2000, 199 p. [in Russian]
2. Manukhin I.B., Tumilovich L.G., Gevorkyan M.A. Clinical lectures on gynecological endocrinology. Moscow; 2001, 247p. [in Russian]
3. Alexandrovsky Ya.A. the molecular relationship between of diabetes mellitus and endometrial cancer. Scientific and clinical aspects. Biochemistry. 2002; 67 (12): 1611–1631. [in Russian]
4. Cannata D., Fierz Y., Vijayakumar A., LeRoith D. Type 2 diabetes and cancer: what is the connection? Mt Sinai J Med. 2010 Mar-Apr; 77 (2): 197–213. doi: 10.1002/msj.20167.
5. Larsson S.C., Wolk A. Diabetes mellitus and incidence of kidney cancer: a meta-analysis of cohort studies. Diabetologia. 2011 May; 54 (5): 1013–8. doi: 10.1007/s00125-011-2051-6.
6. Larsson S.C., Mantzoros C.S., Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. Int J Cancer. 2007 Aug 15; 121 (4): 856–62.
7. Li D., Tang H., Hassan M.M., Holly E.A., Bracci P.M., Silverman D.T. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis of three large case-control studies. Cancer Causes Control. 2011 Feb; 22 (2): 189–97. doi: 10.1007/s10552-010-9686-3.
8. Berstein L.M. Age, environmental factors, and hormonal carcinogenesis. Problems in Oncology. 2001; 47 (2): 148–155. [in Russian]
9. Bershtein L.M. Endocrine oncology: traditions, modernity and prospects. St.Petersburg; 2004, 340 p. [in Russian]
10. Antsifirov M.B. Obesity. Metaboloic syndrome. Diabetes mellitus type 2. Moscow; 2000: 53–61. [in Russian]
11. Vasilyev D.A., Semenova N.V., Bershtein L.M. Diabetes mellitus, impaired glucose tolerance and malignancies: risk assessment. Russian Journal of Oncology. 2007; 3: 25–28. [in Russian]
12. Artymuk N.V., Gulyaeva L.F., Ilenko E.V., Magarill Yu.A., Khabotkova E.L. Molecular-genetic aspects of endometrial cancer with neuroendocrine disorders. Siberian Journal of Oncology. 2007; Suppl.1: 5–8. [in Russian]
13. Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinical symptoms, diagnosis and approaches to treatment. Russian Medical Journal. 2001; 2: 56–62. [in Russian]
14. Wang C., Wang X., Gong G., Ben Q., Qiu W., Chen Y., Li G., Wang L. Increased risk of hepatocellular carcinoma in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Int J Cancer. 2012 Apr 1; 130 (7): 1639–48. doi: 10.1002/ijc.26165.
15. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiets L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L. Proteasome activity and concentration of growth factors in renal, bladder and endometrial carcinomas. Russian Journal of Oncology. 2010; 1: 23–25. [in Russian]

16. *Berstein L.M., Chernobrovkina A.Ye., Gamayunova V.B., Vasilyev D.A., Kovalevsky A.Yu., Maximov S.Ya., Chepik O.F., Gershfeld E.D.* Aromatase levels, estrogen concentration in tumor versus course of endometrial cancer. *Problems in Oncology*. 2003; 49 (1): 55–59. [in Russian]
17. *Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Yu., Poryvkina O.N.* Metabolic syndrome: therapeutical options and prospects. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (9): 725–733. [in Russian]
18. *Kuramoto H., Jobo T., Ohkawara S., Hata H.* Endometrial carcinoma: one disease? *Endometr. Cancer*. 2000; 10: 69–70.
19. *Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval V.D., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M.* Proteasome activity in tumors of the female reproductive system. *Bioorganic chemistry*. 2012; 38 (1): 106. [in Russian]
20. *Pankov Yu.A.* Revolutionary changes in endocrinology. *Problems in Endocrinology*. 2005; 51 (6): 3–8. [in Russian]
21. *Burroughs K.D., Dunn S.E., Barrett J.C., Taylor J.A.* Insulin-like growth factor I: a key regulator of human cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Apr 7; 91 (7): 579–81.
22. *Bershtein L.M.* Endocrinology of hormone-dependent tumors. *Problems in Oncology*. 2002; 48 (4): 496–503. [in Russian]
23. *Bershtein L.M.* Epidemiology, pathogenesis and prevention of endometrial cancer: stability or evolution? *Practical Oncology*. 2004. 5 (1): 1–8. [in Russian]
24. *Tsallagova E.V., Prilepskaya V.N.* The role of the reduction in overweight in restoring the function of the female reproductive system. *Gynecology*. 2005; 7 (1): 51–53. [in Russian]
25. *Alcazar J.L., Galan M.J., Jurado M., Lopez-Garcia G.* Intratumoral blood flow analysis in endometrial carcinoma: correlation with tumor characteristics and rise for recurrence. *Gynecol Oncol*. 2002 Feb; 84 (2): 258–62.
26. *Petunina N.A.* Modern approaches to the treatment of obesity. *Gynecology*. 2002; 4 (1): 32–35. [in Russian]
27. *Kobalova Zh.D., Tolkacheva V.V.* Metabolic syndrome: treatment principals. *Russian Medical Journal*. 2005; 7: 451–458. [in Russian]
28. *Merabishvili V.M., Safronnikova N.R.* Malignant neoplasms of female genital organs (morbidity). The Abstr. Book of the IX Russ. Conf. of Oncologists «Hormone-Dependent Tumors». St. Petersburg; 2002: 61–63. [in Russian]
29. *Kiselyev V.I., Muzheikin E.L.* The role of estrogen metabolites in carcinogenesis of reproductive organs. *Obstetrics and gynecology*. 2006; 3: 55–59. [in Russian]
30. *Session D.R., Kalli K.R., Tummon I.S., Damario M.A., Dumesic D.A.* Treatment of atypical endometrial hyperplasia with aninsulin-sensitizing agent. *Gynecol Endocrinol*. 2003 Oct; 17 (5): 405–7.
31. *Yamada K.M., Araki M.* Tumor suppressor PTEN: modulator of cell signaling, growth, migration and apoptosis. *J Cell Sci*. 2001 Jul; 114 (Pt 13): 2375–82.
32. *Horn L.C., Schmidt D.* Recommendations for the oncologic pathology report and morphologic factors associated with prognosis in endometrial carcinoma. *Zentralbl Gynakol*. 2002 Jan; 124 (1): 36–44.
33. *Barinov V.V.* The world standards and treatment outcomes for endometrial cancer. The 5-th annual Russian Cancer Conference: Conference Proceedings. Moscow; 2002: 82–83. [in Russian]
34. *Butrova S.A.* Treatment of obesity. Moscow; 2002, 21 p. [in Russian]
35. *Sokolov E.I., Mironova E.K., Zylova A.A.* Hormone disintegration in metabolic syndrome. *Clinical Medicine*. 2008; 86 (2): 52–56. [in Russian]
36. *Kalli K.R., Chen B.K., Bale L.K., Gernand E., Overgaard M.T., Oxvig C., Cliby W.A., Conover C.A.* Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) expression and insulin-like growth factor binding protein-4 protease activity in normal and malignant ovarian surface epithelial cells. *Int J Cancer*. 2004 Jul 10; 110 (5): 633–40.
37. *Lessons on gynecological oncology* / Eds. M.I. Davydov, V.V. Kuznetsov, V.M. Nechushkina. Moscow; 2009, 432 p. [in Russian]
38. *Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Yu., Poryvkina O.N.* Metabolic syndrome: therapeutic options and prospects. *Consillium Medicum*. 2005; 7 (9): 725–733. [in Russian]

Received 11.05.16

Accepted 5.09.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Chernyshova Alena L., MD, DSc,** Principal Investigator, Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: alacher@list.ru.

**Kolomiets Larisa A., MD, DSc,** Professor, Honored Science Worker of Russian Federation, Head of Gynecology Department, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6316-1146.

**Saprina Tatyana V., MD, DSc,** Professor, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: tvsaprina@sibmail.com. SPIN-code: 2841-2371.

**Gonchikova Oktyabrina E.,** Physician, Department of Endocrinology and Diabetology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation). E-mail: oktya@mail.com.

**Koshchevets Tatyana Yu.,** Endocrinologist, Tomsk City Hospital № 3 (Tomsk, Russian Federation).

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## ОФЭКТ/КТ В ДИАГНОСТИКЕ ВТОРИЧНОГО ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ КОСТЕЙ

Е.А. Глушков<sup>1,2</sup>, А.Г. Кисличко<sup>1</sup>

ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Киров<sup>1</sup>  
«Кировский областной клинический онкологический диспансер», г. Киров<sup>2</sup>  
610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, e-mail: ujinvork@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Способностью к метастазированию в кости обладает множество злокачественных опухолей. Безусловными лидерами среди них являются злокачественные новообразования молочной железы и простаты. Прогрессирующий рост костных метастазов приводит к серьезным метаболическим нарушениям в организме и потере целостности скелета. Указанные обстоятельства влекут за собой развитие тяжелых осложнений, которые могут послужить причиной гибели пациента. Необходимость раннего выявления вторичного опухолевого поражения костей, неудовлетворительные результаты сканирования имеющимися в арсенале лучевыми методами способствовали созданию мультимодальных диагностических систем, таких как ОФЭКТ/КТ. В статье рассматривается использование ОФЭКТ/КТ в диагностике метастатического поражения скелета. Описываются основные принципы работы ОФЭКТ/КТ, их клиническое применение. Кроме того, указываются как преимущества гибридной технологии, так и ее недостатки. Приводится сравнение результатов исследований разных авторов с указанием диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ в обнаружении вторичного опухолевого поражения костей наряду с другими методами лучевой диагностики.

**Ключевые слова:** кости скелета, рак молочной железы, рак предстательной железы, метастатический рак, радионуклидная диагностика.

Радионуклидное исследование скелета доказало свою эффективность много лет назад. По официальным оценкам и прогнозам Росатома, рынок оборудования ядерной медицины и радиофармпрепаратов (РФП) в мире постоянно растет – с \$12 млрд в 2010 г. до \$68 млрд к 2030 г. Основными преимуществами радионуклидных методов являются высокая чувствительность, ограниченная лучевая нагрузка, неинвазивность. Визуализация костной ткани занимает второе место по количеству процедур в ядерной медицине за счет возможности исследования всего тела и относительно низкой стоимости [1]. Методы радионуклидной диагностики обладают возможностью выявления патологии на ранних стадиях, поскольку позволяют определить изменения в тканях на молекулярном уровне до перехода их в структурные [2].

У 20 % онкологических больных диагностируют метастатическое поражение костей скелета [3]. Наиболее часто костные метастазы развиваются при распространенном раке простаты (от 33 до 85 %) и молочной железы (от 47 до 85 %) [4]. Исследование костной системы у этих больных проводится для наблюдения за распространением заболевания, а также для оценки ответа на лечение. Независимо от характера первичной опухоли вовлечение в метастатический процесс костной ткани, как правило, приводит к истощению организма, различным осложнениям со стороны костной си-

стемы, таким как гиперкальциемия, патологические переломы костей, значительно снижая качество жизни онкологических больных [5]. Позвоночный столб и кости таза являются наиболее распространенными местами метастатического поражения ввиду наличия высокой доли красного костного мозга [6]. Диагностика данной патологии заключается в использовании визуализирующих устройств, которые не приводят к нарушению целостности тканей, с целью определения прямых и косвенных признаков метастатического очага. В зависимости от реакции костной ткани на опухоль различают следующие виды костных метастазов: раннее вовлечение костного мозга, остеобластические, остеолитические и смешанные. Таким образом, выбор диагностического метода, который наиболее точно характеризует поражение, может меняться.

### Современное состояние проблемы диагностики костных метастазов

Современные процедуры визуализации определяют функциональные и морфологические изменения в костных и мягкотканых структурах. Скелетные поражения на органном уровне оцениваются с помощью рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ). Патологические процессы на клеточном и молекулярном уровнях могут быть отображены с использованием радионуклид-

ной диагностики: остеосцинтиграфии (ОСГ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) [7]. Эру мультимодальной визуализации ознаменовало совмещение анатомических и функциональных методов диагностики (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, ОФЭКТ/КТ).

Радионуклидное исследование выполняется с помощью изотопов или их соединений в виде радиоактивных фармацевтических препаратов (РФП), после введения которых изучают нормальное и патологическое состояние органов и систем. Гамма-камеры фиксируют и конвертируют информацию, излучаемую тканями, в цифровые величины с последующим пространственным моделированием распределения РФП в тканях и органах. В последние годы Технеций-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )-дифосфонаты стали одними из наиболее широко используемых РФП в диагностике опухолевого поражения костной ткани [8]. Известно, что повышенное накопление РФП не является строго специфичным признаком в отношении метастазов при сканировании костей. Анализируя узор при распространении РФП, порой удается определить этиологию процесса. При этом четкое определение характера поражения костей, как правило, напрямую зависит от метода выявления патологического очага. Оценка распределения РФП в костях скелета позволяет определить более частую локализацию метастатических поражений злокачественными опухолями [9, 10].

### **Остеосцинтиграфия**

Эволюция радионуклидных методов сканирования скелета берет свое начало с внедрения в клиническую практику ОСГ. Метод не потерял актуальности благодаря своей доступности, высокой чувствительности, несмотря на относительно низкую специфичность, отчасти связанную с накоплением РФП в нормальных тканях или при доброкачественных процессах. Проведение планарной ОСГ в статическом режиме «все тело» («whole body») является стандартом в оценке распространенности по костной системе большинства злокачественных опухолей. При интерпретации результатов исследования следует помнить, что скинтиграммы костей в норме показывают более высокую концентрацию РФП в позвоночнике (губчатые кости с высокой поверхностной минерализацией). Однако дифференцировка между доброкачественными и злокачественными процессами костей может быть нелегкой задачей, ценность ОСГ ограничена в диагностике поражений множественной миеломой и агрессивными остеолитическими метастазами. В то же время она является наиболее экономически обоснованным методом скрининга. Для преодоления низкой специфичности метода в оценке метастазов в позвоночник дополнительно могут использоваться КТ, ОФЭКТ, ПЭТ или МРТ.

### **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография**

Все виды томографического исследования по свойствам изучаемых объектов можно разделить на трансмиссионную компьютерную томографию (ТКТ) и эмиссионную компьютерную томографию (ЭКТ). Примером ЭКТ в клинической практике выступает однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), которая позволяет получить трехмерные изображения распределения РФП в организме с помощью серии снимков. Его дополнение к ОСГ усиливает контраст изображения, улучшает обнаружение поражения и оказывает значительную помощь в уточнении анатомической локализации очагов поглощения РФП. Данный метод повышает чувствительность и специфичность ОСГ, что позволяет проводить более объективную оценку распределения РФП [3]. ОФЭКТ удаляет из получаемых изображений нежелательную информацию, которая находится перед и за томографической плоскостью исследуемой области. Эта процедура позволяет получить больше информации, полезной в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных образований позвоночника [11]. Исследования данной области, проведенные с помощью ОФЭКТ, обладают большей анатомической информативностью в сравнении с КТ и МРТ [12]. Несмотря на то, что ОФЭКТ дает точную картину костных поражений, она не позволяет одновременно оценить поражение мягких и костных тканей [13]. Регистрируемое гамма-камерой ионизирующее излучение, проходя через биологические ткани, угасает. На это, в первую очередь, влияют размер исследуемого объекта и свойства ткани. В результате угасания изображение выглядит более тусклым в центре и ярче ближе к краям объекта. Таким образом, при использовании обычной ОФЭКТ неизбежно теряется часть диагностической информации. В ОФЭКТ могут применяться те же РФП, что и при ОСГ, которые являются специфичными для определенных групп опухолей, например аналоги соматостатина для нейроэндокринных опухолей.

Появление комбинированной системы ОФЭКТ, совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), еще больше повышает точность ОФЭКТ в диагностике первичных злокачественных новообразований молочной железы, простаты, легкого, щитовидной железы, почки, нейроэндокринных опухолей, при множественной миеломе, а также при вторичных опухолевых поражениях костей, легких, почек [14].

### **Совмещенная однофотонная эмиссионная компьютерная томография с компьютерной томографией**

Практическая медицина новейших лекарственных препаратов диктует необходимость внедрения новых диагностических методов для определения

характера патологического процесса и оценки динамики эффективности лечения. С целью решения данных задач разработаны гибридные диагностические установки, такие как ОФЭКТ/КТ, позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/МРТ), которые обеспечивают одновременное получение мультимодальных изображений [15].

Высокая диагностическая способность при дифференциальной диагностике ОФЭКТ/КТ наглядно демонстрирует свою полезность в повседневной практике дополнения к стандартной остеосцинтиграфии и ОФЭКТ. Совмещение ОФЭКТ и КТ в единой системе повышает точность обоих методов. ОФЭКТ/КТ дает возможность точнее диагностировать наличие или отсутствие заболевания и степень его выраженности [16–18]. Интеграция спиральной КТ способствует получению ценной анатомической информации, которая необходима для точной локализации патологических очагов [19, 20]. Этот дополнительный метод оказывается полезным у 74 % пациентов с неопределенными результатами предыдущих исследований [21]. Данная технология позволяет получить информацию о начальной локализации повреждения, определить физиологическую активность и дополнить полученную картину компьютерным моделированием исследуемой области [22]. Трансмиссионный КТ компонент позволяет вводить точные поправки для картирования неоднородностей затухания гамма-излучения от РФП в организме исследуемого, благодаря чему становится возможным проведение количественного анализа пространственного распределения инкорпорированного РФП по результатам ОФЭКТ [23]. Количественная оценка накопления РФП при ОФЭКТ позволяет уточнить степень злокачественности опухоли и планировать тактику лечения. Кроме того, значительно уменьшаются проблемы, связанные с движением и позиционированием пациента [24]. Различные ОФЭКТ/КТ системы в диапазоне от низкодозовой Hawkeye-генерации до мультиспиральной ОФЭКТ/КТ характеризуются практически аналогичным числом неоднозначно интерпретируемых поражений (86–92 %), несмотря на разные КТ компоненты [25]. Гибридный метод позволяет точно отметить горячие очаги поглощения Тс-содержащего РФП, выявленные при сцинтиграфии, а также определить, соответствуют ли они опухолевым или нет [26]. Высокая точность и качество изображения ОФЭКТ/КТ при обнаружении поражений костной ткани позволяют наиболее точно дифференцировать физиологическое и патологическое поглощение, характеризовать процесс по функциональным и морфологическим свойствам до и после лечения. В большинстве случаев дальнейшее исследование не требуется [27].

Комбинированные установки, такие как ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, нашли свое приложение в онкологической, кардиологической, неврологической практике, при исследовании различных заболеваний опорно-двигательного аппарата, где результаты только ОФЭКТ или ПЭТ были неубедительными [28, 29]. Оба метода отличаются высокой диагностической способностью, хотя в ряде случаев ОФЭКТ/КТ уступает позитронно-эмиссионному методу [30]. Продемонстрированы значительные диагностические возможности, раскрывающиеся при комплексном использовании рентгеновской спиральной КТ с радионуклидным сканированием в виде ОФЭКТ [31, 32].

Радионуклидное сканирование скелета с использованием ОФЭКТ/КТ занимает особое место в практической онкологии. ОФЭКТ/КТ обеспечивает не только точную оценку места поражения, но и предоставляет информацию, которая может быть полезна при дифференциальной диагностике онкопатологии с такими состояниями, как травмы, инфекции и дегенеративно-дистрофические заболевания [33, 34], кроме того, оказывает помощь при проведении сложных лечебных манипуляций [35]. Качество визуализации костной патологии возрастает благодаря интеграции спиральной КТ с высоким разрешением [36, 37]. Поскольку данная технология гармонично сочетает в себе преимущества двух методов (включающих высокоразрешающие снимки морфологической структуры костной ткани и изображения повышенной метаболической активности патологически измененной костной ткани), дополнительное проведение ОФЭКТ/КТ позволяет значительно повысить чувствительность и специфичность плоскостных изображений или ОФЭКТ в одиночку [38, 39]. Данное свойство особенно заметно при диагностике аномалий позвоночника. У пациентов с подозрением или диагностированной злокачественной опухолью слияние ОФЭКТ и КТ данных, как сообщается, обеспечивает меньшее число расхождений в описании полученных изображений и большее число соглашений в оценке сканограмм между врачами, независимо интерпретирующих результаты исследования, в сравнении с ОФЭКТ в покое или при параллельном чтении отдельных сцинтиграмм и КТ снимков [40, 41]. V. Helyar et al., исследуя диагностическую ценность ОФЭКТ/КТ у больных РПЖ с метастазами в кости, определили, что ОФЭКТ из 40 сканирований пациентов в 61 % поражения оценивались как неоднозначные. В то время как при ОФЭКТ/КТ всего 8 % поражений были оценены двусмысленно, 24 % были отмечены как злокачественные и 68 % – как доброкачественные [42]. По данным отечественных авторов, дополнительное использование ОФЭКТ/КТ изменило заключения планарной ОСГ о природе поражения костей у 67 (30 %) больных онкологическими заболеваниями, несмотря на это, у 4 % характер диа-

гностированных изменений определить не удалось [43]. M. Horger et al., обследовав 47 больных, из 104 сомнительных очагов гиперфиксации РФП ОФЭКТ в 36 % определили характер поражения, в то время как ОФЭКТ/КТ – в 85 % случаев [36]. W. Romer et al. ретроспективно проанализировали 44 больных с 52 неопределенными очагами поражения и выяснили, что ОФЭКТ/КТ в 92 % случаев сомнительных заключений, полученных с помощью ОФЭКТ, способствовала определению диагноза [27]. Окончательный диагноз, по результатам T. Barwick et al., был поставлен при помощи ОФЭКТ/КТ в 87 % неопределенных очагов по сравнению с 30 % с помощью ОФЭКТ. К тому же ОФЭКТ/КТ выявила дополнительные поражения злокачественного характера у 21 % (10/48) больных [25].

ОФЭКТ/КТ в сравнении с ОФЭКТ позволяет снизить количество сомнительных заключений сканирований с 67,9 до 19,6 %. Значимость данного обстоятельства нарастает при обнаружении изолированного очагового поражения скелета метастатического характера малых размеров еще на субклиническом этапе [44]. F.U. Hassan et al. продемонстрировали способность ОФЭКТ/КТ в таких случаях дифференцировать изолированное накопление РФП в костях таза при РПЖ как метастазы, среди ложноотрицательных результатов планарного сканирования, расцененных как доброкачественные [45]. Диагностика очагового поражения в сложно интерпретируемых ситуациях с помощью ОФЭКТ/КТ создает предпосылки для раннего назначения паллиативного лечения, что в конечном итоге не может не сказаться на качестве жизни данной группы пациентов.

Как и любой другой метод, ОФЭКТ/КТ характеризуется своими показателями эффективности в диагностике метастатического поражения костей. Учитывая, что оба метода, составляющие гибридную технологию, обладают высокой возможностью в определении данной патологии, совмещенная система при интерпретации результатов отличается еще более высокими возможностями. Разные авторы приводят свои доказательства в пользу ОФЭКТ/КТ, указывая на высокие показатели диагностической эффективности метода. Несмотря на то, что специфичность планарной томографии костей была

превосходной (100 %), чувствительность равнялась 6,1 %, но увеличилась до 78,8 % после добавления ОФЭКТ/КТ, что позволило сократить число ложноотрицательных результатов и увеличить число истинно положительных заключений [46]. ОФЭКТ/КТ наряду с ПЭТ/КТ, диффузно-взвешенной МРТ обладает высокой чувствительностью 76, 90, 71% и точностью 92, 97, 91% в обнаружении костных метастазов у больных РМЖ и РПЖ [47]. Y. Zhang et al., обследовав пациентов с солитарными поражениями позвоночника с помощью ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ, определили точность методов 58,9 и 91,1 % соответственно [48].

В настоящее время мультимодальная визуализация быстро развивается. Программные подходы слияния изображений активно применяются во многих областях медицины [49]. Исследования, проводимые на лабораторных животных, позволяют выявлять недостатки и нацеливать на создание новых поколений камер ОФЭКТ/КТ, а также разработку продвинутых алгоритмов реконструкции изображений [50]. Значительные достижения имеются в разработке комбинированных ОФЭКТ/МРТ-сканеров и ПЭТ/МРТ-сканеров, в которых получена высокая радионуклидная, магнитная и электромагнитная совместимость двух разных методов визуализации [51, 52].

Как и все радионуклидные и рентгеновские методы исследования, ОФЭКТ/КТ имеет свои недостатки, в первую очередь, связанные с облучением. В процессе эксплуатации любой ОФЭКТ/КТ системы в дополнение к внутреннему  $\gamma$ -облучению происходит внешнее облучение рентгеновским излучением от устройства КТ, которое должно быть принято во внимание с учетом рекомендаций Международной комиссии по радиологической защите. Риск неблагоприятного воздействия может быть снижен путем оптимизации работы с источниками излучения [53].

### Заключение

Таким образом, в диагностике и лечении пациентов с костными метастазами достигнуты значительные успехи. Гибридный метод визуализации используется в качестве дополнительного метода диагностики патологии костей скелета со строго определенными показаниями.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Brenner A.I., Koshy J., Morey J., Lin C., DiPace J. The Bone Scan. *Semin Nucl Med.* 2012 Jan; 42(1): 11–26. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.07.005.
2. Seo Y., Mari C., Hasegawa B.H. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008 May; 38 (3): 177–98. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.01.001.
3. Wasserman J., De la Lande B., Pecking A., Brasseur A. L'epatient métastatiqueet sonenvironnement. Douleur et métastases osseuses. *Prog Urol.* 2008; 18 (Suppl 7): S399–409.
4. Крылов В.В., Цыб А.Ф., Дроздовский Б.Я. Радионуклидная терапия у больных с метастатическими поражениями костей. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2006; Т. 51, № 3: 65–74.

5. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004 Apr 15; 350 (16): 1655–64.
6. Krishnamurthy G.T., Tubis M., Hiss J., Bland W.H. Distribution pattern of metastatic bone disease. A need for total body skeletal image. *JAMA.* 1977 Jun 6; 237 (23): 2504–6.
7. Bauerle T., Komljenovic D., Semmler W. Monitoring molecular, functional and morphologic aspects of bone metastases using non-invasive imaging. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Mar; 13 (4): 584–94.
8. Gnanasegaran G., Cook G.J., Fogelman I. Musculoskeletal system. *Clinical Nuclear Medicine/Ed. H.-J. Biersack, L.M. Freeman.* New York. Springer. 2007. P. 241–262. doi: 10.1007/978-3-540-28026-2.
9. Wang C., Shen Y. Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2012 Apr; 33 (4): 379–83. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283504528.

10. Biersack H.J., Knopp R., Franken Th. Emission Computed Tomography Single Photon with a rotating Scintillation Camera System (Gammatome). Darmstadt. 1980.
11. Beheshti M., Langsteiger W., Fogelman I. Prostate Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39 (6): 396–407. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.05.003.
12. Gates G.F. SPECT bone scanning of the spine. *Semin Nucl Med.* 1998 Jan; 28 (1): 78–94.
13. Долгушин М.Б., Котельникова Т.М., Соболева О.И., Голанов А.В., Зайцева А.Ю., Радкевич Л.А., Пронин И.Н., Фадеева Л.М., Туркин А.М., Корниенко В.Н. Исследование всего тела у больных с метастазами в головной мозг: МР-ДВИ, ПЭТ и ОФЭКТ/КТ. *Вестник рентгенологии и радиологии.* № 4–6. 2009: 58–64.
14. Chua S., Gnanasegaran G., Cook G.J. Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39 (6): 416–30. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.002.
15. Лысенков М.Ю., Анишелес А.А., Иванов К.П., Сергиенко В.Б. Значимость коррекции поглощения при перфузионной ОЭКТ/КТ миокарда. *Радиационная онкология и ядерная медицина.* 2014; 1: 59–64.
16. Townsend D.W. Dual-modality imaging: Combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008 Jun; 49 (6): 938–55. doi: 10.2967/jnumed.108.051276.
17. Clinical applications of SPECT/CT: new hybrid nuclear medicine imaging system. IAEA; 2008. 55 p.
18. Madeddu G., Spanu A. Use of tomographic nuclear medicine procedures, SPECT and pinhole SPECT, with cationic lipophilic radiotracers for the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Jun; 31 Suppl 1: S23–34.
19. Голанов А.В., Котельникова Т.М., Меликян А.Г., Долгушин М.Б., Сорокин В.С., Соболева О.И., Хохлова Е.В., Горлачев Г.Е., Краснянский С.А. Опыт использования ОФЭКТ/КТ в нейрохирургической клинике. *Вопросы нейрохирургии.* 2012; Т. 76, № 1: 85–91.
20. Hasegawa B.H., Iwata K., Wong K.H., Wu M.C., Da Silva A.J., Tang H.R., Barber W.C., Hwang A.H., Sakdinawat A.E. Dual-modality imaging of function and physiology. *Acad Radiol.* 2002 Nov; 9 (11): 1305–21.
21. El Badaoui A., de Clermont H., Valli N., Caignon J.-M., Fernandez P., Allard M., Barat J.-L., Ducassou D. Impact diagnostique de la TEMP-TDM dans l'exploration des tumeurs endocrines. *Médecine Nucléaire.* 2008 Feb; Vol. 32, Issue 2: 66–75.
22. Wong K.K., Cahill J.M., Frey K.A., Avram A.M. Incremental Value of 111-In Pentetreotide SPECT/CT Fusion Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Acad Radiol.* 2010 Mar; 17 (3): 291–7. doi: 10.1016/j.acra.2009.08.015.
23. Radiation Physics for Nuclear Medicine/Ed. by M.C. Cantone, Ch. Hoeschen. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2011. 285 p.
24. Bunyaviroch T., Aggarwal A., Oates M.E. Optimized scintigraphic evaluation of infection and inflammation: role of single-photon emission computed tomography/computerized tomography fusion imaging. *Semin Nucl Med.* 2006 Oct; 36 (4): 295–311.
25. Barwick T., Fernando R., Gnanasegaran G. The use of 99mTc-MDP SPECT/CT in the evaluation of indeterminate bone lesions on whole body planar imaging in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35: S155.
26. Bardet S., Ciappuccini R., Aide N., Barraux V., Rame J.-P. Imagerie hybride (TEMP/TDM, TEP/TDM) et cancer différencié de la thyroïde. *Médecine Nucléaire.* 2010 Aug; Vol. 34, Issue 8: 457–463.
27. Romer W., Nomayr A., Uder M., Bautz W., Kuwert T. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med.* 2006 Jul; 47 (7): 1102–6.
28. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K., Scheidhauer K., Wester H.-J., Rummeny E.J., Schwaiger M., Drzezga A. SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008 Aug; 49 (8): 1305–19. doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
29. Gnanasegaran G., Cook G., Adamson K., Fogelman I. Patterns, Variants, Artifacts, and Pitfalls in Conventional Radionuclide Bone Imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39 (6): 380–95. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003.
30. Эмиссионная томография. Основы ПЭТ и ОФЭКТ / Под ред. Д. Арсвольда, М. Верника. М.; 2009, 612 с.
31. Brouwer O.R., Noe A., Olmos R.A., Bex A. Lymphatic drainage from renal cell carcinoma along the thoracic duct visualized with SPECT/CT. *Lymphat Res Biol.* 2013 Dec; 11 (4): 233–8. doi: 10.1089/lrb.2013.0107.
32. Stoffels I., Boy C., Pöppel T., Kuhn J., Klötgen K., Dissemmond J., Schadendorf D., Klode J. Association between sentinel SPECT/CT and metastatic lymph node excision with or without preoperative node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA.* 2012 Sep 12; 308 (10): 1007–14. doi: 10.1001/2012.jama.11030.
33. Papathanassiou D., Bruna-Muraille C., Jouannaud C., Gagneux-Lemoussu L., Eschard J.P., Liehn J.C. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine.* 2009 Oct; 76 (5): 474–80. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.016.
34. Vermeeren L., van der Ploeg I.M., Olmos R.A., Meinhardt W., Klop W.M., Kroon B.B., Nieweg O.E. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol.* 2010 Feb 1; 101 (2): 184–90. doi: 10.1002/jso.21439.
35. Kretschmar M., Wiewiorski M., Rasch H., Jacob A.L., Bilecen D., Walter M.A., Valderrabano V. 99mTc-DPD-SPECT/CT predicts the outcome of imaging-guided diagnostic anaesthetic injections: A prospective cohort study. *Eur J Radiol.* 2011 Dec; 80 (3): e410–5. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.013.
36. Horger M., Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease. *Semin Nucl Med.* 2006 Oct; 36 (4): 286–94.
37. Schillaci J., Simonetti G. Fusion imaging in nuclear medicine-applications of dual-modality systems in oncology. *Cancer Biother Radiopharm.* 2004 Feb; 19 (1): 1–10.
38. Elgazzar A.H., Kazem N. Metastatic bone disease: evaluation by functional imaging in correlation with morphologic modalities. *Gulf J Oncol.* 2009 Jan; (5): 9–21.
39. Gnanasegaran G., Barwick T., Adamson K., Mohan H., Sharp D., Fogelman I. Multislice SPECT/CT in Benign and Malignant Bone Disease: When the Ordinary Turns Into the Extraordinary. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39(6): 431–42. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.005.
40. Utsunomiya D., Shiraishi S., Imuta M., Tomiguchi S., Kawanaka K., Morishita S., Awai K., Yamashita Y. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: Comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. *Radiology.* 2006 Jan; 238 (1): 264–71.
41. Zhao Z., Li L., Li F., Zhao L. Single photon emission computed tomography/spiral computed tomography fusion imaging for the diagnosis of bone metastasis in patients with known cancer. *Skeletal Radiol.* 2010 Feb; 39 (2): 147–53. doi: 10.1007/s00256-009-0764-0.
42. Helyar V., Mohan H.K., Barwick T., Livieratos L., Gnanasegaran G., Clarke S.E., Fogelman I. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Apr; 37 (4): 706–13. doi: 10.1007/s00259-009-1334-3.
43. Крживицкий П.И., Канаев С.В., Новиков С.Н., Жукова Л.А., Пономарева О.И., Негусторов Ю.Ф. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения скелета. *Вопросы онкологии.* 2014; Т. 60, № 1: 56–63.
44. Zhang Y., Shi H., Gu Y., Xiu Y., Li B., Zhu W., Chen S., Yu H. Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with Tc-99m-methylene diphosphonate in patients with spinal lesions. *Nucl Med Commun.* 2011 Dec; 32 (12): 1194–200. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834bd82e.
45. Hassan F.U., Mohan H.K., Gnanasegaran G., Vijayanathan S., Fogelman I. Beware of the focal uptake at the ischium on the bone scan in prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2011; 32 (4): 320–3. doi: 10.1097/MNM.0b013e328342ff50.
46. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M., Raza H., Kiat H. The incremental value of SPECT/CT in characterizing solitary spine lesions. *J Nucl Med Technol.* 2011 Sep; 39 (3): 201–7. doi: 10.2967/jnm.111.088351.
47. Kuisma A.K., Jambor I., Huovinen R., Sandell M. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT/CT, 18F NAF PET/CT and whole body 1.5T MRI for detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients // *Ann Oncol.* 2012. Vol. 23 P.ix.383-ix384.
48. Zhang Y., Shi H., Cheng D., Jiang L., Xiu Y., Li B., Gu Y., Chen S. Added value of SPECT/spiral CT versus SPECT in diagnosing solitary spinal lesions in patients with extraskelletal malignancies. *Nucl Med Commun.* 2013 May; 34 (5): 451–8. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835fa552.
49. Cherry S.R. Multimodality Imaging: Beyond PET/CT and SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2009 Sep; 39 (5): 348–53. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.03.001.
50. Jung J.H., Choi Y., Hong K.J., Min B.J., Choi J.Y., Choe Y.S., Lee K.H., Kim B.T. A combined gamma camera and optical imaging. *Phys Med Biol.* 2009 Jul 21; 54 (14): 4547–59. doi: 10.1088/0031-9155/54/14/011.
51. Handler W.B., Gilbert K.M., Peng H., Chronik B.A. Simulation of scattering and attenuation of 511 keV photons in a combined PET/field-cycled MRI system. *Phys Med Biol.* 2006 May 21; 51 (10): 2479–91.
52. Исакова М.Е. Проблема боли в онкологии. *Русский медицинский журнал.* 2000; Т. 8, № 17: 723–726.
53. Hara N., Onoguchi M., Takenaka K., Matsubara K., Ujita H., Kenko Y. Assessment of Patient Exposure to X-Radiation from SPECT/CT Scanners. *J Nucl Med Technol.* 2010 Sep; 38(3): 138–48. doi: 10.2967/jnm.110.075770.

Поступила 10.05.16  
Принята в печать 30.06.16

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Глушков Евгений Александрович**, врач-онколог; аспирант кафедры онкологии, Кировская государственная медицинская академия Минздрава России (г. Киров, Российская Федерация). E-mail: [ujinvork@mail.ru](mailto:ujinvork@mail.ru).

**Кисличко Анатолий Григорьевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, Кировская государственная медицинская академия Минздрава России (г. Киров, Российская Федерация).

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

## SPECT/CT IN DETECTION OF BONE METASTASES IN BREAST AND PROSTATE CANCERS

**E.A. Glushkov<sup>1,2</sup>, A.G. Kislichko<sup>1</sup>**

Kirov State Medical Academy, Kirov, Russia<sup>1</sup>

Kirov Regional Oncological Hospital, Kirov, Russia<sup>2</sup>

112, K. Marx str., 610998-Kirov, Russia, e-mail: [ujinvork@mail.ru](mailto:ujinvork@mail.ru)<sup>1</sup>

### Abstract

Most cancers have the ability to metastasize to the bones. Absolute leaders among them are breast and prostate cancers. Progressive growth of bone metastases causes serious metabolic disturbances in the body and loss of skeletal integrity thus resulting in the development of serious complications leading to death. The need for early detection of secondary bone cancer as well as poor images obtained by using available imaging methods contributed to the creation of multimodality SPECT/CT systems. The article discusses the use of SPECT/CT in detection of metastatic involvement of the skeleton. It describes the basic principles of SPECT/CT clinical applications. In addition, both the advantages and disadvantages of the hybrid technology are shown. The results of different studies assessing the diagnostic efficacy of SPECT/CT in the detection of secondary bone tumors are compared.

**Key words:** Bones of the skeleton, breast cancer, prostate cancer, metastatic cancer, nuclear medicine imaging.

### REFERENCES

1. Brenner A.I., Koshy J., Morey J., Lin C., DiPoce J. The Bone Scan. *Semin Nucl Med.* 2012 Jan; 42 (1): 11–26. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.07.005.
2. Seo Y., Mari C., Hasegawa B.H. Technological development and advances in single-photon emission computed tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med.* 2008 May; 38 (3): 177–98. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2008.01.001.
3. Wasserman J., De la Lande B., Pecking A., Brasseur A. L'epatient metastatique et son environnement. Douleur et metastases osseuses. *Prog Urol.* 2008; 18 (Suppl 7): S399–409.
4. Krylov V.V., Tsyb A.F., Drozdovsky B.Ya. Nuclear medicine therapy for patients with bone metastases. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2006; Vol. 51, № 3: 65–74. [in Russian]
5. Roodman G.D. Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med.* 2004 Apr 15; 350 (16): 1655–64.
6. Krishnamurthy G.T., Tubis M., Hiss J., Bland W.H. Distribution pattern of metastatic bone disease. A need for total body skeletal image. *JAMA.* 1977 Jun 6; 237 (23): 2504–6.
7. Bauerle T., Komljenovic D., Semmler W. Monitoring molecular, functional and morphologic aspects of bone metastases using non-invasive imaging. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012 Mar; 13 (4): 584–94.
8. Gnanasegaran G., Cook G.J., Fogelman I. Musculoskeletal system. *Clinical Nuclear Medicine/Ed. H.-J. Biersack, L.M. Freeman.* New York. Springer. 2007. P. 241–262. doi: 10.1007/978-3-540-28026-2.
9. Wang C., Shen Y. Study on the distribution features of bone metastases in prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2012 Apr; 33 (4): 379–83. doi: 10.1097/MNM.0b013e3283504528.
10. Biersack H.J., Knopp R., Franken Th. Emission Computed Tomography Single Photon with a rotating Scintillation Camera System (Gammatome). Darmstadt. 1980.
11. Beheshti M., Langsteger W., Fogelman I. Prostate Cancer: Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39 (6): 396–407. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.05.003.
12. Gates G.F. SPECT bone scanning of the spine. *Semin Nucl Med.* 1998 Jan; 28 (1): 78–94.
13. Dolgushin M.B., Kotelnikova T.M., Soboleva O.I., Golanov A.V., Zaitseva A.Yu., Radkevich L.A., Pronin I.N., Fadeeva L.M., Turkin A.M., Kornienko V.N. Whole body imaging in patients with brain metastases: MRI, PET and SPECT/CT. *Herald of Roentgenology and Radiology.* № 4–6. 2009: 58–64. [in Russian]
14. Chua S., Gnanasegaran G., Cook G.J. Miscellaneous Cancers (Lung, Thyroid, Renal Cancer, Myeloma, and Neuroendocrine Tumors): Role of SPECT and PET in Imaging Bone Metastases. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39 (6): 416–30. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.002.
15. Lysenkov M.Yu., Ansheles A.A., Ivanov K.P., Sergienko V.B. Significance of attenuation correction of myocardial SPECT perfusion images. *Radiation Oncology and Nuclear Medicine.* 2014; 1: 59–64. [in Russian]
16. Townsend D.W. Dual-modality imaging: Combining anatomy and function. *J Nucl Med.* 2008 Jun; 49 (6): 938–55. doi: 10.2967/jnumed.108.051276.
17. Clinical applications of SPECT/CT: new hybrid nuclear medicine imaging system. IAEA; 2008. 55 p.
18. Madeddu G., Spanu A. Use of tomographic nuclear medicine procedures, SPECT and pinhole SPECT, with cationic lipophilic radiotracers for the evaluation of axillary lymph node status in breast cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004 Jun; 31 Suppl 1: S23–34.
19. Golanov A.V., Kotelnikova T.M., Melikyan A.G., Dolgushin M.B., Sorokin V.S., Soboleva O.I., Khokhlova E.V., Gorlachev G.E., Krasnyansky S.A. The experience of using SPECT/CT in neurosurgery. *Problems of Neurosurgery.* 2012; T. 76, № 1: 85–91. [in Russian]
20. Hasegawa B.H., Iwata K., Wong K.H., Wu M.C., Da Silva A.J., Tang H.R., Barber W.C., Hwang A.H., Sakdinawat A.E. Dual-modality imaging of function and physiology. *Acad Radiol.* 2002 Nov; 9 (11): 1305–21.
21. El Badaoui A., de Clermont H., Valli N., Caignon J.-M., Fernandez P., Allard M., Barat J.-L., Ducassou A. Impact diagnostique de la TEMP-TDM dans l'exploration des tumeurs endocrines. *Médecine Nucléaire.* 2008 Feb; Vol. 32, Issue 2: 66–75.

22. Wong K.K., Cahill J.M., Frey K.A., Avram A.M. Incremental Value of 111-In Pentetreotide SPECT/CT Fusion Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Acad Radiol.* 2010 Mar; 17 (3): 291–7. doi: 10.1016/j.acra.2009.08.015.
23. *Radiation Physics for Nuclear Medicine*/Ed. by M.C. Cantone, Ch. Hoeschen. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg; 2011. 285 p.
24. Bunyaviroch T., Aggarwal A., Oates M.E. Optimized scintigraphic evaluation of infection and inflammation: role of single-photon emission computed tomography/computerized tomography fusion imaging. *Semin Nucl Med.* 2006 Oct; 36 (4): 295–311.
25. Barwick T, Fernando R, Gnanasegaran G, et al: The use of 99mTc-MDP SPECT/CT in the evaluation of indeterminate bone lesions on whole body planar imaging in cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:S155, 2008.
26. Bardet S., Ciappuccini R., Aide N., Barraux V., Rame J.-P. Imagerie hybride (TEP/TDM, TEP/TDM) et cancer différencié de la thyroïde. *Médecine Nucléaire.* 2010 Aug; Vol. 34, Issue 8: 457–463.
27. Romer W., Nomayr A., Uder M., Bautz W., Kuwert T. SPECT-guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *J Nucl Med.* 2006 Jul; 47 (7): 1102–6.
28. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K., Scheidhauer K., Wester H.-J., Rummeny E.J., Schwaiger M., Drzezga A. SPECT/CT. *J Nucl Med.* 2008 Aug; 49 (8): 1305–19. doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
29. Gnanasegaran G., Cook G., Adamson K., Fogelman I. Patterns, Variants, Artifacts, and Pitfalls in Conventional Radionuclide Bone Imaging and SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39 (6): 380–95. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003.
30. *Emission tomography. PET and SPECT*/edited by D. Arsvold, M. Vernik. M.; 2009, 612 p. [in Russian]
31. Brouwer O.R., Noe A., Olmos R.A., Bex A. Lymphatic drainage from renal cell carcinoma along the thoracic duct visualized with SPECT/CT. *Lymphat Res Biol.* 2013 Dec; 11 (4): 233–8. doi: 10.1089/lrb.2013.0017.
32. Stoffels I., Boy C., Pöppel T., Kuhn J., Klötgen K., Dissemmond J., Schadendorf D., Klode J. Association between sentinel SPECT/CT and metastatic lymph node excision with or without preoperative node detection and disease-free survival in melanoma. *JAMA.* 2012 Sep 12; 308 (10): 1007–14. doi: 10.1001/2012.jama.11030.
33. Papathanassiou D., Bruna-Muraille C., Jouannaud C., Gagneux-Lemoussu L., Eschard J.P., Liehn J.C. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases. *Joint Bone Spine.* 2009 Oct; 76 (5): 474–80. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.016.
34. Vermeeren L., van der Ploeg I.M., Olmos R.A., Meinhardt W., Klop W.M., Kroon B.B., Nieweg O.E. SPECT/CT for preoperative sentinel node localization. *J Surg Oncol.* 2010 Feb 1; 101 (2): 184–90. doi: 10.1002/jso.21439.
35. Kretzschmar M., Wiewiowski M., Rasch H., Jacob A.L., Bilecen D., Walter M.A., Valderrabano V. 99mTc-DPD-SPECT/CT predicts the outcome of imaging-guided diagnostic anaesthetic injections: A prospective cohort study. *Eur J Radiol.* 2011 Dec; 80 (3): e410–5. doi: 10.1016/j.ejrad.2010.09.013.
36. Horger M., Bares R. The role of single-photon emission computed tomography/computed tomography in benign and malignant bone disease. *Semin Nucl Med.* 2006 Oct; 36 (4): 286–94.
37. Schillaci J., Simonetti G. Fusion imaging in nuclear medicine: applications of dual-modality systems in oncology. *Cancer Biother Radiopharm.* 2004 Feb; 19 (1): 1–10.
38. Elgazzar A.H., Kazem N. Metastatic bone disease: evaluation by functional imaging in correlation with morphologic modalities. *Gulf J Oncolog.* 2009 Jan; (5): 9–21.
39. Gnanasegaran G., Barwick T., Adamson K., Mohan H., Sharp D., Fogelman I. Multislice SPECT/CT in Benign and Malignant Bone Disease: When the Ordinary Turns Into the Extraordinary. *Semin Nucl Med.* 2009 Nov; 39(6): 431–42. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.005.
40. Utsunomiya D., Shiraishi S., Imuta M., Tomiguchi S., Kawanaka K., Morishita S., Awai K., Yamashita Y. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: Comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. *Radiology.* 2006 Jan; 238 (1): 264–71.
41. Zhao Z., Li L., Li F., Zhao L. Single photon emission computed tomography/spiral computed tomography fusion imaging for the diagnosis of bone metastasis in patients with known cancer. *Skeletal Radiol.* 2010 Feb; 39 (2): 147–53. doi: 10.1007/s00256-009-0764-0.
42. Helyar V., Mohan H.K., Barwick T., Livieratos L., Gnanasegaran G., Clarke S.E., Fogelman I. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010 Apr; 37 (4): 706–13. doi: 10.1007/s00259-009-1334-3.
43. Krzhivitsky P.I., Kanaev S.V., Novikov S.N., Zhukova L.A., Ponamareva O.I., Negustorov Yu.F. SPECT/CT for detection of bone metastases. *Problems in Oncology.* 2014; Vol. 60, № 1: 56–63. [in Russian]
44. Zhang Y., Shi H., Gu Y., Xiu Y., Li B., Zhu W., Chen S., Yu H. Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with Tc-99m-methylene diphosphonate in patients with spinal lesions. *Nucl Med Commun.* 2011 Dec; 32 (12): 1194–200. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834bd82e.
45. Hassan F.U., Mohan H.K., Gnanasegaran G., Vijayanathan S., Fogelman I. Beware of the focal uptake at the ischium on the bone scan in prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2011 Apr; 32 (4): 320–3. doi: 10.1097/MNM.0b013e328342ff50.
46. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M., Raza H., Kiat H. The incremental value of SPECT/CT in characterizing solitary spine lesions. *J Nucl Med Technol.* 2011 Sep; 39 (3): 201–7. doi: 10.2967/jnmt.111.088351.
47. Kuisma A.K., Jambor I., Huovinen R., Sandell M. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT/CT, 18F NAF PET/CT and whole body 1.5T MRI for detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients // *Ann Oncol.* 2012. Vol. 23 p.ix.383-ix384.
48. Zhang Y., Shi H., Cheng D., Jiang L., Xiu Y., Li B., Gu Y., Chen S. Added value of SPECT/spiral CT versus SPECT in diagnosing solitary spinal lesions in patients with extraskelatal malignancies. *Nucl Med Commun.* 2013 May; 34 (5): 451–8. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835fa552.
49. Cherry S.R. Multimodality Imaging: Beyond PET/CT and SPECT/CT. *Semin Nucl Med.* 2009 Sep; 39 (5): 348–53. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.03.001.
50. Jung J.H., Choi Y., Hong K.J., Min B.J., Choi J.Y., Choe Y.S., Lee K.H., Kim B.T. A combined gamma camera and optical imager. *Phys Med Biol.* 2009 Jul 21; 54 (14): 4547–59. doi: 10.1088/0031-9155/54/14/011.
51. Handler W.B., Gilbert K.M., Peng H., Chronik B.A. Simulation of scattering and attenuation of 511 keV photons in a combined PET/field-cycled MRI system. *Phys Med Biol.* 2006 May 21; 51 (10): 2479–91.
52. Isakova M.E. Cancer-related pain. *Russian Medical Journal.* 2000; Vol. 8, № 17: 723–726. [in Russian]
53. Hara N., Onoguchi M., Takenaka K., Matsubara K., Ujita H., Kenko Y. Assessment of Patient Exposure to X-Radiation from SPECT/CT Scanners. *J Nucl Med Technol.* 2010 Sep; 38(3): 138–48. doi: 10.2967/jnmt.110.075770.

Received 10.05.16

Accepted 30.06.16

## ABOUT THE AUTHORS

**Glushkov Evgeny A.**, postgraduate, Oncology Department, Kirov State Medical Academy (Kirov, Russian Federation). E-mail: ujin-vork@mail.ru.

**Kislichko Anatoly G.**, MD, Professor, Head of Oncology Department, Kirov State Medical Academy (Kirov, Russian Federation).

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

DOI: 10.21294/1814-4861-2016-15-5-89-94  
УДК: 616.5-006.81-085:612.112.94-08

## КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОПРОВОДИТЕЛЬНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ АКТИВИРОВАННЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ У БОЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ (СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ)

Е.В. Абакушина, И.А. Пасова, Ю.В. Маризина, Д.В. Кудрявцев,  
Г.Т. Кудрявцева, Е.С. Фомина

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск  
249036, Россия, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: abakushina@mail.ru

### Аннотация

Совершенствование методов лечения онкологических заболеваний, увеличение их эффективности и безопасности являются актуальной задачей. Помимо радикальных методов лечения, большое значение имеет иммунотерапия. Описан опыт применения adoptивной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами (ЦИК) у больной меланомой IIIВ стадии с метастазами после комплексного лечения. Для активации мононуклеарные клетки выделяли из периферической крови и культивировали в среде X-Vivo20 на протяжении 10–14 дней с добавлением ИЛ-2 (250 МЕ/мл) и ИЛ-15 (50 нг/мл). С января 2015-го в течение года проводился непрерывный курс лечения ЦИК лимфоцитами в количестве 34,5 млн и клеточным продуктом 39 введений внутрикочно паравертебрально в 2–4 точки каждые 1–2 нед. Через 3 мес от начала лечения ЦИК цитофлуориметрический анализ лимфоцитов периферической крови пациента показал снижение количества NK-клеток с 18 до 12 % и CD314+NK-клеток – с 16 до 6 %. Отмечено увеличение содержания активированных CD38+ лимфоцитов с 53 до 66 %, а CD38+Т-лимфоцитов – с 24 до 51 %, HLA-DR+ лимфоцитов – с 21 до 28 %, на HLA-DR+Т-лимфоцитов – с 9 до 20 %, а CD25+ лимфоцитов – с 19 до 29 %. На этом фоне наблюдались появление реактивно изменённых лимфоузлов и стабилизация болезни. Через 9 мес от начала проведения adoptивной иммунотерапии произошла полная регрессия метастаза на левом плече ниже послеоперационного рубца. Через 11 мес после начала АИТ была выявлена частичная регрессия метастаза на правом предплечье. С момента постановки пациентке диагноза до момента наблюдения прошло 36 мес и 12 мес от начала АИТ. Данный результат показывает увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости. Оценка эффективности сопроводительной иммунотерапии у больной меланомой показала положительный эффект adoptивной иммунотерапии при длительном применении ЦИК в низких концентрациях.

**Ключевые слова:** меланома, adoptивная иммунотерапия, цитокин-индуцированные киллеры, маркеры активации лимфоцитов.

В настоящее время неотъемлемую часть лечения онкологических заболеваний составляют биологические методы. Различные методики клеточной иммунотерапии внедряются в клиническую практику, поскольку злокачественные новообразования являются хорошей мишенью для adoptивной иммунотерапии [1]. Клеточному звену иммунитета, представленному в организме человека рядом эффекторных клеток, принадлежит ключевая роль в защите организма от злокачественных образований [2–4], а комплексные подходы с использованием культивируемых *in vitro* цитотоксических лимфоцитов приобретают все большее значение в терапии онкологических заболеваний [5–7].

Эффективность adoptивной клеточной терапии при лечении меланомы и некоторых видов рака демонстрируют клинические исследования последних лет. К перспективным зарубежным исследованиям последних лет относятся подходы лечения злокачественных новообразований, основанные на применении клеточной иммунотерапии с использованием цитокин-индуцированных киллеров (ЦИК) или активированных *in vitro* цитотоксических лимфоцитов [8–10]. Анализ базы данных клинических испытаний II/III фазы применения ЦИК клеток обнаружил существенное увеличение полугодовой, годичной и двухлетней выживаемости, а также безрецидивной выживаемости и

среднего времени до прогрессирования. Однако в данных исследованиях не было отмечено полного ответа на терапию [10].

Развитие данного направления представляет собой задачу, решение которой может способствовать снижению риска метастазирования и рецидива опухолевого роста. Последние исследования и клинические испытания показали, что адоптивная иммунотерапия (АИТ) может быть перспективным методом лечения онкологических больных.

**Цель исследования** – оценить эффективность сопроводительной иммунотерапии цитокин-индуцированными киллерами (ЦИК) при комплексном лечении больной меланомой с неблагоприятным прогнозом.

Представлен результат лечения больной метастатической меланомой с использованием адоптивной иммунотерапии ЦИК. Исследование было одобрено этическим комитетом МРНЦ им. А.Ф. Цыба.

*Пациентка С., 1962 г.р., с диагнозом: Меланома кожи левого плеча  $pT_{3b}N_{1b}M_0$  (ПВ). Метастазы в лимфоузлы подмышечной области слева. В июле 2013 г. проведён предоперационный курс лучевой терапии СОД 50 Гр на опухоль левого плеча, оперативное лечение. В августе 2013 г. – предоперационный курс лучевой терапии на подмышечные лимфоузлы слева и лимфаденэктомия. С июля по декабрь 2013 г. ежемесячно проведено 8 курсов химиотерапии (дакарбазин). На фоне химиотерапии больная отмечала ухудшение настроения, слабость, изменение аппетита, тошноту, расстройства стула, быструю утомляемость и тревожность. По данным лабораторных исследований наблюдалась незначительная тромбоцитопения и лейкопения. В декабре 2014 г. зафиксировано прогрессирование заболевания. Обнаружены метастазы в мягкие ткани правого предплечья, левого плеча, правой молочной железы. В январе 2015 г. проведены паллиативный курс БФК-рентгенотерапии СОД 32 Гр и химиотерапия (мюстофоран). Объективного изменения в размерах метастатических образований по данным УЗИ выявлено не было. Параллельно с этим пациентке был проведен первый курс сопроводительной АИТ аутологичными активированными ЦИК. Первые четыре раза вводились активированные лимфоциты в количестве от 2 до 5 млн за одно введение на 3, 5, 7 и 9-й день активации МНК, далее сопроводительную иммунотерапию продолжали клеточным продуктом (супернатантом) в объеме 1,5–2 мл 1–2 раза в неделю в течение 5 мес. В сентябре 2015 г. забор крови повторили и продолжили АИТ по описанной выше схеме. В течение 16 мес, с января 2015 г. по май 2016 г., лечение ЦИК лимфоцитами проводилось непрерывно с небольшими перерывами в 4 и 2 нед. За это время пациентке было введено 44 млн ЦИК внутрикожно паравerteбрально в 2–4 точки и*

*43 введения клеточного продукта. ЦИК получали из мононуклеаров периферической крови, инкубируя 10–14 дней в присутствии ИЛ-2 и ИЛ-15, как описано ранее [11].*

*После начала сопроводительной АИТ на фоне химиотерапии мюстофораном пациентка отмечала улучшение настроения, общего самочувствия, увеличение двигательной активности и работоспособности. Не было замечено нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта и психосоматических расстройств. Показатели периферической крови оставались в норме, чего не было достигнуто во время химиотерапии без сопроводительной АИТ на фоне лечения дакарбазин.*

*Перед АИТ и на этапах АИТ каждые 3 мес проводился иммуномониторинг, основанный на оценке фенотипа В-, Т-, НКТ-, НК-лимфоцитов периферической крови и маркеров активации (HLA-DR, CD38, CD69, CD314, CD25). Цитофлуориметрию проводили на проточном цитометре FACScan (Becton Dickinson, США), как описано ранее [5].*

*С февраля по апрель 2015 г. АИТ ЦИК лимфоцитами проводилась в монорежиме. Через 3 мес от начала проведения АИТ ЦИК в периферической крови пациента было отмечено снижение количества НК-клеток с 18 до 12 % и экспрессии активирующего рецептора NKG2D на всех лимфоцитах с 48 до 23 %, а на НК-клетках – с 16 до 6 %. Возможно, данные изменения произошли за счет миграции эффекторных клеток в лимфатические узлы, которые объективно по данным УЗИ увеличились в размерах в этот период. Через 3 мес от начала АИТ отмечено повышение экспрессии раннего маркера активации CD38 на всех лимфоцитах с 53 до 66 %, а на Т-лимфоцитах – с 24 до 51 %. Поверхностная экспрессия позднего маркера активации HLA-DR на всех лимфоцитах увеличилась с 21 до 28 %, а CD25 – с 19 до 29 %. На Т-лимфоцитах экспрессия HLA-DR возросла с 9 до 20 %. Данные иммунофенотипирования лимфоцитов подтверждают системный эффект проведенной АИТ и полученные нами ранее данные на большой группе пациентов [5].*

*На фоне изменения субпопуляционного состава лимфоцитов и увеличения доли активированных лимфоцитов в периферической крови наблюдалось появление реактивно изменённых лимфоузлов и стабилизация процесса, о чем свидетельствует заключение УЗИ. УЗИ лимфатических узлов выявило увеличение размеров до 8×7 мм за счет гиперреактивности в ответ на введение ЦИК, что было подтверждено морфологически.*

*Положительные изменения в иммунограмме сохранились в течение последующих 3 мес. Таким образом, наблюдалась длительная активация противоопухолевого звена иммунитета на фоне сопроводительной иммунотерапии. Объективно через 6 мес после проведения лечения активированными цитотоксическими лимфоцитами у паци-*

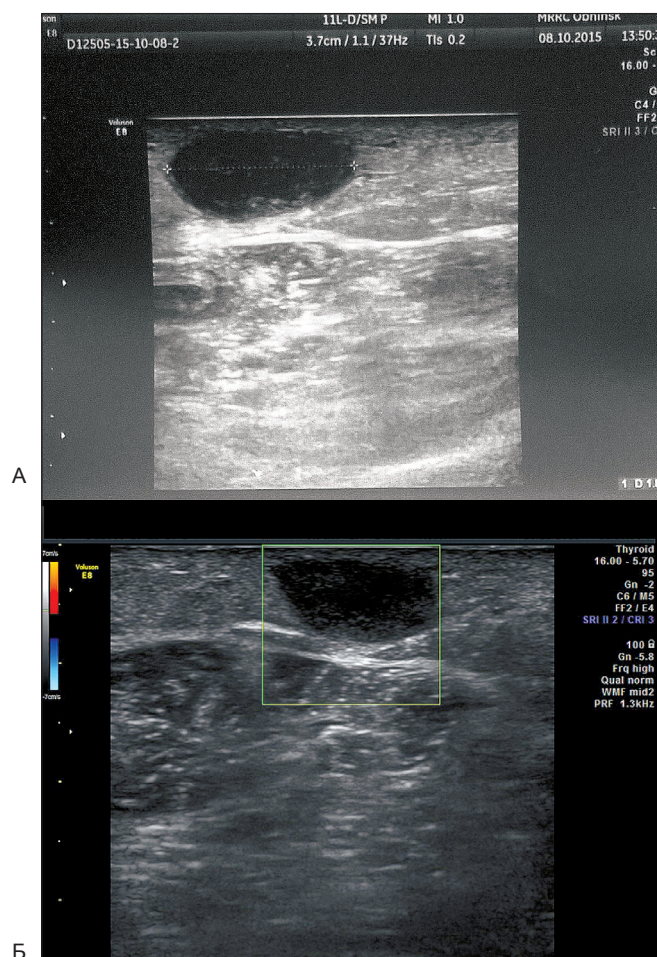


Рис. 1. УЗИ метастаза на правом предплечье:

А. Частичная регрессия метастаза до 15×8×19 мм на правом предплечье через 9 мес после начала иммунотерапии (ранее был размером 21×10×19 мм);

Б. Частичная регрессия метастаза до 14×7×13 мм на правом предплечье через 11 мес после начала иммунотерапии

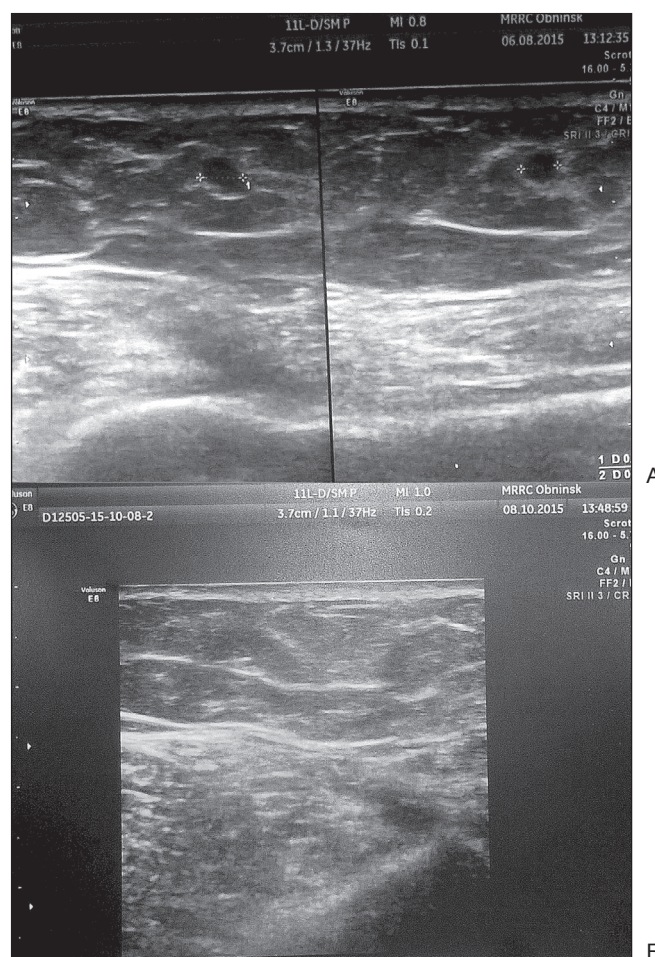


Рис. 2. УЗИ метастаза на левом плече ниже послеоперационного рубца:

А. Через 6 мес от начала иммунотерапии размером 4×3×3 мм;

Б. Полная регрессия метастаза через 9 мес после начала иммунотерапии

ентки нормализовался стул, повысился аппетит, увеличилась работоспособность и улучшилось настроение, несмотря на проведенную химиотерапию. Возможно, данные изменения в качестве жизни связаны с увеличением в организме больной биологически активных веществ, выделяемых активированными лимфоцитами. Данное клиническое наблюдение характеризует восстановление взаимосвязи между иммунной, эндокринной и нервной системой.

Через 5 мес от начала ИТ в мае 2015 г. у пациентки несколько уменьшились размеры лимфоузлов. Лимфоузел правой надключичной области стал 7×6 мм (был 8×7 мм), лимфоузел левой надключичной области стал 7×5 мм (был 10×7 мм). Также отмечено увеличение количества реактивных лимфоузлов. Данные изменения подтверждают положительный эффект иммунотерапии ЦИК.

Размер метастаза в области рубца на левом плече не изменился, а на правом – увеличился с 18×11×18 мм до 22×11×18 мм. После перерыва в мае 2015 г. сроком на один месяц больной с июня по

июль проведен повторный курс сопроводительной иммунотерапии клеточным продуктом. В конце июля с помощью УЗИ было установлено, что метастаз в области рубца на правом плече уменьшился на 5 мм до размеров 17×11×17 мм, а на левом плече уменьшился до размеров 5×4 мм. В августе после перерыва в проведении адоптивной иммунотерапии размер метастаза на правом предплечье снова несколько увеличился – до 21×10×19 мм. После возобновления адоптивной иммунотерапии ЦИК в монорежиме наблюдалась тенденция к уменьшению его размеров через 9 мес до 15×8×19 мм (рис. 1А), через 11 мес – до 14×7×13 мм (рис. 1Б). Метастаз на левом плече ниже послеоперационного рубца продолжал уменьшаться (рис. 2А), и через 9 ме. от начала проведения адоптивной иммунотерапии произошла полная его регрессия (рис. 2Б). Также по данным УЗИ определялся реактивный подключичный лимфоузел слева размерами 12×7 мм, в верхней зоне шеи с двух сторон – реактивные паравазальные лимфоузлы до 13×5 мм, надключичные лимфоузлы не определялись.

Средняя продолжительность жизни больных меланомой IIIВ стадии с наличием метастазов составляет около 4–6 мес. С момента постановки пациентке диагноза на момент наблюдения прошло 36 мес и 16 мес от начала АИТ. Полученные результаты показывают увеличение продолжительности безрецидивной выживаемости.

Таким образом, проведенная оценка клинической эффективности адоптивной иммунотерапии ЦИК больной меланомой позволила диагностировать полную и частичную регрессию метастатических образований и появление реактивных лимфоузлов после проведения иммунотерапии активированными лимфоцитами в монорежиме. В настоящее время у пациентки наблюдается стабилизация процесса, она продолжает получать АИТ в монорежиме.

### Заключение

Метод сопроводительной иммунотерапии ЦИК лимфоцитами после комплексного лечения сопровождался уменьшением побочных эффектов

от химиотерапии, что проявлялось отсутствием диспепсических явлений, тошноты, расстройства стула, улучшением настроения и повышением работоспособности, и способствовал стабилизации процесса у больной метастатической меланомой и регрессии опухоли.

Появление маркеров активации лимфоцитов после клеточной иммунотерапии свидетельствует об усилении противоопухолевого иммунного ответа, что, вероятно, и привело к регрессии метастазов и увеличению размеров реактивных лимфоузлов. Полученные данные доказывают положительный эффект иммунотерапии.

Можно заключить, что сопроводительная иммунотерапия ЦИК у больных с неблагоприятным прогнозом как в комбинации с химиотерапией, так и в монорежиме является эффективным методом лечения, позволяющим увеличить продолжительность жизни пациентов, уменьшить количество побочных эффектов химиотерапии и улучшить качество жизни, что подтверждает данные международных исследований [10].

### ЛИТЕРАТУРА

1. Li Y., Huang Q., Zhong Y., Wang A., Sun J., Zhou J. Prospects in adoptive cell transfer therapy for cancer. *J Immunol Clin Res.* 2013; 1: 1008.
2. Бережной А.Е., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Козлов А.М., Ларин С.С. Молекулярные механизмы взаимодействия опухоли и иммунной системы. *Вопросы онкологии.* 2008; Т. 54, № 6: 669–683.
3. Бережной А.Е., Чернышева А.Д., Закеева И.Р., Данилова А.Б., Данилов А.О., Моисеенко В.М., Geraghty D., Гнучев Н.В., Георгиев Г.П., Кибардин А.В., Ларин С.С. Индукция экспрессии молекулы HLA-E на поверхности опухолевых клеток интерфероном-гамма приводит к защите опухолевых клеток от цитотоксического действия лимфоцитов. *Вопросы онкологии.* 2009. Т. 55, № 2: 224–229.
4. Cheng M., Chen Y., Xiao W., Sun R., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol.* 2013 May; 10 (3): 230–52. doi: 10.1038/cmi.2013.10.
5. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудрявцев Д.В., Пасова И.А., Селиванова Н.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных при комбинированном лечении с включением адоптивной иммунотерапии. *Сибирский онкологический журнал.* 2015; 1: 45–50.
6. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K.,

Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10; 26 (32): 5233–9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.

7. Rosenberg S.A., Dudley M.E. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol.* 2009 Apr; 21 (2): 233–40. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.002.

8. Liu J., Sui J., Zhang Z., Ren X., Luan L., Yang Q., Gu S., Wank R., Laumbacher B., Song X. Inhibition of pleural metastasis of collecting duct carcinoma of the kidney by modified cytokine-induced killer cells: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2010 Nov; 1 (6): 955–958.

9. Li W., Xu L.P., Di Zhao L., Wang L., Zhang Y., Gao Q.L., Mai L. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013 Apr; 5 (4): 1427–1429.

10. Ma Y., Zhang Z., Tang L., Xu Y.C., Xie Z.M., Gu X.F., Wang H.X. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis. *Cytotherapy.* 2012 Apr; 14 (4): 483–93. doi: 10.3109/14653249.2011.649185.

11. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С. Эффективность совместного применения IL-2 и IL-15 для активации цитотоксических лимфоцитов in vitro. *Гены и клетки.* 2015; Т. 10, № 2: 78–85.

Поступила 3.06.16  
Принята в печать 5.09.16

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Абакушина Елена Вячеславовна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: abakushina@mail.ru. SPIN-код: 7015-3946.

**Пасова Ирина Алексеевна**, врач аллерголог-иммунолог лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: savelueva@mail.ru. SPIN-код: 8968-0774.

**Маризина Юлия Витальевна**, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: julia\_marizina@mail.ru. SPIN-код: 6736-5755.

**Кудрявцев Дмитрий Владимирович**, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения дистанционной лучевой терапии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: dmitrvk2010@yandex.ru. AuthorID: 158667.

**Кудрявцева Галина Терентьевна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель радиологического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: kgt@mrrc.obninsk.ru. AuthorID: 161741.

**Фомина Екатерина Сергеевна**, научный сотрудник радиологического отделения, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России (г. Обнинск, Российская Федерация). E-mail: ekaterinas\_83@mail.ru. SPIN-код: 6090-8947.

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

## EFFICIENCY OF ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY FOR MELANOMA: A CASE REPORT

**E.V. Abakushina, I.A. Pasova, Yu.V. Marizina, D.V. Kudryavtsev, G.T. Kudryavtseva, E.S. Fomina**

A. Tsyb Medical Radiological Research Centre, Russia, Obninsk  
4, Koroleva Street, 249036-Obninsk, Kaluga Region, Russia, e-mail: abakushina@mail.ru

### Abstract

A lot of research is focused on finding better treatment options for cancer. Along with radical treatment, cancer immunotherapy has proved to be useful for a growing number of cancer patients. We report a case of stage IIIB melanoma in a 53-year woman who received adoptive immunotherapy with cytokine-induced killer (CIK) cells. For activation, mononuclear cells were collected from the patient's peripheral blood and cultivated in X-vivo20 medium containing IL-2 (250 U/ml) and IL-15 (50 ng/ml) for 10-14 days. From January 2015 to May 2016, a total of 39 CIK cell infusions were administered intradermally to 2-4 points in the paravertebral area, every 1-2 weeks. Flow cytometric analysis of peripheral blood lymphocytes in 3 months after starting CIK cell immunotherapy showed a decrease in the number of NK-cells from 18 % to 12 % and CD314 + NK-cells from 16% to 6%. The levels of CD38+, CD38+T, HLA-DR+ and HLA-DR+T lymphocytes increased from 53 %, 24 %, 21 %, 9 % and 19 % to 66 %, 51 %, 28 %, 20 % and 29 %, respectively. There was evidence of reactive changes in lymph nodes and stable disease. Metastases on the left shoulder tended to decrease, and they completely disappeared 9 months after starting adoptive immunotherapy. Partial regression of metastasis on the right shoulder was observed 11 month after starting adoptive immunotherapy. Adoptive immunotherapy demonstrated the increased disease-free survival for the patient with melanoma. In conclusion, CIK immunotherapy may be an effective treatment method for metastatic melanoma.

**Key words:** melanoma, adoptive immunotherapy, cytokine-induced killer cells, markers of lymphocyte activation, adoptive immunotherapy effectiveness.

### REFERENCES

1. Li Y., Huang Q., Zhong Y., Wang A., Sun J., Zhou J. Prospects in adoptive cell transfer therapy for cancer. *J Immunol Clin Res.* 2013; 1: 1008.
2. Bereznoi A.E., Gnuchev N.V., Georgiev G.P. Molecular mechanisms of interaction between tumor cells and the immune system. *Problems in oncology.* 2008; 54 (6): 669–683. [in Russian]
3. Bereznoi A.E., Chernysheva A.D., Zakeeva I.R. The interferon-gamma induction of HLA-E molecule expression on the surface of tumor cells leads to protection of tumor cells from cytotoxic effect of lymphocytes. *Problems in Oncology.* 2009; 55 (2): 224–229. [in Russian]
4. Cheng M., Chen Y., Xiao W., Sun R., Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol.* 2013 May; 10 (3): 230–52. doi: 10.1038/cmi.2013.10.
5. Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S. Characteristics of lymphocyte sub-populations in peripheral blood of cancer patients undergoing combined modality treatment including adoptive immunotherapy. *Siberian Journal of Oncology.* 2015; 1: 45–50. [in Russian]
6. Dudley M.E., Yang J.C., Sherry R., Hughes M.S., Royal R., Kammula U., Robbins P.F., Huang J., Citrin D.E., Leitman S.F., Wunderlich J., Restifo N.P., Thomasian A., Downey S.G., Smith F.O., Klapper J., Morton K., Laurencot C., White D.E., Rosenberg S.A. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10; 26 (32): 5233–9. doi: 10.1200/JCO.2008.16.5449.
7. Rosenberg S.A., Dudley M.E. Adoptive cell therapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Curr Opin Immunol.* 2009 Apr; 21 (2): 233–40. doi: 10.1016/j.coi.2009.03.002.
8. Liu J., Sui J., Zhang Z., Ren X., Luan L., Yang Q., Gu S., Wank R., Laumbacher B., Song X. Inhibition of pleural metastasis of collecting duct carcinoma of the kidney by modified cytokine-induced killer cells: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2010 Nov; 1 (6): 955–958.
9. Li W., Xu L.P., Di Zhao L., Wang L., Zhang Y., Gao Q.L., Mai L. Cytokine-induced killer cell therapy for advanced pancreatic adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013 Apr; 5 (4): 1427–1429.
10. Ma Y., Zhang Z., Tang L., Xu Y.C., Xie Z.M., Gu X.F., Wang H.X. Cytokine-induced killer cells in the treatment of patients with solid carcinomas: a systematic review and pooled analysis. *Cytotherapy.* 2012 Apr; 14 (4): 483–93. doi: 10.3109/14653249.2011.649185.
11. Abakushina E.V., Marizina Yu.V., Neprina G.S. Efficacy of combined use of IL-2 и IL-15 for activation of cytotoxic lymphocytes in vitro. *Genes and Cells.* 2015. 10 (2): 78–85. [in Russian]

Received 3.06.16  
Accepted 5.09.16

#### ABOUT THE AUTHORS

**Abakushina Elena V.**, MD, PhD, Senior Researcher, Clinical Immunology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: abakushina@mail.ru. SPIN-code: 7015-3946.

**Pasova Irina A.**, MD, Allergologist/Immunologist, Clinical Immunology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: savelueva@mail.ru. SPIN-code: 8968-0774.

**Marizina Yulia V.**, MD, Researcher, Clinical Immunology Laboratory, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: julia\_marizina@mail.ru. SPIN-code: 6736-5755.

**Kudryavtsev Dmitriy V.**, MD, DSc, Leading Researcher, Department of External Beam Radiotherapy, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: dmitrvk2010@yandex.ru. AuthorID: 158667.

**Kudryavtseva Galina T.**, MD, DSc, Professor, Head of Radiology Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: kgt@mrrc.obninsk.ru. AuthorID: 161741.

**Fomina Ekaterina S.**, MD, Researcher, Radiation Therapy Department, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk, Russia). E-mail: ekaterinas\_83@mail.ru. SPIN-code: 6090-8947.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## СОЛИТАРНАЯ ФИБРОЗНАЯ ОПУХОЛЬ ВЕРХНЕЙ ЧЕЛЮСТИ. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

**В.В. Барышев, В.Г. Андреев, Э.Д. Акки, Н.Ю. Двинских**

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, г. Обнинск 249036, г. Обнинск, Калужская обл., ул. Королева, 4, e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru

### Аннотация

Описан редкий клинический случай солидной фиброзной опухоли (СФО) у женщины в возрасте 40 лет. Опухоль локализовалась в правой верхнечелюстной пазухе, распространялась в крыловидную и парафарингеальную область. Выполнено хирургическое лечение в объеме резекции правой верхней челюсти с ревизией крыловидного и окологлоточного пространств. По результатам патоморфологического и иммуногистохимического исследований выявлена СФО без признаков озлокачествления. В настоящее время пациентка наблюдается в течение 12 лет без признаков рецидива и прогрессирования заболевания.

**Ключевые слова:** солитарная фиброзная опухоль, мягкотканые опухоли, мезенхимальные опухоли, опухоли головы и шеи.

Солитарная фиброзная опухоль (СФО) имеет мезенхимальное происхождение и встречается редко, область головы и шеи не исключение. Клинически СФО характеризуются медленным, доброкачественным ростом, малигнизация встречается редко. Современные методы лучевой диагностики не выявляют специфических (для данного вида опухолей) симптомов. Основным методом лечения СФО является хирургический, который обеспечивает хорошие отдаленные результаты. В случае невозможности проведения операции в качестве паллиативного лечения может быть использована лучевая или фотодинамическая терапия [1]. Окончательный диагноз, как правило, устанавливается при иммуногистохимическом типировании опухоли, а также при оценке особенностей ангиоархитектоники операционного материала [2–4].

В нашем Центре мы наблюдали случай СФО альвеолярного отростка верхней челюсти с распространением в крыловидную и парафарингеальную область.

*Больная Ф., 1964 г.р., поступила в клинику в 2004 г. с диагнозом: новообразование правой верхнечелюстной пазухи, альвеолярного отростка правой верхней челюсти с распространением в крыловидное и парафарингеальное пространство справа. При поступлении больная предъявляла жалобы на асимметрию лица, наличие новообразования в полости рта, затруднение открывания рта.*

*Anamnesis morbi:* больна примерно 8–10 мес. Заметила появление припухлости в области 14–15 зубов верхней челюсти справа. По месту житель-

*ства произведена биопсия из первичного очага, в ходе которой выявлена злокачественная опухоль неясного гистогенеза. При консультации гистологических препаратов в нашей клинике установить точную природу опухоли также не удалось.*

*Status localis:* лицо асимметричное за счет припухлости в щечной, околоушно-жевательной области справа (рис. 1).

При эндоскопическом исследовании полости носа и носоглотки структурных изменений не выявлено. Мезофарингоскопия: бугристое новообразование плотной консистенции, поражает альвеолярный отросток верхней челюсти справа, на уровне 14–15 зубов, распространяется на слизистую оболочку щеки, кзади инфильтрирует ретроалвеолярное пространство и мягкое небо до средней линии.

Зев деформирован за счет выбухания боковой стенки глотки справа. Гортаноглотка и гортань без особенностей. Околоушные области, наружные слуховые проходы без изменений. Регионарные группы лимфоузлов шеи не увеличены, их экстратура без особенностей.

При спиральной компьютерной томографии черепа выявлено, что новообразование поражает альвеолярный отросток правой верхней челюсти, распространяется в крыловидное и парафарингеальное пространство справа, деформируя просвет ротоглотки (рис. 2).

В плане комбинированного лечения, учитывая невозможность исключения злокачественной природы процесса, больной проведен концентрированный курс дистанционной лучевой терапии



Рис. 1. Внешний вид больной, асимметрия лица за счет припухлости в щечной области справа

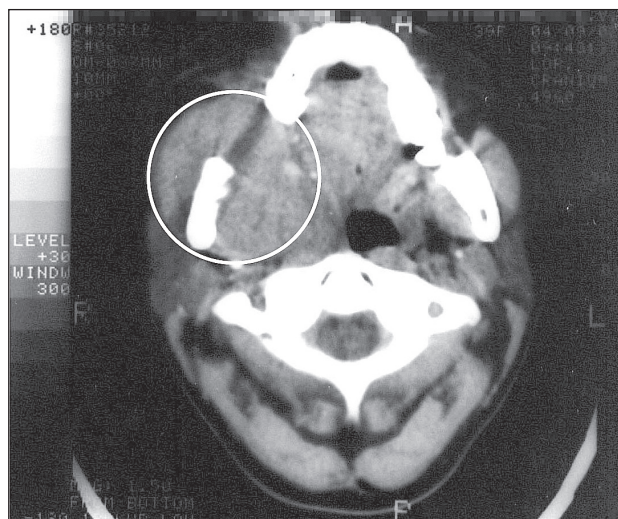


Рис. 2. СКТ. Объемное образование, поражающее альвеолярный отросток правой верхней челюсти с распространением в крыловидную и парафарингеальную область справа, просвет ротоглотки деформирован

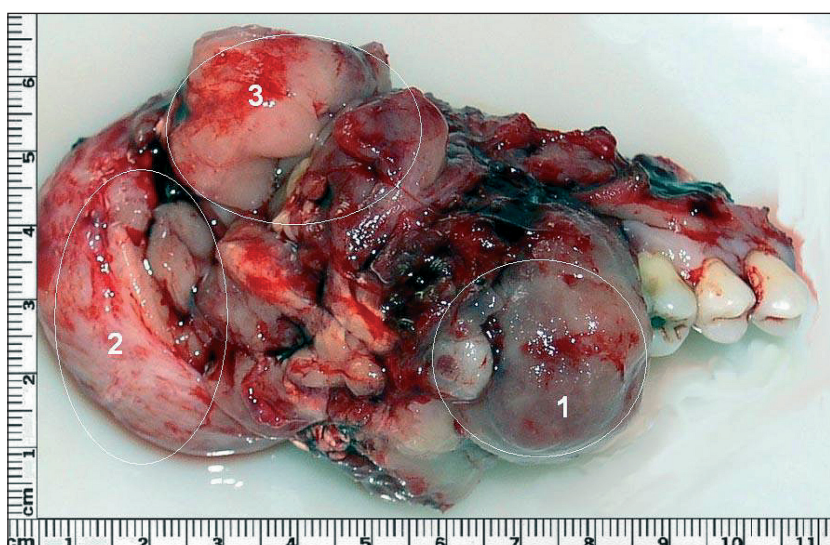


Рис. 3. Удаленный макропрепарат

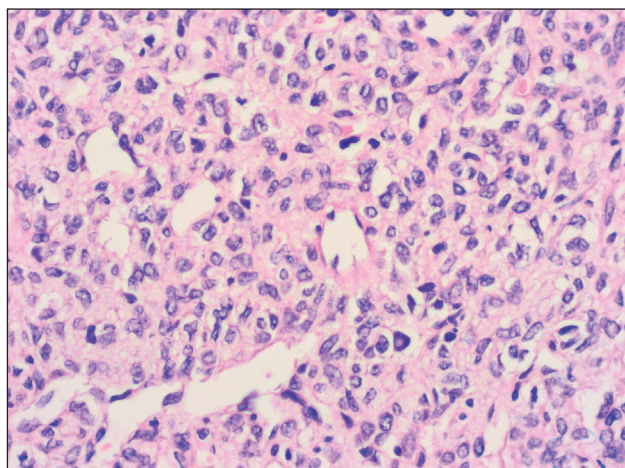


Рис. 4. Микрофото. Опухоль солидного строения из клеток с овоидными или веретеновидными ядрами. Окраска гематоксилином и эозином.  $\times 400$

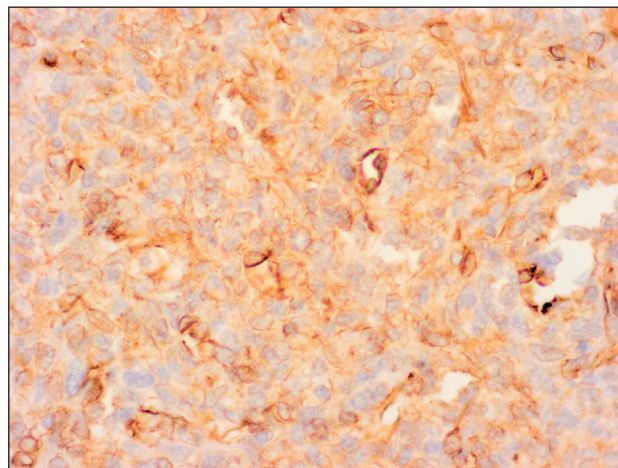


Рис. 5. Микрофото. ИГХ-исследование. Положительная экспрессия виментина.  $\times 400$

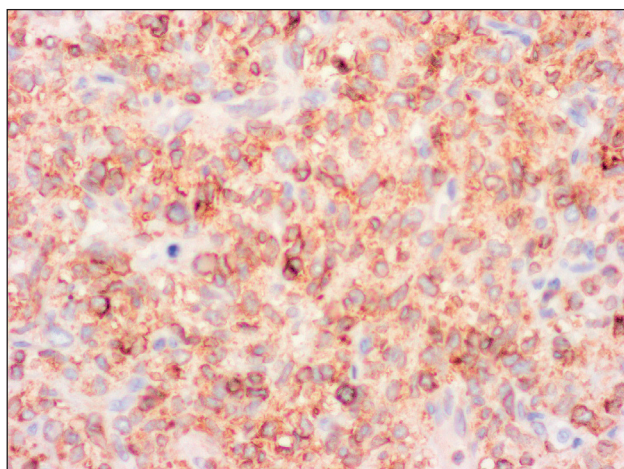


Рис. 6. Микрофото. ИГХ-исследование. Положительная экспрессия Bcl-2. ×400

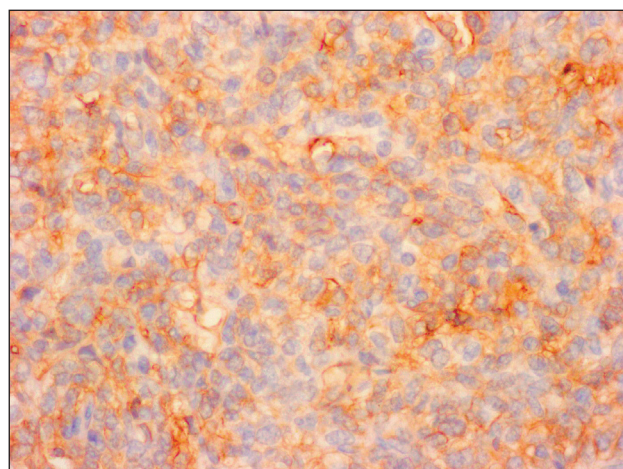


Рис. 7. Микрофото. ИГХ-исследование. Положительная экспрессия CD34. ×400

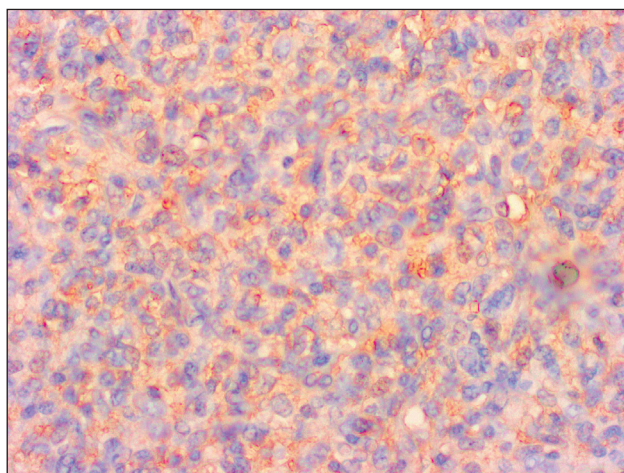


Рис. 8. Микрофото. ИГХ-исследование. Положительная экспрессия CD99. ×400

(по 6 Гр 2 раза) в суммарной очаговой дозе 12 Гр с последующей операцией в объеме резекции правой верхней челюсти, ревизией крыловидного и окологлоточного пространств справа (рис. 3). Использовался хирургический доступ по Вельпо.

При гистологическом исследовании обнаружена опухоль солидного строения из клеток с овоидными или веретеновидными ядрами, дисперсным хроматином, бледной цитоплазмой, имеющих нечеткие

границы. Клетки опухоли окружают расширенные тонкостенные разнокалиберные сосуды, которые формируют продолжительные ветвящиеся сети. Встречаются единичные фигуры митоза. На некоторых участках возможно появление гиалинизированных сосудов и миксоидных полей (рис. 4).

При иммуногистохимическом исследовании в опухолевых клетках выявлена экспрессия виментина (рис. 5), Bcl-2 (рис. 6), CD34 (рис. 7), слабая очаговая экспрессия CD99 (рис. 8), не выявлено экспрессии CD68, NSE, S-100, SMA, десмина, мышечного актина, мультицитокератинов, ЕМА, фактора VIII.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Больная выписана из клиники в удовлетворительном состоянии на 15-е сут после хирургического лечения. Больная наблюдается в течение 12 лет. Признаков рецидива опухоли не выявлено, зоны регионарного метастазирования без патологических изменений.

Данное клиническое наблюдение подтверждает редкую встречаемость СОФ головы и шеи. Использование иммуногистохимического типирования опухоли может увеличить число точных диагнозов до начала лечения. Основным методом лечения СФО является хирургический, который обеспечивает высокие отдаленные результаты.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Казанцева К.В., Молочков А.В., Молочков В.А., Сухова Т.Е., Прокофьев А.А., Каприн А.Д., Галкин В.Н., Иванов С.А., Каплан М.А., Романко Ю.С., Попучиев В.В. Саркома Капоши: патогенез, клиника, диагностика и современные принципы лечения. Российский журнал кожных и венерических болезней. 2015. Т. 18, № 1; 7–15.
2. Горбань Н.А., Попучиев В.В., Барышев В.В. Прогностические критерии течения плоскоклеточного рака гортани (обзор литературы). Опухоли головы и шеи. 2013; 1: 33–38.

3. Bowe S.N., Wakely P.E. Jr., Ozer E. Head and neck solitary fibrous tumors: diagnostic and therapeutic challenges. Laryngoscope. 2012 Aug; 122 (8): 1748–55. doi: 10.1002/lary.23350.

4. Барышев В.В., Андреев В.Г., Акки Э.Д., Двинских Н.Ю., Кондрашова Л.М. Солитарные фиброзные опухоли головы и шеи. Обзор проблемы. Сибирский онкологический журнал. 2016; 15 (1): 67–72.

Поступила 25.04.16

Принята в печать 30.06.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Барышев Владимир Викторович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: baryshev@mrnc.obninsk.ru. SPIN-код: 9853-3780.

**Андреев Вячеслав Георгиевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). E-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 9163-8490.

**Аkki Эрнест Диляверович**, научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний верхних дыхательных путей, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). SPIN-код: 3225-2078.

**Двинских Нина Юрьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая отделением патологической анатомии, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (г. Обнинск, Россия). AuthorID: 149539.

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

## SOLITARY FIBROUS TUMOR OF THE MAXILLARY SINUS: A CASE REPORT

**V.V. Baryshev<sup>1</sup>, V.G. Andreev<sup>1</sup>, E.D. Akki<sup>1</sup>, N.Yu. Dvinskikh<sup>1</sup>**

A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Russia, Obninsk<sup>1</sup>

4, Korolev Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, e-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru

### Abstract

We report a rare case of a solitary fibrous tumor of the maxillary sinus with extension into the right pterygomaxillary and parapharyngeal spaces in a 40-year old woman. The patient underwent surgical resection of the right maxilla and removal of the tumor from the pterygomaxillary and parapharyngeal spaces. Histological and immunohistochemical examinations revealed a solitary fibrous tumor with no evidence of malignancy. At the 12-year follow-up, the patient showed no signs of recurrence and disease progression.

**Key words:** solitary fibrous tumor, soft tissue tumors, mesenchymal tumors, head and neck tumors.

### REFERENCES

1. Baryshev V.V., Andreev V.G., Akki E.D., Dvinskikh N.Yu., Kondrashova L.M. Head and neck solitary fibrous tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2016; 15 (1): 67–72. [in Russian]
2. Kazantseva K.V., Molochkov A.V., Molochkov V.A., Sukhova T.E., Prokofyev A.A., Kaprin A.D., Galkin V.N., Ivanov S.A., Kaplan M.A., Romanenko Yu.S., Popuchiev V.V. Kaposi's sarcoma: pathogenesis, clinical variants, diagnosis and current treatment approaches. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2015; 18 (1): 7–15. [in Russian]

3. Bowe S.N., Wakely P.E. Jr., Ozer E. Head and neck solitary fibrous tumors: diagnostic and therapeutic challenges. *Laryngoscope*. 2012 Aug; 122 (8): 1748–55. doi: 10.1002/lary.23350.

4. Gorban N.A., Popuchiev V.V., Baryshev V.V. Prognostic factors for squamous cell laryngeal carcinoma (a review of the published literature). *Head and Neck Tumors*. 2013; 1: 33–38. [in Russian]

Received 25.04.16  
Accepted 30.06.16

### ABOUT THE AUTHORS

**Baryshev Vladimir V.**, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of the Upper Respiratory Tract Diseases, A.F. Tsyba Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare (Obninsk, Russia). E-mail: baryshev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 9853-3780.

**Andreev Vyacheslav G.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Radiation and Surgical Treatment of the Upper Respiratory Tract Diseases, A.F. Tsyba Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare (Obninsk, Russia). E-mail: andreev@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 9163-8490.

**Akki Ernest D.**, MD, Researcher, Department of Radiation and Surgical Treatment of the Upper Respiratory Tract Diseases, A.F. Tsyba Medical Radiology Research Center - branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare (Obninsk, Russia). SPIN-code: 3225-2078.

**Dvinskikh Nina Yu.**, MD, PhD, Head of the Department of Pathological Anatomy, A.F. Tsyba Medical Radiology Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Healthcare (Obninsk, Russia). AuthorID: 149539.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

## СЛОЖНЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ГОРТАНИ

Д.В. Гаврилюк<sup>1,2</sup>, М.В. Авдеенко<sup>2</sup>, Р.А. Зуков<sup>1,2</sup>, С.Ю. Чижевская<sup>3</sup>

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск<sup>1</sup>

КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», г. Красноярск<sup>2</sup>

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск<sup>3</sup>

660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1, e-mail: gavrilkdv@mail.ru<sup>1</sup>

### Аннотация

Представлен случай сложной морфологической верификации и неоднозначной интерпретации результатов иммуногистохимического исследования метастазов в лимфоузлы шеи из невыявленного первичного очага с поздней клинической диагностики рака гортани. Подробно представлены диагностический комплекс и особенности морфологической диагностики метастазов в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага. В результате проведения дистанционной лучевой терапии на регионарные лимфатические узлы шеи у больных с опухолями из невыявленного первичного очага возможно наступление лучевого патоморфоза и даже регрессии первичного опухолевого очага, особенно инфильтративной формы роста в подслизистом слое ЛОР-органов. Это может существенно затруднять своевременное выявление первичного очага и находит подтверждение в представленном клиническом случае. Срок диагностики первичного опухолевого очага гортани составил 2 года и 4 месяца.

**Ключевые слова:** метастазы из невыявленного первичного очага, лимфатические узлы шеи, плоскоклеточный рак гортани, иммуногистохимическое исследование.

Пациенты с метастазами из невыявленного первичного очага составляют 5–6 % от числа впервые выявленных онкологических больных [1–3]. Эта нозологическая форма отражает наиболее агрессивный вид злокачественных новообразований, метастазирование которых возникает на самых ранних этапах развития опухолевого процесса. Особую группу составляют больные с метастазами в лимфатические узлы шеи из невыявленного первичного очага. Метастазирование у этой категории больных происходит путем, не соответствующим типичным закономерностям метастазирования опухолей, что значительно затрудняет поиск первичного очага [4, 5]. Выявление плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи с высокой долей вероятности может указывать на расположение первичного очага на коже или слизистых оболочках органов области головы и шеи. Частота поражения этой анатомической области при метастазах из невыявленного очага различна: опухоли орофарингеальной области составляют до 80 %, глотка – 11–36 %, гортань – 4–11 %, большие слюнные железы – 4–11 %, щитовидная железа – 3–10 %; головной и спинной мозг – 8 % [1, 2].

Диагностические мероприятия, проводимые при метастазах опухоли из невыявленного первичного очага, можно подразделить на два этапа. Первый этап – клиническое обследование, включающее в себя все виды лучевой диагностики: рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое

исследование лимфатических узлов и мягких тканей шеи, подмышечных, паховых и забрюшинных лимфатических узлов, органов брюшной полости и малого таза, спиральную компьютерную томографию и магнито-резонансную томографию (при наличии показаний для исследования); эндоскопическое исследование – фиброэпифарингоскопию, фиброларингобронхоскопию, фиброэзофагогастродуоденоскопию, фиброколоноскопию. Второй этап – морфологическое исследование (цитологическое, гистологическое и иммуногистохимическое).

Пациенты с такими новообразованиями получают лечение по правилам, принятым для плоскоклеточного рака головы и шеи [6]. Получены обнадеживающие результаты при проведении паллиативной лучевой терапии с применением быстрых нейтронов у больных с неоперабельными метастазами в шейные лимфоузлы из невыявленного первичного очага [7].

Гортань остается достаточно трудной локализацией для своевременной диагностики на ранних стадиях, несмотря на доступность для визуального осмотра и инструментального исследования. Достаточно часто именно этот орган в последующем устанавливается как источник метастатического поражения лимфатических узлов шеи. Неспецифические симптомы, отсутствие онкологической настороженности у специалистов общей клинической сети, высокий уровень диагностических ошибок приводят к высокому уровню запущенности – до

60–70 % больных поступают в специализированные учреждения с распространенным опухолевым процессом [8].

Рак вестибулярного, надскладочного и подскладочного отделов характеризуется большим разнообразием гистологических типов в связи с наличием железистых структур. Самым частым вариантом рака гортани является плоскоклеточная карцинома. Плоскоклеточные карциномы области головы и шеи отличаются высокой агрессивностью. Местные рецидивы и метастазы в регионарные лимфатические узлы сокращают 5-летнюю выживаемость практически вдвое. Согласно гистологической классификации опухолей гортани (ВОЗ, 2005), в гортани может встречаться мукоэпидермоидный рак [9, 10]. Мукоэпидермоидный рак преимущественно выявляется в больших слюнных железах (СЖ), на его долю приходится 10–15 % опухолей СЖ. Паренхима опухоли представлена как слизеобразующими, так и плоскоклеточными комплексами. Низкодифференцированные формы рецидивизируют и метастазируют в 25–30 % [11]. О трудностях диагностики первичного опухолевого очага у пациентов с метастатическим поражением лимфатических узлов шеи свидетельствует следующее клиническое наблюдение.

Пациентка К., 57 лет, обратилась в Дивногорскую центральную клиническую больницу 21.04.13 с подозрением на кисту шеи (образование появилось 6 мес назад). Для уточнения диагноза больная направлена в поликлинику Красноярского краевого клинического онкологического диспансера им. А.И. Крыжановского, где 07.05.13 был установлен первичный диагноз: подозрение на лимфому шеи. Выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия лимфатического узла шеи слева. Цитология (№ 3046): клетки лимфоидного ряда с единичными светлыми клетками типа гистиоцитов, что возможно при лимфадените. Выполнена операционная биопсия лимфатического узла шеи (23.05.13). Гистологическое заключение (№№ 32466–68): метастаз плоскоклеточного рака.

Для выявления первичного очага больной было выполнено комплексное обследование. При рентгенографии грудной клетки, фиброларингоскопии, фиброэзофагогастродуоденоскопии, УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, МРТ головного мозга признаков злокачественных новообразований не выявлено.

Решением врачебной комиссии Красноярского краевого клинического онкологического диспансера (20.06.13) пациентка направлена на паллиативный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на область лимфатических узлов шеи с обеих сторон с диагнозом: метастазы в лимфатические узлы шеи слева из невыявленного первичного очага. За период с 23.07.2013 по 30.08.13 проведен курс ДЛТ на аппарате РОКУС М, РИП 75, в режиме классического фракционирования дозы с двух противо-

лежащих полей. На патологический очаг – СОД 48 Гр, на увеличенные лузлы шеи – СОД 58 Гр. При контрольном обследовании 26.11.13 данных за прогрессирование заболевания не выявлено.

При контрольном обследовании в условиях Красноярского краевого клинического онкологического диспансера, при УЗИ (20.10.14): в мягких тканях шеи слева визуализируются гипозоногенные образования, размерами 1,2×0,8×1,1 и 1,3×1,2×2,0 см, справа патологии не выявлено. Пункция лимфатического узла шеи слева, цитология (№ 9865, 30.10.14): комплексы клеток злокачественной опухоли, наиболее вероятно плоскоклеточного рака. 23.12.14 произведена операция Крайля слева, в послеоперационном периоде отмечалась лимфорея в течение 1,5–2 мес с положительным исходом. При гистологическом исследовании операционного материала (№ 270213): плоскоклеточный рак.

При последующем контрольном обследовании выполнены следующие диагностические мероприятия. МСКТ органов грудной полости (17.04.15): пневмофиброз справа, единичные кальцинаты легких. ПЭТ/КТ (21.04.15): выявлены участки повышенного метаболизма ФДГ в проекции левой доли щитовидной железы и участок уплотнения в S6 нижней доли правого легкого, гиперметаболизм ФДГ в бронхопульмональных лимфатических узлах справа. УЗИ (07.05.15): в левой доле щитовидной железы выявлено гипозоногенное образование без четких контуров, размером 1,0×0,7×0,8 см.

Очередная диспансеризация в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере, при фиброларингоскопии (20.08.2015) выявлено, что левая голосовая складка ограничена в подвижности, инфильтрация в области вестибулярного отдела гортани слева. Гистологическое исследование биопсийного материала (№№ 71035–36, 26.08.15): фрагменты слизистой гортани с наличием атипических клеток среди лимфоидного ряда, наиболее вероятно плоскоклеточный рак. Тонкоигольная аспирационная биопсия левой доли щитовидной железы под контролем УЗИ, цитологическое заключение (08.09.15): атипических клеток не выявлено.

После дообследования пациентка направлена на оперативное лечение в отделение опухолей головы и шеи Красноярского краевого клинического онкологического диспансера. Вначале была выполнена опорная ларингоскопия (15.10.15), при которой визуализировалась опухолевая инфильтрация надскладочного отдела гортани слева с подслизистым ростом без четких границ. Произведена микроэндоларингеальная резекция слизистой оболочки с опухолью в надскладочном отделе слева до хрящевой части гортани. При срочном цитологическом исследовании (№ 2316): данные за злокачественную опухоль, наиболее вероятно плоскоклеточный рак. На втором этапе оперативного вмешательства произведено иссечение

грубых послеоперационных рубцов на шее слева с продлением разреза в поперечном направлении над яремной вырезкой. При ревизии кожа и мягкие ткани шеи слева интимно спаяны с магистральными сосудами и рубцово-опухолевым конгломератом тканей в нижней и средней трети шеи с переходом на левую долю и перешеек щитовидной железы. Ниже опухолевого конгломерата в передне-верхнее средостение спускалась цепочка не спаянных между собой, плотных метастатических лимфоузлов, диаметром 1,0–1,5 см. Произведена инцизионная биопсия частично мобилизованной левой доли щитовидной железы, срочное цитологическое исследование (№ 2324): данные за злокачественную эпителиальную опухоль. Из дополнительных разрезов, окаймляющих опухоль на шее, произведена частичная мобилизация патологического конгломерата сверху, латерально и частично медиально. С техническими сложностями выделены и мобилизованы из рубцовых тканей бифуркация и ствол общей сонной артерии до нижнего края ключицы, далее выделить магистральные сосуды на шее, в подключичной области и передне-верхнем средостении не представлялось возможным. При дополнительной ревизии, после частичной мобилизации выявлено, что опухолевая инфильтрация распространяется в подключичное пространство и средостение. Решено завершить дальнейшее выделение опухоли, в связи с высоким риском массивного кровотечения из магистральных сосудов шеи. Выполнено циторедуктивное удаление верхней части опухоли с прилежащими участками кожи и мягких тканей.

Гистологическое исследование опухоли гортани (№№ 86588–92): инвазивный плоскоклеточный неороговевающий рак.

Пациентка консультирована в НИИ онкологии Томского НИМЦ: радикальное хирургическое лечение рака гортани нецелесообразно из-за распространенности опухолевого процесса на шее и в средостении, рекомендовано рассмотреть на врачебной комиссии Красноярского краевого клинического онкологического диспансера вопрос о проведении системной химиотерапии (таргетной терапии) с учетом результатов иммуногистохимического исследования. Проведен пересмотр гистологических препаратов, полученных после

операции Крайля, иммуногистохимическое исследование (№ 266, 28.10.15): на серийных срезах ткани лимфатического узла рисунок тотально нарушен за счет разрастания опухолевой ткани метастатического характера, имеющей строение неороговевающего плоскоклеточного рака. Заключение: метастаз плоскоклеточной карциномы в лимфатический узел. Пересмотр гистологических препаратов, полученных при биопсии опухоли щитовидной железы, иммуногистохимическое исследование (№ 267, 30.10.15): фрагменты ткани щитовидной железы, на которую из окружающей жировой клетчатки распространяется опухолевая ткань, имеющая строение мукоэпидермоидного рака, в сосудах комплексы опухолевых клеток. Заключение: вторичное поражение щитовидной железы мукоэпидермоидным раком.

Решение врачебной комиссии Красноярского краевого клинического онкологического диспансера (13.11.15): лучевая терапия не показана, назначен капецитабин 2000 мг 2 раза в день в 1–14-й дни, 3 курса, с перерывом между курсами 7–10 дней.

Лечение пациентов с метастазами плоскоклеточного рака в лимфоузлы шеи должно проводиться по стандартам лечения больных с плоскоклеточным раком органов головы и шеи. В случаях с резектабельными метастазами лечение целесообразно начинать с шейной расширенной лимфодиссекции с последующей лучевой терапией (оптимальный вариант в сочетании с цетуксимабом) либо с индукционной химиолучевой терапии и последующим хирургическим лечением. Невыполнение алгоритма лечения и/или нарушение сроков между этапами комбинированного лечения значительно ухудшает прогноз заболевания.

При злокачественных новообразованиях из невыявленного первичного очага с метастазами на шее гистологическое исследование опухолевого материала с иммуногистохимическим исследованием для определения типа опухоли целесообразно начинать с первого этапа диагностики – биопсии лимфатического узла. Для выявления первичной опухоли и прогноза эффективности лечения необходимо более широко использовать онкомаркеры, молекулярно-генетическое исследование (оценка экспрессии TS, TP, DPD,  $\beta$ -тубулина) и иммуноцитохимические методики.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. М.: Триада-Х; 2002, 136 с.
2. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Хамидуллин Р.Г., Чернышев В.А. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Сибирский онкологический журнал. 2010; 1: 64–67.
3. Briasoulis E., Pavlidis N., Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 May; 19 Suppl 2: ii106–7. doi: 10.1093/annonc/mdn104.
4. Калый В.В., Бирина Л.М., Волкова В.Л. Проблема метастазов в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага по

материалам отделения опухолей головы и шеи за 2005–2007 гг. Паллиативная медицина и реабилитация. 2010; 1: 68–70.

5. Bugat R., Bataillard A., Lesimple T., Voigt J.J., Culine S., Lortholary A., Merrouche Y., Ganem G., Kaminsky M.C., Negrier S., Perol M., Laforêt C., Bedossa P., Bertrand G., Coindre J.M., Fizazi K.; FNCLCC. Summary of the Standards, Options and Recommendation for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2003 Aug; 89 Suppl 1: S59–66.

6. Новик А.В., Жабина А.С. Значение биомаркеров для диагностики и определения тактики лечения больных с опухолями с неизвестной первичной локализацией. Практическая онкология. 2011; Т. 12, № 4: 178–184.

7. Чижевская С.Ю., Кицманюк З.Д., Мусабаева Л.И. Применение быстрых нейтронов 6,3 МэВ при лечении злокачественных

новообразований в области головы и шеи // Быстрые нейтроны в онкологии. Томск, 2000: 29–82.

8. Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзиев Е.Л., Кульбакин Д.Е., Балацкая Л.Н., Васильев Н.В., Гюнтер В.Э. Современный взгляд на комплексный подход к диагностике, лечению и реабилитации больных раком гортани. Российская оториноларингология. 2012; 3: 78–84.

9. Гистологическая классификация опухолей гортани (ВОЗ, 2005) [Электронный ресурс]. URL: [http://omr.by/sites/default/files/struktura/6\\_Laryngeal\\_Cancer.pdf](http://omr.by/sites/default/files/struktura/6_Laryngeal_Cancer.pdf).

10. Эндоларингеальный и эпиларингеальный рак гортани [Электронный ресурс]. URL: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/508.html>.

11. Пальцев М.А., Аничков Н.Н. Болезни органов пищеварительной системы. Патологическая анатомия. Т. 2, ч. 1. М., 2005. 512 с.

Поступила 23.05.16  
Принята в печать 30.06.16

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Гаврилюк Дмитрий Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: [gavrilukdv@mail.ru](mailto:gavrilukdv@mail.ru). ORCID: 0000-0001-8015-2016. ResearcherID WOS: A-8195-2016. Scopus Author ID: 56127094900. SPIN-код: 1316-9230. Author ID: 616450.

**Зуков Руслан Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: [zukov\\_rus@mail.ru](mailto:zukov_rus@mail.ru). ORCID: 0000-0002-7210-3020. ResearcherID WOS: A-8193-2016. SPIN-код РИНЦ: 3632-8415. Author ID: 616786.

**Авдеенко Максим Викторович**, кандидат медицинских наук, заведующий онкохирургическим отделением опухолей головы и шеи, Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского (г. Красноярск, Российская Федерация). E-mail: [priem@onkolog24.ru](mailto:priem@onkolog24.ru). SPIN-код: 2601-5970, Author ID: 631609.

**Чижевская Светлана Юрьевна**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Российская Федерация). E-mail: [sch@oncology.tomsk.ru](mailto:sch@oncology.tomsk.ru). SPIN-код: 9561-3382.

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

## A CASE REPORT OF DIFFICULT DIAGNOSIS IN THE PATIENT WITH LARYNGEAL CANCER

**D.V. Gavrilyuk<sup>1,2</sup>, M.V. Avdeenko<sup>2</sup>, R.A. Zukov<sup>1,2</sup>, S.Yu. Chizhevskaya<sup>3</sup>**

Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Russia, Krasnoyarsk<sup>1</sup>  
Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy, Russia, Krasnoyarsk<sup>2</sup>  
Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Russia, Tomsk<sup>3</sup>

1, Partizan Zheleznyaka Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia. E-mail: [gavrilukdv@mail.ru](mailto:gavrilukdv@mail.ru)<sup>1</sup>

#### Abstract

We present a case of the difficult morphological verification and ambiguous interpretation of immunohistochemical examination of cervical lymph nodes metastases from unknown primary tumor with late clinical diagnosis of laryngeal cancer. The detailed morphological features of metastases in cervical lymph nodes from unknown primary tumor were described. External beam radiotherapy to regional cervical lymph nodes in patients with unknown primary tumor can result in reduction and even regression of the primary tumor, thus making the detection of the primary tumor difficult. The time of diagnosis of the primary laryngeal tumor was 2 year and 4 months.

**Key words:** metastases from unknown primary tumor, cervical lymph nodes, squamous cell laryngeal carcinoma, immunohistochemistry.

#### REFERENCES

1. Komarov I.G., Komov D.V. Metastases from unknown primary tumors. M.: Triada -X, 2002; 2002, 136 p. [in Russian]
2. Rudyk A.N., Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Khamidullin R.G., Chernyshev V.A. Diagnosis and treatment outcomes in patients with squamous cell cancer metastases in lymph nodes of the neck with no detectable primary tumors. Siberian Journal of Oncology. 2010; 1: 64–67. [in Russian]
3. Briasoulis E., Pavlidis N., Felip E; ESMO Guidelines Working Group. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Recommendation for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2008 May; 19 Suppl 2: ii106-7. doi: 10.1093/annonc/mdn104.

4. Kali V.V., Birina L.M., Volkova V.L. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumor. Palliative medicine and rehabilitation. 2010; 1: 68–70. [in Russian]
5. Bugat R., Bataillard A., Lesimple T., Voigt J.J., Culine S., Lortholary A., Merrouche Y., Ganem G., Kaminsky M.C., Negrier S., Perol M., Laforêt C., Bedossa P., Bertrand G., Coindre J.M., Fizazi K.; FNCLCC. Summary of the Standarts, Ootions and Recommendation for the management of patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2003 Aug; 89 Suppl 1: S59–66.
6. Novik A.V., Zhabina A.S. Biomarkers for diagnosis and choice of the treatment tactics for patients with carcinomas of unknown primary origin. Practical Oncology. 2011; V. 12, № 4: 178–184. [in Russian]

7. Chizhevskaya S.Yu., Kitsmanyuk Z.D., Musabaeva L.I. The use of 6 MeV fast neutrons in the treatment of head and neck tumors/ Fast neutrons in the treatment of cancer patients/edited by Prof. Musabaeva. Tomsk, 2000: 29–82. [in Russian]

8. Muhamedov M.R., Cheremisina O.V., Chojnzonov E.L., Kul'bakin D.E., Balackaja L.N., Vasil'ev N.V., Gjunter V.Je. A modern look at an integrated approach to the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer. Russian otorhinolaryngology. 2012; 3: 78–84. [in Russian]

9. Histological classification of laryngeal carcinoma (WHO, 2005) [Internet]. Available from: [http://omr.by/sites/default/files/struktura/6\\_Laryngeal\\_Cancer.pdf](http://omr.by/sites/default/files/struktura/6_Laryngeal_Cancer.pdf). [in Russian]

10. Endolaryngeal and epilaryngeal laryngeal carcinoma [Internet]. Available from: <http://meduniver.com/Medical/gistologia/508.html>. [in Russian]

11. Paltsev M.A., Anichkov N.N. Digestive system diseases. Pathologic Anatomy. Vol. 2, part. 1. M., 2005: 512 p. [in Russian]

Received 23.05.16

Accepted 30.06.16

#### ABOUT THE AUTHORS

**Gavrilyuk Dmitry V.**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: [gavrilyukdv@mail.ru](mailto:gavrilyukdv@mail.ru). ORCID: 0000-0001-8015-2016. Researcher ID WOS: A-8195-2016. Scopus Author ID: 56127094900. SPIN-code: 1316-9230. Author ID: 616450.

**Zukov Ruslan A.**, MD, DSc, Associate Professor, Head of Department of Oncology and Radiation Therapy with Course of Postgraduate Education, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: [zukov\\_rus@mail.ru](mailto:zukov_rus@mail.ru). ORCID: 0000-0002-7210-3020. Researcher ID WOS: A-8193-2016. SPIN-code: 3632-8415. Author ID: 616786.

**Avdeenko Maxim V.**, MD, PhD, Head of Surgical Head and Neck Oncology Department, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk, Russian Federation). E-mail: [priem@onkolog24.ru](mailto:priem@onkolog24.ru). SPIN-code: 2601-5970. Author ID: 631609.

**Chizhevskaja Svetlana Ju.**, MD, DSc, Leading researcher, Department head and neck tumors, Cancer Research Institute, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation). E-mail: [sch@oncology.tomsk.ru](mailto:sch@oncology.tomsk.ru). SPIN-code: 9561-3382.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests**

**ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН, ПРОФЕССОР  
ЮРИЙ СТАНИСЛАВОВИЧ МАРДЫНСКИЙ  
(к 80-летию со дня рождения)**



Исполнилось 80 лет со дня рождения известного ученого, заслуженного деятеля наук РФ, члена-корреспондента РАН, профессора Юрия Станиславовича Мардынского.

Ю.С. Мардынский родился 16 июля 1936 года в г. Чита Иркутской области в семье военнослужащего. В 1962 году по окончании Иркутского государственного медицинского института поступил в клиническую ординатуру по специальности «радиология», в 1965 г. – в аспирантуру по этой же специальности при Московском рентгенорадиологическом институте МЗ РФ (МНИРРИ). В 1967 году в МНИРРИ защитил кандидатскую диссертацию на тему «Лучевая терапия гигантоклеточных опухолей костей» по специальности 14.00.19 – медицинская радиология и рентгенология. После окончания аспирантуры последовательно занимал должности в Институте медицинской радиологии (ИМР АМН, г. Обнинск): младшего научного сотрудника, старшего научного сотрудника, руководителя отделения дистанционной лучевой терапии, руководителя отдела лучевой терапии Медицинского радиологического научного центра РАМН. В 1981 году защитил докторскую диссертацию на тему «Мегавольтная лучевая терапия рака мочевого пузыря» по специальности 14.00.19 – лучевая терапия, лучевая диагностика. В 1989 присвоено ученое звание профессора по этой же специальности. В 1997 году избран членом-корреспондентом РАМН по специальности «радиотерапия».

Под руководством профессора Ю.С. Мардынского были проведены разработки и обобщен экспериментально-клинический опыт нейтронной,

сочетанной гамма-нейтронной, терморадииотерапии, сочетанной гамма-дистанционной и контактной терапии. Результаты этих исследований нашли отражение во многих статьях, докладах, монографиях и руководствах. Круг научных интересов Ю.С. Мардынского связан также с проблемой пространственно-временной оптимизации методов лучевой терапии, с разработкой новейших технологий андронной терапии. Ю.С. Мардынский является одним из инициаторов разработки и внедрения интраоперационной лучевой терапии при комбинированном и комплексном лечении опухолей желудочно-кишечного тракта, молочной железы, костей и мягких тканей.

За работу «Радиомодификаторы как новый способ повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей (клинико-экспериментальное исследование)» Ю.С. Мардынский в 1998 году был удостоен премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники.

Новые методы лечения, разработанные при непосредственном участии и под руководством Юрия Станиславовича Мардынского, используются во многих профильных учреждениях нашей страны, что позволило увеличить число излеченных больных злокачественными новообразованиями, а также существенно улучшить качество их жизни.

Большое внимание Ю.С. Мардынский уделяет пропаганде и внедрению новых методов лучевой терапии в практическое здравоохранение в виде постоянных интервью, лекций и издания методи-

ческих рекомендаций. Он является автором более чем 600 научных публикаций, в том числе 15 изобретений, 19 монографий и руководств.

Член-корреспондент РАН Ю.С. Мардынский известен как крупный организатор новых направлений медицинской радиологической школы страны, успешно осуществляет координацию исследований в этом направлении. Под его руководством подготовлено 13 докторов и 22 кандидата медицинских наук.

Юрий Станиславович Мардынский активно участвует в большой общественной работе, являясь вице-президентом Российского общества радиологов, председателем проблемной комиссии «Лучевая терапия» и зам. председателя Межведомственного Научного совета по медицинской радиологии и радиационной медицине РАН, членом специализированных советов по защите кандидатских и докторских диссертаций ФГБУ

«НМИРЦ» Минздрава России по специальности «Лучевая диагностики и лучевая терапия», «Онкология», членом Европейской Ассоциации радиационных онкологов (ESTRO), членом редколлегий журналов «Медицинская физика», «Радиационная онкология и ядерная медицина», «Лучевая диагностика и терапия».

За успехи в научно-исследовательской и практической работе награжден медалью «За доблестный труд в ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина»; значком «Отличник здравоохранения», 2 медалями ВДНХ; отмечен званиями «Заслуженный деятель науки РФ» и «Лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники», орденом Почета.

*Коллеги и друзья, редакция «Сибирского онкологического журнала» от всей души поздравляют Юрия Станиславовича Мардынского с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, удачи и дальнейших творческих успехов.*

**ЧЛЕН-КОРРЕСПОНДЕНТ РАН, ПРОФЕССОР  
ВЛАДИМИР ФЕДОРОВИЧ СЕМИГЛАЗОВ  
(к 75-летию со дня рождения)**



Владимир Федорович Семиглазов родился 16 сентября 1941 г. в г. Уржуме Кировской области. В 1965 г. он с отличием окончил 1-й Ленинградский медицинский институт им. акад. И.П. Павлова. В 1965–67 гг. В.Ф. Семиглазов проходил обучение в клинической ординатуре в Научно-исследовательском институте онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, а в течение последующих трех лет обучался в аспирантуре того же института. В 1970 г. защитил кандидатскую диссертацию на тему «Связь клинических проявлений рака молочной железы с его морфологической структурой», в 1980 г. – докторскую диссертацию на тему «Значение клинико-патогенетических особенностей рака молочной железы в обосновании лечения и прогноза». В 1987 г. В.Ф. Семиглазову присвоено ученое звание «профессор», в 2000 г. он был избран членом-корреспондентом Российской академии медицинских наук по специальности «онкохирургия».

С 1980 г. Владимир Федорович Семиглазов беспрерывно руководит отделением опухолей молочной железы, с 1989 г., оставаясь в той же должности, – хирургическим отделом ФГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, с 2011 г. возглавляет отдел опухолей органов репродуктивной системы. С 2005 по 2009 г. В.Ф. Семиглазов являлся генеральным директором института.

Круг научных интересов В.Ф. Семиглазова чрезвычайно широк. В последнее время он, совместно с многочисленными учениками, разрабатывает новые подходы к органосохраняющим, пластическим и реконструктивным операциям у больных раком молочной железы. Основные на-

правления его научных исследований: изучение патогенеза гормонозависимых опухолей, разработка и совершенствование методов органосохраняющего и функционально щадящего хирургического лечения больных злокачественными новообразованиями. На модели опухоли молочной железы он обосновал концепцию патогенетического полиморфизма и гетерогенности гормонозависимых опухолей. Впервые в клинической онкологии В.Ф. Семиглазов доказал целесообразность применения предоперационной системной химио- и/или гормонотерапии, переводящей неоперабельные формы рака в операбельные со значительным улучшением выживаемости и качества жизни онкологических больных.

По заданию отдела рака ВОЗ (Женева) коллектив, возглавляемый В.Ф. Семиглазовым, провел многолетнее (1985–2005 гг.) проспективное исследование, включавшее обследование 120 тыс. женщин. В нем была дана оценка наиболее эффективным методам скрининга, снижающим смертность от рака молочной железы, а также факторам и условиям, повышающим риск возникновения рака молочной железы и других опухолей репродуктивной системы.

Владимир Федорович Семиглазов – автор более 400 научных работ, в том числе восьми монографий. Он является автором двух научных открытий: «Закономерность образования патогенетических форм рака молочной железы в зависимости от патологических изменений организма человека» и «Закономерность уменьшения 5α-дигидротестостерона и 17β-эстрадиола у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом

и доброкачественной гиперплазией предстательной железы при изменении уровня тестостерона в плазме крови».

В.Ф. Семиглазовым создана школа клиницистов-онкологов, работающих в различных регионах Российской Федерации, странах СНГ и Европы. Под его руководством защищено 22 докторских и более 50 кандидатских диссертаций. В течение многих лет В.Ф. Семиглазов является Президентом Российского общества онкомамологов, председателем Научного общества онкологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области, научным руководителем сотрудничающего центра ВОЗ по опухолям молочной железы (Женева), координатором Оксфордского университета (от Российской Федерации) по изучению хирургического и адъювантного лечения опухоли молочной железы, членом европейских обществ хирургической и медицинской онкологии (ESSO, ESMO), Американского общества клинической онкологии (ASCO), хирургических секций EUSOMA, EORTC, почетным членом Общества хирургов Калифорнии (США). С 2005 года он член экспертной группы Сан-Галлена по разработке мировых стандартов лечения опухолей молочной железы (Швейцария), являясь единственным представителем России, стран СНГ и Восточной Европы. Выступил инициатором и участником создания онкомамологических центров в России и странах СНГ.

В.Ф. Семиглазов – главный редактор журнала «Опухоли женской репродуктивной системы», член редколлегии журналов «Вопросы онкологии», «Медицинский академический журнал», «The Breast», «European Journal Of Epidemiology», «Cancer Strategy», «Mammology», «International Journal of Surgery». С 2012 г. член Экспертной коллегии центра разработки новых технологий Фонда «Сколково».

В.Ф. Семиглазов удостоен премии имени Н.Н. Петрова по онкологии, присвоенной РАМН

(1994), награжден двумя медалями им. акад. П.Л. Капицы «Автору научного открытия» (1997, 2001), золотой медалью им. акад. И.П. Павлова «За вклад в развитие медицины и здравоохранения» (2007), серебряной медалью им. акад. И.И. Мечникова, золотой медалью Оксфордского университета (2007) «За выдающийся вклад в исследования эффективного лечения опухолей молочной железы», серебряной медалью Кембриджского университета (2003), юбилейной медалью «300-летие Санкт-Петербурга» (2003). В 2003 г. Указом Президента Российской Федерации члену-корреспонденту РАМН, профессору В.Ф. Семиглазову присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В 2015 г. Указом Президента Российской Федерации «О награждении государственными наградами Российской Федерации» за особые личные заслуги в развитии отечественной науки, активную общественную деятельность и многолетнюю добросовестную работу В.Ф. Семиглазов награжден орденом Почета.

Профессора В.Ф. Семиглазова хорошо знают и уважают онкологи во многих странах мира и регионах нашей страны. Широта научного кругозора и богатый клинический опыт В.Ф. Семиглазова в настоящее время значимы для российских и зарубежных онкологов, онкологических ассоциаций, в которых он является координатором и экспертом ряда научно-практических программ, организатором научных симпозиумов и конференций. Доброжелательность, высокая ответственность, эрудиция и профессионализм, сочетающиеся с природной скромностью и интеллигентностью – вот те черты, которые отличают Владимира Федоровича Семиглазова.

*Редакция «Сибирского онкологического журнала» поздравляет В.Ф. Семиглазова с юбилеем и желает ему творческого долголетия и активной работы на благо развития российской онкологии.*

## АЛЕКСАНДР ХУНОВИЧ ТРАХТЕНБЕРГ (31.03.1931 – 02.10.2016)



На 86-м году ушел из жизни старейший сотрудник МНИОИ им. П.А. Герцена, выдающийся торакальный хирург, онколог, ученый-новатор, автор многочисленных изобретений и медицинских технологий, лауреат Государственной премии РСФСР, заслуженный деятель науки РСФСР, заслуженный врач Российской Федерации, кавалер ордена «Почета», доктор медицинских наук, профессор Александр Хунович Трахтенберг.

А.Х. Трахтенберг родился 30 марта 1931 г., в городе Хотине Черновицкой области. С 1941 по 1944 г. был узником гетто-лагеря в селе Лучинец Копайгородского района Винницкой области. В 1948 г. с серебряной медалью окончил Хотинскую школу, в 1954 г. – с отличием Черновицкий государственный медицинский институт. В 1954–1957 гг. работал врачом-хирургом в Щербак-овской линейной больнице водников (г. Рыбинск) Московско-Окско-Волжского Водздравотдела. В 1957 г. поступил в клиническую ординатуру хирургического отделения Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена Минздрава России, с которым была связана его дальнейшая научно-практическая и педагогическая деятельность: пройден путь от младшего научного сотрудника до руководителя торакального отделения.

А.Х. Трахтенберг – крупный ученый, высококвалифицированный специалист-онкопульмонолог, один из ведущих торакальных хирургов-онкологов страны, автор и руководитель научных исследований по проблеме диагностики, хирургического и комбинированного лечения опухолей трахеи, легких, средостения и грудной стенки. Профессор А.Х. Трахтенберг являлся ярким представителем онкологической школы института им. П.А. Герцена, для которой характерны неразрывная связь науч-

ных проблем с клинической практикой, глубокий анализ результатов научных исследований, высокое врачебное искусство. Результаты его научных изысканий нашли широкое применение в работе онкологических учреждений нашей страны и за рубежом. Из наиболее значимых научных направлений следует отметить: клиническую и хирургическую онкопульмонологию, оперативную технику, совершенствование методов комбинированного лечения, разработку и внедрение функционально-сохраняющих и реконструктивно-пластических операций при раке легкого, саркоме, карциноиде и доброкачественных опухолях, проблему первично-множественных злокачественных опухолей с поражением легких.

А.Х. Трахтенбергу принадлежит приоритет в теоретическом обосновании, разработке и внедрении в клиническую практику ряда оригинальных операций. Большую практическую значимость представляют методика «безкультевой» ручной обработки культи бронха после удаления всего или части легкого; резекция трахеи с первичным трахео-гортанным анастомозом; реконструктивно-восстановительная хирургия бронхов с поли-бронхиальными анастомозами с сохранением паренхимы всего легкого; пластика грудины и больших дефектов грудной стенки с использованием алло- и аутотрансплантатов; операции по удалению «остаточной» опухоли средостения после интенсивного лучевого и/или химиолучевого лечения и ряд других оперативных вмешательств.

Большое внимание А.Х. Трахтенберг уделял подготовке высококвалифицированных кадров. Им создана научная школа торакальных хирургов, внедряющих новые технологии в практическое здравоохранение. Он успешно сочетал научную и практическую деятельность с преподавательской

работой на кафедре торакальной хирургии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), где проходят первичную профессиональную подготовку врачи-интерны, ординаторы и специализированную переподготовку хирурги различных регионов России.

Итоги научных исследований А.Х. Трахтенберга обобщены в кандидатской (1962) и докторской (1972) диссертациях, нашли отражение в более чем 570 печатных работах, опубликованных в отечественных и зарубежных научных изданиях. Под руководством А.Х. Трахтенберга выполнены и защищены 37 докторских и кандидатских диссертаций. Он является автором 22 (10 под его редакцией) монографий, книг, атласов, 65 глав в руководствах, книгах, учебниках, имеющих большую популярность у врачей и научных работников. Широко известны книги «Контрастное исследование сосудов в торакальной онкологии» (1970); «Лечение рака легкого» (1979); «Рак легкого при первично-множественных злокачественных опухолях» (1986); «Рак легкого» (1987); «Racovina pl'ûs» (1992); «Ошибки в клинической онкологии» (1993, 2003, 2009); «Злокачественные неэпителиальные опухоли легких» (1998); «Клиническая онкопуль-

монология» (2000), «Атлас онкологических операций» (2008), «Рак легкого. Руководство-атлас» (2009), «Метастатические опухоли легких» (2009), «Нейроэндокринные опухоли легких» (2012), «Атлас операций при злокачественных опухолях легкого, трахеи и средостения» (2014) и др. Под его научной редакцией вышла серия атласов онкологических операций при опухолях различных локализаций.

На всех этапах научно-практической и педагогической деятельности А.Х. Трахтенберга отличала высокая ответственность за порученное ему дело, большой творческий потенциал, беззаветное служение науке, высокое понимание своего врачебного долга, гуманизм по отношению к больным и уважительное отношение к коллегам по работе.

*Коллектив Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, сотрудники кафедры торакальной хирургии ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России, редколлегии журнала «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена» и «Сибирского онкологического журнала», Московское онкологическое общество, Общество торакальных хирургов Москвы, ученики, коллеги и друзья глубоко скорбят об утрате.*