

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

Учредитель:
Учреждение РАМН
Научно-исследовательский
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

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

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

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

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



Подписано в печать 14.08.2014 г.
Формат 84x108/16.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 5,0; усл. печ. л. 8,4; уч.-изд. л. 8,1.
Тираж 1000 экз. Заказ.

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 4

2014

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

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

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

Генеральный спонсор журнала
ООО Медицинская компания
«Томскинтерсервис»

При перепечатке ссылка
на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

Главный редактор –

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

Заместители главного редактора –

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*

Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*

Отв. секретарь –

С.Г. Афанасьев, *д.м.н., профессор*

Члены редколлегии:

Е.Н. Имянитов, *д.м.н., профессор*

Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*

И.В. Кондакова, *д.м.н., профессор*

С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*

В.А. Новиков, *д.м.н.*

И.Н. Одинцова, *д.м.н., профессор*

В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*

Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*

Ж.А. Старцева, *д.м.н.*

С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*

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

Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*

И.Г. Фролова, *д.м.н., профессор*

О.В. Черемисина, *д.м.н.*

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

Иностранные члены редколлегии:

И.Б. Щепотин (*Украина*)

Cheung Tak-Hong (*Гонконг, Китай*)

S. Iyer (*Индия*)

V. Kesic (*Хорватия*)

T. Kondo (*Япония*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Германия*)

G. Margolin (*Швеция*)

J. Shah (*США*)

L. Ungar (*Венгрия*)

A. Yu (*Тайвань*)

M. Zhugashvili (*Испания*)

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)

М.В. Волков (*Владивосток*)

В.В. Дворниченко (*Иркутск*)

Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)

П.Д. Каратаев (*Якутск*)

В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)

С.А. Коломиец (*Кемерово*)

В.К. Косенок (*Омск*)

А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)

С.В. Лесков (*Чита*)

А.А. Модестов (*Красноярск*)

А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)

С.В. Сидоров (*Новосибирск*)

С.Н. Тараканов (*Магадан*)

Editor-in-chief –

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

Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*

N.V. Cherdynseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc, Professor*

Editorial members:

Ye.N. Imyaninov *DSc, Professor*

L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*

I.V. Kodakova, *DSc, Professor*

S.A. Nekrylov, *DSc, Professor*

V.A. Novikov, *DSc*

I.N. Odintsova, *DSc, Professor*

V.M. Perelmutter, *DSc, Professor*

E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*

Zh.A. Startseva, *DSc*

S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*

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

L.N. Urazova, *DSc, Professor*

I.G. Frolova, *DSc, Professor*

O.V. Cheremisina *DSc,*

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

Foreign editorial members:

I.B. Shchepotin (*Ukraine*)

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

S. Iyer (*India*)

V. Kesic (*Croatia*)

T. Kondo (*Japan*)

Yu. G. Kzhyshkovska (*Germany*)

G. Margolin (*Sweden*)

J. Shah (*USA*)

L. Ungar (*Hungary*)

A. Yu (*Taiwan*)

M. Zhugashvili (*Spain*)

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)

M.V. Volkov (*Vladivostok*)

V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)

Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)

P.D. Karataev (*Yakutsk*)

V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)

S.A. Kolomiets (*Kemerovo*)

V.K. Kosenok (*Omsk*)

A.F. Lazarev (*Barnaul*)

S.V. Leskov (*Chita*)

A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)

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

S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)

S.N. Tarakanov (*Magadan*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Писарева Л.Ф., Ананина О.А., Одинцова И.Н., Перинов Д.А., Хряпенок А.В. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока (1998–2012 гг.)	5
Гафтон И.Г., Имянитов Е.Н., Семиглазов В.В., Мацко Д.Е., Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Иевлева А.Г., Михнин А.Е., Лемехов В.Г. Экспрессия гена <i>BRCA1</i> при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта	11
Карицкий А.П. Массивное опухолевое поражение («tumor burden») при лимфоме Ходжкина как фактор прогноза заболевания у лиц молодого возраста	16
Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Синилкин И.Г., Чернов В.И., Панкова О.В., Ляпунов А.Ю. Оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки	25

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Спирина Л.В., Усынин Е.А., Кондакова И.В., Юрмазов З.А., Слонимская Е.М. Экспрессия транскрипционных факторов, сосудистого эндотелиального фактора роста и активность внутриклеточных протеиназ у больных с локализованным и диссеминированным раком почки	31
Манских В.Н., Ганчарова О.С. Опыт диагностики редких опухолей пищеварительной системы у лабораторных мышей	39
Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Дубовцева С.В., Подоплекин Д.М., Симолина Е.И. Функциональные и биологические свойства <i>Escherichia coli</i> , выделенной от больных раком легкого	44

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Сарибекян Э.К., Рассказова Е.А., Славнова Е.Н., Митина Л.А. Особенности диагностики слизистого рака молочной железы	48
--	----

ОБЗОРЫ

Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Молчанов С.В. Протеасомы и экзосомы при раке яичников: связь с особенностями клинического течения и прогнозом	53
Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Старцева Ж.А., Костромицкий Д.Н. Гипертермия в лечении немелкоклеточного рака легкого	60

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

Фесик Е.А., Бондарь Л.Н., Перельмутер В.М., Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Билатеральная карциносаркома яичника (клинический случай)	66
Козяев М.А., Надеев А.П., Агеева Т.А., Жукова В.А., Травин М.А. Нераспознанный рак легкого у молодой женщины: наблюдение из практики	70
Усова А.В., Фролова И.Г., Афанасьев С.Г., Тарасова А.С. Случай диагностики имплантационного метастаза передней брюшной стенки при рецидиве рака прямой кишки по данным высокопольной МРТ	73
Кулаев К.И., Важенин А.В., Терешин О.С., Зуйков К.С., Суровцев И.Ю. Опыт применения аргоноплазменной коагуляции при видеотораскопической парастеральной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы	78

ЮБИЛЕИ

Валерий Иванович Чиссов (к 75-летию со дня рождения)	81
--	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

<i>Pisareva L.F., Ananina O.A., Odintsova I.N., Perinov D.A., Khryapenkov A.V.</i>	
Cancer incidence in administrative centers of siberia and the russian far east (1998–2012) -----	5
<i>Gafton I.G., Imyanitov E.N., Semiglasov V.V., Matsko D.E., Gafton G.I., Semiletova Yu.V., Ievleva A.G., Mikhnin A.E., Lemekhov V.G. BRCA1 gene expression in endocrine tumors of the gastrointestinal tract -----</i>	11
<i>Karitsky A.P. Massive tumor burden in hodgkin's lymphoma as a prognostic factor in young adults -----</i>	16
<i>Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Sinilkin I.G., Chernov V.I., Pankova O.V., Lyapunov A.Yu.</i>	
Optimization of the extent of surgical treatment for invasive cervical cancer -----	25

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

<i>Spirina L.V., Usynin Ye.A., Kondakova I.V., Yurmazov Z.A., Slonimskaya E.M.</i> Expression of transcription factors, vascular endothelial growth factor and activity of intracellular proteases in localized and disseminated kidney cancers -----	31
<i>Manskikh V.N., Gancharova O.S.</i> Experience in diagnosing rare digestive system neoplasms in laboratory mice -----	39
<i>Bochkareva O.P., Krasnozhenov E.P., Goldberg V.E., Dubovtseva C.B., Podoplekin D.M., Simolina E.I.</i> Functional and biological properties of escherichia coli isolated from lung cancer patients -----	44

PRACTICE OF ONCOLOGY

<i>Saribekyan E.K., Rasskazova E.A., Slavnova E.N., Mitina L.A.</i> Diagnosis of mucinous breast cancer -----	48
---	----

REVIEWS

<i>Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Molchanov S.V.</i> Proteasomes and exosomes in ovarian cancer: relation with disease prognosis and clinical outcome -----	53
<i>Dobrodeev A.Yu., Zavyalov A.A., Tuzikov S.A., Statseva Zh.A., Kostromitsky D.N.</i> Hyperthermia in treatment of non-small cell lung cancer -----	60

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

<i>Fesik E.A., Bondar L.N., Perelmuter V.M., Molchanov S.V., Kolomiec L.A.</i> Bilateral ovarian carcinosarcoma (case report) -----	66
<i>Kozyaev M.A., Nadeev A.P., Ageeva T.A., Zhukova V.A., Travin M.A.</i> Lung cancer in a young woman: a case report -----	70
<i>Usova A.V., Frolova I.G., Afanasyev S.G., Tarasova A.S.</i> A case of differential diagnosis of anterior abdominal wall metastasis following treatment for rectal cancer using findings of high-field magnetic resonance imaging -----	73
<i>Kulaev K.I., Vazhenin A.V., Tereshin O.S., Zuikov K.S., Surovtsev I.Yu.</i> Experience of using argon plasma coagulation in video-assisted thoracoscopic parasternal lymphodenectomy in bresat cancer patients -----	78

JUBILEES

Valeri Ivanovich Chissov (to the 75th birthday) -----	81
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616-006.04(571.1/5+571.6)

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ НАСЕЛЕНИЯ АДМИНИСТРАТИВНЫХ ЦЕНТРОВ СИБИРИ И ДАЛЬНЕГО ВОСТОКА (1998–2012 ГГ.)

Л.Ф. Писарева¹, О.А. Ананина¹, И.Н. Одинцова¹, Д.А. Перинов²,
А.В. Хряпенков³

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹,
ГБУЗ «Бурятский республиканский онкологический клинический диспансер», г. Улан-Удэ²
БУЗ РА «Чойская центральная районная больница», п. Чоя, Республика Алтай³
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru¹

Впервые изучена заболеваемость злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока за 1998–2012 гг. Удельный вес городского населения колебался от 18,5 % в Кемерове до 61,0 % в Магадане. За исследуемый период показатель заболеваемости в административных центрах региона ($259,1 \pm 0,4 \text{ ‰}_{0000}$) выше, чем в целом по региону ($233,0 \pm 0,2 \text{ ‰}_{0000}$) ($p < 0,05$). Наименьший показатель отмечался в Якутске ($206,8 \pm 2,3 \text{ ‰}_{0000}$), Абакане ($212,1 \pm 2,6 \text{ ‰}_{0000}$) и Кызыле ($231,5 \pm 4,2 \text{ ‰}_{0000}$), наибольший – в Южно-Сахалинске ($308,6 \pm 3,1 \text{ ‰}_{0000}$), Иркутске ($298,2 \pm 1,6 \text{ ‰}_{0000}$), Барнауле ($292,8 \pm 1,5 \text{ ‰}_{0000}$). Наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями среди населения городов. Наибольший темп прироста наблюдался в Иркутске (30,1 %), Петропавловске-Камчатском (26,8 %), наименьший – в Кемерове (0,1 %) и Омске (0,3 %). Кластерный анализ позволил выделить группу городов с пониженным и повышенным онкологическим риском.

Ключевые слова: административные центры, онкологическая заболеваемость, Сибирь и Дальний Восток, кластерный анализ.

CANCER INCIDENCE IN ADMINISTRATIVE CENTERS OF SIBERIA AND THE RUSSIAN FAR EAST (1998–2012)

L.F. Pisareva¹, O.A. Ananina¹, I.N. Odintsova¹, D.A. Perinov², A.V. Khryapenkov³
*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹,
Buryat Republican Clinical Oncology Dispensary, Ulan-Ude²,
Choya Central District Hospital, Choya, Altai Republic³
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: epidem@oncology.tomsk.ru¹*

Cancer incidence in the administrative centers of Siberia and the Russian Far East was first studied from 1998 to 2012 years. Proportion of urban population ranged from 18.5 % in Kemerovo city to 56.0 % in Magadan city. During the study period, the incidence rate in the administrative centers of the region ($259.1 \pm 0.4 \text{ ‰}_{0000}$) was higher than in the whole region ($233.0 \pm 0.2 \text{ ‰}_{0000}$) ($p < 0.05$). The lowest rates were observed in the Yakutsk city ($206.8 \pm 2.3 \text{ ‰}_{0000}$), Abakan city ($212.1 \pm 2.6 \text{ ‰}_{0000}$) and Kyzyl city ($231.5 \pm 4.2 \text{ ‰}_{0000}$), the largest rates were in Yuzhno-Sakhalinsk city ($308.6 \pm 3.1 \text{ ‰}_{0000}$), Irkutsk city ($298.2 \pm 1.6 \text{ ‰}_{0000}$) and Barnaul city ($292.8 \pm 1.5 \text{ ‰}_{0000}$). A significant rise in cancer incidence was observed among the urban population. The highest growth rates were noted in Irkutsk city (30.1 %), Petropavlovsk-Kamchatsky city (26.8 %), whereas the lowest rates were found in Kemerovo city (0.1 %) and Omsk city (0.3 %). Cluster analysis allowed the group of cities with low and high cancer risk to be identified.

Key words: administrative centers, cancer incidence, Siberia and the Russian Far East, cluster analysis.

На территории региона Сибири и Дальнего Востока выделяют два федеральных округа: Сибирский (СФО) и Дальневосточный (ДВФО). В состав окру-

гов входит 21 административно-территориальное образование. В СФО насчитывается 12 территорий, административным центром является

г. Новосибирск. В ДВФО – 9 административно-территориальных образований, центр – г. Хабаровск [11]. При снижении численности населения региона (СФО – с 19,5 млн в 2008 г. до 19,3 млн человек в 2012 г., ДВФО – с 6,5 млн в 2008 г. до 6,3 млн человек в 2012 г.) отмечается рост доли городских жителей в СФО – с 70,8 % – в 2008 г. до 72,4 % – в 2012 г.; в ДВФО – с 74,3 до 75,1 % соответственно (РФ – с 73,3 до 73,9 %) [10, 11].

В городах РФ с 2000 по 2012 г. наблюдается сокращение численности лиц моложе трудоспособного (с 18,3 до 15,9 %) и трудоспособного возраста (с 62,1 до 61,0 %), при увеличении доли населения старше трудоспособного возраста (с 19,6 до 23,1 %) [11]. Среди городского населения СФО и ДВФО удельный вес лиц младше трудоспособного возраста несколько выше, чем по стране, – 17,4 и 16,6 % (РФ – 15,9 %) соответственно, а старше трудоспособного возраста ниже – 21,2 и 20,4 % (РФ – 23,1 %) соответственно. Согласно шкале Росстата городское население региона Сибири и Дальнего Востока относится к категории демографической старости очень высокого уровня ($W_{60}=20,8$) [2]. «Постарение» населения, негативное влияние факторов внешней среды (плохое питание, нездоровый образ жизни, загрязнение окружающей среды и т.д.) предопределяют рост у городского населения хронических неинфекционных заболеваний, к числу которых относятся и злокачественные новообразования [6, 14]. Исследования, проведенные в регионе, показали, что заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) городского населения выше, чем сельского, и уровень ее неуклонно растет [6, 13].

Самыми крупными в регионе по численности населения, в подавляющем большинстве случаев, являются административные центры. На территории всех «региональных столиц» проживает около трети населения страны. Комплексные онкоэпидемиологические исследования в административных центрах региона Сибири и Дальнего Востока были проведены в 1986–1990 гг. [6]. В последующих работах изучалась распространенность злокачественных новообразований одной или нескольких локализаций [1, 5, 7–9]. На данный момент нет данных, характеризующих заболеваемость ЗНО в административных центрах региона.

Целью исследования явилось изучение заболеваемости злокачественными новообразованиями

населения административных центров региона Сибири и Дальнего Востока.

Материал и методы

Использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации специализированных учреждений региона (форма № 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями») и территориальных органов Федеральной службы государственной статистики о половозрастном составе населения городов СФО и ДВФО (за исключением г. Анадырь) за 1998–2012 гг., а также электронного сайта Федеральной службы государственной статистики РФ [12]. Рассчитывались стандартизованные показатели на 100 тыс. населения (СП, мировой стандарт, ‰_{0000}), темп их прироста (%) [4]. Для устранения недочетов, связанных с качеством учета ежегодного числа зарегистрированных больных, были проанализированы показатели заболеваемости ЗНО, средние за 5-летние периоды: 1998–2002 гг., 2003–2007 гг., 2008–2012 гг. и в целом за 1998–2012 гг. Для выявления городов с повышенным и пониженным онкологическим риском использовался метод кластерного анализа.

Результаты и обсуждение

Удельный вес жителей административных центров региона Сибири и Дальнего Востока от численности населения соответствующих территорий варьировал от 18,5 % в г. Кемерове до 61,0 % в г. Магадане. Относительно высокая доля горожан, проживающих в административных центрах, отмечалась в Омской (56,0 %), Новосибирской (53,4 %) областях, Камчатском крае (54,7 %), более низкая – в Иркутской области (23,3 %) и Алтайском крае (26,0 %). В целом по региону доля населения центров составила 34,1 %.

Стандартизованный показатель заболеваемости ЗНО населения административных центров составил $271,9 \pm 0,7 \text{ ‰}_{0000}$, что выше данных по региону в целом: $244,4 \pm 0,4 \text{ ‰}_{0000}$ (2008–2012 гг.) ($p < 0,05$). В динамике за три пятилетки (1998–2002, 2003–2007, 2008–2012 гг.) темп прироста стандартизованного показателя в городах вырос на 12,4 %, в регионе – на 9,4 %. Статистически значимое увеличение заболеваемости ЗНО наблюдалось в 14 из 20 административных центров. В 1998–2002 гг. наибольшая заболеваемость отмечалась в Барнауле ($277,2 \pm 2,6 \text{ ‰}_{0000}$), Омске ($274,3 \pm 1,9 \text{ ‰}_{0000}$), Новосибирске ($262,3 \pm 1,6 \text{ ‰}_{0000}$). К 2008–2012 гг. си-

туация изменилась: самая высокая заболеваемость была обнаружена в Иркутске ($334,5 \pm 3,1 \text{ ‰}$), Южно-Сахалинске ($323,9 \pm 5,5 \text{ ‰}$) и Барнауле ($309,2 \pm 2,7 \text{ ‰}$), а Омск ($275,2 \pm 1,9 \text{ ‰}$) и Новосибирск ($278,5 \pm 1,6 \text{ ‰}$) оказались на 8-м и 9-м местах. Наибольший темп прироста показателя отмечался в Иркутске (30,1 %), Петропавловск-Камчатском (26,8 %), наименьший – в Кемерове (0,1 %) и Омске (0,3 %) (таблица).

Средний СП в административных центрах региона ($259,1 \pm 0,4 \text{ ‰}$) также статистически значимо выше, чем в целом по региону ($233,0 \pm 0,2 \text{ ‰}$) (1998–2012 гг.). Наименьший СП отмечался в городах Якутске ($206,8 \pm 2,3 \text{ ‰}$), Абакане ($212,1 \pm 2,6 \text{ ‰}$) и Кызыле ($231,5 \pm 4,2 \text{ ‰}$), наибольший – в Южно-Сахалинске ($308,6 \pm 3,1 \text{ ‰}$), Иркутске ($298,2 \pm 1,6 \text{ ‰}$) и Барнауле ($292,8 \pm 1,5 \text{ ‰}$) (рис. 1). При этом наибольшая заболеваемость ЗНО отмечалась в Сахалинской ($273,2 \pm 1,7 \text{ ‰}$), Магаданской ($257,4 \pm 3,1 \text{ ‰}$), Томской

($258,5 \pm 1,1 \text{ ‰}$) областях и Алтайском крае ($257,3 \pm 0,7 \text{ ‰}$), наименьшая – в республиках Бурятия ($198,9 \pm 1,1 \text{ ‰}$), Тыва ($199,8 \pm 2,4 \text{ ‰}$), Хакасия ($197,5 \pm 1,4 \text{ ‰}$) и Алтай ($200,8 \pm 2,5 \text{ ‰}$) (рис. 2).

Для выявления городов с повышенным и пониженным онкологическим риском использован метод кластерного анализа, позволяющий упорядочивать объекты в сравнительно однородные группы [3]. В модель вошли показатели заболеваемости мужчин и женщин и удельный вес лиц старше (60 лет для мужчин и 55 лет для женщин) и моложе трудоспособного возраста (0–14 лет мальчики и девочки) в возрастной структуре населения.

В группу пониженного онкологического риска вошли города Якутск, Абакан, Петропавловск-Камчатский, Чита, Хабаровск, Владивосток, Кемерово, Кызыл, Улан-Удэ, Горно-Алтайск, в группу повышенного риска – Биробиджан, Магадан,

Таблица

Динамика стандартизованных показателей заболеваемости злокачественными новообразованиями населения административных центров Сибири и Дальнего Востока

Административные центры	Заболеваемость, на 100 тыс. населения		Темп прироста	Место по величине прироста
	1998–2002 гг.	2008–2012 гг.		
Барнаул	277,2 ± 2,6	309,2 ± 2,7*	11,5 %	7
Омск	274,3 ± 1,9	275,2 ± 1,9	0,3 %	19
Новосибирск	262,3 ± 1,6	278,5 ± 1,6*	6,2 %	11
Томск	261,6 ± 3,4	281,6 ± 2,9*	7,7 %	10
Иркутск	257,1 ± 2,7	334,5 ± 3,1*	30,1 %	1
Красноярск	253,7 ± 2,1	267,8 ± 2,1*	5,6 %	14
Чита	241,0 ± 3,7	271,2 ± 3,8*	12,5 %	5
Улан-Удэ	240,4 ± 3,5	245,6 ± 3,5	2,1 %	18
Кемерово	239,8 ± 2,7	240,1 ± 2,6	0,1 %	20
Горно-Алтайск	231,4 ± 8,6	237,3 ± 9,2	2,6 %	16
Кызыл	223,5 ± 7,3	237,0 ± 7,3	6,0 %	12
Абакан	196,8 ± 4,6	242,1 ± 4,8*	23,0 %	3
Якутск	196,4 ± 4,3	215,4 ± 3,9*	9,7 %	8
Владивосток	219,4 ± 2,3	245,9 ± 2,4*	12,1 %	6
Хабаровск	234,5 ± 2,5	247,7 ± 2,5*	5,6 %	13
Благовещенск	278,3 ± 4,8	286,4 ± 4,7	2,9 %	15
Петропавловск-Камчатский	224,7 ± 4,8	285,0 ± 5,0*	26,8 %	2
Магадан	261,0 ± 7,4	283,0 ± 6,9*	8,4 %	9
Южно-Сахалинск	287,4 ± 5,3	323,9 ± 5,5*	12,7 %	4
Биробиджан	248,2 ± 7,4	253,6 ± 7,0	2,2 %	16
Все центры	242,0 ± 0,7	271,9 ± 0,7*	12,4 %	

Примечание: * – различия статистически значимые ($p < 0,05$).

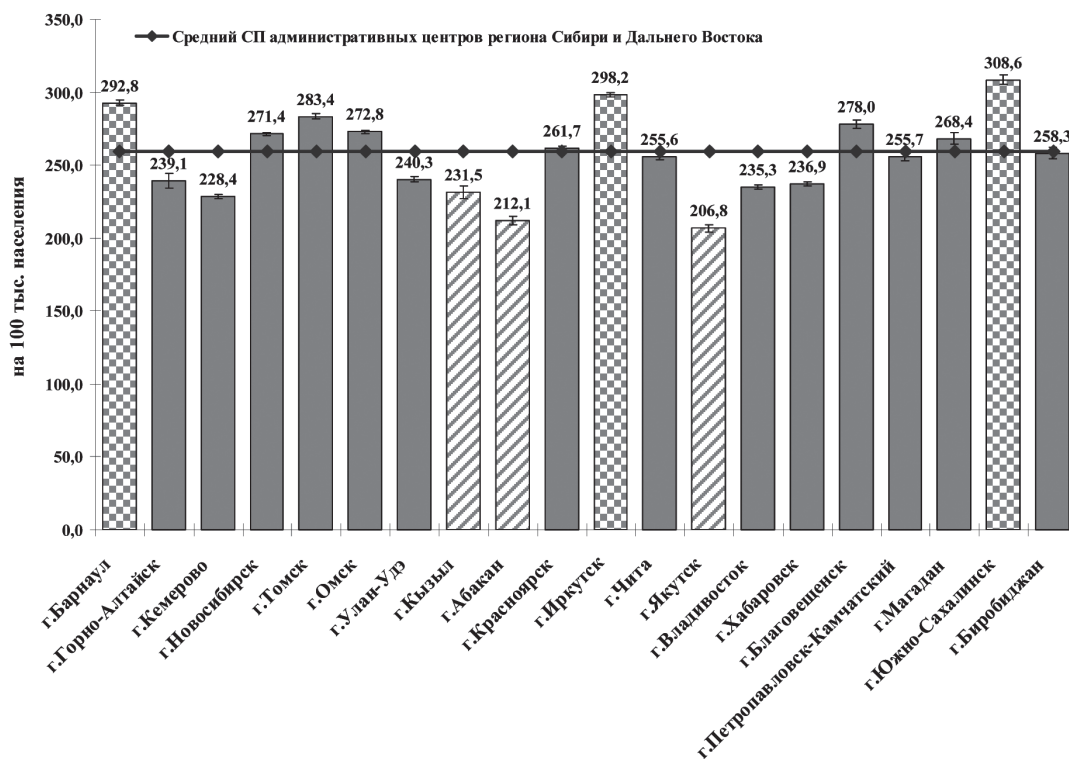


Рис. 1. Заболеваемость (СП на 100 тыс. населения) злокачественными новообразованиями в административных центрах региона Сибири и Дальнего Востока, 1998–2012 гг.

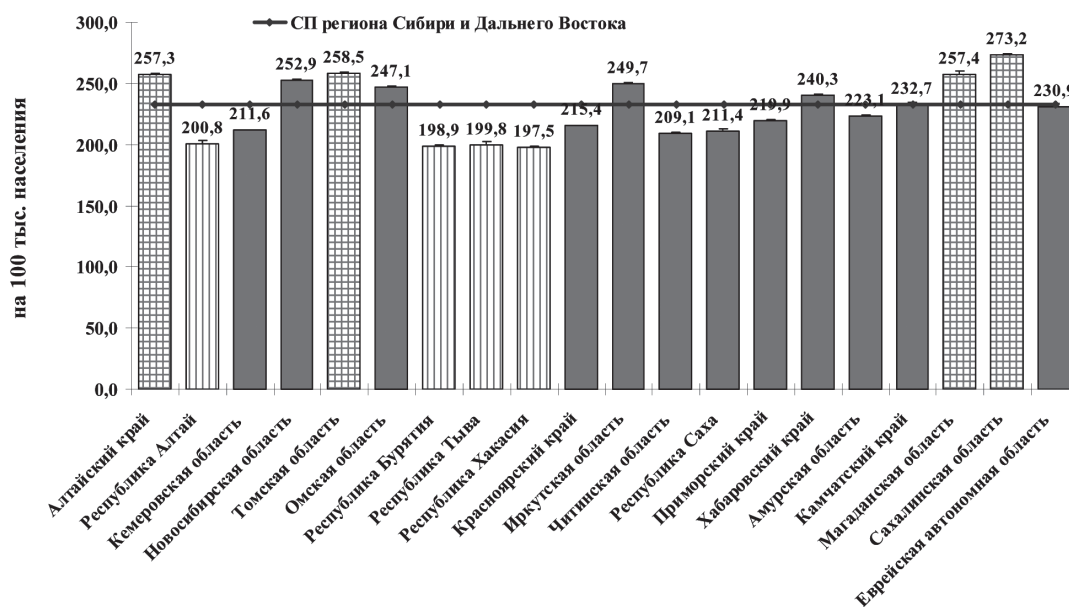


Рис. 2. Заболеваемость (СП на 100 тыс. населения) злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока, 1998–2012 гг.

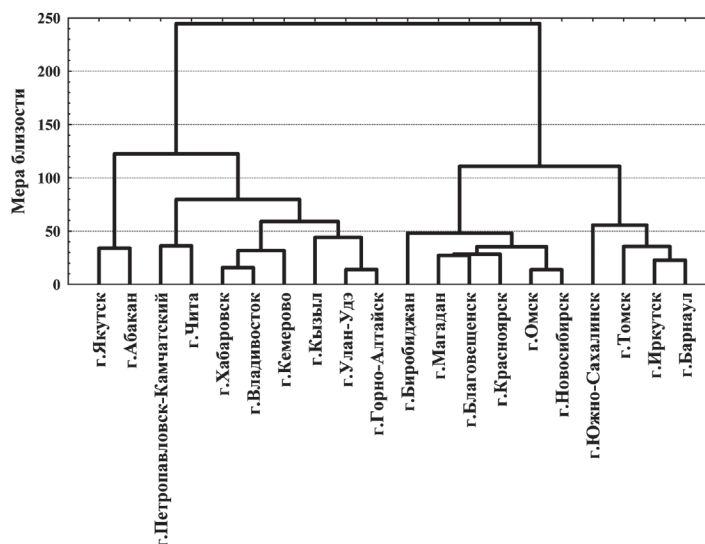


Рис. 3. Объединение городов в группы с повышенным и пониженным онкологическим риском

Благовещенск, Красноярск, Омск, Новосибирск, Южно-Сахалинск, Томск, Иркутск и Барнаул (рис. 3).

При рассмотрении групп пониженного и повышенного риска выделяются следующие 4 подгруппы в порядке возрастания: 1) группа городов с самым низким онкориском – Якутск, Абакан; 2) группа городов с низким онкориском – Петропавловск-Камчатский, Чита, Хабаровск, Владивосток, Кемерово, Кызыл, Улан-Удэ, Горно-Алтайск; 3) группа городов с высоким онкологическим риском – Биробиджан, Магадан, Благовещенск, Красноярск, Омск, Новосибирск; 4) группа городов с очень высоким онкологическим риском – Южно-Сахалинск, Томск, Иркутск и Барнаул.

Заключение

Таким образом, удельный вес населения, проживающего в административных центрах территорий региона, составляет 34,1 % и колеблется от 18,5 % в Кемерово до 61,0 % в Магадане. Средний показатель заболеваемости ЗНО их жителей ($259,1 \pm 0,4 \text{ ‰}_{0000}$) выше, чем в целом по региону ($233,0 \pm 0,2 \text{ ‰}_{0000}$) ($p < 0,05$).

В динамике наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями населения городов. Наибольший темп прироста показателей отмечался в Иркутске (30,1 %), Петропавловске-Камчатском (26,8 %), наименьший – в Кемерово (0,1 %) и Омске (0,3 %). По результатам кластер-

ного анализа в группу с пониженным онкологическим риском вошли города Якутск, Абакан, Петропавловск-Камчатский, Чита, Хабаровск, Владивосток, Кемерово, Кызыл, Улан-Удэ, Горно-Алтайск, в группу повышенного онкологического риска – города Биробиджан, Магадан, Благовещенск, Красноярск, Омск, Новосибирск, Южно-Сахалинск, Томск, Иркутск, Барнаул. Результаты исследования послужат основой для проведения сравнительного анализа заболеваемости и загрязнения окружающей среды (с помощью ГИС-систем) городов с высоким и низким онкологическим риском для обоснования противораковых мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ананина О.А., Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Христенко Е.Л., Попкова Г.А., Христенко И.Д. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения г. Норильска. Формирование групп повышенного риска // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 4. С. 58–61.
2. Демографический ежегодник России. 2013: Стат. сб. М.: Росстат, 2013. 543 с.
3. Мандель И.Д. Кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1988. 176 с.
4. Петрова Г.В., Грецова О.П., Старинский В.В. Характеристика и методы расчета статистических показателей, применяемых в онкологии. М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росздрава, 2005. 39 с.
5. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Панферова Е.В., Ананина О.А., Одинцова И.Н. Заболеваемость раком молочной железы женского населения Иркутской области. Факторы риска // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 5. С. 12–17.
6. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Тахауов Р.М., Карпов А.Б. Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001. 411 с.

7. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Волков М.В., Гурина Л.И., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования трахеи, бронхов, легкого в регионе Сибири и Дальнего Востока: эпидемиологические аспекты // Пульмонология. 2013. № 5. С. 5–8.

8. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Муранова О.Ю., Гурина Л.И. Эпидемиология рака молочной железы в Приморском крае // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 50–51.

9. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Панферова Е.В., Климова И.Д., Шивит-оол А.А. Распространенность рака молочной железы и медико-демографическая ситуация в регионе Сибири и Дальнего Востока // Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск). 2012. № 1. С. 87–91.

10. Российский статистический ежегодник. 2009: Стат. сб. М.: Росстат, 2009. 795 с.

11. Российский статистический ежегодник. 2013: Стат. сб. М.: Росстат, 2013. 717 с.

12. Федеральная служба государственной статистики РФ. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gks.ru>, <http://www.fedstat.ru/indicator/data>

13. Чойнзоннов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Мартынова Н.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 41–47.

14. Экология города / Под ред. В.Ф. Стольберга. Киев: Либра, 2000. 464 с.

Поступила 5.05.14

REFERENCES

1. Ananina O.A., Pisareva L.F., Odintsova I.N., Khristenko E.L., Popkova G.A., Khristenko I.D. Cancer incidence of Norilsk population. Formation of high-risk groups // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2013. № 4. P. 58–61. [in Russian]

2. Russian Demographic Yearbook. 2013: Statisticheskiy sbornik. M.: Rosstat., 2013. 543 p. [in Russian]

3. Mandel I.D. Cluster analysis. M., 1988. 176 p. [in Russian]

4. Petrova G.V., Gretsova O.P., Starinskiy V.V. Features and calculation methods of statistical indicators used in oncology. M., 2005. 39 p. [in Russian]

5. Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Panferova E.V., Ananina O.A., Odintsova I.N. Breast cancer incidence of the Irkutsk region female population. Risk Factors. // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2012. № 5. P. 12–17. [in Russian]

6. Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Takhauov R.M., Karpov A.B. Features of cancer incidence population of Siberia and the Russian Far East. Tomsk, 2001. 411 p. [in Russian]

7. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Volkov M.V., Gurina L.I., Boyarkina A.P. Malignant neoplasm of trachea, bronchus and lung in the region of Siberia and the Russian Far East: Epidemiological aspects // Pulmonology. 2013. № 5. P. 5–8. [in Russian]

8. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Muranova O.Y., Gurina L.I. Breast cancer epidemiology in the Primorsky Krai // Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. 2010. № 1. P. 50–51. [in Russian]

9. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Panferova E.V., Klimova I.D., Shivit-ool A.A. Prevalence of breast cancer and medical and demographic situation in the region of Siberia and the Russian Far East // Sibirskiy medicinskiy zhurnal (Irkutsk). 2012. № 1. P. 87–91. [in Russian]

10. Russian Statistic Yearbook. 2009: Statisticheskiy sbornik. M.: Rosstat., 2009. 795 p. [in Russian]

11. Russian Statistic Yearbook. 2013: Statisticheskiy sbornik. M.: Rosstat., 2013. 717 p. [in Russian]

12. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. [Electronic resource]. Access mode: <http://www.gks.ru>, <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. [in Russian]

13. Choyzonov E.L., Pisareva L.F., Cherdyntseva N.V., Boyarkina A.P., Odintsova I.N., Martynova N.A. Cancer incidence in the region of Siberia and the Russian Far East. Condition of the oncology service and ways to improve it // Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2004. № 2. P. 41–47. [in Russian]

14. City ecology / Ed. V.F. Stolberg. Kiev: Libra, 2000. 464 p. [in Russian]

ЭКСПРЕССИЯ ГЕНА *BRCA1* ПРИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЯХ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

И.Г. Гафтон^{1,3}, Е.Н. Имянитов^{1,2}, В.В. Семиглазов^{1,3}, Д.Е. Мацко¹,
Г.И. Гафтон¹, Ю.В. Семилетова^{1,2}, А.Г. Иевлева¹, А.Е. Михнин^{1,2}, В.Г. Лемехов^{1,2}

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург¹
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург²
ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. академика И.П. Павлова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург³
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: gafton_ivan@mail.ru¹

Представлены результаты молекулярно-генетического исследования экспрессии гена *BRCA1* у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта. Исходя из анализа результатов выживаемости больных НЭО в зависимости от уровня экспрессии *BRCA1*, можно предположить о возможности использования данного показателя как в качестве прогностического критерия, так и в качестве фактора, определяющего целесообразность назначения препаратов платины. Чем агрессивнее нейроэндокринные опухоли, тем ниже экспрессия гена *BRCA1*, тем менее целесообразно назначение платиносодержащих схем химиотерапии.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, экспрессия *BRCA1*, лечение.

BRCA1 GENE EXPRESSION IN ENDOCRINE TUMORS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

I.G. Gafton^{1,3}, E.N. Imyaninov², V.V. Semiglasov³, D.E. Matsko¹,
G.I. Gafton¹, Yu.V. Semiletova^{1,2}, A.G. Ievleva¹, A.E. Mikhnin^{1,2}, V.G. Lemekhov^{1,2}
N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St.-Petersburg¹
I.I. Mechnikov State Medical University, St.-Petersburg²
I.P. Pavlov State Medical University, St.-Petersburg³
68, Leningradskaya Street 19775-St.-Petersburg, e-mail: gafton_ivan@mail.ru¹

Results of molecular genetic study of *BRCA1* gene expression in patients with endocrine tumors of the gastrointestinal tract were presented. Based on the analysis of survival rates in patients with endocrine tumors of the gastrointestinal tract, the *BRCA1* expression level was suggested can be used as a prognostic criterion and as a factor determining the advisability of administration of platinum-based drugs. It was found that the more aggressive neuroendocrine tumors had the lower *BRCA1* expression. Therefore, administration of platinum-containing chemotherapy is unlikely to offer any benefit for these patients.

Key words: neuroendocrine tumors, *BRCA1* expression, chemotherapy.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, исходящих из нейроэндокринных клеток, которые локализуются в различных органах и тканях человека. Развитие новых лабораторных технологий значительно упростило идентификацию нейроэндокринных клеток. Решающее значение в диагностике НЭО имеет иммуногистохимическое исследование. Одним из наиболее характерных маркеров нейроэндокринных компонентов является маркер специфических эндокринных гранул – хромогранин А [2, 3, 6, 9]. Другим универсальным антигеном опухолей данной группы является маркер молекул нейрорадезии – рецептор CD56

[4]. Патогенез нейроэндокринных опухолей, как и других карцином, сопряжен с накоплением соматических мутаций в онкогенах и антионкогенах. Многие характерные для карцином нарушения, в частности делеции участков хромосом («потери гетерозиготности»), метилирование регуляторных областей генома, аномалии экспрессии генов, обнаруживаются и в новообразованиях нейроэндокринного происхождения, однако в последнем случае подавляющая часть известных на сегодняшний день геномных дефектов не проявляет какой-либо специфичности [7].

Определение мутации и уровня экспрессии гена *BRCA1* активно используется при лечении рака

молочной железы (РМЖ) и рака яичников (РЯ), определяя прогноз заболевания и эффективность терапии. При наличии генетического дефекта в одном из генов наследственного рака *BRCA1*, *BRCA2* или *PALB2* опухоли обычно демонстрируют высокую чувствительность к BRCA-специфическим препаратам производным платины, ингибиторам PARP, митомицину и т.д. [8]. Высокая прогностическая значимость наличия мутации *BRCA1* при РМЖ и РЯ заставляет многих ученых искать новые мишени в широком спектре онкологических нозологий.

В лечении НЭО хирургический подход продолжает занимать ведущие позиции даже при генерализованных формах заболевания. Отдаленные показатели общей выживаемости при системной терапии этой группы больных остаются неудовлетворительными. Современные подходы к молекулярной диагностике и таргетной терапии позволяют обнаружить потенциально уязвимые мутации и подобрать эффективное лечение хотя бы для небольшой части онкологических пациентов с НЭО. Кроме того, открывшиеся возможности таргетной терапии дали новую ветвь в клинических исследованиях. Её превалирующее значение состоит в селективном воздействии на опухоль без повреждения здоровых клеток.

Возможно, что новые препараты окажутся эффективными для терапии нейроэндокринных опухолей за счет использования их биологических особенностей (выраженная васкуляризация, наличие рецепторов соматостатина и других пептидов, рецепторы тирозинкиназы). Целесообразно проведение клинических исследований для оценки как новых, так и уже известных мутаций и показателей экспрессии генов с целью определения прогноза заболевания и улучшения показателей эффективности лекарственной терапии.

Целью исследования являются выявление прогностически значимых мутаций у больных нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного

тракта и оптимизация лечения данной группы пациентов.

Материал и методы

В исследование включено 58 больных с гистологически верифицированным нейроэндокринным раком желудочно-кишечного тракта pT₁₋₄N₀₋₃M₀ стадии, радикально оперированных с января 1994 г. по декабрь 2013 г. в клинике ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова». Сведения о пациентах были получены из историй болезни, амбулаторных карт, гистологических заключений, стандартных протоколов исследования операционного материала. Минимальный период наблюдения составил 5 мес, максимальный – 18 лет. Отдаленные результаты наблюдения собраны по всем пациентам. При их анализе удалось установить, что 18 (31,0 %) больных умерли от основного заболевания. У 34 (58,6 %) пациентов выявлен рецидив заболевания в различные сроки наблюдения. При скрининге гистологического материала, полученного от 33 пациентов, на предмет наличия в опухоли уязвимых мутаций были выявлены следующие особенности: транслокаций *EML4-ALK* и делеций в 19 экзоне гена *EGFR* выявлено не было. Однако при последующем анализе была выявлена низкая экспрессия *BRCA1* у 2 (6,1 %) из 33 (100,0 %) пациентов (таблица).

Делеции в 19 экзоне гена *EGFR* детектировали путем ПЦР-амплификации всей последовательности экзона при помощи прямого 5'-CTGTCATAGGGACTCTGGAT-3' и обратного 5'-CAGCAAAGCAGAACTCACAT-3' праймеров. Детекция транслокаций *EML4-ALK* осуществлялась путем ПЦР-амплификации 5 наиболее частых типов транслокаций ((*EML4ex13/ALKex20*, V.1; *EML4ex20/ALKex20*, V.2; *EML4ex6/ALKex20*, V.3; *EML4ex18/ALKex20*; *EML4ex2/ALKex20*) с помощью специфических праймеров. Последовательности кДНК гена-мишени *BRCA1* и гена-рефери (*SDHA*) амплифицировали при помощи специфических праймеров в присутствии TaqMan-зондов.

Таблица

Показатели экспрессии гена *BRCA1* в зависимости от пола больных

Экспрессия гена <i>BRCA1</i>	Женщины (n=20)	Мужчины (n=13)
До 0	3 (15,0 %)	5 (38,5 %)
0–2	8 (40,0 %)	4 (30,8 %)
2–4	8 (40,0 %)	3 (23,1 %)
4–7,4	1 (5,0 %)	1 (7,7 %)

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием принятых методов параметрической и непараметрической статистики. Вычисляли средние показатели и стандартные ошибки относительных величин. Статистическая значимость различий сравниваемых групп оценивалась с помощью критериев Пирсона и точных методов Фишера [1].

Результаты и обсуждение

Для выявления взаимосвязей уровня экспрессии гена *BRCA1* с исследуемыми показателями мы использовали коэффициент корреляции Спирмена (*Rsp*), который может принимать значения от -1 до $+1$. При этом отрицательный коэффициент корреляции позволяет принять гипотезу о наличии монотонной отрицательной связи, т.е. увеличение значения одной переменной ведет к уменьшению значения коррелирующей с ней переменной. Как следует из рис. 1, при исследовании взаимосвязи критерия Ki67 и уровня экспрессии *BRCA1* выявлена отрицательная монотонная связь, т.е. чем меньше показатель Ki67, тем выше экспрессия *BRCA1* (*Rsp* $-0,58$), что также является статистически значимым показателем ($p=0,000362$).

Аналогичная картина наблюдается при исследовании митотической активности в нейроэндокринных опухолях в зависимости от показателей экспрессии *BRCA1* (рис. 2), чем меньше показатель митотической активности, тем выше экспрессия *BRCA1* (*Rsp* $-0,46$), что также является статистически значимым показателем ($p=0,006764$). Диапазон показателей экспрессии *BRCA1* статистически значимо ($p=0,039$) коррелирует со степенью дифференцировки НЭО, в среднем составляя при G1 – 2,1, тогда как при G2 и G3 – 0,4 (рис. 3). Таким образом, обобщая вышеописанные данные, можно утверждать, что чем агрессивнее нейроэндокринные опухоли, тем ниже экспрессия гена *BRCA1*.

Так как *BRCA*-ассоциированные опухоли развиваются за счет дефекта системы репарации двухцепочечных разрывов и межнитевых сшивок ДНК, то терапия агентами, вызывающими подобные повреждения генома (препараты платины, митомицин С), может оказаться высокоэффективной. Положительный эффект такого лечения был показан в основном для наследственного РМЖ и РЯ [5]. В нашем случае у 6,1 % пациентов можно предположить эффективность назначения данной группы препаратов. При дополнительном анализе

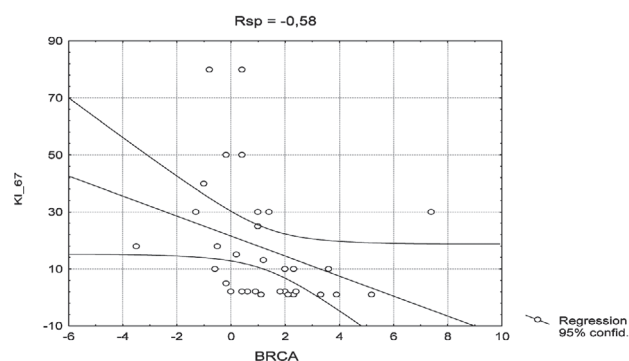


Рис. 1. Взаимосвязь показателей экспрессии *BRCA1* с Ki67

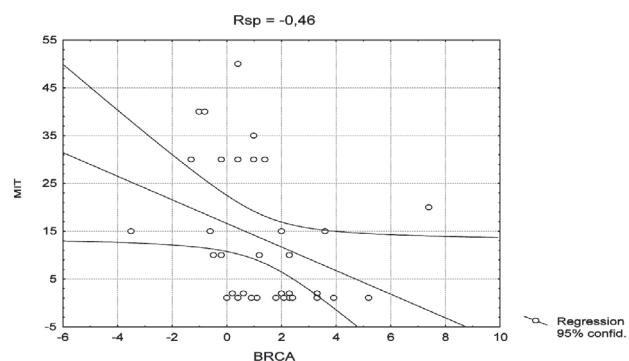


Рис. 2. Взаимосвязь показателей экспрессии *BRCA1* с митотической активностью нейроэндокринных опухолей

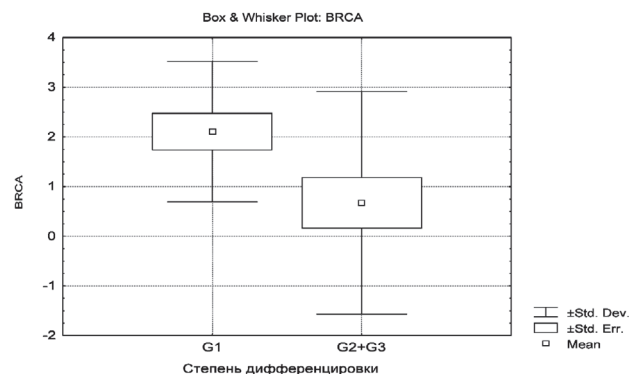


Рис. 3. Взаимосвязь показателей экспрессии *BRCA1* со степенью дифференцировки нейроэндокринных опухолей

показателей экспрессии в зависимости от пола пациента статистически значимых изменений не выявлено, $p=0,12$ (рис. 4).

Для выявления взаимосвязей показателей экс-

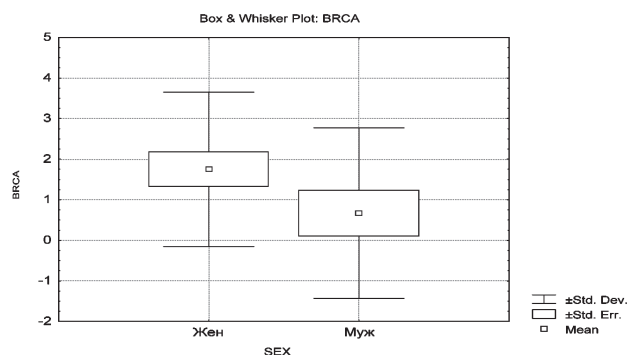


Рис. 4. Зависимость показателей экспрессии BRCA1 от пола пациентов с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта

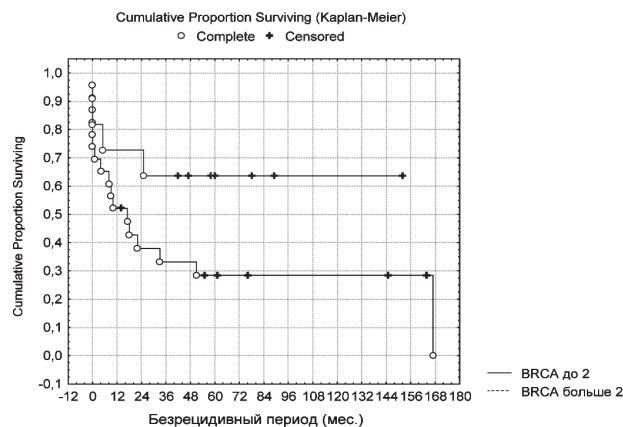


Рис. 5. Показатели безрецидивной выживаемости больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта в зависимости от уровня экспрессии BRCA1 ($p < 0,05$)

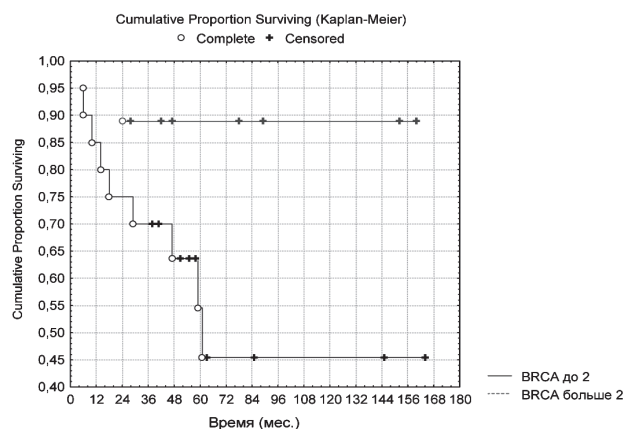


Рис. 6. Показатели общей выживаемости больных с нейроэндокринными опухолями желудочно-кишечного тракта в зависимости от уровня экспрессии BRCA1 ($p = 0,12$)

прессии *BRCA1* с исследуемыми критериями мы не могли применить традиционное значение $BRCA1=4$, так как с такими значениями наблюдали всего 2 пациентов. По этой причине мы воспользовались статистическими характеристиками нашей выборки по уровню экспрессии *BRCA1* и реализовали 2 варианта анализа:

- 1) делением показателей *BRCA1* по медиане;
- 2) делением показателей *BRCA1* по тертилям.

Взаимосвязи уровня экспрессии *BRCA1* удалось выявить при выделении подгруппы по верхней тертилю, равной 2. Наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение показателей безрецидивной выживаемости при уровне экспрессии *BRCA1* выше значения 2,0 по сравнению со значением *BRCA1* менее 2,0 (рис. 5). Медиана одногодичной безрецидивной выживаемости при уровне экспрессии *BRCA1* выше 2,0 составляет 52 %, пятилетней – 28 %, тогда как при экспрессии *BRCA1* менее 2,0 медиана одногодичной безрецидивной выживаемости пациентов с НЭО составила 72 %, пятилетней – 62 %. При анализе показателей общей выживаемости (ОВ) установлено, что у больных с экспрессией *BRCA1* выше 2,0 наблюдается тенденция ($p = 0,12$) к увеличению уровня ОВ по сравнению с пациентами с экспрессией *BRCA1* менее 2,0 (рис. 6). Исходя из результатов анализа выживаемости больных НЭО в зависимости от уровня экспрессии *BRCA1*, можно предположить возможность использования данного показателя как в качестве прогностического критерия, так и в качестве фактора, определяющего целесообразность назначения препаратов платины.

Заключение

На основании полученных данных можно утверждать, что чем агрессивнее нейроэндокринные опухоли, тем ниже экспрессия гена *BRCA1*. Целесообразно дальнейшее изучение эффективности препаратов платины у больных с низкой экспрессией *BRCA1*.

Данная работа поддержана грантом РНФ № 14–15–00528

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
2. Имянитов Е.Н. Стандартные и потенциальные предиктивные маркеры при опухолях желудочно-кишечного тракта // Практическая онкология. 2012. Т. 13, № 4. С. 219–228.
3. Имянитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4. С. 202–205.
4. D'Angelo S.P., Janjigian Y.Y., Ahye N., Riely G.J., Chaff J.E., Sima C.S., Shen R., Zheng J., Dycoco J., Kris M.G., Zakowski M.F.,

Ladanyi M., Rusch V., Azzoli C.G. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib // J. Thorac. Oncol. 2012. Vol. 7. P. 1815–1822. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826bb7b2.

5. Imyanitov E.N., Moiseenko M.V. Drug therapy for hereditary cancers // Hered. Cancer Clin. Pract. 2011. Vol. 9. P. 1–16. doi:10.1186/1897-4287-9-5.

6. Kulke M.H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease // Cancer Treat. Rev. 2003. Vol. 29. P. 363–370. doi: 10.1016/S0305-7372(03)00072-0.

7. Leotlela P.D., Jauch A., Holtgreve-Grez H., Thakker R.V. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours // Endocrin. Relat. Cancer. 2003. Vol. 10. P. 437–450. doi: 10.1677/erc.0.0100437.

8. Pao W., Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12. P. 175–180. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70087-5.

9. Taupenot L., Harper K.L., O'Connor D.T. The chromogranin-secretogranin family // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348 (8). P. 1134–1149. doi: 10.1056/NEJMra021405.

Поступила 28.06.14

REFERENCES

1. Glanc S. Medical biological statistics. M.: Praktika, 1998. 459 p.
2. Imjanitov E.N. Standard and potential predictive markers for gastrointestinal tumors // Prakticheskaja onkologija. 2012. Vol. 13 (4). P. 219–228.

3. Imjanitov E.N. Epidemiology and biology of neuroendocrine tumors // Prakticheskaja onkologija. 2005. Vol. 6 (4). P. 202–205.

4. D'Angelo S.P., Janjigian Y.Y., Ahye N., Riely G.J., Chaffi J.E., Sima C.S., Shen R., Zheng J., Dycoco J., Kris M.G., Zakowski M.F., Ladanyi M., Rusch V., Azzoli C.G. Distinct clinical course of EGFR-mutant resected lung cancers: results of testing of 1118 surgical specimens and effects of adjuvant gefitinib and erlotinib // J. Thorac. Oncol. 2012. Vol. 7. P. 1815–1822. doi: 10.1097/JTO.0b013e31826bb7b2.

5. Imyanitov E.N., Moiseenko M.V. Drug therapy for hereditary cancers // Hered. Cancer Clin. Pract. 2011. Vol. 9. P. 1–16. doi:10.1186/1897-4287-9-5.

6. Kulke M.H. Neuroendocrine tumours: clinical presentation and management of localized disease // Cancer Treat. Rev. 2003. Vol. 29. P. 363–370. doi: 10.1016/S0305-7372(03)00072-0.

7. Leotlela P.D., Jauch A., Holtgreve-Grez H., Thakker R.V. Genetics of neuroendocrine and carcinoid tumours // Endocrin. Relat. Cancer. 2003. Vol. 10. P. 437–450. doi: 10.1677/erc.0.0100437.

8. Pao W., Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer // Lancet Oncol. 2011. Vol. 12. P. 175–180. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70087-5.

9. Taupenot L., Harper K.L., O'Connor D.T. The chromogranin-secretogranin family // New Engl. J. Med. 2003. Vol. 348 (8). P. 1134–1149. doi: 10.1056/NEJMra021405.

МАССИВНОЕ ОПУХОЛЕВОЕ ПОРАЖЕНИЕ («TUMOR BURDEN») ПРИ ЛИМФОМЕ ХОДЖКИНА КАК ФАКТОР ПРОГНОЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

А.П. Карицкий

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68,
e-mail: 9515321@mail.ru

Целью исследования явились оценка составляющих массивного опухолевого поражения, а именно, сведений о медиастинально-торакальном индексе (МТИ), размере наибольшего конгломерата и числе зон поражения, при лимфоме Ходжкина у лиц молодого возраста и анализ их прогностического значения. Представлены данные о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст – 24 ± 4 года). Согласно проведенному ROC анализу, критическими (пороговыми) параметрами, значительно ухудшающими прогноз заболевания, оказались значения МТИ более 0,33, размер конгломерата более 46 мм и число зон поражения более 5. Использование корреляционно-регрессионного анализа выделило лучшую регрессионную модель для МТИ – линейную – с соответствующим максимальным значением коэффициента детерминации и минимальной остаточной дисперсией. Уравнение по F-критерию Фишера и коэффициент детерминации оказались статистически значимы ($F_{\text{факт}}(46,74) > F_{\text{теорет}}(4,17)$). При построении линейных и нелинейных регрессионных моделей для составляющих «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» значимого влияния на прогноз не выявлено ($p=0,9237$ и $p=0,3385$ соответственно). Связь показателя МТИ оказалась существенной и с отдаленными результатами. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с МТИ менее 0,33 составила 100 %, в группе с МТИ более 0,34 – 41 % (log-rank test 0,04649).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, лица молодого возраста, объем опухоли.

MASSIVE TUMOR BURDEN IN HODGKIN'S LYMPHOMA AS A PROGNOSTIC FACTOR IN YOUNG ADULTS

A.P. Karitsky

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg
68, Leningradskay Street, Pesochny, 197758-St. Petersburg, Russia,
e-mail: 9515321@mail.ru

The aim of the study was the assessment of tumor burden's components (a mediastinum/thoracic ratio – MTR, peripheral bulky disease, and number of involved lymph nodes) in young adults with Hodgkin's lymphoma and the analysis of their predictive value. Data on 87 patients aged from 19 till 29 years (median 24 ± 4 years) are submitted. The optimum cut-off level according ROC method for MTR has been established at 0.33, for peripheral bulky disease has been established at 46 mm, and for number of involved lymph nodes has been established at 5. Use of the correlation and regression analysis allocated the best linear regression model for MTR with the maximum determination coefficient and the minimum residual dispersion. There were statistically significant the equation by Fischer's criterion and determination coefficient ($F_{\text{fact}}(46,74) > F_{\text{theor}}(4,17)$). Linear and nonlinear regression models for «a peripheral lymphadenopathy» and «number of involved zones» didn't show significant influence on the outcome ($p=0.9237$ and $p=0.3385$, respectively). MTR significant influenced the late results. The disease-free survival in patient's group with MTR less than 0.33 was 100 %, in group with MTR more than 0.34 was 41 % (log-rank test 0.04649).

Key words: Hodgkin's lymphoma, young adults, tumor burden.

С помощью современных программ химиотерапии возможно полное излечение около 70 % пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), в остальных случаях требуются эскалированные режимы лекарственной терапии. Для идентификации этой группы больных применяется анализ различных

предиктивных факторов [2]. Известно множество клинических и лабораторных параметров, используемых при стадировании ЛХ, которые обладают независимым прогностическим значением и так или иначе связаны с опухолевой массой [1, 2, 26]. К ним относятся такие факторы, как клиническая стадия,

число зон поражения, медиастинально-торакальный индекс (МТИ), а также некоторые показатели крови (лактатдегидрогеназа, β 2-микроглобулин, альбумин, гемоглобин, лейкоциты, СОЭ), все они являются ничем иным, как суррогатными индикаторами опухолевого поражения. При многих злокачественных заболеваниях, в том числе и при ЛХ, при создании прогностических моделей массивная опухолевая «нагрузка» является наиболее важной составляющей, непосредственно оказывающей влияние на выживаемость пациентов (табл. 1).

В известный Международный прогностический индекс (IPS –International Prognostic Score) [13], созданный с использованием статистического материала, основанного на сведениях о 1618 больных, были включены 7 факторов, имеющих самостоятельное прогностическое значение: содержание альбумина в сыворотке крови (40 г/л и меньше), уровень гемоглобина (105 г/л и меньше), мужской пол, возраст (45 лет и младше), IV стадия заболевания соответственно классификации Ann Arbor, уровень лейкоцитов (15×10^9 /л и выше), лимфоцитов (8 % и меньше).

Таблица 1

Прогностически неблагоприятные факторы, используемые при определении тактики лечения локализованных и распространенных форм ЛХ

Исследовательская группа	Прогностические факторы
Благоприятные стадии	
H7, H8 [20]	Более 4 зон поражения; СОЭ>50 мл/ч или В-симптомы и СОЭ>30 мл/ч; МТИ $\geq$ 0,35; поддиафрагмальное поражение
UK FDG-PET [15]	В-симптомы; поддиафрагмальное поражение; МТИ $\geq$ 0,33
GHSg (HD7, HD10, HD11) [3]	МТИ $\geq$ 0,33; массивное поражение селезенки; Е-поражение; СОЭ>50 мл/ч или В-симптомы и СОЭ>30 мл/ч; более 3 зон поражения
SWOG (9133) [10]	В-симптомы; МТИ $\geq$ 1/3; поддиафрагмальное поражение
NCI-C [19]	В-симптомы; смешанноклеточный гистотип или вариант лимфоцитарного преобладания; возраст старше 40 лет; СОЭ>50 мл/ч; более 4 зон поражения
G1, G5 [14]	В-симптомы; МТИ $\geq$ 1/3; размер конгломерата более 10 см; 2 или более экстранодальных поражений
GHSg [4]	В-симптомы; «bulky» disease; 4 и более зон поражения; возраст 50 лет и старше; СОЭ>50 мл/ч; LD; Е-поражение
Распространенные стадии	
EORTC (H34) [22]	III/IV стадии заболевания
BNLI Stanford V [28]	IB, IIB, IIIA, IV; IA или IIA (с МТИ $\geq$ 0,33 или вовлечение 2 и более экстранодальных очагов)
Манчестер [21]	I/II стадии (с В-симптомами или «bulky» disease); III, IV стадии
GHSg (HD6, HD9, HD12, HD15) [14, 23]	IIB (с «bulky» disease, массивным вовлечением селезенки или Е-поражением); PS IIIA S; PS IIIA N (с «bulky» disease, Е-поражением или ускоренной СОЭ); CS IIIA с «bulky» disease, массивным вовлечением селезенки или Е-поражением, ускоренной СОЭ или вовлечением 3 и более лимфатических зон); IIIB/IV
MAMA [27]	IB, IIA (с «bulky» disease), IIB, III, IV стадии
GELA (H89) [7–9]	IIIB, IV стадии
Stanford V [5]	I-IIA/B с массивным медиастинальным поражением
ECOG-2496 CALGB-59905 SWOG-E2496 Stanford GHSg [4]	III или IV стадии заболевания

В исследованиях, проведенных за последние 10 лет, доказано, что интеграция в прогностические модели показателя общей суммы опухолевой массы (бремени, нагрузки, burden) заметно изменяет прогнозный вклад клинических и лабораторных параметров в регрессионных анализах, уменьшая при этом их предсказательное значение в десятки раз [16, 24]. Последствием активности опухолевого компонента с продукцией цито- и хемокинов является возникновение местных и системных реакций с появлением миелосупрессии и снижением функциональных способностей печени (гепатодепрессии). При большой опухолевой массе параметры клеточной активности увеличиваются, что усугубляет изменения клинических и лабораторных показателей [25].

В литературе также обсуждается вопрос об обратной корреляционной связи между опухолевым поражением и возрастом пациента, объясняя это разнотипной иммунологической реактивностью клеток у пациентов различного возраста и, таким образом, уменьшением воспалительного компонента у пожилых больных [11, 18, 25].

Представляется интересным оценить составляющие массивного опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина у лиц молодого возраста и проанализировать их прогностическое значение.

Материал и методы

В исследование были включены сведения о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет, средний возраст – 24 ± 4 года. Мужчин – 34 (39,1 %), женщин – 53 (60,9 %), соотношение по полу 1:1,6 (табл. 2). Распределение по стадиям было практически одинаковым: у 47 (54 %) пациентов диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 (46 %) больных – генерализованное заболевание (III–IV стадии ЛХ). Экстранодальное поражение выявлено в 37 (42,5 %) случаях. Более половины больных – 47 (54 %) – имели В-стадию злокачественного процесса. У большинства пациентов – 76 (87,4 %) – гистологическое заключение звучало как нодулярный склероз, у 2 (2,3 %) больных выявлено лимфоидное преобладание, у 5 (5,7 %) – смешанноклеточный вариант, у 4 (4,6 %) морфологический тип не диагностирован.

Таблица 2

Инициальные характеристики больных с ЛХ

Характеристика	Количество больных
Пол	
муж	34 (39,1 %)
жен	53 (60,9 %)
Стадия	
I	2 (2,3 %)
II	38 (43,7 %)
III	14 (16,1 %)
IV	33 (37,9 %)
Экстранодальное поражение	
Есть	37 (42,5 %)
Нет	38 (43,7 %)
Нет данных	12 (13,8 %)
В-симптомы	
Есть (В)	47 (54 %)
Нет (А)	40 (46 %)
Морфологический вариант ЛХ	
лимфоидное преобладание	2 (2,3 %)
нодулярный склероз	76 (87,4 %)
смешанно-клеточный вариант	5 (5,7 %)
лимфоидное истощение	-
нет данных	4 (4,6 %)

В настоящем исследовании проведен ROC анализ (Receiver Operator Characteristic – операционная характеристика приемника) диагностической эффективности методов исследования с использованием статистического пакета программ для биомедицинских наук «Medcalc», version 12.2.1.0 [29]. Характеристическая кривая ROC показывала чувствительность и специфичность метода для данного порога «нормальности», при этом помогая выявить критические параметры, превышение которых значимо ухудшало прогноз заболевания. Кроме того, была рассчитана площадь под ROC кривыми (AUC – Area Under Curve).

Значения AUC, приближающиеся к единице, указывали на высокую диагностическую значимость определяемых параметров, значения, располагающиеся ближе к графику $y=x$ (приближались к уровню 0,5), имели меньшую предсказательную способность. Критические точки параметров определялись умножением максимальных уровней чувствительности (доля истинно положительных примеров) и специфичности (доля истинно отрицательных случаев). Показатели чувствительности и специфичности были рассчитаны по общепринятым формулам с использованием ROC анализа. Оценке подверглись показатели МТИ, максимального размера конгломерата лимфатических узлов (периферическая лимфаденопатия) и число пораженных зон.

В работе также использован корреляционно-регрессионный анализ, с помощью которого определены тип функции зависимости фактора и результативного признака (выживаемости), в том числе выделение лучшей модели, и оценка неизвестных параметров уравнения регрессии. Для построения корреляционных полей, графического изображения и вычисления выживаемости

использовалась программа STATISTICA, version 6.0. Выживаемость анализировалась по методу Каплана–Мейера, при этом рассчитаны показатели безрецидивной выживаемости (DFS – disease-free survival). С помощью log-rank теста и непараметрических критериев проводилась оценка значимости различий частот изучаемого признака в нескольких независимых группах; различия считались статистически достоверными при значении $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Сведения о медиастинально-торакальном индексе были документированы лишь у 33 (38 %) пациентов. Его значения варьировали от 0,20 до 0,57 (средний размер – $0,32 \pm 0,09$). У 17 (51,5 %) пациентов МТИ составил менее 0,33, у 16 (48,5 %) – более 0,34, при этом у 4 (12 %) больных этот показатель превышал 0,5. При 50 % доверительном интервале (CI – confidence interval) верхняя граница была равна 0,41, нижняя – 0,3 (рис. 1). У 74 пациентов в истории болезни были представлены сведения об опухолевом конгломерате, максимальные размеры которого варьировали от 10 до 98 мм (среднее значение – 50 ± 31 мм). При 50 % CI верхняя граница оказалась равной 61 мм, нижняя – 30 мм (рис. 2). Данные о числе вовлеченных зон поражения имелись у 83 пациентов, среднее значение которого оказалось равным 6 (диапазон от 1 до 14). Интерквартильный размах (верхняя граница – 8, нижняя – 4) составил 4 (рис. 3). Согласно проведенному ROC-анализу, критическими (пороговыми) параметрами, значительно ухудшающими прогноз заболевания, оказались значения МТИ более 0,33, размер конгломерата более 46 мм и число зон поражения более 5 (табл. 3).

При построении линейной регрессионной модели для анализа МТИ получены следующие

Таблица 3

Показатели ROC анализа при оценке прогноза составляющих «tumor burden»

Показатели	МТИ	Периферическая лимфаденопатия	Число зон поражения
Критическое значение	Более 0,33	Более 46 мм	Более 5
Чувствительность	0,667	0,562	0,65
Специфичность	0,5	0,603	0,54
AUROC	0,583	0,583	0,595
95 % CI	0,390–0,760	0,463–0,697	0,481–0,701
p	0,4785	0,2476	0,1335

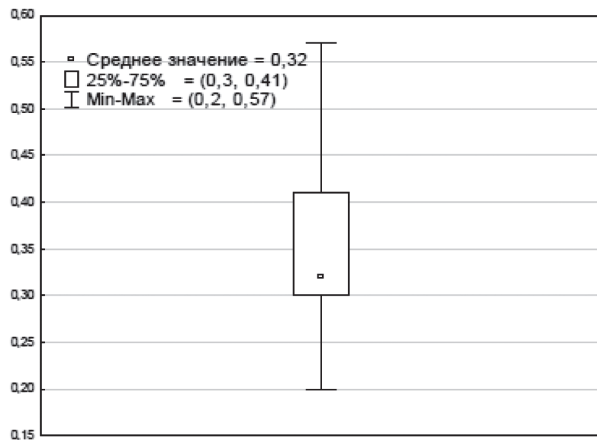


Рис. 1. Среднее значение и количественные границы МТИ.
Примечание: ось у – значение МТИ

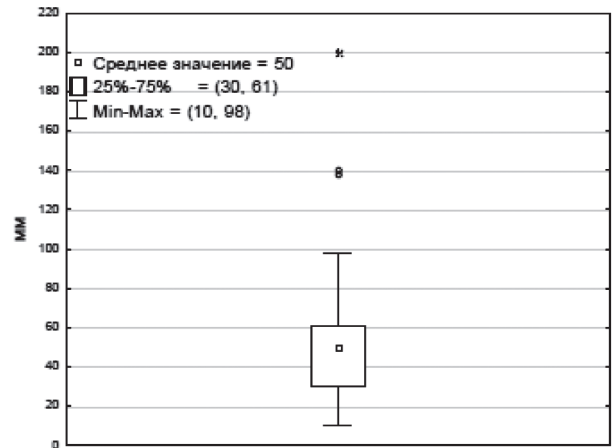


Рис. 2. Среднее значение и количественные границы размера конгломерата. Примечание: ось у – размер конгломерата (мм)

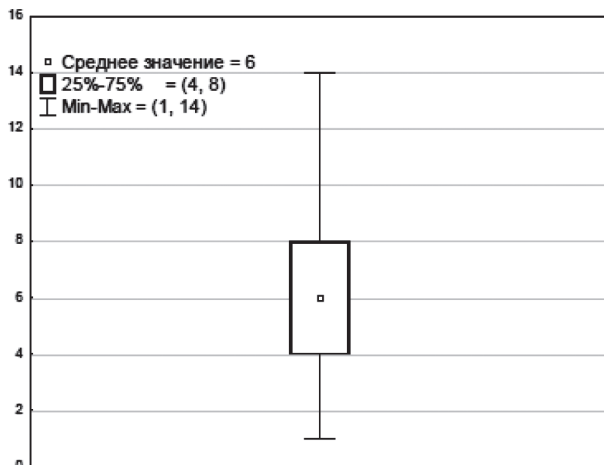


Рис. 3. Среднее значение и количественные границы числа зон поражения. Примечание: ось у – число зон поражения

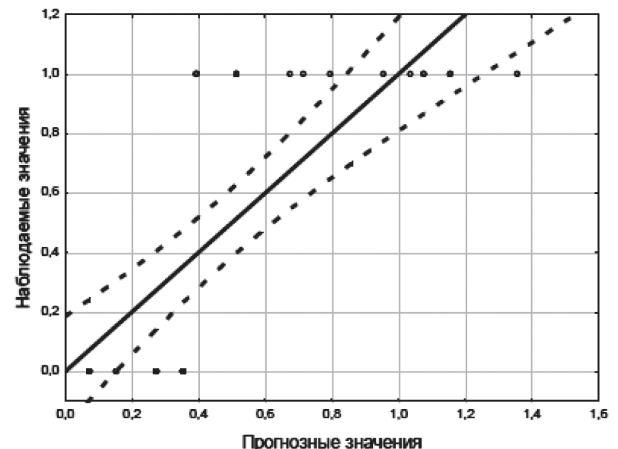


Рис. 4. Корреляционное поле и линия регрессии с 95% CI для линейной модели. Примечание: ось х – прогнозные значения, ось у – наблюдаемые значения

параметры уравнения: R – теоретическое корреляционное отношение – 0,77539528, R^2 – коэффициент детерминации – 0,6012374, Adjusted R^2 – скорректированный коэффициент детерминации – 0,58837455, F – расчетное значение критерия Фишера – 46,741, p – уровень значимости – $< 0,00000$, Std. Error of estimate – стандартная ошибка уравнения – 0,32561. Уравнение линейной регрессии представлено в следующем виде:

$$\hat{y} = -0,928971 + 4,008252x.$$

В нашем примере теоретическое значение критерия Фишера равно 4,17, т.е. $F_{\text{факт}} > F_{\text{теорет}}$, что

подтверждает значимость уравнения в целом. Графическое изображение линии регрессии представлено на рис. 4.

Те же шаги были предприняты для построения регрессионной модели нелинейного типа (степенной и экспоненциальной). Уравнения степенной и экспоненциальной функций выглядят следующим образом:

$$\hat{y} = 4,892328x^{2,264521};$$

$$\hat{y} = \exp(-2,71510 + 5,37910x).$$

Графические изображения корреляционных полей с кривыми степенной и экспоненциальной

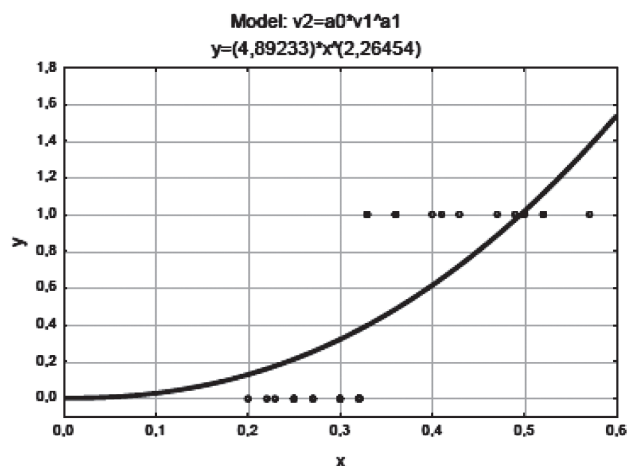


Рис. 5. Корреляционное поле с наложением линии степенной регрессии. Примечание: ось x – значения признака-фактора (МТИ), ось y – значения резульативного признака

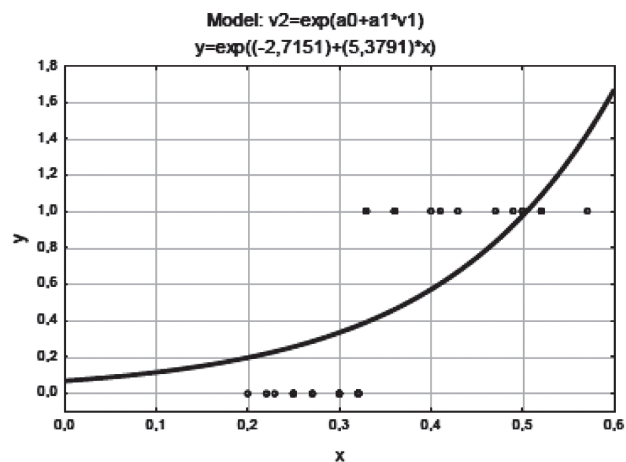


Рис. 6. Корреляционное поле и кривая экспоненциальной регрессионной модели. Примечание: ось x – значения признака-фактора (МТИ), ось y – значения резульативного признака

ной регрессионных моделей представлены на рис. 5, 6.

При выборе лучшей модели использовались значения коэффициента детерминации и/или остаточной дисперсии. В итоге финальная таблица уравнений и показателей выглядит следующим образом (табл. 4).

Согласно табл. 4 лучшей регрессионной моделью можно считать линейную, т.к. именно ей соответствует максимальное значение коэффициента детерминации R^2 (η^2), остаточная же дисперсия ($\sigma_{\text{ост}}^2$) минимальна. Уравнение по F-критерию Фишера и коэффициент детерминации статистически значимы: $F_{\text{факт}}(46,74) > F_{\text{теорет}}(4,17)$. При построении линейных и нелинейных регрессионных моделей для составляющих «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» значимого воздействия на прогноз не выявлено ($p=0,9237$ и $p=0,3385$ соответственно). Влияние показателя МТИ оказалось существенным и на отдаленные результаты (рис. 7). Безрецидивная выживаемость

в группе пациентов с МТИ менее 0,33 составила 100 %, в группе с МТИ более 0,34 – 41 % (log-rank test – 0,04649).

Обсуждение

Впервые в 90-х гг. прошлого столетия L. Specht et al. для оценки прогноза лимфомы Ходжкина предложили использовать объем опухолевой массы [24, 25]. Однако их метод обладал определенной долей субъективизма, так как опирался на данные физикального осмотра (оценка периферических лимфатических узлов), рентгенографии (оценка внутригрудных лимфатических узлов) и нижней не прямой лимфографии (оценка забрюшинных лимфатических узлов). Но несмотря на субъективизм и сложность вычислений, авторы доказали, что даже приблизительные значения объема поражения при инкорпорации в прогностические модели существенно меняют относительные риски показателей. Второй вывод, который был ими сделан, – большинство факторов прогноза коррелирует с опухолевой массой. Кроме того, концентрация

Таблица 4

Финальная таблица уравнений и показателей МТИ

Модель	Уравнение	R^2 (η^2)	$\sigma_{\text{ост}}^2$
Линейная	$\bar{y} = -0,928971 + 4,008252x$	60,12%	3,286767
Степенная	$\bar{y} = 4,892328x^{2,264521}$	52,9%	3,87943
Экспоненциальная	$\bar{y} = \exp(-2,71510 + 5,37910x)$	47,6%	4,31784

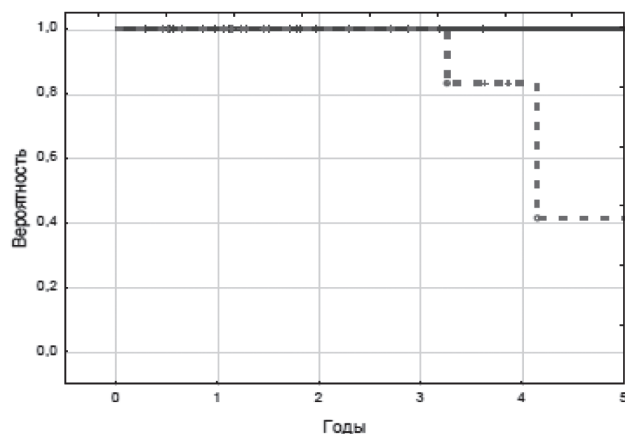


Рис. 7. Показатели безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах. Примечание: сплошная линия – безрецидивная выживаемость больных с МТИ менее 0,33: $n=20$, 20 – живы, 5-летняя DFS – 0,9996; пунктирная линия – безрецидивная выживаемость больных с МТИ более 0,34: $n=13$, 10 – живы, 5-летняя DFS – 0,4132, Log-rank test – 0,04649

опухолевых клеток в очаге поражения давала полную информацию о «саркоматозном насыщении» организма и являлась более объективным прогностическим фактором, чем опухолевая масса, так как позволяла убрать из подсчетов реактивный компонент. Сегодня это принципиальный момент, так как уже доказано, что ЛХ – единственное заболевание, в котором компонент злокачественных клеток составляет всего 1–2 % от всей опухолевой массы и очень редко превышает 20–30 % [6, 12, 18].

Данные исследования, к сожалению, были забыты на 20 лет, и лишь в 2001 г. вновь подтверждено преимущественное влияние на прогноз именно опухолевой массы. С помощью КТ общий объем опухоли вычислялся как сумма объемов всех поражений [12], отнесенная к площади поверхности пациента. Так называемая относительная опухолевая масса признана показателем, имеющим наибольшую предсказательную силу во всех прогностических моделях.

В исследованиях, включающих сведения о детях с лимфомой Ходжкина, значимое влияние на прогноз заболевания оказывали не только медиастинально-торакальный индекс, но и такие факторы, как размер конгломерата в наибольшем изменении и число вовлеченных зон поражения [1, 17]. В настоящей работе, выполненной с использованием данных о лицах молодого возраста,

составляющие «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» имели меньшее влияние на отдаленные результаты, что косвенно доказывает утверждение о больших реактивных возможностях у детей с преобладанием воспалительного компонента над опухолевым [18].

Перспективным направлением определения «саркоматозного насыщения» организма, проведения дифференциальной диагностики воспалительного и опухолевого компонентов является использование методов изотопной диагностики, дающее полную информацию об анатомическом и функциональном распространении злокачественного процесса. Вычисление размера опухоли, несомненно, поможет в стратификации пациентов на группы риска и определении необходимого объема лечебной программы.

Таким образом, доказано существенное влияние на прогноз заболевания лимфомой Ходжкина у лиц молодого возраста медиастинально-торакального индекса. Такие факторы, как «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения», имели меньшее предсказательное значение, они являются ничем иным, как показателями массивности опухолевого поражения, которые требуют дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулева С.А. Современные подходы к лечению лимфомы Ходжкина у детей // Детская онкология. 2009. № 3–4. С. 41–46.
2. Кулева С.А., Колыгин Б.А. Прогностические факторы и прогностические модели при лимфоме Ходжкина у детей и подростков // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 3. С. 272–277.
3. Böll B., Görgen H., Fuchs M., Pluetschow A., Eich H.T., Bargetzi M.J., Weidmann E., Junghans C., Greil R., Scherpe A., Schmalz O., Eichenauer D.A., von Tresckow B., Rothe A., Diehl V., Engert A., Borchmann P. ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials // J. Clin. Oncol. 2013. Vol. 31 (12). P. 1522–1529. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4181.
4. Dann E.J., Bar-Shalom R., Tamir A., Haim N., Ben-Shachar M., Avivi I., Zuckerman T., Kirschbaum M., Goor O., Libster D., Rowe J.M., Epelbaum R. Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome // Blood. 2007. Vol. 109 (3). P. 905–909.
5. Edwards-Bennett S.M., Jacks L.M., Moskowitz C.H., Wu E.J., Zhang Z., Noy A., Portlock C.S., Straus D.J., Zelenetz A.D., Yahalom J. Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // Ann. Oncol. 2010. Vol. 21 (3). P. 574–581. doi: 10.1093/annonc/mdp337.
6. Eich H.T., Müller R.P., Ansén S., Josting A., Engert A., Hansemann K., Pfister B., Wolf J., Willich N., Diehl V. New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology // Röntgenpraxis. 2003. Vol. 55 (3). P. 114–124.
7. Fermé C., Sebban C., Hennequin C., Diviné M., Lederlin P., Gabarre J., Ferrant A., Caillot D., Bordessoule D., Brice P., Moulet L., Berger F., Lepage E. Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy

for patients with advanced Hodgkin's disease: results of the groupe d'études des lymphomes de l'Adulte H89 trial // *Blood*. 2000. Vol. 95 (7). P. 2246–2252.

8. *Fermé C., Mounier N., Casasnovas O., Brice P., Divine M., Sonet A., Bouafia F., Bastard-Stamatoullas A., Bordessoule D., Voillat L., Reman O., Blanc M.* Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) // *Blood*. 2006. Vol. 107 (12). P. 4636–4642.

9. *Fermé C., Mounier N., Divine M.* Current clinical trials for the treatment of adult advanced-stage Hodgkin's disease: GELA experiences // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 1. P. 96–97.

10. *Ganz P.A., Moinpour C.M., Pauley D.K., Kornblith A.B., Gaynor E.R., Balcerzak S.P., Gatti G.S., Erba H.P., McCoy S., Press O.W., Fisher R.I.* Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (18). P. 3512–3519.

11. *Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E., Pieresca C., Bertoloni D., Ascari E.* Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD) // *Haematologica*. 1994. Vol. 79. P. 241–255.

12. *Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M., Giulio G.D., Merli F., Tavecchia L., Berte R., Davini O., Levis A., Broglia C., Maffei G.C., Lliarucci F., Dare R., Ascari E.* Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1388–1394.

13. *Hasenclever D., Diehl V.* A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1506–1514.

14. *Horning S.J.* Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007. P. 197–203.

15. *Hutchings M., Mikhael N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R.* Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1160–1168.

16. *Klimm B., Goergen H., Fuchs M., von Tresckow B., Böll B., Meissner J., Glunz A., Diehl V., Eich H.T., Engert A., Borchmann P.* Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (12). P. 3070–3076. doi: 10.1093/annonc/mdt413

17. *Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A.* DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma // *HAEMA*. 2006. Vol. 8 (1). P. 98–104.

18. *Mauch P.M., Kalish L.A., Kadin M., Coleman C.N., Osteen R., Hellman S.* Pattern of presentation of Hodgkin's disease // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 2062–2071.

19. *Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M., Pearcey R.G., Bezjak A., Wells W.A., Burns B.F., Winter J.N., Horning S.J., Dar A.R., Djurfeldt M.S., Ding K., Shepherd L.E.* Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (21). P. 4634–4642.

20. *Noordijk E.M., Carde P., Mandard A.M., Mellink W.A., Monconduit M., Eghbali H., Tirelli U., Thomas J., Somers R., Dupouy N.* Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. Suppl. 2. P. 107–112.

21. *Radford J.A., Rohatiner A.Z., Ryder W.D., Deakin D.P., Barbui T., Lucie N.P., Rossi A., Dunlop D.J., Cowan R.A., Wilkinson P.M., Gupta R.K., James R.D., Shamash J., Chang J., Crowther D., Lister T.A.* CHLVP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (13). P. 2988–2994.

22. *Raemaekers J.M.* Questions concerning supplementary radiotherapy in patients with stage III or IV Hodgkin's disease in remission

after chemotherapy // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1997. Vol. 141 (26). P. 1285–1289.

23. *Sieber M., Tesch H., Pfistner B., Rueffer U., Paulus U., Munker R., Hermann R., Doelken G., Koch P., Oertel J., Roller S., Worst P., Bischof H., Glunz A., Greil R., von Kalle K., Schalk K.P., Hasenclever D., Brosteanu O., Duehmke E., Georgii A., Engert A., Loeffler M., Diehl V., Mueller R.P., Willich N., Fischer R., Hansmann M.L., Stein H., Schober T., Koch B.* Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15 (2). P. 276–282.

24. *Specht L.* Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer*. 1992. Vol. 28. P. 1982–1985.

25. *Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M., Andersen P.K., Christensen B.E., Hippe E., Hou-Jensen K., Nissen N.I.* Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group // *Cancer*. 1990. Vol. 65. P. 2594–2601.

26. *Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J., Merke D.P., Caravelli J., Chapman D., Yahalom J., Clarkson B.D.* Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 7. P. 1173–1186.

27. *Viviani S., Bonadonna G., Santoro A., Bonfante V., Zanini M., Devizzi L., Soncini F., Valagussa P.* Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (5). P. 1421–1430.

28. *Zekri J.M., Mouncey P., Hancock B.W.* Trials in advanced Hodgkin's disease: more than 30 years experience of the British National Lymphoma Investigation // *Clin. Lymphoma*. 2004. Vol. 5 (3). P. 174–183.

29. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clin. Chemistry*. 1993. Vol. 39. P. 561–577.

Поступила 1.05.14

REFERENCES

1. *Kuleva S.A.* Современные подходы к лечению лимфомы Ходжкина у детей // *Detskaja onkologija*. 2009. № 3–4. P. 41–46. [in Russian]
2. *Kuleva S.A., Kolygin B.A.* Прогностические факторы и прогностические модели при лимфоме Ходжкина у детей и подростков // *Voprosy onkologii*. 2010. Vol. 56 (3). P. 272–277. [in Russian]
3. *Böll B., Görgen H., Fuchs M., Pluetschow A., Eich H.T., Bargetzi M.J., Weidmann E., Junghanß C., Greil R., Scherpe A., Schmalz O., Eichenauer D.A., von Tresckow B., Rothe A., Diehl V., Engert A., Borchmann P.* ABVD in older patients with early-stage Hodgkin lymphoma treated within the German Hodgkin Study Group HD10 and HD11 trials // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31 (12). P. 1522–1529. doi: 10.1200/JCO.2012.45.4181.
4. *Dann E.J., Bar-Shalom R., Tamir A., Haim N., Ben-Shachar M., Avivi I., Zuckerman T., Kirschbaum N., Goor O., Libster D., Rowe J.M., Epelbaum R.* Risk-adapted BEACOPP regimen can reduce the cumulative dose of chemotherapy for standard and high-risk Hodgkin lymphoma with no impairment of outcome // *Blood*. 2007. Vol. 109 (3). P. 905–909.
5. *Edwards-Bennett S.M., Jacks L.M., Moskowitz C.H., Wu E.J., Zhang Z., Noy A., Portlock C.S., Straus D.J., Zelenetz A.D., Yahalom J.* Stanford V program for locally extensive and advanced Hodgkin lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21 (3). P. 574–581. doi: 10.1093/annonc/mdp337.
6. *Eich H.T., Müller R.P., Ansén S., Josting A., Engert A., Hansemann K., Pfistner B., Wolf J., Willich N., Diehl V.* New therapeutic strategies for Hodgkin lymphoma in cooperation of radiation oncology and medical oncology // *Röntgenpraxis*. 2003. Vol. 55 (3). P. 114–124.
7. *Fermé C., Sebban C., Hennequin C., Divine M., Lederlin P., Gabarre J., Ferrant A., Caillot D., Bordessoule D., Brice P., Moulet L., Berger F., Lepage E.* Comparison of chemotherapy to radiotherapy as consolidation of complete or good partial response after six cycles of chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease: results of

the groupe d'études des lymphomes de l'Adulte H89 trial // *Blood*. 2000. Vol. 95 (7). P. 2246–2252.

8. *Fermé C., Mounier N., Casasnovas O., Brice P., Divine M., Sonet A., Bouafia F., Bastard-Stamatoullas A., Bordessoule D., Voillat L., Reman O., Blanc M.* Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA) // *Blood*. 2006. Vol. 107 (12). P. 4636–4642.

9. *Fermé C., Mounier N., Divine M.* Current clinical trials for the treatment of adult advanced-stage Hodgkin's disease: GELA experiences // *Ann. Oncol.* 2002. Vol. 1. P. 96–97.

10. *Ganz P.A., Moynour C.M., Pauler D.K., Kornblith A.B., Gaynor E.R., Balcerzak S.P., Gatti G.S., Erba H.P., McCoy S., Press O.W., Fisher R.I.* Health status and quality of life in patients with early-stage Hodgkin's disease treated on Southwest Oncology Group Study 9133 // *J. Clin. Oncol.* 2003. Vol. 21 (18). P. 3512–3519.

11. *Gobbi P.G., Comelli M., Grignani G.E., Pieresca C., Bertoloni D., Ascari E.* Estimate of expected survival at diagnosis in Hodgkin's disease: a means of weighting prognostic factors and a tool for treatment choice and clinical research. A report from the International Database on Hodgkin's Disease (IDHD) // *Haematologica*. 1994. Vol. 79. P. 241–255.

12. *Gobbi P.G., Ghirardelli M.L., Solcia M., Giulio G.D., Merli F., Tavecchia L., Berte R., Davini O., Levis A., Broglia C., Maffe G.C., Llariucci F., Dare R., Ascari E.* Image-aided estimate of tumor burden in Hodgkin's disease: evidence of its primary prognostic importance // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1388–1394.

13. *Hasenclever D., Diehl V.* A prognostic score to predict tumor control in advanced Hodgkin's disease // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 1506–1514.

14. *Horning S.J.* Risk, cure and complications in advanced Hodgkin disease // *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program*. 2007. P. 197–203.

15. *Hutchings M., Mikhael N.G., Fields P.A., Nunan T., Timothy A.R.* Prognostic value of interim FDG-PET after two or three cycles of chemotherapy in Hodgkin lymphoma // *Ann. Oncol.* 2005. Vol. 16 (7). P. 1160–1168.

16. *Klimm B., Goergen H., Fuchs M., von Tresckow B., Böll B., Meissner J., Glunz A., Diehl V., Eich H.T., Engert A., Borchmann P.* Impact of risk factors on outcomes in early-stage Hodgkin's lymphoma: an analysis of international staging definitions // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24 (12). P. 3070–3076. doi: 10.1093/annonc/mdt413

17. *Kulyova S.A., Kochurova N.V., Kolygin B.A.* DAL-HD as a risk-adapted treatment of children with Hodgkin's lymphoma // *HAEMA*. 2006. Vol. 8 (1). P. 98–104.

18. *Mauch P.M., Kalish L.A., Kadin M., Coleman C.N., Osteen R., Hellman S.* Pattern of presentation of Hodgkin's disease // *Cancer*. 1993. Vol. 71. P. 2062–2071.

19. *Meyer R.M., Gospodarowicz M.K., Connors J.M., Pearcey R.G., Bezjak A., Wells W.A., Burns B.F., Winter J.N., Horning S.J., Dar A.R., Djurfeldt M.S., Ding K., Shepherd L.E.* Randomized comparison of ABVD

chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited-stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23 (21). P. 4634–4642.

20. *Noordijk E.M., Carde P., Mandard A.M., Mellink W.A., Monconduit M., Eghbali H., Tirelli U., Thomas J., Somers R., Dupouy N.* Preliminary results of the EORTC-GPMC controlled clinical trial H7 in early-stage Hodgkin's disease. EORTC Lymphoma Cooperative Group. Groupe Pierre-et-Marie-Curie // *Ann. Oncol.* 1994. Vol. 5. Suppl. 2. P. 107–112.

21. *Radford J.A., Rohatiner A.Z., Ryder W.D., Deakin D.P., Barbui T., Lucie N.P., Rossi A., Dunlop D.J., Cowan R.A., Wilkinson P.M., Gupta R.K., James R.D., Shamash J., Chang J., Crowther D., Lister T.A.* ChlVPP/EVA hybrid versus the weekly VAPEC-B regimen for previously untreated Hodgkin's disease // *J. Clin. Oncol.* 2002. Vol. 20 (13). P. 2988–2994.

22. *Raemaekers J.M.* Questions concerning supplementary radiotherapy in patients with stage III or IV Hodgkin's disease in remission after chemotherapy // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* 1997. Vol. 141 (26). P. 1285–1289.

23. *Sieber M., Tesch H., Pfistner B., Rueffer U., Paulus U., Munker R., Hermann R., Doelken G., Koch P., Oertel J., Roller S., Worst P., Bischof H., Glunz A., Greil R., von Kalle K., Schalk K.P., Hasenclever D., Brosteanu O., Duehmke E., Georgii A., Engert A., Loeffler M., Diehl V., Mueller R.P., Willich N., Fischer R., Hansmann M.L., Stein H., Schober T., Koch B.* Treatment of advanced Hodgkin's disease with COPP/ABV/IMEP versus COPP/ABVD and consolidating radiotherapy: final results of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group HD6 trial // *Ann. Oncol.* 2004. Vol. 15 (2). P. 276–282.

24. *Specht L.* Tumor burden as the main indicator of prognostic in Hodgkin's disease // *Eur. J. Cancer*. 1992. Vol. 28. P. 1982–1985.

25. *Specht L., Lauritzen A.F., Nordentoft A.M., Andersen P.K., Christensen B.E., Hippe E., Hou-Jensen K., Nissen N.I.* Tumor cell concentration and tumor burden in relation to histopathologic subtype and other prognostic factors in early stage Hodgkin's disease. The Danish National Hodgkin Study Group // *Cancer*. 1990. Vol. 65. P. 2594–2601.

26. *Straus D.J., Gaynor J.J., Myers J., Merke D.P., Caravelli J., Chapman D., Yahalom J., Clarkson B.D.* Prognostic factors among 185 adults with newly diagnosed advanced Hodgkin's disease treated with alternating potentially non-cross-resistant chemotherapy and intermediate-dose radiation therapy // *J. Clin. Oncol.* 1990. Vol. 7. P. 1173–1186.

27. *Viviani S., Bonadonna G., Santoro A., Bonfante V., Zanini M., Devizzi L., Soncini F., Valagussa P.* Alternating versus hybrid MOPP and ABVD combinations in advanced Hodgkin's disease: ten-year results // *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14 (5). P. 1421–1430.

28. *Zekri J.M., Mouncey P., Hancock B.W.* Trials in advanced Hodgkin's disease: more than 30 years experience of the British National Lymphoma Investigation // *Clin. Lymphoma*. 2004. Vol. 5 (3). P. 174–183.

29. *Zweig M.H., Campbell G.* Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine // *Clin. Chemistry*. 1993. Vol. 39. P. 561–577.

ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЪЕМА ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕМ ЛЕЧЕНИИ ИНВАЗИВНОГО РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, И.Г. Синилкин¹, В.И. Чернов¹,
О.В. Панкова¹, А.Ю. Ляпунов²

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru¹

В исследование включено 26 больных раком шейки матки Ia₁–Ib₁ стадий, которым проводилось органосохраняющее лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии. Для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов вводился радиоактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc за сутки до операции. Сцинтиграфическое исследование проводилось в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии области таза. Интраоперационная детекция сторожевых лимфатических узлов осуществлялась при помощи гамма-зонда, измерялся уровень гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной оценке состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема операций, за счет определения показаний к органосохраняющим вмешательствам.

Ключевые слова: рак шейки матки, сторожевые лимфатические узлы, трахелэктомия.

OPTIMIZATION OF THE EXTENT OF SURGERICAL TREATMENT FOR INVASIVE CERVICAL CANCER

A.L. Chernyshova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, I.G. Sinilkin¹, V.I. Chernov¹, O.V. Pankova¹, A.Yu. Lyapunov²
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: alacher@list.ru¹

The study included 26 patients with stage Ia₁ – Ib₁ cervical cancer who underwent organ-preserving surgery (transabdominal trachelectomy). To visualize sentinel lymph nodes, lymphoscintigraphy with injection of radioactive lymphotropic isotope, ^{99m}Tc-labelled nanocolloid, was performed the day before surgery. Intraoperative identification of sentinel lymph nodes using gamma probe was carried out to assess which lymph nodes had taken up the radionuclide. Detection of sentinel lymph nodes in cervical cancer patients can accurately predict the pelvic lymph node status, assess the stage of the disease, individualize the extent of surgery and determine indications for organ-preserving surgery.

Key words: cervical cancer, sentinel lymph nodes, trachelectomy.

В течение последних 10 лет в Российской Федерации ежегодно регистрируют до 15 тыс. впервые заболевших раком шейки матки (РШМ), что составляет около 7 % от общего числа онкологических больных. Рак шейки матки наиболее часто выявляется у женщин 40–60 лет. Однако наблюдается рост заболеваемости РШМ у женщин репродуктивного возраста с ежегодным приростом этого показателя на 2–7 % [6, 7], в связи с чем активно разрабатываются новые медицинские технологии лечения РШМ у женщин детородного возраста [2, 5]. В частности, при инвазивном раке шейки матки IA₂–IB₂ стадий по классификации FIGO у

молодых больных все более активно применяется органосохраняющая операция – радикальная абдоминальная трахелэктомия (РАТ). Трансабдоминальный доступ позволяет проводить РАТ при размерах опухоли до 6 см, IA₂–IB₂ стадии FIGO [5, 9, 16], в отдельных случаях – при РШМ IB₂–IIA стадий с опухолью размера до 4 см и при отсутствии признаков метастазирования [112].

Суть радикальной абдоминальной трахелэктомии состоит в полном удалении шейки матки с околошеечной клетчаткой, верхней третью влагалища и тазовыми лимфатическими узлами. При этом сохраняются яичники, маточные трубы и тело

матки с внутренним зевом, что и обеспечивает возможность последующей беременности и родов. На первом этапе вмешательства выполняется тазовая лимфаденэктомия, удаленные лимфоузлы подвергаются срочному гистологическому исследованию. В зависимости от его результатов ход операции корректируется. В случае метастатического поражения лимфоузлов объем операции изменяется до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников. При отсутствии опухолевых клеток в лимфоузлах выполняют второй этап РАТ – удаление шейки матки с парацервикальной, параметральной клетчаткой и верхней третью влагалища. Интактность проксимального края резекции шейки матки подтверждают при срочном гистологическом исследовании [1, 5, 22].

По статистике примерно у трети больных РШМ отсутствуют лимфогенные метастазы, однако трудности пред- и интраоперационной оценки состояния лимфоузлов не позволяют исключить этап обязательной лимфаденэктомии при РАТ. Альтернативой может быть исследование сторожевых лимфатических узлов (СЛУ), которое, по мнению ряда авторов, может сократить объем вмешательства, минимизировать травматичность и снизить риск послеоперационных осложнений, что в конечном итоге приведет к значительному улучшению качества жизни больных [2, 4, 21]. Детекция СЛУ является более чувствительным методом, чем тазовая лимфаденэктомия. Отсутствие метастазов в СЛУ теоретически может свидетельствовать о нормальном статусе остальных лимфоузлов регионального коллектора [10, 18]. Появление метода точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов способствует сокращению времени и затрат на морфологическое исследование, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе органосохраняющего лечения [3, 11, 14, 15].

Целью исследования явилось изучение роли радионуклидного определения СЛУ и оптимизация объема хирургического лечения при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки.

Материал и методы

В исследование вошли 26 больных раком шейки матки I стадии, находившихся в репродуктивном возрасте (средний возраст – $28,7 \pm 4,5$ года), получивших лечение в объеме радикальной трансабдоминальной трахелэктомии в отделе-

нии онкогинекологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН с 2010 по 2014 г. Распределение больных на подстадии: Ia₁ стадия – 7 (27 %), Ia₂ – 8 (31 %); Ib1 – 11 (42 %) пациенток. Во всех случаях морфологически был верифицирован плоскоклеточный неороговевающий рак различной степени дифференцировки.

Всем пациенткам выполнялось радионуклидное выявление сторожевых лимфатических узлов с использованием лимфотропного нанокolloида, меченного ^{99m}Tc. Исследование проводилось двумя способами: методом однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационно с помощью ручного гамма-зонда Gamma Finder II (Германия), путем измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах [3, 8].

Для выявления СЛУ радиофармпрепарат вводился за сутки до операции. Инъекции осуществлялись парацервикально по 0,25 мл в 4 точки вокруг опухоли, соответствующие 13, 16, 19 и 22 часам условного циферблата (в дозе 20 MBq в каждой инъекции), отступая от видимых границ опухоли на 5–10 мм. Регистрация распределения радиоактивного нанокolloида в тазовой области выполнялась в режиме ОЭКТ на гамма-камере с двумя фиксированными детекторами «E.CAM-180» (Siemens) спустя 20 мин и 3 ч после введения РФП (рис. 1). Исследование выполняли при настройке гамма-камеры на фотопик излучения ^{99m}Tc (140 кэВ) при ширине энергетического окна дифференциального дискриминатора – 15 %. Для исследования использовали высокоразрешающий параллельный коллиматор для низких энергий излучения. Изображение регистрировали в 32 проекциях в матрицу 64×64. Время экспозиции на одну проекцию составляло 20 с. Полученные данные подвергались обработке при помощи специализированной компьютерной системы E.Soft (Siemens) с получением трехмерного изображения.

Для интраоперационного поиска сторожевых лимфатических узлов использовался портативный гамма-зонд Gamma Finder II, обладающий возможностью контактного определения уровней радиоактивности искомых лимфоузлов. Сканер снабжен встроенным коллиматором, позволяющим с большой точностью локализовать источник фотонного излучения и получать достоверную информацию о распределении радиофармпрепарата в тканях и ор-

ганах пациента. Интраоперационное определение СЛУ проводилось оперирующим хирургом после вскрытия забрюшинного пространства. Сторожевым считался тот лимфатический узел, радиоактивность которого превышала радиоактивность прочих лимфоузлов более чем в 3 раза [20].

Сторожевой лимфатический узел маркировался и отдельно направлялся на экспресс-цитологическое исследование. Лимфоузел разрезали острой бритвой на параллельные пластины через каждые 2 мм. С поверхности срезов делали мазки-отпечатки, общим количеством 6–10 на стекло. На один лимфоузел приходилось 4–6 стекол. Цитологические препараты окрашивали «Набором для быстрого окрашивания мазков крови Лейкодиф 200» в течение 15 сек. Препараты просматривались с помощью микроскопа Zeiss Axio Scope. A1. Удаленные сторожевые лимфатические узлы, помимо экспресс-цитологии, были также исследованы при плановой гистологической проводке всех групп удаленных лимфатических узлов.

Далее проводилась подвздошно-тазовая лимфодиссекция в полном объеме. После выполнения лимфодиссекции удаленный макропрепарат повторно исследовался с помощью гамма-зонда (рис. 2) с целью выявления СЛУ, пропущенных во время интраоперационного исследования. Истинное количество СЛУ рассчитывали как сумму сигнальных узлов, выявленных интраоперационно и на макропрепарате.

Результаты исследования

Применение ОЭКТ малого таза и брюшной полости позволило определить сторожевые лимфатические узлы у 21 (80,8 %) больной, при интраоперационной детекции СЛУ выявлены у всех 26 пациенток, в общем количестве – 45 лимфоузлов. При последующем исследовании ма-



Рис. 1. Визуализация сторожевого лимфатического узла в режиме ОЭКТ области таза



Рис. 2. Детекция сторожевого лимфатического узла в макропрепарате с помощью гамма-зонда

кропрепарата обнаружено 2 лимфатических узла, не маркированных на интраоперационном этапе. Анализ анатомо-топографических особенностей

Таблица

Определение местоположения сторожевого лимфатического узла с использованием лимфотропного нанокolloида, меченного ^{99m}Tc

Расположение СЛУ	Справа (n=6)	Слева (n=4)	Билатерально (n=35)
Общая подвздошная артерия	3	2	12
Наружная подвздошная артерия	1	2	10
Внутренняя подвздошная артерия	-	-	8
Запирательная ямка	1	-	3
Параметральная клетчатка	-	-	3

расположения сторожевых лимфатических узлов у больных РШМ показал, что в 6 (13 %) случаях СЛУ находились справа, в 4 (10 %) случаях – слева, в 35 (77%) наблюдениях – с обеих сторон. Наиболее часто они определялись по ходу общей подвздошной артерии – в 37,7 %, в области наружной и внутренней подвздошных артерий – в 28,8 % и 17,4 % соответственно, в области запирающей ямки – в 9,6 %, в параметральной клетчатке – в 6,5 % случаев (таблица).

По результатам интраоперационного цитологического исследования в 2 случаях было выявлено метастатическое поражение СЛУ, в связи с чем у этих пациенток объем оперативного лечения был увеличен до расширенной экстирпации матки с транспозицией яичников.

При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ было установлено, что при ОЭКТ чувствительность составила 72 %, при радиометрии – 93,3 %. Таким образом, методика интраоперационного радиометрического определения СЛУ оказалась более эффективной, чем ОЭКТ. При этом, по данным ряда исследований, которые проводятся в ведущих клиниках мира, при детекции СЛУ оптимальным методом является сочетанное использование радиофармпрепарата и синего красителя (изосульфана). При сравнении предложенных методик было показано, что радиометрический метод является более чувствительным (88,5 %), чем методика с использованием синего красителя (83,9 %), при их сочетанном применении вероятность обнаружения СЛУ возрастает до 91,4 % [17, 19].

Обсуждение

В мире проводится ряд исследований, посвященных изучению проблемы СЛУ при гинекологическом раке [8, 13, 20]. В 2008 г. были опубликованы результаты европейского многоцентрового исследования, проведенного Национальным институтом рака (г. Париж), в котором оценивались прогностическая значимость и особенности анатомического распределения СЛУ при раке шейки матки. Идентификация СЛУ проводилась комбинированным способом (^{99m}Tc -наноколлоид + синий изосульфана) с последующим полным удалением тазовых и парааортальных лимфоузлов. Положительная детекция СЛУ составила 96,1 %, из них у 5,5 % больных обнаружены метастазы в СЛУ, при этом ни у одной пациентки не было лимфогенных мета-

стазов без поражения СЛУ. Выявлены следующие особенности анатомического расположения СЛУ: в 83,5 % они находились в зоне наружных подвздошных артерий, в 8,5 % – общих подвздошных артерий, в 5,1 % – пресакральные и ретросакральные лимфатические узлы, в 2,7 % СЛУ были в параметральной клетчатке [13].

В ряде случаев СЛУ находятся в параметральной клетчатке достаточно близко к шейке матки, что значительно затрудняет их детекцию во время операции [15]. В этом исследовании максимальное количество СЛУ было выявлено в запирающей ямке – в 50,4 %, на наружной подвздошной артерии – в 31,4 %, на внутренней подвздошной артерии – в 15,2 %, на общей подвздошной артерии – в 6 % наблюдений, в 2 случаях СЛУ находились в области кардинальных связок. Одностороннее поражение СЛУ, выявленное в 52,9 %, вероятнее всего, объясняется односторонним лимфатическим дренажом малого таза.

Аналогичные результаты получены в исследовании Н. Hertel et al. (Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto) [16], где СЛУ выявлены в 85 %, при этом частота их метастатического поражения составила 10 %, а случаев skip-метастазов (поражения лимфоузлов минуя сторожевые) не выявлено. Чувствительность метода составила 92 %. Согласно ряду сообщений [3, 4, 18], показатели диагностической эффективности определения СЛУ составляют: чувствительность – 71–100 %, специфичность – 100 %, диагностическая точность – 75–100 %.

Заключение

Выявление сторожевых лимфатических узлов является современным методом диагностики, позволяющим уточнить лимфогенную распространенность рака шейки матки, показана диагностическая эффективность методики, однако пока она не получила широкого применения в клинической практике. Дальнейшие рандомизированные исследования в этом направлении помогут оптимизировать стадирование лимфогенной диссеминации РШМ и более адекватно определить показания для органосохраняющих операций не только на ранних стадиях заболевания, но и у больных с инвазивным раком шейки матки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баггиш М.С., Каррам М.К. Атлас анатомии таза и гинекологической хирургии. Лондон: Elsevier Ltd., 2009. 1172 с.

2. Семиглазов В.Ф. Новое направление в сберегательном и органосохраняющем хирургическом лечении злокачественных опухолей. СПб., 2009. С. 12–24.
3. Чернов В.И., Афанасьев С.Г., Синилкин И.Г., Тицкая А.А., Августининович А.В. Радионуклидные методы исследования в выявлении «сторожевых» лимфатических узлов // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 5–10.
4. Чернышова А.Л., Ляпунов А.Ю., Коломиец Л.А., Чернов В.И., Синилкин И.Г. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3. С. 28–33.
5. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 72–78.
6. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Чердынцева Н.В., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Мартынова Н.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в регионе Сибири и Дальнего Востока. Состояние онкологической службы и пути ее улучшения // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2004. № 2. С. 41–47.
7. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуикова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 29–34.
8. Abu-Rustum N.R., Knoury-Collado F., Gemignani M.L. Tehniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (2 suppl). S. 44–50. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.027.
9. Abu-Rustum N.R., Neubauer N., Sonoda Y., Park K.J., Gemignani M., Alektiar K.M., Tew W., Leitao M.M., Chi D.S., Barakat R.R. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (2). P. 261–264. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.002.
10. Altgassen C., Hertel H., Brandstädt A., Köhler C., Dürst M., Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 2943–2951. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8933.
11. Darlin L., Persson J., Bossmar T., Lindahl B., Kannisto P., Mäsback A., Borgfeldt C. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 117 (2). P. 266–269. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.035.
12. Diaz J.P., Sonoda Y., Leitao M.M., Zivanovic O., Brown C.L., Chi D.S., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (2). P. 255–260. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.014.
13. Du X.L., Sheng X.G., Jiang T., Li Q.S., Yu H., Pan C.X., Lu C.H., Wang C., Song Q.Q. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer // BMC Cancer. 2011. Vol. 11. P. 157. doi: 10.1186/1471-2407-11-157.
14. Eiriksson L.R., Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? // BJOG. 2012. Vol. 119 (2). P. 129–133. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03134.x
15. Fader A.N., Edwards R.P., Cost M., Kanbour-Shakir A., Kelley J.L., Schwartz B., Sukumvanich P., Comerci J., Sumkin J., Elishaev E., Rohan L.C. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (1). P. 13–17. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.06.009.
16. Hertel H., Köhler C., Grund D., Hillemanns P., Possover M., Michels W., Schneider A. Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 103 (2). P. 506–511.
17. Kara P.P., Ayhan A., Caner B., Gültekin M., Ugur O., Bozkurt M.F., Usututun A. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye // Ann. Nucl. Med. 2008. Vol. 22 (6). P. 487–494. doi: 10.1007/s12149-008-0144-1.
18. Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111(2 Suppl). S. 42–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.029.
19. Niikura H., Okamura C., Akahira J., Takano T., Ito K., Okamura K., Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 94. P. 528–532.
20. Ogawa S., Kobayashi H., Amada S., Yahata H., Sonoda K., Abe K., Baba S., Sasaki M., Kaku T., Wake N. Sentinel node detection with ^{99m}Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // Int. J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 15 (1). P. 52–58. doi: 10.1007/s10147-009-0010-8.
21. Seong S.J., Park H., Yang K.M., Kim T.J., Lim K.T., Shim J.U., Park C.T., Lee K.H. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer // J. Korean Med. Sci. 2007. Vol. 22 (1). P. 105–109.
22. Yamashita T., Katayama H., Kato Y., Nishiwaki K., Hayashi H., Miyokawa N., Sengoku K. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2009. Vol. 19 (6). P. 1113–1118. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a83d65.

Поступила 11.03.14

REFERENCES

1. Baggish M.S., Karra M.K. Atlas of pelvic anatomy and gynecologic surgery. London: Elsevier Ltd., 2009. 1172 p. [in Russian]
2. Semiglazov V.F. New trends in organ-preserving surgery for malignant neoplasms. SPb., 2009. P. 12–24. [in Russian]
3. Chernov V.I., Afanas'ev S.G., Sinilkin I.G., Tickaja A.A., Avgustinovich A.V. Radionuclide diagnosis for detection of sentinel lymph nodes // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 4. P. 5–10. [in Russian]
4. Chernyshova A.L., Ljapunov A.Ju., Kolomic L.A., Chernov V.I., Sinilkin I.G. Sentinel lymph node detection in surgical treatment of cervical cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2012. № 3. P. 28–33. [in Russian]
5. Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Krasil'nikov S.Je. Organ-preserving surgery for patients with invasive uterine cervix cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011. № 2. P. 72–78. [in Russian]
6. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Cherdynceva N.V., Bojarkina A.P., Odincova I.N., Martynova N.A. Cancer morbidity in Siberia and Russian Far East. The state of health care service of cancer patients and the ways of its improvement // Bjuulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2004. № 2. P. 41–47. [in Russian]
7. Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Zhukova L.D. Quality of cancer diagnosis in Tomsk region during the period 2004–2009 // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2011. № 3. P. 29–34. [in Russian]
8. Abu-Rustum N.R., Knoury-Collado F., Gemignani M.L. Tehniques of sentinel lymph node identification for early-stage cervical and uterine cancer // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (2 suppl). S. 44–50. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.027.
9. Abu-Rustum N.R., Neubauer N., Sonoda Y., Park K.J., Gemignani M., Alektiar K.M., Tew W., Leitao M.M., Chi D.S., Barakat R.R. Surgical and pathologic outcomes of fertility-sparing radical abdominal trachelectomy for FIGO stage IB1 cervical cancer // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (2). P. 261–264. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.002.
10. Altgassen C., Hertel H., Brandstädt A., Köhler C., Dürst M., Schneider A. Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 2943–2951. doi: 10.1200/JCO.2007.13.8933.
11. Darlin L., Persson J., Bossmar T., Lindahl B., Kannisto P., Mäsback A., Borgfeldt C. The sentinel node concept in early cervical cancer performs well in tumors smaller than 2 cm // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 117 (2). P. 266–269. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.01.035.
12. Diaz J.P., Sonoda Y., Leitao M.M., Zivanovic O., Brown C.L., Chi D.S., Barakat R.R., Abu-Rustum N.R. Oncologic outcome of fertility-sparing radical trachelectomy versus radical hysterectomy for stage IB1 cervical carcinoma // Gynecol. Oncol. 2008. Vol. 111 (2). P. 255–260. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.014.

13. Du X.L., Sheng X.G., Jiang T., Li Q.S., Yu H., Pan C.X., Lu C.H., Wang C., Song Q.Q. Sentinel lymph node biopsy as guidance for radical trachelectomy in young patients with early stage cervical cancer // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 157. doi: 10.1186/1471-2407-11-157.
14. Eiriksson L.R., Covens A. Sentinel lymph node mapping in cervical cancer: the future? // *BJOG*. 2012. Vol. 119 (2). P. 129–133. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03134.x
15. Fader A.N., Edwards R.P., Cost M., Kanbour-Shakir A., Kelley J.L., Schwartz B., Sukumvanich P., Comerci J., Sumkin J., Elishaev E., Rohan L.C. Sentinel lymph node biopsy in early-stage cervical cancer: utility of intraoperative versus postoperative assessment // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 111 (1). P. 13–17. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.06.009.
16. Hertel H., Köhler C., Grund D., Hillemanns P., Possover M., Michels W., Schneider A. Association of Gynecologic Oncologists (AGO): Radical vaginal trachelectomy (RVT) combined with laparoscopic pelvic lymphadenectomy: prospective multicenter study of 100 patients with early cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103 (2). P. 506–511.
17. Kara P.P., Ayhan A., Caner B., Gültekin M., Ugur O., Bozkurt M.F., Usbutun A. Sentinel lymph node detection in early stage cervical cancer: a prospective study comparing preoperative lymphoscintigraphy, intraoperative gamma probe, and blue dye // *Ann. Nucl. Med.* 2008. Vol. 22 (6). P. 487–494. doi: 10.1007/s12149-008-0144-1.
18. Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy in gynecologic cancers // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 111(2 Suppl). S. 42–43. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.07.029.
19. Niikura H., Okamura C., Akahira J., Takano T., Ito K., Okamura K., Yaegashi N. Sentinel lymph node detection in early cervical cancer with combination 99mTc phytate and patent blue // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94. P. 528–532.
20. Ogawa S., Kobayashi H., Amada S., Yahata H., Sonoda K., Abe K., Baba S., Sasaki M., Kaku T., Wake N. Sentinel node detection with ^{99m}Tc phytate alone is satisfactory for cervical cancer patients undergoing radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy // *Int. J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 15 (1). P. 52–58. doi: 10.1007/s10147-009-0010-8.
21. Seong S.J., Park H., Yang K.M., Kim T.J., Lim K.T., Shim J.U., Park C.T., Lee K.H. Detection of sentinel lymph nodes in patients with early stage cervical cancer // *J. Korean Med. Sci.* 2007. Vol. 22 (1). P. 105–109.
22. Yamashita T., Katayama H., Kato Y., Nishiwaki K., Hayashi H., Miyokawa N., Sengoku K. Management of pelvic lymph nodes by sentinel node navigation surgery in the treatment of invasive cervical cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009. Vol. 19 (6). P. 1113–1118. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181a83d65.

УДК: 616.61-006.6:577.152.34:611-018.74

ЭКСПРЕССИЯ ТРАНСКРИПЦИОННЫХ ФАКТОРОВ, СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА И АКТИВНОСТЬ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ПРОТЕИНАЗ У БОЛЬНЫХ С ЛОКАЛИЗОВАННЫМ И ДИССЕМИНИРОВАННЫМ РАКОМ ПОЧКИ

Л.В. Спирина¹, Е.А. Усынин¹, И.В. Кондакова¹, З.А. Юрмазов¹,
Е.М. Слонимская^{1,2}

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru¹*

Цель исследования. Изучение экспрессии транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1, ростового фактора VEGF, активности протеасом и кальпаинов у больных с локализованным и диссеминированным раком почки.

Материал и методы. В исследование вошли 87 больных со светлоклеточным раком почки. Содержание транскрипционных и ростовых факторов изучено методом ИФА, активность протеасом и кальпаинов – с помощью флюорометрического метода.

Результаты. Рост содержания транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1 происходит при развитии единичных и множественных гематогенных метастазов. Коэффициент NF-κB p65/p50, свидетельствующий о количестве активных форм фактора, повышается при появлении единичных метастатических очагов и снижается при развитии множественных. Сходная динамика изменений наблюдается и в отношении содержания эндотелиального фактора роста VEGF. Отмечается низкая активность протеасом при развитии метастазирования. Характер изменения активности кальпаинов сходен с данными по содержанию активных форм NF-κB и VEGF.

Заключение. Выявлены изменения в содержании транскрипционных факторов NF-κB, HIF-1, ростового фактора VEGF и активности протеиназ, регулирующих их уровень, у больных с локализованным и диссеминированным раком почки. Коэффициент NF-κB p65/ p50, содержание VEGF и активность кальпаинов можно рассматривать в качестве потенциальных молекулярных критериев, ассоциированных с прогнозом течения заболевания.

Ключевые слова: локализованный рак почки, диссеминированный рак почки, NF-κB, HIF-1, VEGF, протеасомы, кальпаины.

EXPRESSION OF TRANSCRIPTION FACTORS, VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND ACTIVITY OF INTRACELLULAR PROTEASES IN LOCALIZED AND DISSEMINATED KIDNEY CANCERS

L.V. Spirina¹, Ye.A. Usynin¹, I.V. Kondakova¹, Z.A. Yurmazov¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,

e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru¹

The aim of the study was to investigate the NF-κB, HIF-1 and VEGF expressions and the proteasome and calpain activities in localized and disseminated kidney cancers.

Material: The study included 87 patients with clear cell kidney cancer. Transcription factors and VEGF expression were measured by ELISA kits. Proteasome and calpain activity was determined using specific fluorogenic substrate.

Results. The increase of NF-κB, HIF-1 expression in cancer tissues is associated with the development of hematogenic metastasis. Coefficient NF-κB p65/p50, referred to the level of active transcription factor forms, had the wave-like pattern and was increased in cancer tissues with single metastases and decreased in cancer tissues with multiple ones. The same trend of VEGF changes was revealed in kidney

tissues. The low proteasome activity in metastatic cancer tissues was observed. The changes in calpain activity had the same dynamics as the expression of NF- κ B and VEGF.

Conclusion. The changes in NF- κ B, HIF-1 transcription factors, VEGF growth factor expressions and protease activities that could regulate their level, in localized and disseminated kidney cancer tissue were revealed. Coefficient NF- κ B p65/p50, VEGF expression and proteases activities could be the potential prognostic molecular markers of hematogenic metastasis development in kidney cancer.

Key words: localized kidney cancer, disseminated kidney cancer, NF- κ B, HIF-1, VEGF, proteasome, calpain.

По частоте встречаемости в России рак почки (РП) занимает второе место среди опухолей мочевыводящих путей, а по темпу прироста заболеваемости (43,9 %) уступает лишь раку предстательной железы [1, 2]. Основной причиной летальности больных раком почки является ранняя диссеминация опухоли, что определяет низкие показатели выживаемости. В настоящее время отсутствуют значимые клинические критерии и молекулярные маркеры, позволяющие предсказать характер течения заболевания и оценить возможный риск развития гематогенных метастазов. Это обуславливает важность изучения молекулярных механизмов метастазирования при РП и поиск информативных прогностических показателей.

Известно, что рак почки представляет собой гетерогенную группу опухолей, из которых 75–80 % приходится на светлоклеточный почечноклеточный рак [17], связанный с мутационными изменениями белка фон Хиппель-Линдау (VHL), которые приводят к активации ядерного фактора HIF-1 и гиперэкспрессии эндотелиального фактора роста (VEGF) [22]. Также в патогенезе рака почки важную роль играет фактор транскрипции NF- κ B (nuclear factor kappa-B), который вовлечен в регуляцию апоптоза и пролиферации клеток [14].

Одним из механизмов регуляции роста опухоли и прогрессирования заболевания является внутриклеточный протеолиз, осуществляемый протеасомами и кальпаинами [7]. Протеасомы представляют собой мультиферментативные каталитические комплексы, где происходит деградация до 80 % собственных белков клетки [24]. Для разрушения фактора транскрипции HIF-1 важно связывание его с белком VHL – одним из компонентов Е3 лигазы, которая в условиях нормы присоединяет убиквитины к транскрипционному фактору HIF-1 α и способствует его дальнейшей деградации в протеасомах [19, 20]. При светлоклеточном почечноклеточном раке мутационные изменения белка VHL приводят к неспособности транскрипционного фактора HIF-1 α утилизироваться в протеасомном комплексе, что, соответственно, обуславливает его накопле-

ние в клетке [8, 19]. Следствием данных изменений является рост экспрессии VEGF, активация неоангиогенеза и прогрессирование заболевания.

Активация транскрипционного фактора NF- κ B также осуществляется протеасомами. В отсутствие стимулирующих сигналов NF- κ B находится в цитоплазме в ассоциации с ингибитором (I- κ B). Ключевым этапом активации NF- κ B является освобождение его из комплекса с I- κ B и протеасомная деградация последнего [16]. В ткани светлоклеточного почечноклеточного рака в отсутствие функционально-активного белка VHL наблюдается повышение экспрессии и активности транскрипционного фактора NF- κ B [21]. В ранее опубликованных работах нами был показан рост экспрессии транскрипционных факторов NF- κ B, HIF-1 и ростового фактора VEGF у больных раком почки при развитии гематогенных метастазов, что сопровождается снижением активности протеасом [5, 6].

Кальцийзависимая кальпаиновая система деградации представлена внутриклеточным семейством нелизосомальных цистеиновых протеаз [4, 15, 27]. Предполагается, что кальпаины способствуют изменению структуры белков и делают их восприимчивыми для дальнейшего протеасомного расщепления [15]. По нашим данным, активность кальпаинов в ткани рака почки возрастает при развитии как лимфогенных, так и отдаленных метастазов [5]. Эти результаты согласуются с исследованием С. Braun et al., в котором показано, что уровень экспрессии кальпаина-I (m-кальпаин) в ткани светлоклеточного рака почки повышен у больных с наличием регионарных метастазов [11]. Таким образом, исследование транскрипционных и ростовых факторов, а также активности протеиназ, регулирующих их содержание, в ткани светлоклеточного рака почки является актуальным для выяснения механизмов диссеминации опухолевого процесса.

Цель исследования состоит в изучении содержания NF- κ B, HIF-1 α , сосудистого эндотелиального фактора роста, активности протеасом и

кальпаинов в тканях рака почки у больных с локализованным и диссеминированным опухолевыми процессами.

Материал и методы

В исследование вошли 87 больных с верифицированным светлоклеточным раком почки (средний возраст – $57,6 \pm 2,2$ года). Локализованная форма ($T_{1-3}N_0M_0$) рака почки выявлена у 48 больных, диссеминированный процесс – у 39 пациентов ($T_{2-4}N_{0-1}M_1$), из них у 17 – диагностированы единичные гематогенные метастазы, у 22 – множественные. Больные с локализованным РП были подвергнуты хирургическому лечению в объеме резекции почки или нефрэктомии. У пациентов с метастатическим РП на этапе первичного обследования для верификации диагноза, проведения молекулярных исследований и планирования комбинированного лечения выполнялась биопсия почки. Комбинированное лечение больных с диссеминированным РП включало предоперационную таргетную терапию Вотреентом в рекомендованной дозе 800 мг ежедневно или Афинитором 10 мг в течение 2 мес. По окончании курса предоперационного лечения производилась оценка эффекта на основании критериев RECIST. Далее пациентам с диссеминированным раком почки проводилась паллиативная нефрэктомия. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН.

Материалом для исследования протеасом явились образцы опухолевой ткани, полученные при выполнении диагностической биопсии у больных с множественными метастазами и из операционного материала пациентов с локализованным и диссеминированным раком почки, которые после забора замораживались и хранились при -80°C .

Получение осветленных гомогенатов. Замороженную ткань (100 мг) гомогенизировали в жидком азоте, затем ресуспендировали в 300 мкл 50 мМ трис-НСl буфера ($\text{pH}=7,5$), содержащего 2 мМ АТФ, 5 мМ хлорид магния, 1 мМ дитиотреитол, 1 мМ ЭДТА и 100 мМ хлорид натрия. Гомогенат центрифугировали 60 мин при 10000g и 4°C .

Определение активности протеасом. Химотрипсинподобную активность протеасом определяли в осветленных гомогенатах опухолевых и неизмененных тканей, а также во фракциях протеасом по гидролизу флуорогенного олигопептида N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcou-

marin, утилизирующегося химотрипсинподобными центрами протеасом [10], на флуориметре «Hitachi-850» (Япония) при длине волны возбуждения 380 нм и эмиссии 440 нм. Реакционная смесь для определения активности 20S протеасом содержала 20 мМ трис-НСl ($\text{pH}=7,5$), 1 мМ дитиотреитол, 30 мкМ N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin. Для определения активности 26S протеасом в реакционную смесь дополнительно вводили 5 мМ хлорида магния и 1 мМ АТФ. Реакцию проводили при 37°C в течение 20 мин и останавливали 1 % додецил сульфатом натрия. Для оценки активности примесных протеаз в образцах применяли специфический ингибитор протеасом – MG132. Удельную активность протеасом выражали в единицах активности на 1 мг белка. Содержание белка определяли по методу Лоури.

Определение активности кальпаинов. Активность кальпаинов определяли в осветленных гомогенатах тканей по методу Sandmann [23]. В качестве субстрата использовали тот же флуорогенный олигопептид N-Succinyl-Leu-Leu-Val-Tyr-7-Amido-4-Methylcoumarin, который был использован для определения активности протеасом. Такая модификация метода Sandmann предложена Kohli [18]. Реакционная смесь содержала 100 мМ Tris-НСl ($\text{pH}=7,3$), 145 мМ NaCl. Реакцию проводили, добавляя к 30 мкМ Suc-LLVY-AMC, растворенному в реакционной смеси, 5 мкл супернатанта и инкубируя при 25°C в течение 30 мин в присутствии или отсутствии 10 мМ CaCl_2 и 0,4 мкМ ингибитора N-ацетил-Leu-Leu-норлейцинал (Sigma). Ингибитор N-ацетил-Leu-Leu-норлейцинал ингибирует как кальпаины $K_i=190$ (220) нМ, так и протеасомы $K_i=6000$ нМ. Учитывая такую значительную разницу в константе ингибирования, можно считать, что этот ингибитор в высоких концентрациях (50–100 мкМ) ингибирует протеасомы, а в используемой концентрации 0,4 мкМ он ингибирует кальпаины [9, 26].

Определение содержания VEGF, HIF-1 α , NF- κ Bp50 и NF- κ Bp65. Образцы осветленных гомогенатов опухолей использовались для определения содержания VEGF (R&D Systems, DSL, США), HIF-1 α , NF- κ B p50 и NF- κ B p65 субъединиц (Caymanchem, США) методом твердофазного иммуноферментного анализа на ИФА-анализаторе «Anthos 2020». Приготовление и очистка ядерных экстрактов тканевого гомогената проводились в соответ-

ствии с рекомендациями фирмы-производителя наборов. Уровень белка в гомогенатах и ядерных экстрактах определялся по методу Лоури. Результаты определения содержания VEGF выражали в пг/мг белка, а HIF-1 α , NF- κ B p50 и NF- κ B p65 – в условных единицах на мг белка в лунке.

Статистическая обработка. Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. В зависимости от вида распределения результаты представлены как $m \pm M$, где m – среднее выборочное, M – ошибка среднего, или как медиана с интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Значимость различий исследовали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна – Уитни. Корреляционный анализ был проведен с использованием непараметрического критерия Спирмена.

Результаты исследования

Проанализированы показатели экспрессии транскрипционных факторов NF- κ B p65, NF- κ B p50, HIF-1 α и ростового фактора VEGF, а также исследована активность протеолитических ферментов – протеасом и кальпаинов в опухолевой ткани локализованного и диссеминированного рака почки (табл. 1). Оказалось, что уровень активной формы транскрипционного фактора NF- κ B p65 был выше при наличии гематогенных метастазов и не зависел от их количества. Изменений в содержании неактивной формы NF- κ B p50 отмечено не было. Коэффициент NF- κ B p65/ p50, характеризующий количество активных форм фактора [12], при этом имел сложную динамику изменения: он был

значимо выше у больных с наличием единичных метастазов и снижался у пациентов с множественными метастазами, достигая уровня локализованного процесса. На основании полученных данных можно полагать, что соотношение NF- κ B p65/ p50 можно рассматривать в качестве информативного критерия, ассоциированного с прогрессированием рака почки.

Изучение динамики изменений экспрессии ядерного фактора HIF-1 показало, что его уровень был повышен у больных как с наличием единичных, так и множественных метастазов. Вероятно, высокий уровень транскрипционного фактора HIF-1, наряду с NF- κ B, уже на начальных этапах метастазирования приводит к росту продукции ростового фактора VEGF. По нашим данным, содержание его увеличивается в 2,87 раза по сравнению с больными без признаков прогрессии. Однако развитие множественных гематогенных метастазов сопровождается снижением количества VEGF. Можно полагать, что такая ситуация обусловлена его быстрым выходом в кровеносное русло [3, 26]. Следует отметить сходную динамику изменений содержания VEGF и коэффициента NF- κ B p65/ p50 в зависимости от уровня гематогенного метастазирования.

Анализ активности протеасом и кальпаинов в опухолевой ткани показал снижение химотрипсинподобной активности протеасом у больных с единичным отдаленным и множественными метастазами в 1,33 и 1,36 раза соответственно, по сравнению с пациентами с локализованным РП (табл. 2).

Таблица 1

Содержание транскрипционных факторов NF- κ B p65, NF- κ B p50, HIF-1 α и ростового фактора VEGF у больных раком почки

Группы больных	Содержание NF- κ B p65, УЕ/мг белка в лунке	Содержание NF- κ B p50, УЕ/мг белка в лунке	Коэффициент NF- κ B p65/p50	Экспрессия HIF-1 α , УЕ/ мг белка в лунке	Содержание VEGF, пг/мг белка
Локализованный РП	5,0 (2,0–7,9)	6,4 (3,3–10,0)	0,6 (0,3–2,0)	4,2 (2,2–7,8)	71,5 (38,3–139,7)
РП с единичными метастазами	11,3 (6,8–15,7)*	6,2 (4,4–9,7)	3,0 (1,6–3,0)*	7,9 (6,2–8,5)*	205,4 (131,7–261,5)*
РП с множественными метастазами	11,5 (6,7–32,5)*	10,6 (6,3–37,7)	0,92 (0,83–1,07)**	18,7 (4,2–19,4)* **	26,8 (11,0–99,2)* **

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных с локализованным РП ($p < 0,05$); ** различия статистически значимы по сравнению с группой больных с единичным метастазом РП ($p < 0,05$).

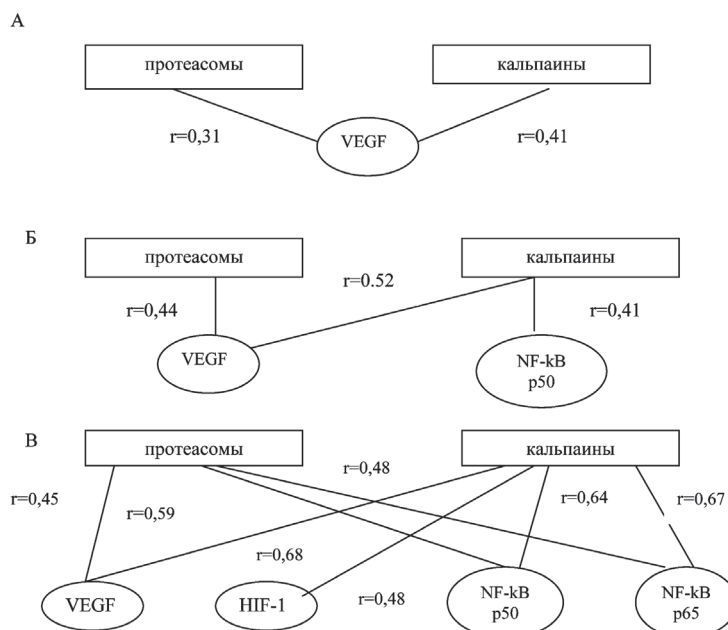


Рис. 1. Корреляционные связи между активностью протеасом, кальпаинов и экспрессией транскрипционных факторов HIF-1, NF-κB и содержанием ростового фактора VEGF у больных раком почки: А – у больных с локализованным раком почки; Б – у больных с единичным отдаленным метастазом; В – у больных со множественными метастазами; r – коэффициент корреляции Спирмена

При изучении общей кальпаиновой активности выявлена волнообразная динамика изменения этого показателя, которая была связана с распространенностью процесса. Так, увеличение активности кальпаинов в ткани опухоли почки совпало с начальным этапом метастазирования. Дальнейшее прогрессирование заболевания сопровождается резким падением активности этих ферментов, и у больных с множественными метастазами данный показатель снижен по сравнению как с больными с локализованным процессом, так и с пациентами, у которых диагностированы единичные метастазы. Учитывая однонаправленность изменений

содержания VEGF и активности кальпаинов, наблюдаемых в процессе метастазирования, можно предположить, что именно кальпаины осуществляют протеолитическую регуляцию уровня этого ростового фактора и обеспечивают его быстрый внутриклеточный метаболизм. Исследованиями последних лет была обозначена роль кальпаинов в процессах деградаци белков в клетке, которая наблюдается в отсутствие необходимого количества протеасом, а также при угнетении их ферментативной активности [25]. Возрастающая активность внутриклеточного протеолиза в этих условиях обеспечивается именно кальпаинами. Кроме того,

Таблица 2

Химотрипсинподобная активность протеасом и активность кальпаинов у больных раком почки

Группы больных	Активность протеасом в опухолевой ткани, $\times 10^3$ Ед/мг белка	Активность кальпаинов в опухолевой ткани, $\times 10^3$ Ед/мг белка
Локализованный РП (n=48)	36,1 (20,0–102,0)	33,5 (16,8–33,5)
РП с единичным метастазом (n=17)	27,0 (5,5–43,1)*	44,7 (18,6–54,3)*
РП с множественными метастазами (n=22)	26,4 (4,1–50,0)*	7,6 (4,1–22,2)* **

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных с локализованным РП ($p < 0,05$); ** различия статистически значимы по сравнению с группой больных с единичным метастазом РП ($p < 0,05$).

известна их значимость в активации локомоторных свойств опухолевых клеток [13]. Возможно, в связи с этим фактом можно обсуждать их роль в развитии гематогенного метастазирования у больных раком почки.

Для подтверждения связи между содержанием транскрипционных факторов, VEGF и внутриклеточными протеиназами в опухолевой ткани при локализованном и диссеминированном раке почки был проведен корреляционный анализ (рис. 1). Оказалось, что при локализованных процессах содержание VEGF в ткани опухоли коррелировало с тотальной активностью протеасом ($r=0,31$) и активностью кальпаинов ($r=0,41$). У больных с единичными метастазами рака почки дополнительно наблюдалось формирование связи между активностью кальпаинов и содержанием NF- κ B p50 ($r=0,41$). Развитие множественных метастазов сопровождалось возникновением корреляций между экспрессией транскрипционного фактора NF- κ B p65, активностью протеасом ($r=0,48$) и кальпаинов ($r=0,67$), а также между уровнем ядерного фактора HIF-1 и активностью кальпаинов ($r=0,68$). Полученные данные свидетельствуют о значимости протеолитической регуляции содержания транскрипционных и ростовых факторов, которая ассоциирована с прогрессированием заболевания. Также подтверждена важная роль кальпаинов в регуляции экспрессии ядерного фактора HIF-1, поскольку они способны модифицировать данный белковый комплекс. Важно отметить, что полное разрушение транскрипционного фактора HIF-1 в ткани рака почки возможно только при участии 26S протеасом [16, 22]. Вероятно, кальпаины осуществляют его частичный гидролиз, тем самым регулируя его содержание [17].

Заключение

Изучение особенностей экспрессии транскрипционных и ростовых факторов и определение особенностей внутриклеточного протеолиза, осуществляющего их регуляцию, в ткани опухоли у больных с локализованной и диссеминированной формой рака почки свидетельствует о значимости этих процессов в патогенезе заболевания. Уже на этапе появления единичных метастатических очагов наблюдается выраженный рост уровня активных форм NF- κ B, содержания HIF-1 α и VEGF. На этом этапе также возрастает активность кальпаинов, тогда как активность протеасом снижается.

Дальнейшее развитие процесса метастазирования сопровождается снижением содержания активных форм NF- κ B, VEGF и угнетением активности кальпаинов. Вероятно, сопряженность уровня транскрипционных, ростовых факторов с активностью внутриклеточных протеиназ и распространенностью заболевания позволяет рассматривать эти факторы в качестве дополнительных информативных прогностических параметров. К их числу, по нашим данным, можно отнести активность кальпаинов, соотношение NF- κ B p65/ p50 и содержание VEGF, использование которых позволит с высокой вероятностью прогнозировать риск появления гематогенных опухолевых очагов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2012. 260 с.
2. Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Шульмин А.В., Козлов В.В. Оценка медико-демографических потерь населения Красноярского края от смертности, обусловленной раком почки // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 20–25.
3. Кушлинский Н.Е., Трапезникова М.Ф., Герштейн Е.С., Глыбин П.А., Казанцева И.А., Кылыбеков М.Б. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в опухолях и сыворотке крови больных раком почки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2008. № 6. С. 691–694.
4. Немова Н.Н., Лысенко Л.А., Канцерова Н.П. Протеиназы семейства кальпаинов. Структура и функции // Онтогенез. 2010. Т. 41, № 5. С. 381–389.
5. 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 эндометрия // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 23–25.
6. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Юрмазов З.А. Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия сосудов протеасомной системой при метастазировании рака почки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2012. Т. 23, № 1. С. 27–32.
7. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. С. 690–694.
8. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Винтизенко С.И. Регуляция ангиогенеза при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 65–70.
9. Atencio I., Ramachandra M., Shabram P., Demers G.W. Calpain inhibitor 1 activates p53-dependent apoptosis in tumor cell lines // Cell Growth Differ. 2000. Vol. 11 (5). P. 247–253.
10. Ben-Shahar S., Kolmosh A., Nadav E., Shaked I., Ziv T., Admon A., DeMartino G.N., Reiss Y. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 21963–21972.
11. Braun C., Engel M., Seifert M., Theisinger B., Seitz G., Zang K.D., Welter C. Expression of calpain I messenger RNA in human renal cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and histological type // Int. J. Cancer. 1999. Vol. 84 (1). P. 6–9.
12. Conner J.R., Smirnova I.I., Moseman A.P., Poltorak A. IRAK1BP1 inhibits inflammation by promoting nuclear translocation of NF- κ B

p50 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107 (25). P. 11477–11482. doi: 10.1073/pnas.1006894107.

13. Glading A., Reynolds I.J., Shiraha H., Satish L., Potter D.A., Blair H.C., Wells A. Epidermal growth factor activates m-calpain (calpain II), at least in part, by extracellular signal-regulated kinase-mediated phosphorylation // Mol. Cell Biol. 2004. Vol. 24 (6). P. 2499–2512.

14. Hoffmann A., Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling // Immunol. Rev. 2006. Vol. 210. P. 171–186.

15. Jang J.S., Choi Y.H. Proteolytic degradation of the retinoblastoma family protein p107: A putative cooperative role of calpain and proteasome // Int. J. Mol. Med. 1999. Vol. 4 (5). P. 487–492.

16. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S., Chang T.P., Vu H.Y., Ghosh C.C., Celiker M.Y., Vancurova I. Bortezomib induces nuclear translocation of Ikb α resulting in gene-specific suppression of NF- κ B-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL // Mol. Cancer Res. 2011. Vol. 9 (2). P. 183–194. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0368.

17. Keefe S.M., Nathanson K.L., Rathmell W.K. The molecular biology of renal cell carcinoma // Semin. Oncol. 2013 Vol. 40 (4). P. 421–428. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.05.006.

18. Kohli V., Gao W., Camargo C.A. Jr., Clavien P.A. Calpain is a mediator of preservation-reperfusion injury in rat liver transplantation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9354–9359.

19. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis // Nature. 1999. Vol. 399. P. 271–275.

20. Maxwell P.J., Gallagher R., Seaton A., Wilson C., Scullin P., Pettigrew J., Stratford I.J., Williams K.J., Johnston P.G., Waugh D.J. HIF-1 and NF- κ B-mediated upregulation of CXCR1 and CXCR2 expression promotes cell survival in hypoxic prostate cancer cells // Oncogene. 2007. Vol. 26. P. 7333–7345.

21. Moorthy A.K., Savinova O.V., Ho J.Q., Wang Y.Y., Vu D., Ghosh G. The 20S proteasome processes NF- κ B p105 into p50 in a translation-independent manner // EMBO J. 2006. Vol. 25 (9). P. 1945–1956.

22. Na X., Wu G., Ryan C.K., Schoen S.R., di Santagnese P.A., Messing E.M. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 α expression in renal cell carcinomas // J. Urol. 2003. Vol. 170 (2 Pt 1). P. 588–592.

23. Sandmann S., Prenzler F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium – influence of the calpain inhibitor CAL 9961 // Br. J. Pharmacol. 2002. Vol. 135 (8). P. 1951–1958.

24. Sharova N.P., Zakharova I.A. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // Rec. Patents Endocrine, Metabolic Immune Drug Discovery. 2008. Vol. 2 (3). P. 152–161.

25. Villamil V., Gallego A.G., Cainzos S., Valladares-Ayerbes M., Antón Aparicio L.M. Searching for Hif1- α interacting proteins in renal cell carcinoma // Clin. Transl. Oncol. 2012. Vol. 14 (9). P. 698–708. doi: 10.3390/ijms13066561.

26. Wei W., Fareed M.U., Evenson A., Menconi M.J., Yang H., Petkova V., Hasselgren P.O. Sepsis stimulates calpain activity in skeletal muscle by decreasing calpastatin activity but does not activate caspase-3 // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2005. Vol. 288 (3). P. 580–590.

27. Woo M.G., Xue K., Liu J., McBride H., Tsang B.K. Calpain-mediated processing of p53-associated parkin-like cytoplasmic protein (PARC) affects chemosensitivity of human ovarian cancer cells by promoting p53 subcellular trafficking // J. Biol. Chem. 2012. Vol. 287 (6). P. 3963–3975. doi: 10.1074/jbc.M111.314765.

Поступила 5.03.14

REFERENCES

1. Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2010 / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2012. 260 p. [in Russian]
2. Zukov R.A., Dyhno Ju.A., Shul'min A.V., Kozlov V.V. Evaluation of medico-demographic deaths of population on Krasnoyarsk region caused by renal cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2013. № 6. P. 20–25. [in Russian]

3. Kushlinskij N.E., Trapeznikova M.F., Gershtejn E.S., Glybin P.A., Kazanceva I.A., Kylychbekov M.B. Vascular endothelial growth factor and its type 2 receptor in tumors and serum of patients with renal cancer // Bjulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny. 2008. № 6. P. 691–694. [in Russian]

4. Nemova N.N., Lysenko L.A., Kancerova N.P. Proteases of the calpain family: Structure and functions // Ontogenez. 2010. Vol. 41 (5). P. 381–389. [in Russian]

5. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L. Proteasome activity and growth factor expression in bladder, kidney and endometrial cancers. // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 1. S. 23–25. [in Russian]

6. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Jurmazov Z.A. Regulation of expression of transcription factors and vascular endothelial growth factor by proteasome system in metastatic kidney cancer // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2012. Vol. 23 (1). P. 27–32.

7. Spirina L.V., Kondakova I.V. Role of intracellular specific proteolysis in cancerogenesis // Voprosy onkologii. 2008. № 6. P. 690–694. [in Russian]

8. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Vintzenko S.I. Angiogenesis regulation in renal and bladder cancers // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 4. P. 65–70. [in Russian]

9. Atencio I., Ramachandra M., Shabram P., Demers G.W. Calpain inhibitor 1 activates p53-dependent apoptosis in tumor cell lines // Cell Growth Differ. 2000. Vol. 11 (5). P. 247–253.

10. Ben-Shahar S., Kolmosh A., Nadav E., Shaked I., Ziv T., Admon A., DeMartino G.N., Reiss Y. 26 S proteasome-mediated production of an authentic major histocompatibility class I-restricted epitope from an intact protein substrate // J. Biol. Chem. 1999. Vol. 274. P. 21963–21972.

11. Braun C., Engel M., Seifert M., Theisinger B., Seitz G., Zang K.D., Welter C. Expression of calpain I messenger RNA in human renal cell carcinoma: correlation with lymph node metastasis and histological type // Int. J. Cancer. 1999. Vol. 84 (1). P. 6–9.

12. Conner J.R., Smirnova I.I., Moseman A.P., Poltorak A. IRAK1BP1 inhibits inflammation by promoting nuclear translocation of NF- κ B p50 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010. Vol. 107 (25). P. 11477–11482. doi: 10.1073/pnas.1006894107.

13. Glading A., Reynolds I.J., Shiraha H., Satish L., Potter D.A., Blair H.C., Wells A. Epidermal growth factor activates m-calpain (calpain II), at least in part, by extracellular signal-regulated kinase-mediated phosphorylation // Mol. Cell Biol. 2004. Vol. 24 (6). P. 2499–2512.

14. Hoffmann A., Baltimore D. Circuitry of nuclear factor kappaB signaling // Immunol. Rev. 2006. Vol. 210. P. 171–186.

15. Jang J.S., Choi Y.H. Proteolytic degradation of the retinoblastoma family protein p107: A putative cooperative role of calpain and proteasome // Int. J. Mol. Med. 1999. Vol. 4 (5). P. 487–492.

16. Juvekar A., Manna S., Ramaswami S., Chang T.P., Vu H.Y., Ghosh C.C., Celiker M.Y., Vancurova I. Bortezomib induces nuclear translocation of Ikb α resulting in gene-specific suppression of NF- κ B-dependent transcription and induction of apoptosis in CTCL // Mol. Cancer Res. 2011. Vol. 9 (2). P. 183–194. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-10-0368.

17. Keefe S.M., Nathanson K.L., Rathmell W.K. The molecular biology of renal cell carcinoma // Semin. Oncol. 2013 Vol. 40 (4). P. 421–428. doi: 10.1053/j.seminoncol.2013.05.006.

18. Kohli V., Gao W., Camargo C.A. Jr., Clavien P.A. Calpain is a mediator of preservation-reperfusion injury in rat liver transplantation // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. P. 9354–9359.

19. Maxwell P.H., Wiesener M.S., Chang G.W., Clifford S.C., Vaux E.C., Cockman M.E., Wykoff C.C., Pugh C.W., Maher E.R., Ratcliffe P.J. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis // Nature. 1999. Vol. 399. P. 271–275.

20. Maxwell P.J., Gallagher R., Seaton A., Wilson C., Scullin P., Pettigrew J., Stratford I.J., Williams K.J., Johnston P.G., Waugh D.J. HIF-1 and NF- κ B-mediated upregulation of CXCR1 and CXCR2 expression promotes cell survival in hypoxic prostate cancer cells // Oncogene. 2007. Vol. 26. P. 7333–7345.

21. Moorthy A.K., Savinova O.V., Ho J.Q., Wang V.Y., Vu D., Ghosh G. The 20S proteasome processes NF-kappaB1 p105 into p50 in a translation-independent manner // *EMBO J.* 2006. Vol. 25 (9). P. 1945–1956.
22. Na X., Wu G., Ryan C.K., Schoen S.R., di Santagnese P.A., Messing E.M. Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas // *J. Urol.* 2003. Vol. 170 (2 Pt 1). P. 588–592.
23. Sandmann S., Prenzel F., Shaw L., Schauer R., Unger T. Activity profile of calpains I and II in chronically infarcted rat myocardium – influence of the calpain inhibitor CAL 9961 // *Br. J. Pharmacol.* 2002. Vol. 135 (8). P. 1951–1958.
24. Sharova N.P., Zakharova I.A. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // *Rec. Patents Endocrine, Metabolic Immune Drug Discovery.* 2008. Vol. 2 (3). P. 152–161.
25. Villaamil V., Gallego A.G., Cainzos S., Valladares-Ayerbes M., Antón Aparicio L.M. Searching for Hif1- α interacting proteins in renal cell carcinoma // *Clin. Transl. Oncol.* 2012. Vol. 14 (9). P. 698–708. doi: 10.3390/ijms13066561.
26. Wei W., Fareed M.U., Evenson A., Menconi M.J., Yang H., Petkova V., Hasselgren P.O. Sepsis stimulates calpain activity in skeletal muscle by decreasing calpastatin activity but does not activate caspase-3 // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. Vol. 288 (3). P. 580–590.
27. Woo M.G., Xue K., Liu J., McBride H., Tsang B.K. Calpain-mediated processing of p53-associated parkin-like cytoplasmic protein (PARC) affects chemosensitivity of human ovarian cancer cells by promoting p53 subcellular trafficking // *J. Biol. Chem.* 2012. Vol. 287 (6). P. 3963–3975. doi: 10.1074/jbc.M111.314765.

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ ОПУХОЛЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ЛАБОРАТОРНЫХ МЫШЕЙ

В.Н. Манских, О.С. Ганчарова

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

Описаны три случая редко встречающихся опухолей у лабораторных мышей – миоэпителиальная карцинома слюнной железы, злокачественная нейроэндокринная опухоль (карциноид) слепой кишки, инсулярная карцинома поджелудочной железы. Карциноид слепой кишки впервые диагностирован как спонтанное новообразование у мышей без генетических модификаций. Представлен анализ диагностических признаков этих неоплазм и их особенностей в сравнении со случаями, описанными в литературе.

Ключевые слова: опухоли у лабораторных мышей, миоэпителиальная карцинома, злокачественная нейроэндокринная опухоль, инсулярная карцинома.

EXPERIENCE IN DIAGNOSING RARE DIGESTIVE SYSTEM NEOPLASMS IN LABORATORY MICE

V.N. Manskikh, O.S. Gancharova

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

Three rare tumors occurring in laboratory mice, namely: myoepithelial carcinoma of the salivary gland, malignant neuroendocrine tumors (carcinoid) of the cecum and insular carcinoma of the pancreas have been described. Carcinoid tumor of the cecum was first diagnosed as a spontaneous neoplasm in mice without genetic modification. Analysis of diagnostic features of these neoplasms and their characteristics in comparison with the published cases has been presented.

Key words: tumors in laboratory mice, myoepithelial carcinoma, malignant neuroendocrine tumor, insular carcinoma.

Патоморфологическая диагностика спонтанных опухолей, возникающих у лабораторных животных, является обязательным элементом в геронтологических и токсикологических экспериментах, при тестировании на канцерогенность и фенотипировании генетически измененных линий. Однако диагностические исследования такого рода существенно отличаются от патологоанатомической диагностики опухолей у человека. С одной стороны, классификации опухолей у животных содержат заметно меньше нозологических единиц, а спектр мажорных неоплазм у мышей широко используемых линий довольно постоянен и хорошо описан. С другой стороны, в случае лабораторных мышей не приходится рассчитывать ни на какую дополнительную клиническую и параклиническую информацию (которая бывает определяющей при постановке диагноза опухолей с неясной морфологической картиной), а также, за исключением редких ситуаций, пользоваться только традиционной патогистологической техникой (хотя иммуногистохимическая верификация опухолей у лабораторных животных активно разрабатывается в настоящее

время). Стоит также отметить, что в России никогда не выпускались руководства по патологии лабораторных животных и не существует никакой системы для подготовки специалистов в этой области. В связи с этим публикация материалов, касающихся различных проблем диагностики новообразований, наблюдаемых у животных в условиях эксперимента, кажется вполне актуальной и оправданной. Одной из таких проблем является верификация спорадических новообразований у мышей, поскольку эти неоплазмы не упоминаются в паспортной характеристике линий, а личный опыт исследователей в отношении данных опухолей всегда очень скуден. Настоящая статья посвящена описанию трех верифицированных авторами случаев редких спонтанных опухолей пищеварительной системы лабораторных мышей, особое внимание обращается на их диагностические особенности.

Материал и методы

Материалом для данной работы послужили сопроводительные документы к гистологическим образцам, протоколы вскрытий, макрофотографии и гистологические препараты, хранящиеся в архиве

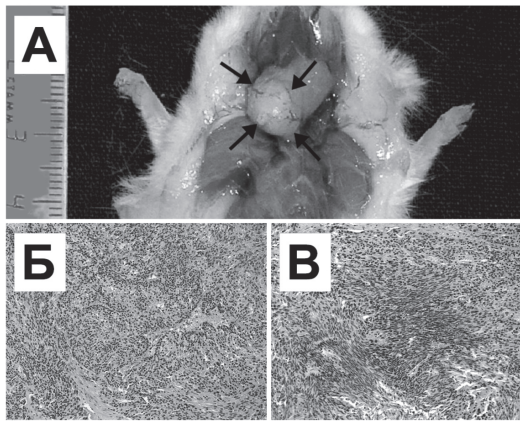


Рис. 1. Миоэпителиальная карцинома поднижнечелюстной железы: А – макроскопическая картина (опухоль указана стрелками); Б – микрофото, эпителиоидный компонент опухоли, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$; В – микрофото, веретенноклеточный компонент опухоли, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

гистопатологической лаборатории НИИ митотической инженерии МГУ им. М.В. Ломоносова. Все исследования, в которых были обнаружены новообразования, производились с соблюдением этических правил Европейской директивы FELASA-2010. Гистологические образцы фиксировались 10 % формалином на фосфатном буфере (pH=7,4) и подвергались стандартной процедуре гистологической проводки (через изопропанол) для заливки в парафин. Срезы толщиной 4 мк окрашивали гематоксилин-эозином и, в зависимости от задач, по Ван-Гизону, Массону, ШИК, альциановым синим (pH=2,5), фосфорно-вольфрамовым гематоксилином (РТАН), паральдегид-фуксином по Гомори, импрегнировали серебром по Фути, Фонтана-Массону и Гримелиусу. Диагноз опухолей устанавливали, ориентируясь на критерии ВОЗ [3].

Результаты и обсуждение

Миоэпителиальная карцинома слюнной железы. Мышь BALB/c, самец, возраст 733 дня, SPF-виварий Института биоорганической химии РАН им. Шемякина и Овчинникова (группа из 400 животных в возрасте от 12 до 30 мес). Спонтанная смерть. При осмотре на шее справа выявлено эластичное подкожное образование, кожа над ним слегка напряжена. После рассечения кожи обнаружено, что правая поднижнечелюстная слюнная железа резко увеличена и деформирована за счет узла белого цвета правильной овальной формы, плотно-эластичной консистенции, раз-

мером $0,8 \times 1 \times 0,8$ см, с резко полнокровными и извитыми сосудами на поверхности (рис. 1). Узел рыхло спаян с кожей и мягкими тканями шеи. Из сопутствующей патологии на necropsii обнаружены абсцесс (киста) препуциальной железы и минерализация эпикарда, часто встречающиеся у старых мышей линии BALB/c.

На гистологических препаратах опухоли центральную часть занимала киста, заполненная муцинозным содержимым и клеточным дебрисом. Стенка кисты была образована опухолевой тканью, представленной двумя основными морфологическими паттернами, которые переходили друг в друга без резких границ. Первый представлен эозинофильными полигональными эпителиоидными клетками с небольшими пузырьковидными ядрами, имеющими мелкозернистый хроматин, и обширной слабо эозинофильной цитоплазмой. Границы клеток не видны. Клетки формируют нечеткие дольковые структуры, разделяемые фиброзными септами. В части таких долек имеются центральные очаги некрозов. Помимо эпителиоидного, в опухоли присутствует и веретенноклеточный паттерн, представленный полями клеток, похожих на гладкие миоциты, с вытянутыми палочковидными ядрами и эозинофильной цитоплазмой. При окрашивании фосфорно-вольфрамовым гематоксилином (РТАН) в цитоплазме опухолевых элементов выявляются фибриллярные структуры, выраженность которых сильно варьирует. В целом для новообразования характерен значительный клеточный полиморфизм и умеренная митотическая активность. По краю опухоли видна инвазия в ткань слюнной железы. Ацинарные структуры и признаки плоскоклеточной дифференцировки в опухоли отсутствуют.

Частота миоэпителиальных карцином слюнных желез у мышей линии BALB/c составляет, по разным данным, 0,01–0,6 %, причем у самок они встречаются вдвое чаще, чем у самцов, и с большей частотой в околоушных и поднижнечелюстных, чем в подъязычных железах [2]. Эти опухоли имеют очень характерную макроскопическую картину в виде «псевдокисты», заполненной слизистым материалом. Доброкачественные миоэпителиомы у мышей отсутствуют. Дифференциальный диагноз следует проводить с низкодифференцированной плоскоклеточной карциномой, также изредка поражающей слюнные железы у мышей. Отличие этих

опухолей основывается, во-первых, на диморфной гистологической картине миоэпителиальных карцином (участки эпителиоидной ткани и структуры, напоминающие скопления веретеновидных гладких миоцитов), а также на результатах окрашивания железным гематоксилином или РТАН, выявляющего внутрицитоплазматические фибриллы [2, 3, 6]. Оба эти признака были выявлены в настоящем случае. Отсутствие ацинарных структур во всех исследованных участках опухоли (как в данном наблюдении) считается дифференциальным признаком, позволяющим отличать миоэпителиальные опухоли от аденокарцином [3]. Хотя отмечается, что иммуногистохимическое исследование является желательным для диагноза миоэпителиальных карцином, четкого алгоритма ИГХ-диагностики этих опухолей у мышей не представлено (кроме указаний на позитивное окрашивание антителами против цитокератинов) [3].

Нейроэндокринная опухоль (атипичный карциноид) слепой кишки. Мышь BALB/c, самец, возраст 765 дней, SPF-виварий Института биоорганической химии РАН им. Шемякина и Овчинникова (группа из 400 животных в возрасте от 12 до 30 мес). Спонтанная смерть. При некропсии на серозной оболочке слепой кишки виден выбухающий узел розовато-серого цвета, размерами 6×6×4 мм. После рассечения кишки в просвете в проекции серозного узла обнаружено бугристое мягко-эластичное эндофитное образование серого цвета, размером 7×7×3 мм, с пупкообразным западением в центре (рис. 2). Окружающая опухоль слизистая оболочка кишки сочная, полнокровная, ярко-красная, просвет всей кишки заполнен слизью розового цвета. Признаков кишечной непроходимости нет. Мезентериальный лимфатический узел увеличен (12×10×4 мм), серого цвета, с красноватыми пятнами. Сопутствующие заболевания, выявленные при некропсии и гистологическом анализе, – незначительное увеличение селезенки (17×5×3 мм), вызванное поражением ее диффузной крупноклеточной лимфомой без лейкоэмизации и мелкий (1×1×1 мм) белесоватый узелок в легком, оказавшийся типичной папиллярной аденомой.

При микроскопическом исследовании было обнаружено, что опухоль кишки образована мелкими мономорфными клетками с относительно узкой бесструктурной цитоплазмой и небольшим темным ядром, в котором только в некоторых случаях разли-

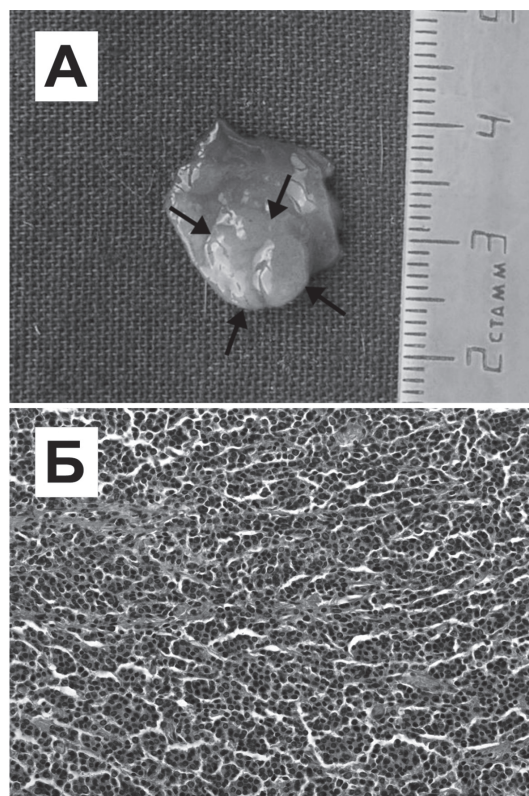


Рис. 2. Злокачественная нейроэндокринная опухоль (атипичный карциноид) слепой кишки: А – макроскопическая картина опухоли со стороны слизистой оболочки (опухоль указана стрелками); Б – микрофото, окраска гематоксилином и эозином, ×100

чимы ядрышки. Эти клетки собраны в отчетливые лобулярные структуры, разделенные стромальными септами. Границы между клетками не различимы. При импрегнации по Футу периферия долек оказывается оплетенной ретикулиновыми волокнами без оплетения индивидуальных клеток. Митозы крайне редки, очагов некроза нет. Реакции ШИК, с альциановым синим и с серебром по Гримелиусу в клетках опухоли негативны, а импрегнация по Фонтана-Массону выявила аргентаффинную зернистость (вероятно, серотониновой природы), которая импрегнировалась значительно слабее, чем зернистость в нейроэндокринных клетках в неизменной слизистой оболочке слепой кишки. Опухолевая масса располагалась в слизистой оболочке и в подслизистой основе и пролабировала через истонченные мышечную оболочку и серозу. Со стороны просвета слизистая оболочка разрушена, и опухоль непосредственно соприкасается

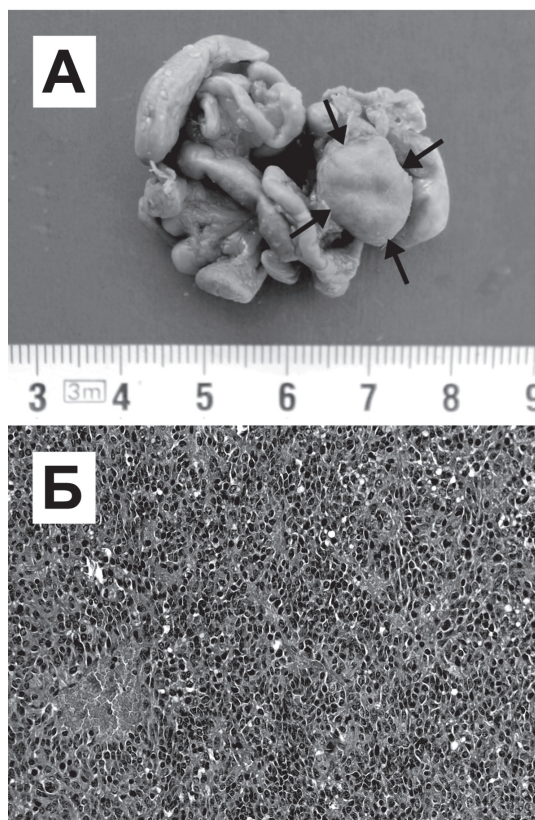


Рис. 3. Островковая карцинома поджелудочной железы:
А – макроскопический вид (опухоль указана стрелками);
Б – микрофото, окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

с пищевыми массами. Все структуры мезентериального лимфатического узла оказались замещены опухолевой тканью того же строения и с теми же тинкториальными свойствами, что и в слепой кишке.

Всего у мышей описано около двух десятков спонтанных нейроэндокринных опухолей (у гибридов B6C3F₁, аутбредной линии CD-1 и у полосатых полевых мышей) [5]. Все эти новообразования были найдены в желудке, тогда как в нашем случае неоплазма была обнаружена в слепой кишке, в которой также имеются нейроэндокринные элементы [7, 8]. Типичными признаками карциноидов служат характерный морфологический паттерн (мелкие клетки с гиперхромными ядрами, сложенные в солидные, лобулярные и трабекулярные структуры с оплетением по периферии ретикулиновыми волокнами), присутствие аргирофильных или аргентаффиновых гранул в цитоплазме и негативные реакции на по-

лисахариды (ШИК и альциановый синий). Все перечисленные признаки были верифицированы в описанном случае, что позволяет диагностировать нейроэндокринную опухоль, несмотря на наличие у того же животного диффузной крупноклеточной лимфомы (опухоли, которая может давать инфильтраты в кишечнике, имитирующие нейроэндокринные новообразования). Вопрос о злокачественном характере опухоли решается на основании обнаружения метастазирования в мезентериальный лимфатический узел, поскольку морфологически доброкачественные и злокачественные нейроэндокринные неоплазмы различаются не всегда [3]. Из иммуногистохимических маркеров для карциноидов у мышей рекомендуется использовать нейрон-специфическую енолазу, хромогранин А и синаптофизин [3, 5].

Островковая карцинома поджелудочной железы. Мышь СВА, самец, возраст 725 дней, конвенциональный виварий Института экспериментальной диагностики и терапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина, спонтанная смерть. При вскрытии были обнаружены повышенная упитанность животного (масса тела – 37 г) и небольшое количество геморрагической жидкости в брюшной полости. Вблизи двенадцатиперстной кишки в поджелудочной железе виден крупный плотный узел, размером 18×15×8 мм, желтоватого цвета, с крупными геморрагическими кистами на разрезе (рис. 3). Кроме этой опухоли, на некропии и при гистологическом исследовании была установлена типичная гистиоцитарная саркома с поражением печени и селезенки.

Микроскопически опухоль оказалась образована полиморфными клетками с узкой эозинофильной цитоплазмой и круглыми ядрами с мелкозернистым хроматином. Клеточные элементы формируют структуры типа лент, полей и гнезд, причем в центре гнездовых образований располагаются сосудистые полости, заполненные кровью. Митотические фигуры довольно многочисленны, встречаются и очаги некроза. Опухоль окружена отчетливой капсулой, отделяющей ее от ацинарных структур поджелудочной железы. В отдельных местах заметна инвазия капсулы опухолевыми элементами. При окраске паральдегид-фуксином по Гомори в клетках опухоли заметна отчетливая позитивная реакция.

Эти опухоли встречаются, по разным данным, у 0–0,2 % животных, причем у BALB/c не было най-

дено ни одной такой опухоли среди 30000 мышей в возрасте от 7 до 24 мес [2, 4]. Самки поражаются примерно вдвое чаще самцов. Большинство таких опухолей продуцирует инсулин, хотя и без признаков гипогликемии у животных [3]. Иммуногистохимическая диагностика инсулярных карцином у мышей не разработана, диагностические критерии основываются на локализации, характерной морфологии клеток (полиморфизм, многочисленные митозы, обширная эозинофильная или бесцветная цитоплазма, везикулярные ядра с хорошо заметными ядрышками) и ткани в целом (рост в виде гнезд с сосудистыми полостями или некрозами в центре, инвазия в капсулу и стенку сосудов) [1–4]. Мы использовали для подтверждения диагноза окрашивание паральдегид-фуксином по Гомори, который, как известно, позволяет выявлять секреторные гранулы в цитоплазме инсулин-секретирующих бета-клеток островков Лангерганса (другие клетки островков при этом не окрашиваются). Этот метод дал отчетливый позитивный результат (несмотря на продолжительное хранение материала в формалине), хотя окрашивание было значительно слабее, чем реакция в интактных островках поджелудочной железы. Несмотря на отсутствие указаний в литературе, мы не исключаем, что ожирение у

данного животного было связано с гормональной активностью опухоли.

В заключение мы хотели бы высказать благодарность проф. В.М. Перельмутеру за важные замечания при обсуждении сложных и нетривиальных случаев дифференциальной диагностики опухолей у лабораторных животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Frith C.H., Sheldon W.D. Hyperplasia, Adenoma, and Carcinoma of Pancreatic Islets, Mouse // Monographs on Pathology of Laboratory Animals. Endocrine System. Springer-Verlag. Berlin-Heidelberg, 1996. P. 361–367.
2. Maronpot R.R., Boorman G.A., Gaul B.W. et al. Pathology of the Mouse: Reference and Atlas. Cache River Press. Saint Louis, 1999. 699 p.
3. Mohr U., Capen C.C., Dungworth D.I. et al. International Classification of Rodent Tumors. The Mouse. Springer-Verlag, Heidelberg–Berlin–New York, 2001. 496 p.
4. Mohr U., Dungworth D.I., Capen C.C. et al. Pathobiology of Aging Mouse, Vol.2. ILSI Press. Washington D.C., 1996. 505 p.
5. Okimoto K., Matsumoto I., Kuroki K., Tanaka K. Spontaneous Gastric Carcinoid Tumor in a Male B6C3F1 Mouse // J. Toxicol. Pathol. 2003. Vol. 16. P.175–178.
6. Percy D.H., Barthold S.W. Pathology of Laboratory Rodents and Rabbits, 3rd ed. Iowa State University Press. Ames, IA, 2007. 325 p.
7. Mills S.E. Histology for pathologists. 4th ed. Lippincott Williams&Wilkins, 2012. 1328 p.
8. Treuting P.M., Dintzis S.M., Frevert C.W. et al. Comparative Anatomy and Histology: A Mouse and Human Atlas. Elsevier, Amsterdam–Boston–Heilderberg–London–New York–Oxford–Paris–San Diego–San Francisco–Singapore–Sydney–Tokyo, 2012. 461 p.

Поступила 25.02.14

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ESCHERICHIA COLI, ВЫДЕЛЕННОЙ ОТ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

О.П. Бочкарева¹, Е.П. Красноженов¹, В.Е. Гольдберг², С.В. Дубовцева¹,
Д.М. Подоплекин², Е.И. Симолина²

*Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск¹
ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: kepavl@mail.ru¹*

Низкий уровень функциональных свойств *E. coli*, выделенной из ротовой полости у больных раком легкого, указывает на нарушение симбиотических взаимоотношений эшерихий с макроорганизмом. Данные явления сопровождаются усилением биологических свойств кишечной палочки, обуславливающих паразитизм и патогенность бактерий.

Ключевые слова: рак легкого, кишечная палочка.

FUNCTIONAL AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF ESCHERICHIA COLI ISOLATED FROM LUNG CANCER PATIENTS

O.P. Bochkareva¹, E.P. Krasnozhenov¹, V.E. Goldberg², C.B. Dubovtseva¹, D.M. Podoplekin², E.I. Simolina²

*Siberian State Medical University, Tomsk¹
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk²
2, Moskovsky tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: kepavl@mail.ru¹*

A low level of functional properties of *E. coli* isolated from the mouth cavity of lung cancer patients indicated the disturbed symbiotic relationship between *Escherichia* and macro-organism. This evidence is followed by intensification of biological properties of *E. coli*, causing the parasitism and bacterial pathogenicity.

Key words: lung cancer, *Escherichia coli*.

Разработка эффективных методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных осложнений и дисбиотических расстройств является одной из актуальных проблем в онкологии. Изучается диагностическая эффективность тестов, которые могли бы быть использованы для оценки состояния микрофлоры – основного компонента колонизационной резистентности организма. Результаты ранее проведенных исследований позволили рекомендовать полость рта в качестве биотопа для оценки микрoэкологических нарушений в организме человека, что повышает доступность и достоверность бактериологического метода [1]. Однако для более точного и достоверного установления состояния дисбиоза недостаточно диагностировать «синдром избыточного роста» микроорганизмов, необходимы исследования функциональных и биологических свойств выделенных штаммов бактерий, нарушения которых могут также приводить к патофизиологическим проявлениям в организме больных. Согласно литературным данным, *Escheri-*

chia coli является частой причиной инфекционных осложнений у онкологических больных [4].

Целью исследования явилась оценка функциональных и биологических свойств кишечной палочки, выделенной из полости рта больных раком легкого (РЛ).

Материал и методы

Исследование проводилось на базе кафедры микробиологии и вирусологии Сибирского государственного медицинского университета и отделения химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН». Обследовали 13 мужчин и 6 женщин с морфологически подтвержденным диагнозом рак легкого II–IV стадий. Группу сравнения составили мужчины и женщины без онкологической патологии.

Материалом для исследования явились мазки со слизистой оболочки полости рта. Выделение культур бактерий и определение их биохимических свойств производили с помощью бактериологического метода, в соответствии с

приказом МЗ № 535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинично-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» (2006). Идентификацию выделенных культур проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и ферментативным свойствам согласно руководству по систематике Берджи.

Для оценки подвижности кишечной палочки использовали темнопольную микроскопию. Исследовали хемотаксическую активность кишечной палочки [5]. Адгезивные свойства кишечной палочки определяли по методу В.И. Брилис с соавт. [2]. Антилизозимную активность бактерий оценивали чашечным методом [3]. Антагонизм выделенных культур кишечной палочки исследовали к 3 тест-штаммам: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus mirabilis* ГКПМ 160140 46 и *Candida albicans* 254611 NCPF 3255 ATCC 2091. Определение чувствительности кишечной палочки к дезинфицирующим веществам оценивали методом разведений с высевом на питательную среду.

Результаты исследования

Высеваемость *E.coli* из ротовой полости больных раком легкого была несколько выше ($2,1 \pm 0,12$), нежели в группе пациентов без онкологической патологии ($1,1 \pm 0,10$). При изучении функциональных свойств кишечной палочки были выявлены изменения фенотипических признаков бактерий: неспособность ферментировать глюкозу с образованием газа (44 %), вызывать гидролиз лактозы с образованием кислоты (57 %), осуществлять протеолиз с выделением индола (50 %); потеря подвижности (48 %) (табл. 1).

Важной отличительной особенностью живых систем является их способность реагировать на изменения окружающей среды, которая проявля-

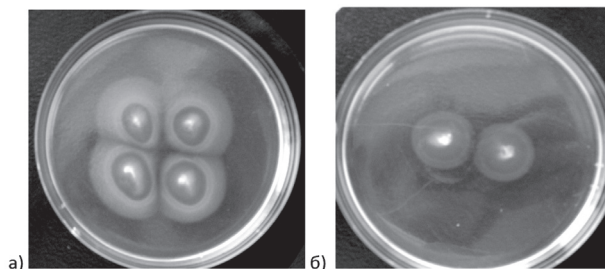


Рис. 1. Формирование хемотаксической волны в культуре *E. coli*:
а) культура, выделенная от пациентов группы сравнения;
б) культура, выделенная от больных раком легкого

ется в форме таксиса – направленного движения особей по отношению к внешнему воздействию. Таксис является одним из условий возникновения бактериальных популяционных волн и, кроме того, оказывает влияние на формирование клеточных агрегаций наряду с такими факторами, как процессы метаболизма и внешние воздействия [5].

Результаты наблюдений за ростом популяции *E. coli* показали, что через 3 и 4 ч распространения микроорганизмов (хемотаксических волн) не наблюдалось. Через 6 ч вокруг места инокуляции культуры кишечной палочки появлялся мутный ореол с четко очерченными границами – хемотаксическая волна (рис. 1). Причем у колоний бактерий, выделенных из группы сравнения, диаметр ореола составил 3,9 см, а у культуры, высеянной из ротовой полости больных раком легкого, – 1,5 см. Кроме этого, было выявлено, что культуре бактерий, выделенной от больных раком легкого, требуется большее время для адаптации на питательной среде и начала движения, чем кишечной палочке, полученной у пациентов без онкологической патологии (табл. 2).

Антагонизм индигенных бактерий является одним из основных факторов колонизационной

Таблица 1

Показатели функциональной и биохимической активности кишечной палочки, выделенной от больных раком легкого

Показатель	Группа сравнения (n=18)	Больные РЛ (n=19)
Высеваемость из ротовой полости, lgКОЕ/г	$1,1 \pm 0,10$	$2,1 \pm 0,12$ $p < 0,05$
Глюкоза – образование газа	98 %	44 %
Лактоза – образование кислоты	92 %	57 %
Образование индола	98 %	50 %
Подвижность	81 %	48 %

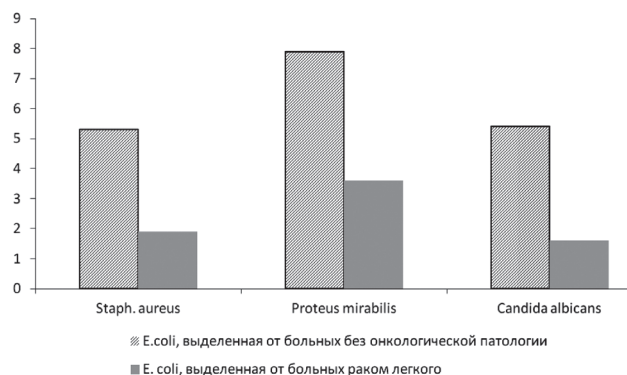


Рис. 2. Антагонистические свойства E. coli

резистентности организма. Анализ антагонистической активности культур кишечной палочки к тест-штаммам стафилококка, протей и грибка Кандида выявил более низкую степень антагонизма у E. coli, выделенной из полости рта больных раком легкого, – 1,9–3,6–1,6 мм, нежели у эшерихий в группе сравнения, – 5,3–7,9–5,4 мм соответственно (рис. 2).

Адгезия является ведущим механизмом формирования в организме биопленки на слизистых оболочках. Биопленкообразование у патогенных и условно-патогенных микроорганизмов играет важную роль в генезе внутрибольничных инфекций. Анализ результатов по определению адгезивного потенциала кишечной палочки показал, что индекс

адгезии микроорганизмов (ИАМ) E. coli, выделенной от больных раком легкого, – $4,48 \pm 1,54$, почти в 2 раза превышал таковые значения в группе сравнения – $2,58 \pm 0,73$. Эти различия в значительной степени зависели от среднего показателя адгезии – количества бактериальных клеток, адгезированных на одном эритроците, которые составили $3,9 \pm 1,21$ у больных раком легкого и $1,9 \pm 2,56$ – в группе сравнения. Менее значима была разница в коэффициентах участия эритроцитов (табл. 3).

Противостояние бактерий защитным факторам макроорганизма способствует их персистенции. Одним из важных факторов такого противодействия является синтез ингибитора лизоцима. Средний уровень антилизоцимной активности у штаммов E. coli, выделенных от больных раком легкого, составил $5 \pm 0,7$, в то время в культурах микроорганизмов, изолированных от неонкологических больных, этот показатель был в 2,5 раза ниже – $2 \pm 0,7$.

Обсуждение

Резистентность к дезинфицирующим веществам и антисептикам является одной из характеристик госпитальных микроорганизмов, поэтому оценка их устойчивости позволяет прогнозировать распространение условно-патогенной флоры в стационаре. Нами исследована чувствительность кишечной палочки к хлоргексидину – широко применяемому в хирургии препарату с целью асептики и антисептики. При сравнении МПК (минимально

Таблица 2

Изменение хемотаксисной активности E. coli, выделенной от больных раком легкого

Группы больных	Диаметр хемотаксической волны колоний E.coli, см					
	1 ч	2 ч	3,5 ч	4,5 ч	5,5 ч	7 ч
Группа сравнения	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,02$	$0,3 \pm 0,01$	$2,5 \pm 0,04$	$3,8 \pm 0,03$	$4,2 \pm 0,03$
Больные РЛ	$0,2 \pm 0,02$	$0,2 \pm 0,01$	$0,2 \pm 0,02$	$0,7 \pm 0,02$	$1,4 \pm 0,01$	$1,6 \pm 0,04$

Таблица 3

Биологические свойства E. coli, выделенной из полости рта больных раком легкого

Группы больных	Адгезивная активность			Антилизоцимная активность	Устойчивость к дезинфектантам (МПК)
	СПА	КУА	ИАМ		
Группа сравнения (n=10)	$1,9 \pm 0,56$	$76 \pm 8,1$	$2,58 \pm 0,73$	$2 \pm 0,65$	$0,13 \pm 0,05$
Больные РЛ (n=10)	$3,9 \pm 1,2$	$89 \pm 5,6$	$4,48 \pm 1,54$	$5 \pm 0,65$	$0,36 \pm 0,12$

Примечание: СПА – количество бактериальных клеток, адгезированное на одном эритроците; КУА – коэффициент участия эритроцитов; ИАМ – индекс адгезии микроорганизмов; МПК – минимально подавляющая концентрация.

подавляющей концентрации) антисептика для разных штаммов кишечной палочки можно сделать вывод, что популяция *E. coli*, выделенная у больных раком легкого, более устойчива к действию препарата, нежели эшерихии, высеянные у больных группы сравнения.

Таким образом, нами выявлены незначительные количественные изменения содержания *E. coli* в ротовой полости у больных раком легкого. В то же время отмечено снижение функциональных свойств эшерихий (биохимической активности, подвижности, способности к хемотаксису, антагонистических признаков), что указывает на нарушение симбиотических и синергических взаимоотношений бактерий с макроорганизмом. Данные явления сопровождаются усилением биологических свойств кишечной палочки (способности к адгезии, антилизоцимной активности, резистентности к дезинфектантам), обуславливающих паразитизм и патогенность бактерий. Можно утверждать, что для правильной интерпретации результатов бактериологического исследования, вскрытия патогенетических механизмов развития микробиологических нарушений и их коррекции необходимы комплексные исследования состояния резидентной микрофлоры разных биотопов организма пациента с учетом ее функциональных и биологических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева О.П., Красноженов Е.П., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Новикова Е.В., Дудникова Е.А., Подоплекин Д.М. Микрофлора полости рта как индикатор дисбиотических расстройств у больных раком молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 24–26.
2. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов // Лабораторное дело. 1986. № 4. С. 210–212.
3. Бухарин О.В., Вальшев А.В., Елагина Е.Е. Антилизоцимная активность анаэробных бактерий фекальной микрофлоры человека // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2000. № 5. С. 20–22.
4. Грузина В.Д. Коммуникативные сигналы бактерий // Антибиотики и химиотерапия. 2003. Т. 48, № 10. С. 32–39.
5. Цыганов М.А., Бикташев В.Н., Бриндли Дж., Холден А.В., Иваницкий Г.Р. Волны в кросс-диффузионных системах – особый класс нелинейных волн // Успехи физических наук. 2007. Т. 117, № 3. С. 275–300.

Поступила 10.05.14

REFERENCES

1. Bochkareva O.P., Krasnozhenov E.P., Gol'dberg V.E., Popova N.O., Novikova E.V., Dudnikova E.A., Podoplekin D.M. Oral microflora as an indicator of disbiotic disorders in breast cancer patients // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2013. № 5. P. 24–26. [in Russian]
2. Brilis V.I., Brilene T.A., Lencner H.P., Lencner A.A. Study techniques of adhesive process of microorganisms // Laboratornoe delo. 1986. № 4. P. 210–212. [in Russian]
3. Buharin O.V., Valyshev A.V., Elagina E.E.. Antilysozyme activity of anaerobic bacteria from fecal microflora in man // Zhurnal mikrobiologii, jepidemiologii i immunologii. 2000. № 5. P. 20–22. [in Russian]
4. Gruzina V.D. Bacteria communicative signals // Antibiotiki i himioterapija. 2003. Vol. 48 (10). P. 32–39. [in Russian]
5. Cyganov M.A., Biktashev V.N., Brindli Dzh., Holden A.V., Ivaniцкий G.R. Waves in systems with cross-diffusion as a new class of nonlinear waves // Uspehi fizicheskikh nauk. 2007. Vol. 117 (3). P. 275–300. [in Russian]

УДК: 618.19-006.6-07

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ СЛИЗИСТОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Э.К. Сарибекян, Е.А. Рассказова, Е.Н. Славнова, Л.А. Митина

*ФГБУ «МНИОИ им. П.А.Герцена» Минздрава России
125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: rasskaz2@yandex.ru*

Представлены результаты обследования 27 больных слизистым раком молочной железы, который является редкой формой заболевания, он встречается примерно в 2 % случаев. Описаны особенности лучевой, цитологической и гистологической диагностики. Отмечено, что при слизистом раке больших размеров имеются трудности в дифференциальной диагностике с поликистозными и другими доброкачественными образованиями молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, слизистый рак, ультразвуковая диагностика, цитологическая диагностика, поликистозное образование молочной железы.

DIAGNOSIS OF MUCINOUS BREAST CANCER

E.K. Saribekyan, E.A. Rasskazova, E.N. Slavnova, L.A. Mitina
*Moscow P.A. Gertsen Research Institute of Oncology
The 2-nd Botkinsky pr., 3, Moscow-125284, e-mail: rasskaz2@yandex.ru*

The paper presents the diagnostic results of 27 patients with mucinous breast cancer, which is a rare type of invasive ductal breast cancer accounting for less than 2% of all breast cancers. The role of radiological, histological and cytological examination in the diagnosis of mucinous breast cancer is evaluated. In cases with large tumors, it was difficult to differentiate mucinous breast cancer from fibrocystic and other benign breast lesions.

Key words: breast cancer, ultrasound examination, cytological examination, fibrocystic breast changes.

Слизистый рак относится к редким формам рака молочной железы (РМЖ), составляя 0,7–3,5 % в структуре данного заболевания. Он обычно встречается у женщин в менопаузальном возрасте, пик заболеваемости приходится на возраст от 55 до 70 лет [1]. Главная особенность данной формы РМЖ отражена в его названии и заключается в продукции опухолью большого количества внеклеточного и/или внутриклеточного слизистого секрета, в связи с чем его также называют муцинозный, коллоидный или желатинозный рак [7].

Слизистый рак чаще встречается как компонент комбинированного рака. В 7,4 % случаев он сочетается с дольковым РМЖ, в 29 % – с протоковым РМЖ. «Самостоятельный» слизистый РМЖ наблюдается в 2 % случаев. Эти опухоли, как правило, являются диплоидными, в то время как более 50 % смешанных опухолей молочной железы – анеуплоидны. Типичные слизистые раки

экспрессируют рецепторы эстрогена, редко метастазируют в регионарные лимфатические узлы – не более чем в 3 % случаев (при комбинированном РМЖ – в 33 % случаев) [5]. Частота отдаленного метастазирования составляет 14 %. Прогноз благоприятный, 10-летняя выживаемость составляет 80–100 % [4].

Для слизистого РМЖ характерен длительный анамнез и медленные темпы роста, отсутствие метастазов в подмышечные лимфоузлы даже при больших размерах опухоли. При пальпации обращает на себя внимание крепитирующая консистенция узла и достаточно чёткие контуры. Кожа (за исключением случаев подкожной локализации и большого размера опухоли), как правило, не поражается, нет болезненности узла и отёка кожи. На рентгеновских маммограммах опухоль часто имеет округлую форму с четкими границами. Однако при использовании прицельных снимков

границы новообразования становятся частично нечеткими, размытыми. Эхографическая плотность образования равна или ниже плотности окружающих тканей. Указанные особенности характерны для доброкачественных образований молочной железы, что может привести к диагностическим ошибкам. Дифференциальный диагноз слизистого РМЖ необходимо проводить с поликистозными образованиями и фиброаденомами со слизееобразованием [2, 6].

Материал и методы

Изучены истории болезни 27 больных слизистым РМЖ, в возрасте от 33 до 77 лет (средний возраст – 57 лет), получавших лечение в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2009 по 2013 г. Размер опухоли от 1 до 16 см, в среднем – 3,2 см. Распределение по стадиям: I ст. – 7 больных, IIa ст. – 15, IIb ст. – 1, IIIa ст. – 3, IIIb ст. – 1 пациентка. Распределение в соответствии с категорией Т: Т₁ – 7, Т₂ – 14, Т₃ – 4, Т₄ – 2 больных. Мультицентричность диагностирована в 3 (11,1%) случаях. Обследование до обращения в ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» включало осмотр, пальпацию, УЗИ с частотой датчика 7,5–10 МГц, рентгеновскую маммографию (у больных старше 40 лет), тонкоигольную аспирационную биопсию с цитологическим исследованием.

Результаты

У большинства больных в процессе обследования в поликлинике ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» вышеуказанные методы диагностики были дублированы. Диагноз РМЖ сразу был установлен у 25 (92,6%) больных. У 1 (3,7%) больной с диаметром опухоли до 2 см ошибочно диагностирована фиброаденома, у 1 (3,7%) – киста молочной железы. Цитологическое исследование тонкоигольной аспирационной биопсии в одном случае было малоинформативно из-за небольшого количества материала, в другом случае диагностирована фиброаденома.

При небольших размерах опухоли методы лучевой диагностики в большинстве случаев сразу определяли злокачественный характер опухоли. В частности, при УЗИ молочных желез слизистый рак выглядит как новообразование округлой, реже овальной формы, с типичными для злокачественной опухоли признаками и затуханием эхосигнала за опухолью. По мере увеличения размеров опухоли формируются кисты со слизистым

содержимым. В нашем исследовании у 12 (44,4%) больных выявлены кистоподобные анэхогенные структуры диаметром от 1,5 мм до 15 мм. Наличие гипо- и анэхогенных участков несколько меняло акустическую тень, вызывая дистальное усиление сигнала. Комплексное использование традиционного ультразвукового исследования в В-режиме с эластографией повышает чувствительность ультразвуковой диагностики. При эластографии степень жесткости качественно оценивается по компьютеризированной цветной шкале на мониторе ультразвукового прибора. При этом новообразования, обладающие высокой жесткостью, окрашиваются в синие оттенки, что свидетельствует о злокачественности процесса. Неизмененные ткани с меньшей жесткостью окрашиваются при проведении эластографии в оттенки от зеленых до красных цветов.

С увеличением размера слизистый РМЖ пальпаторно становится более эластичным по консистенции, подвижным, что не характерно для типичных гистологических форм рака (инвазивного рака неспецифического типа, долькового и др.), которые по мере роста становятся плотнее и менее мобильными. Картина может быть сложной и для микроскопического исследования. При небольшом заборе клеточного материала при тонкоигольной аспирационной биопсии, наличии в нем слизи, цитологическая картина может быть похожей на фиброаденому со слизееобразованием или кистозную мастопатию, что может послужить причиной диагностической [3, 8].

Цитологические препараты фиброаденомы с выраженным ослизнением стромы характеризуются наличием «голых» овальных ядер и значительного числа фиброцитов, фибробластов, иногда наличием миксоидных масс. В отличие от слизистого рака при фиброаденоме меньше слизи и менее выражена гиперхромия ядер (рис. 1). Слизистый рак характеризуется наличием обильной слизевидной серовато-синеватой массы, в которой расположены небольшие группы и скопления мелких и средних клеток опухоли, напоминающие пролиферирующий эпителий (рис. 2, 3). В отличие от пролиферирующего эпителия опухолевые клетки окрашиваются диффузно гиперхромно, границы ядра и цитоплазмы расплывчатые. Могут встречаться клетки рака с признаками внутриклеточной секреции слизи

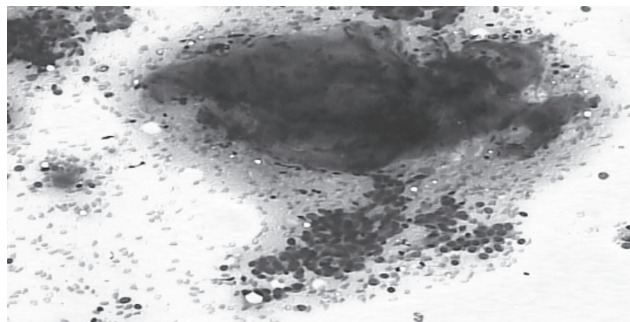


Рис. 1. Цитограмма фибroadеномы. Наличие фиброцитов, фибробластов, миксоидных масс. Окраска по Лейшману, $\times 100$

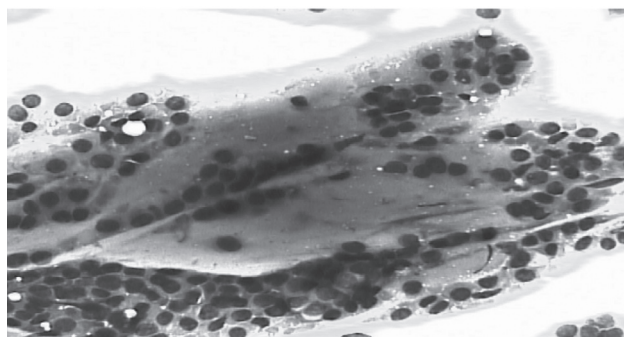


Рис. 2. Цитограмма слизистого рака. Окраска по Лейшману, $\times 100$

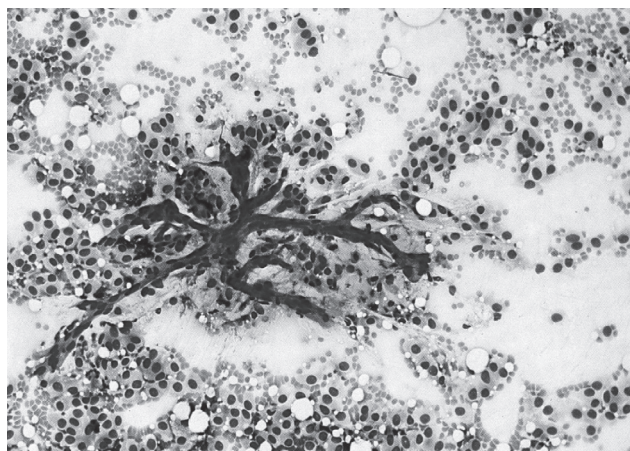


Рис. 3. Цитограмма слизистого рака. Окраска по Лейшману, $\times 100$

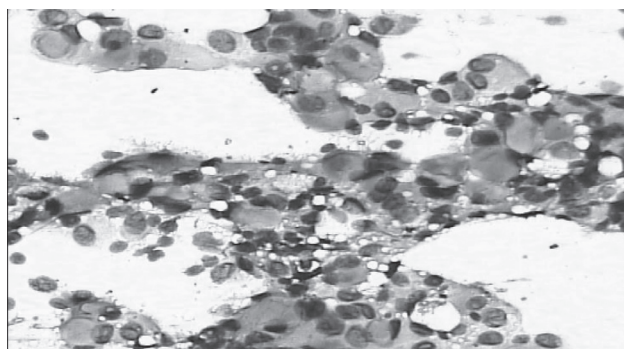


Рис. 4. Цитограмма слизистого рака. Окраска альциановым синим на слизь, $\times 100$

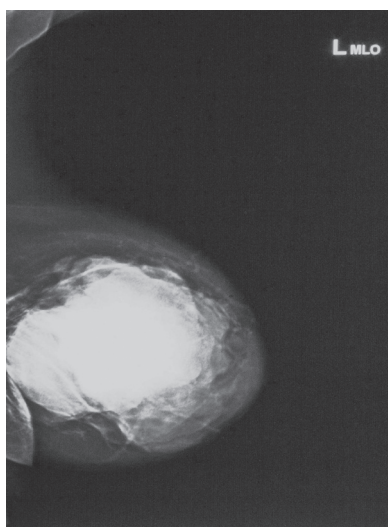


Рис. 5. Рентгеновская маммограмма. В левой молочной железе определяется новообразование размером 100×110 мм, с довольно четкими контурами

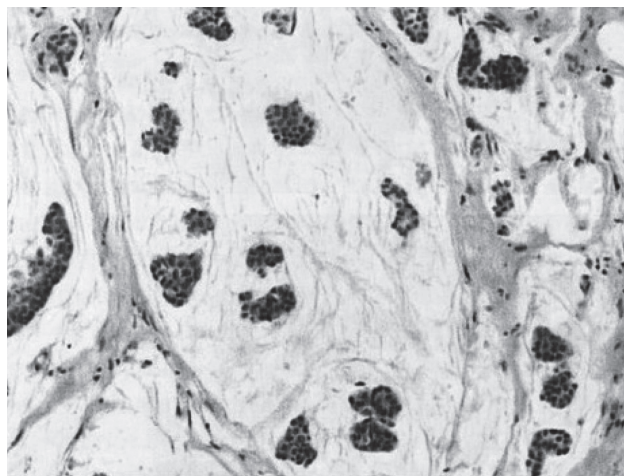


Рис. 6. Микрофото. Гистологический препарат слизистого рака молочной железы. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

(рис. 4). Иногда обнаруживаются капилляры, единичные фиброциты и кальцинаты.

Клинический пример

Пациентка П., 77 лет, диагноз: Рак левой молочной железы ПБ стадии ($T_3N_0M_0$). Из анамнеза: около года назад обнаружила узел в левой молочной железе, который постепенно увеличивался в размере. В сентябре 2013 г. обратилась в поликлинику по месту жительства, диагностирован рак левой молочной железы. Для лечения обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена.

При осмотре и пальпации в левой молочной железе определяется опухоль размером 10×12 см, занимающая верхние квадранты, с четкими ровными контурами, мягкая, подвижная относительно тканей молочной железы. При УЗИ и рентгеновской маммографии (рис. 5) в левой молочной железе определяется узел, размером 100×110 мм, железа увеличена в объеме и деформирована за счет опухоли больших размеров, которая занимает почти весь орган. При сонографическом обследовании правой молочной железы – умеренно выраженная фиброзная мастопатия без видимых патологических образований. Опухолевый узел левой молочной железы состоит из множества компонентов с жидкостными полостями, щелями. Заключение: рак левой молочной железы.

Пациентке выполнена тонкоигольная аспирационная биопсия опухоли, цитологическое заключение: слизистый рак. Иммуногистохимическое исследование: содержание рецепторов эстрогенов – 8 баллов, рецепторов прогестерона – 8 баллов, экспрессия HER2/neu – отрицательная, экспрессия Ki67 – в 5 % клеток.

17.10.2013 выполнена радикальная мастэктомия слева с подключичной и подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомией. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 4-е сут удален дренаж, прекратилась лимфорея. На 7-е сут пациентка выписана. По решению консилиума химиолучевое лечение не показано. Рекомендовано проведение гормонотерапии ингибиторами ароматазы в течение 5 лет.

При плановом гистологическом исследовании (№ Ц8221–44/оп): опухоль размерами $9 \times 8 \times 10$ см. Микроскопически: слизистый рак молочной железы, инфильтративного типа роста, на фоне пролиферативной формы фиброзно-кистозной

мастопатии, множественные внутрипротоковые папилломы с тяжёлой дисплазией эпителия до карциномы *in situ* в одном из них. Опухоль подрастает к крупным протокам соска, врастает в фасцию и сетчатый слой дермы. Исследовано 15 лимфатических узлов подмышечной и подключичной клетчатки, метастазов не выявлено. Гистологическими признаками слизистого рака молочной железы являются солидные и протокоподобные структуры различной величины, «плавающие в озерах» слизи, разделенный на отдельные секторы тонкими фиброзными перегородками. Клетки округлой формы сравнительно однотипны, митозы практически отсутствуют (рис. 6).

Заключение

Диагностика слизистого рака молочной железы в некоторых случаях затруднена в связи с особенностями клинико-морфологической картины. При опухолях большого размера клиническая, рентгенологическая, эхографическая и цитологическая картина может быть схожей с доброкачественными поликистозными образованиями и фибroadеномами с ослизнением стромы. При затруднении в установлении диагноза при первичном обследовании целесообразно выполнение биопсии для гистологического исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдылдаев Д.К. Редкие формы рака молочной железы: Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2002. 248 с.
2. Агамова К.А., Ермолаева А.Г. // Ошибки в клинической онкологии. М.: Медицина, 2001. С. 105–133.
3. Веснин А.Г., Агамова К.А., Глушкова З.Д., Трофимова Е.Ю., Славнова Е.Н. Комплексная лучевая и цитологическая диагностика рака молочной железы: Пособие для врачей. СПб., 1998.
4. Высоцкая И.И., Ермилова В.Д., Лелягин В.П. Клинические и морфопрогностические особенности редких гистологических типов рака молочной железы. М., 2011. 142 с.
5. Григорук О.Г., Михеева Н.А., Лазарев А.Ф. Слизистый рак молочной железы: клинические и цитологические особенности, результаты лечения, анализ выживаемости // Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 4. С. 32–36.
6. Лесько К.А., Абдураимов А.Б. Рентгеносонографическая семиотика слизистого рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2013. № 3–4. С. 27–32.
7. Diab S.C., Clark G.M., Osborne C.K., Libby A., Allred D.C., Elledge R.M. Tumor characteristics clinical outcome of tubular and mucinous breast canciromas // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17 (5). P. 1142–1148.
8. World Health Organization Classification of Tumours of the Breast. Lion, 2012.

Поступила 24.04.14

REFERENCES

1. Abdylidaev D.K. Rare forms of breast cancer. Author's thesis. M., 2002. 248 p. [in Russian]
2. Agamova K.A., Ermolaeva A.G. Errors in clinical oncology. M.: Medicina, 2001. P. 105–133. [in Russian]

3. *Vesnin A.G., Agamova K.A., Gladunova Z.D., Trofimova E.Ju., Slavnova E.N.* Comprehensive radiological and cytological diagnosis of breast cancer: Guide for physicians. SPb., 1998. [in Russian]
4. *Vysockaja I.I., Ermilova V.D., Letjagin V.P.* Clinical characteristics and prognostic factors of rare histological types of breast cancer. M., 2011. 142 p. [in Russian]
5. *Grigoruk O.G., Miheeva N.A., Lazarev A.F.* Mucinous breast cancer: clinical and cytological characteristics, treatment outcomes and survival analysis// Опухоли женской репродуктивной системы. 2011. № 4. P. 32–36. [in Russian]
6. *Les'ko K.A., Abduraimov A.B.* X-ray and ultrasound semiotics of mucinous carcinoma of the breast// Опухоли женской репродуктивной системы. 2013. № 3–4. P. 27–32. [in Russian]
7. *Diab S.C., Clark G.M., Osborne C.K., Libby A., Allred D.C., Elledge R.M.* Tumor characteristics clinical outcome of tubular and mucinous breast cancers // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17 (5). P. 1142–1148.
8. *World Health Organization Classification of Tumours of the Breast.* Lion, 2012.

ОБЗОРЫ

УДК: 618.11-006.6-036.1-037:577.112

ПРОТЕАСОМЫ И ЭКСОСОМЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗОМ

Н.В. Юнусова¹, И.В. Кондакова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, С.В. Молчанов¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

Обсуждается роль циркулирующих протеасом (С-протеасом) – мультисубъединичных структур, обладающих несколькими протеолитическими активностями, и экзосом – внеклеточных везикул, осуществляющих межклеточный и межтканевой перенос биологически важных молекул (белков и микроРНК) в патогенезе рака яичников. В настоящее время имеются предпосылки для дальнейшего изучения роли С- протеасом и экзосом не только в качестве прогностических маркеров, но и как предикторов эффективности неоадьювантной химиотерапии и оптимальной циторедукции.

Ключевые слова: циркулирующие протеасомы, экзосомы, рак яичников, прогноз, неоадьювантная химиотерапия.

PROTEASOMES AND EXOSOMES IN OVARIAN CANCER: RALATION WITH DISEASE PROGNOSIS AND CLINICAL OUTCOME

N.V. Yunusova¹, I.V. Kondakova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, S.V. Molchanov¹

Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²

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

The role of circulating proteasomes (C-proteasomes) representing a multisubunit complex with several proteolytically active sites, and exosomes, which are extracellular vesicles providing intracellular and interstitial transfer of biologically important molecules (proteins and miRNAs) in the pathogenesis of ovarian cancer, has been described. Currently, there are prerequisites for further study of the role of C-proteasome and exosome not only as prognostic markers, but also as predictors of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and optimal cytoreduction.

Key words: circulating proteasomes, exosomes, ovarian cancer, prognosis, neoadjuvant chemotherapy.

В большинстве случаев рак яичников (РЯ) является на III–IV стадии процесса. Так, в Российской Федерации в общей структуре РЯ удельный вес III стадии составляет 40,5 %, а IV стадии – 22,2 % [1]. Стандартная терапия диссеминированного РЯ состоит из циторедуктивной операции и химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов, последовательность которых может быть различной [8, 21].

Одним из основных прогностических факторов эффективности лечения диссеминированного РЯ является объем остаточной опухоли (ОО) после циторедуктивной операции. Результаты

опубликованного метаанализа, включающего 81 клиническое исследование, показали, что продолжительность жизни данной категории больных обратно пропорциональна размеру остаточной опухоли. При отсутствии макроскопически определяемой остаточной опухоли медиана выживаемости составляет 64 мес, при размерах ОО от 1 до 50 мм – 30 мес, более 50 мм – 19 мес [9]. Аналогичные результаты получены и в другом крупном проспективном рандомизированном исследовании, его авторами было показано, что в группе пациенток без остаточной опухоли медиана выживаемости составила 99,1

мес, при остаточной опухоли от 1 до 10 мм – 36,2 мес, более 10 мм – 29,6 мес [12].

При отсутствии условий для оптимальной первичной циторедуктивной операции у больных диссеминированным РЯ возможно проведение неоадьювантной химиотерапии (НАХТ), в отношении которой в литературе нет однозначного мнения. Ряд авторов видят преимущество этого метода лечения в том, что после НАХТ возможно увеличение числа оптимальных циторедуктивных операций по сравнению с первичной циторедукцией, кроме того, выполняется меньший объем операции, соответственно, наблюдаются меньшие кровопотери и количество послеоперационных осложнений, более короткий период госпитализации, лучшее качество жизни больных [28, 33]. Другие исследователи считают, что НАХТ не приносит положительного результата при лечении распространенного РЯ [9]. Возможно, это обусловлено тем, что у пациенток, получавших НАХТ, были большая распространенность опухолевого процесса и более тяжелое состояние по сравнению с больными, подвергшимися первичному циторедуктивному вмешательству [24].

Неоднозначность мнения авторов выражается не только в целесообразности проведения НАХТ, но и в отношении схем терапии, количестве курсов, критериев оценки эффективности. Общепринятым опухолевым маркером для РЯ, который включен в стандарты обследования и динамического наблюдения, является СА-125. В то же время значение СА-125 как предиктора эффективности НАХТ и оптимальной циторедукции ограничивается низкой чувствительностью и специфичностью [17, 28]. Большие перспективы связывают с использованием нового опухолевого маркера – НЕ4 [30]. Показано, что предоперационный уровень сывороточного НЕ4 в большей степени, чем СА-125, может предсказывать оптимальную циторедукцию у больных с распространенным РЯ. В качестве наилучшей комбинации предикторов оптимальной циторедукции рассматривается сочетание НЕ4 с объемом асцита, чувствительность которой составила 100 %, специфичность – 89 % [7]. Эти данные хорошо коррелируют с результатами исследования J. Hynninen et al. [16], где сывороточный профиль НЕ4 при проведении НАХТ у больных с распространенным РЯ был связан с клиническим ответом.

В связи с этим перспективным направлением является поиск новых объективных предикторов эффективности НАХТ и оптимальной циторедукции, а также критериев прогноза течения диссеминированного РЯ. Наиболее перспективно изучение надмолекулярных полифункциональных систем, находящихся в кровотоке и других биологических жидкостях, к числу которых относятся циркулирующие протеасомы – мультисубъединичные белковые структуры, обладающие несколькими протеолитическими активностями, и экзосомы – внеклеточные везикулы, осуществляющие межклеточный и межтканевой перенос биологически важных молекул.

Циркулирующие протеасомы как возможные предикторы прогноза у больных раком яичников

Циркулирующие 20S протеасомы (С-протеасомы) – экстраклеточные формы протеасом, обнаруженные в сыворотке и плазме крови, альвеолярной и цереброспинальной жидкости [15, 23]. Действуя в основном внутриклеточно, убиквитин-протеасомная система регулирует уровень биологически важных молекул, принимающих участие в пролиферации, апоптозе, миграции и дифференцировке клеток [3]. Одним из наиболее значимых этапов многих физиологических и патологических процессов является внутриклеточная деградация белков в протеасомах, в связи с чем протеасомам придается важное значение в онкогенезе [2, 4]. Основным компонентом убиквитин-протеасомной системы являются протеасомы – мультисубъединичные комплексы, включающие каталитическое ядро 20S, к которому присоединена одна или две регуляторные частицы [31]. Показано, что С-протеасомы, выделенные из плазмы здоровых доноров, по форме и размеру сходны с 20S протеасомами, выделенными из эритроцитов, обладают протеолитической активностью, содержат стандартные и иммунные субъединицы [34]. Повышенная концентрация циркулирующих протеасом выявлена в плазме больных острым лейкозом, миелопролиферативными и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, а также при некоторых солидных опухолях, таких как светлоклеточная карцинома почки, рак молочной железы, эпителиальный РЯ [10, 14, 15]. Показано, что эффективная химиотерапия острого лейкоза приводит к снижению и даже нормализации уровня

С-протеасом. Больные с хроническими лейкозами имеют субоптимальные уровни С-протеасом, однако при прогрессировании заболевания уровень циркулирующих протеасом значительно возрастает [34]. Больные светлоклеточным раком почки, отвечающие на сунитиниб, имели более низкие показатели С-протеасом по сравнению с рефрактерными к этому препарату новообразованиями [10]. Таким образом, начальный уровень и динамика изменения С-протеасом в сыворотке или плазме крови, по-видимому, могут отражать различные аспекты канцерогенеза как лейкозов, так и солидных опухолей, ассоциированы с чувствительностью опухолей к традиционным цитостатическим и таргетным препаратам.

Показано, что при эпителиальном РЯ концентрация С-протеасом до лечения была выше, чем у здоровых доноров, а после завершения первичного лечения выше, чем до лечения, и ассоциировалась с объемом остаточной опухоли и общей выживаемостью [14]. Поскольку уровень С-протеасом коррелировал с объемом остаточной опухоли, то С-протеасомы могут рассматриваться в качестве прогностического маркера. Однако другие клинические ассоциации С-протеасом (как предикторов эффективности НАХТ и предикторов оптимальной циторедукции) ранее не изучались.

Экзосомы при раке яичников: функции и возможные перспективы исследования

Экзосомы представляют собой микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм, секретируемые различными клетками и способные нести белковые маркеры и генетическую информацию, таким образом участвуя в межклеточной коммуникации. Полагают, что, кроме этой важной функции, экзосомы участвуют в горизонтальном переносе РНК и белков, облегчают иммунный ответ, участвуют в презентации антигенов и неклассической секреции белков, транспорте лекарств, в патогенезе болезней, связанных с расстройствами метаболизма и развитии злокачественных опухолей [5, 18, 26, 29]. Экзосомы могут играть важную, но пока недооцененную роль в восстановлении структуры и функции поврежденных органов. Экзосомы, секретируемые гемопоэтическими стволовыми клетками, мультипотентными клетками стромы и стволовыми клетками сердца, способны защитить от апоптоза клетки, уцелевшие в поврежденных тканях, стиму-

лировать их пролиферацию и образование сосудов. Эти свойства экзосом связывают с тем, что они несут антиапоптотические и про-пролиферативные ростовые факторы и цитокины [20]. Экзосомы имеют цитоплазматическое происхождение и содержат определенный набор белков и РНК. Белковый состав экзосом отражает их происхождение. К числу белков-маркеров экзосом относят белки высококонсервативного семейства тетраспанинов, необходимые для связывания и транспортировки микроРНК (CD63, CD81 и CD9), Alix и Tsg101 – компонента эндосомного белкового комплекса сортировки, необходимого для транспортировки и биогенеза экзосом. Экзосомы богаты белками цитоскелета и актинсвязывающими белками, несут ГТФ-азы семейства Rab и аннексины, которые способствуют слиянию мембран. Также в экзосомах найдены белки теплового шока HSP60, HSP70, HSP90. Экзосомы, происходящие от клеток иммунной системы, богаты белками комплекса гистосовместимости II класса. Кроме того, экзосомы несут комплекс протеаз и их активаторов (активную форму металлопротеиназы ADAM10), ассоциированный с беременностью белок PAPPA, прогепараназу, extracellular matrix metalloprotease inducer (EMMPRIN), urokinase-type plasminogen activator (uPA), матриксные металлопротеиназы (MMP-2,-9) [13, 18, 25]. При изучении экзосом, полученных в культуре мезенхимальных стволовых клеток методом масс-спектрометрии, были детектированы 7 альфа- и 7 бета-цепей 20S протеасом. Полагают, что протеазы данных экзосом, главным образом 20S протеасом, ответственны за уменьшение повреждения клеток культуры кардиомиоцитов (моделирование ишемии и инфаркта миокарда) [20]. По сравнению с клетками экзосомы содержат значительное количество микроРНК, однако в них мало или совсем нет рибосомальной РНК. Важно, что экзосомальные микроРНК защищены от деградации, функциональны и могут влиять на экспрессию генов в клетках-мишенях. Набор микроРНК в экзосомах не вполне отражает их содержание в родительских клетках, вероятно, существуют механизмы избирательной упаковки микроРНК в экзосомы [5, 18, 25].

Экзосомы были найдены в сыворотке крови, моче, амниотической жидкости, а также в канцероматозных асцитах [5, 18, 25, 27]. Показано, что процесс образования экзосом наиболее интенсивно



Рис. 1. Протуморогенный потенциал экзосом, происходящих из опухолевых клеток

происходит в активно пролиферирующих, например в раковых, клетках. Если размер опухоли мал, то полагают, что экзосомы действуют преимущественно локально, на более поздних стадиях экзосомы попадают в кровь и становятся системными. Протуморогенный потенциал экзосом, происходящих из опухолевых клеток, представлен на рис. 1. При эпителиальном РЯ экзосомы, по-видимому, продуцируются клетками первичной опухоли и опухолевыми клетками интраперитонеальных метастазов и накапливаются в асците. Это предположение сделано на основании анализа уровня 8 специфических микроРНК в ткани РЯ и экзосомальных микроРНК из асцитической жидкости этих же больных [18]. Показано, что профили микроРНК при РЯ и доброкачественных заболеваниях яичников существенно различаются [32].

В работе S. Runz et al. [25] показано наличие экзосом в асците у большинства больных РЯ, однако примерно у пятой пациентки экзосомы не определялись. В экзосом-позитивных образцах количество экзосом значительно варьировало. Анализ парных образцов асцитической жидкости и сыворотки крови больных с распространенным РЯ показал одновременное присутствие экзосом примерно в 50 % наблюдений. В остальных случаях экзосомы определялись только в асците. Показано, что фенотипически сывороточные экзосомы были сходны с образцами экзосом, полученных из асцитической жидкости, и содержали CD24, ADAM10 и CD9 (белок семейства тетраспанинов – маркер

экзосом). Экзосомы, полученные из асцитической жидкости, стимулируют опухолевый рост, содержат широкий спектр протеаз и их активаторов. Полагают, что выраженный протеолитический компонент экзосом, с одной стороны, может в значительной степени определять опухолевый рост и диссеминацию, модифицируя локальное микроокружение и делая доступными заключенные в матрикс ростовые факторы, и, с другой стороны, растворять компоненты экстраклеточного матрикса и повышать миграционную и инвазивную активность опухолевых клеток [18]. В этой же работе показано, что экзосомы, полученные из асцитической жидкости больных РЯ, эффективно поглощаются натуральными киллерами (клеточная линия NK-92-C1) и практически не поглощаются опухолевыми клетками (Jurkat T cells). Однако детальные механизмы поглощения экзосом клетками изучены очень слабо. А феномен избирательного поглощения экзосом определенными типами клеток (клетками иммунной системы, эндотелиальными клетками) в настоящее время интенсивно изучается [11, 22]. Кроме того, в отдельных случаях рака яичников экзосомы, полученные из асцитической жидкости не поглощаются NK-клетками, что может быть одним из гипотетических механизмов, объясняющих наличие экзосом в сыворотке крови у одних больных и их отсутствие у других [19].

Таким образом, экзосомы обеспечивают связь опухолевых клеток с протуморогенными клетками иммунной системы и эндотелиальными клетками, что, по-видимому, играет роль в инвазии опухоли, неоангиогенезе и метастазировании. Однако, вследствие значительной вариабельности секреции, поглощения, белкового и нуклеинового состава экзосом, малой изученности механизмов поглощения экзосом клетками и их выхода в кровеносное русло, вопросы, касающиеся связи асцитических и сывороточных экзосом с особенностями клинического течения и прогноза при РЯ, в настоящее время практически не рассматриваются. Значимость изучения экзосом в таких биологических жидкостях, как асцит и сыворотка крови, объясняется их относительной доступностью для исследования, а также современными методологическими подходами, позволяющими получить высокоочищенную фракцию экзосом без ультрацентрифугирования (наборы для преципитации экзосом «ExoQuick Exosome Precipitation Solution» (System Biosciences); хрома-

тографические колонки для выделения экзосом из крови (Cell Guidance Systems).

Асцитическая жидкость как перспективная среда поиска новых прогностических факторов при раке яичников

Эпителиальный РЯ, как правило, характеризуется быстрым ростом, диссеминацией по брюшине, поражением большого сальника и накоплением асцита [8, 19]. Причем более половины больных РЯ к моменту постановки диагноза имеют асцит и практически все больные с рецидивами РЯ страдают от канцероматозных асцитов и/или плевритов [9]. Асцитическая жидкость рассматривается как биологическое микроокружение, способствующее миграции, выживаемости и повышенной инвазивной активности опухолевых клеток (через ингибирование рецептор-индуцированного апоптоза, через формирование компактных клеточных сфероидов). Это объясняется значительным количеством ростовых факторов, цитокинов и фибронектина в асцитической жидкости при РЯ. Доказана связь накопления асцитической жидкости при РЯ с химиорезистентностью, развитием перитонеального канцероматоза, с дальнейшим прогрессированием процесса. Доступность асцитической жидкости для исследования, ее богатейший состав, где, кроме клеточных популяций, также выделяют секреторный компонент (интерлейкины и экзосомы), делают эту биологическую среду уникальным объектом для трансляционных исследований [6].

Таким образом, в настоящее время имеются определенные предпосылки для дальнейшего изучения роли циркулирующих протеасом и экзосом не только в качестве диагностических и прогностических маркеров, но и как предикторов эффективности НАХТ и оптимальной циторедукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с.
2. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38, № 1. С. 106–110.
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
4. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Чернышова А.Л., Шарова Н.П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5. С. 49–52.
5. Штамм Т.А., Нарыжный С.Н., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Артамонова Т.О., Филатов М.В. Получение и анализ экзосом, секретлируемых злокачественно трансформированными клетками человека в системах in vitro // Цитология. 2012. Т. 54, № 5. С. 430–438.
6. Ahmed N., Stenvers K. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research // Front. Oncol. 2013. Vol. 3. Article 256. P. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2013.00256.
7. Angioli R., Capriglione S., Aloisi A., Montera R., Luvero D., Miranda A., Cafà E.V., Damiani P., Benedetti-Panici P. Can preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 128 (3). P. 579–583. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.040.
8. Bookman M.A. Update of randomized trials in first-line treatment // Ann. Oncol. 2011. Vol. 22 (8). Viii. 52–60. doi: 10.1093/annonc/mdr466.
9. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 103. P. 1070–1076.
10. de Martino M., Hoetzenecker K., Ankersmit H.J., Roth G.A., Haitel A., Waldert M., Klatte T. Serum 20S proteasome is elevated in patients with renal cell carcinoma and associated with poor prognosis // Br. J. Cancer. 2012. Vol. 106. P. 904–908. doi: 10.1038/bjc.2012.20.
11. Deregibus M.C., Cantaluppi R., Calogero R. et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA // Blood. 2007. Vol. 110. P. 81–88.
12. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. P. 1733–1739. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3617.
13. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles // Cancer Res. 2004. Vol. 64. P. 7045–7049.
14. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 120 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.
15. Hoffmann O., Heubner M., Anlasik T., Winterhalter M., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. Circulating 20S proteasome in patients with non-metastasized breast cancer // Anticancer Res. 2011. Vol. 31 (6). P. 2197–2201.
16. Hynninen J., Auranen A., Dean K., Lavonius M., Carpen O., Perheentupa A., Seppänen M., Grénman S. Serum HE4 profile during primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2011. Vol. 21 (9). P. 1573–1578. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182225509.
17. Kang S., Kim T.J., Nam B.H., Seo S.S., Kim B.G., Bae D.S., Park S.Y. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis // J. Surg. Oncol. 2010. Vol. 101 (1). P. 13–17. doi: 10.1002/jso.21398.
18. Keller S., Konig A.-K., Marme F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehouli J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes // Cancer Lett. 2009. Vol. 278. P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
19. Kuhlmann J.D., Baraniskina A., Hahn S.A., Mosel F., Bredemeier M., Wimberger P., Kimmig R., Kasimir-Bauer S. Circulating U2 small nuclear fragments as a novel diagnostic tool for patients with epithelial ovarian cancer // Clin. Chem. 2014. Vol. 60. P. 206–13. doi: 10.1373/clinchem.2013.213066.
20. Lai R.C., Tan S.S., Teh B.J., Sze S.K., Arslan F., de Kleijn D.P., Choo A., Lim S.K. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implication for an exosome – mediated delivery of the therapeutic proteasome // Int. J. Proteomics. 2012. Vol. 2012. Article ID 971907. doi: 10.1155/2012/971907.
21. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. Suppl. 6. Vi. 24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

22. Millimaggi D., Mari M., D'Ascenzo S., Carosa E., Jannini E.A., Zucker S., Caria G., Pavan A., Dolo V. Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells // *Neoplasia*. 2007. Vol. 9. P. 349–357.

23. Mueller O., Anlasik T., Wiedemann J., Thomassen J., Wohlschlaeger J., Hagel V., Keyvani K., Schwieger J., Dahlmann B., Sure U., Sixt S.U. Circulating extracellular proteasome in the cerebrospinal fluid: a study on concentration and proteolytic activity // *J. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 46 (3). P. 509–515. doi: 10.1007/s12031-011-9631-2.

24. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11. P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.

25. Runz S., Kellar S., Rupp C., Stoeck A., Issa Y., Koensgen D., Mustea A., Sehoul J., Kristiansen G., Altevogt P. Malignant ascites-derived exosomes of ovarian carcinoma patients contain CD24 and EpCAM // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 563–571.

26. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Sültmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 122. P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.

27. Peng P., You Y., Shen K. Isolation, identification and clinical significance of ascites-derived exosomes from patients with ovarian epithelial cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009. Vol. 44 (4). P. 268–272.

28. Rodriguez N., Rauch-Hain J.A., Shoni M., Berkowitz R.S., Muto M.G., Feltmate C., Schorge J.O., Del Carmen M.G., Matulonis U.A., Horowitz N.S. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patient with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125 (2). P. 362–366. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.006.

29. Safaei R., Larson B.J., Cheng T.C. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4 (10). P. 1595–1604.

30. Sandri M.T., Bottari F., Franchi D., Boveri S., Candiani M., Ronzoni S., Peiretti M., Radice D., Passerini R., Sideri M. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.026.

31. Sharova N., Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // *Recent Patents Endocr. Metab. Imm. Drug Discovery*. 2008. Vol. 2. P. 152–161.

32. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signature of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 110 (1). P. 13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.

33. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

34. Zoeger A., Blau M., Egere K., Feist E., Dahlmann B. Circulating proteasome are functional and have a subtype pattern distinct from 20S proteasomes in major blood cells // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52 (11). P. 2079–2086.

Поступила 3.02.14

REFERENCES

1. Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2010 / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2012. 260 p. [in Russian]
2. Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval' V.D., Kolomic L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M. Proteasome activity in tumors of the female reproductive system // *Bioorganicheskaja himija*. 2012. Vol. 38 (1). P. 106–110. [in Russian]
3. Spirina L.V., Kondakova I.V. Role of intracellular specific proteolysis in cancerogenesis // *Voprosy onkologii*. 2008. № 6. P. 690–694. [in Russian]
4. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Chojnzonov E.L., Muhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome

activity in cancer tissues // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]

5. Shtamm T.A., Naryzhnyj S.N., Landa S.B., Burdakov V.S., Artamonova T.O., Filatov M.V. Isolation and proteomic analysis of exosomes secreted by human cancer cells *in vitro* // *Citologija*. 2012. Vol. 54 (5). P. 430–438. [in Russian]

6. Ahmed N., Stenvers K. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research // *Front. Oncol.* 2013. Vol. 3. Article 256. P. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2013.00256.

7. Ahigoli R., Capriglione S., Aloisi A., Montero R., Luvero D., Miranda A., Cafà E.V., Damiani P., Benedetti-Panici P. Can preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (3). P. 579–583. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.040.

8. Bookman M.A. Update of randomized trials in first-line treatment // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22 (8). P. 52–60. doi: 10.1093/annonc/mdr466.

9. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103. P. 1070–1076.

10. de Martino M., Hoetenecker K., Ankersmit H.J., Roth G.A., Haitel A., Waldert M., Klatte T. Serum 20S proteasome is elevated in patients with renal cell carcinoma and associated with poor prognosis // *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 106. P. 904–908. doi: 10.1038/bjc.2012.20.

11. Deregibus M.C., Cantaluppi R., Calogero R. et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA // *Blood*. 2007. Vol. 110. P. 81–88.

12. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1733–1739. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3617.

13. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 7045–7049.

14. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 120 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.

15. Hoffmann O., Heubner M., Anlasik T., Winterhalter M., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. Circulating 20S proteasome in patients with non-metastasized breast cancer // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (6). P. 2197–2201.

16. Hynninen J., Auranen A., Dean K., Lavonius M., Carpen O., Perheentupa A., Seppänen M., Grénman S. Serum HE4 profile during primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011. Vol. 21 (9). P. 1573–1578. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182225509.

17. Kang S., Kim T.J., Nam B.H., Seo S.S., Kim B.G., Bae D.S., Park S.Y. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101 (1). P. 13–17. doi: 10.1002/jso.21398.

18. Keller S., Konig A.-K., Marmé F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehoul J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 278. P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.

19. Kuhlmann J.D., Baraniskin A., Hahn S.A., Mosel F., Bredemeier M., Wimberger P., Kimmig R., Kasimir-Bauer S. Circulating U2 small nuclear fragments as a novel diagnostic tool for patients with epithelial ovarian cancer // *Clin. Chem.* 2014. Vol. 60. P. 206–13. doi: 10.1373/clinchem.2013.213066.

20. Lai R.C., Tan S.S., Teh B.J., Sze S.K., Arslan F., de Kleijn D.P., Choo A., Lim S.K. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implication for an exosome-mediated delivery of the therapeutic proteasome // *Int. J. Proteomics*. 2012. Vol. 2012. Article ID 971907. doi: 10.1155/2012/971907.

21. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian

carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. Suppl. 6. Vi. 24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

22. Millimaggi D., Mari M., D'Ascenzo S., Carosa E., Jannini E.A., Zucker S., Carta G., Pavan A., Dolo V. Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells // *Neoplasia*. 2007. Vol. 9. P. 349–357.

23. Mueller O., Anlasik T., Wiedemann J., Thomassen J., Wohlschlaeger J., Hagel V., Keyvani K., Schwieger I., Dahlmann B., Sure U., Sixt S.U. Circulating extracellular proteasome in the cerebrospinal fluid: a study on concentration and proteolytic activity // *J. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 46 (3). P. 509–515. doi: 10.1007/s12031-011-9631-2.

24. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11. P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.

25. Runz S., Kellar S., Rupp C., Stoeck A., Issa Y., Koensgen D., Mus- tea A., Sehoul J., Kristiansen G., Altevogt P. Malignant ascites-derived exosomes of ovarian carcinoma patients contain CD24 and EpCAM // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 563–571.

26. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Sültmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 122. P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.

27. Peng P., You Y., Shen K. Isolation, identification and clinical significance of ascites-derived exosomes from patients with ovarian epithelial cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009. Vol. 44 (4). P. 268–272.

28. Rodriguez N., Rauch-Hain J.A., Shoni M., Berkowitz R.S., Muto M.G., Feltmate C., Schorge J.O., Del Carmen M.G., Matulonis U.A., Horowitz N.S. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patient with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125 (2). P. 362–366. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.006.

29. Safaei R., Larson B.J., Cheng T.C. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4 (10). P. 1595–1604.

30. Sandri M.T., Bottari F., Franchi D., Boveri S., Candiani M., Ronzoni S., Peiretti M., Radice D., Passerini R., Sideri M. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.026.

31. Sharova N., Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // *Recent Patents Endocr. Metab. Imm. Drug Discovery*. 2008. Vol. 2. P. 152–161.

32. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signature of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 110 (1). P. 13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.

33. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

34. Zoeger A., Blau M., Egere K., Feist E., Dahlmann B. Circulating proteasome are functional and have a subtype pattern distinct from 20S proteasomes in major blood cells // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52 (11). P. 2079–2086.

ГИПЕРТЕРМИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

А.Ю. Добродеев¹, А.А. Завьялов^{1,2}, С.А. Тузиков^{1,2}, Ж.А. Старцева¹,
Д.Н. Костромицкий²

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

В обзоре обсуждается роль гипертермии как универсального модификатора при проведении лучевой и химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого. Рассмотрены вопросы, касающиеся эффективности и переносимости лучевой и/или химиотерапии в сочетании с гипертермией. Представляется весьма перспективным применение химиолучевой терапии и гипертермии в плане предоперационного лечения больных местнораспространенным раком легкого.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, гипертермия, комбинированное лечение.

HYPERTHERMIA IN TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER
A.Yu. Dobrodeev¹, A.A. Zavyalov², S.A. Tuzikov^{1,2}, Zh.A. Statseva¹, D.N. Kostromitsky²
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

The role of hyperthermia as a powerful modifier of radiation-and chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer has been described. Efficacy and tolerability of radiotherapy and/or chemotherapy combined with hyperthermia were assessed. Preoperative chemoradiotherapy and hyperthermia seem to be promising for treatment of patients with locally advanced lung cancer.

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

Рак легкого в Российской Федерации в структуре онкологической заболеваемости у мужчин занимает 1-е (18,9 %) место, а у женщин – 9-е (3,8 %) место. При этом рак легкого является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований как у мужчин, так и у женщин, занимая 1-е (27,0%) и 4-е (6,4%) места соответственно [5]. Основным и единственно радикальным методом лечения больных с резектабельными формами немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) является хирургический, который максимально эффективен на ранних стадиях заболевания, когда его применяют в самостоятельном варианте, а при местнораспространенных формах – в комбинации с лучевой и/или лекарственной терапией [3, 14, 23].

Однако значительная часть больных НМРЛ к моменту установления диагноза из-за распространенности опухолевого процесса, сопутствующих заболеваний или низких функциональных показателей не подлежат оперативному вмешательству [8]. Для них лучевая терапия (ЛТ) остается

единственным локальным методом лечения [2]. В большинстве случаев местнораспространенного НМРЛ с помощью традиционных методик ЛТ, в частности дистанционного облучения в режиме обычного фракционирования, нельзя добиться эрадикации болезни [1, 34]. Неудовлетворительные результаты могут быть связаны как с распространенностью опухолевого процесса, так и с относительно невысокой радиочувствительностью НМРЛ. Одним из направлений повышения эффективности ЛТ является использование способов и средств, позволяющих расширить радиотерапевтический интервал, т.е. селективно усилить повреждение опухоли и снизить лучевое повреждение нормальных тканей. Перспективным представляется изучение нестандартных режимов фракционирования дозы, учитывающих клеточную кинетику (гипо-, гиперфракционирование, динамическое фракционирование), а также управление тканевой радиочувствительностью за счет использования различных радиомодификаторов (гипертермия,

гипоксирadiотерапия, электрон-акцепторные соединения, цитостатики) [2, 4].

Гипертермия (ГТ) является общепризнанным и самым мощным модификатором лучевой терапии в онкологии. Известно, что термолучевое лечение в 1,5–2 раза чаще приводит к местному излечению, по сравнению с ЛТ в монорежиме. Привлекает универсальность этого модификатора. При нагреве до 39–40°C гипертермия приводит к усилению кровотока, что улучшает оксигенацию опухоли. При достижении в опухоли температуры свыше 42°C происходит ингибция репарации, т.е. частичная или полная блокировка восстановления сублетальных и потенциально летальных постлучевых повреждений [7].

Технология гипертермического воздействия имеет важное значение. Эволюция гипертермических аппаратов определила естественного технологического лидера, обеспечивающего максимальную эффективность, избирательность и безопасность лечения, – системы с частотой 8–20 МГц, действующие по принципу емкостного сопряжения, которые могут использоваться для лечения как поверхностных, так и глубоко расположенных опухолей, включая рак легкого с распространением на грудную стенку, а также рецидивные опухоли [17, 33].

Терморadiотерапия

Наиболее часто в клинических исследованиях используется сочетание гипертермии с лучевой терапией. В исследовании Н. Imada et al. [19] у 13 больных НМРЛ проведена лучевая терапия в СОД 60 Гр на фоне гипертермии, всего 27 сеансов, время гипертермии 52,3 мин. Объективный ответ составил 100 %, при этом средняя выживаемость у больных с опухолью размером 22 см³ составила 15 мес. По данным Н. Sakurai et al. [31], у 13 больных НМРЛ с инвазией в грудную стенку проводилась локальная гипертермия и конвенциональная лучевая терапия в СОД 60–70 Гр. Радиочастотная емкостная гипертермия проводилась через 45–60 мин после облучения, 2–4 сеанса. В группе контроля использовалась только лучевая терапия (n=13). Объективный ответ при гипертермии составил 76,9 % и без ГТ – 53,8 %. При отсутствии отдаленных метастазов 2-летняя безрецидивная выживаемость в основной (ЛТ + ГТ) и контрольной группах составила 76,1 % и 16,9 %, 2-летняя общая выживаемость – 44,4 % и 15,4 % соответственно.

Подобные результаты у 13 больных с обширным НМРЛ (инвазия в грудную стенку) получены в работе S. Sakao et al. [29]. Конвенциональная лучевая терапия в СОД 34–70 Гр (в среднем – 60 Гр) сочеталась с емкостной радиочастотной гипертермией (8 МГц), которая проводилась через 30 мин после облучения, температура – 40–45°C в течение 60 мин, 1–2 раза в нед, количество сеансов 3–9 (в среднем – 6). На фоне лечения у 12 (92 %) больных был существенно уменьшен болевой синдром, у 11 (85 %) – зафиксирована частичная регрессия, в том числе у 2 (15 %) пациентов – полная регрессия. В исследовании Н. Sakurai et al. [30] также было показано, что добавление гипертермии к лучевой терапии в режиме традиционного фракционирования до СОД 60–70 Гр у больных НМРЛ с инвазией в грудную стенку приводит к повышению 2-летней безрецидивной выживаемости до 76,1 % относительно группы больных, получавших ЛТ, – 16,9 %.

В многоцентровом проспективном рандомизированном исследовании [25], включающем 80 больных местнораспространенным НМРЛ, не было выявлено значимых отличий между основной группой (ГТ + ЛТ) и контрольной группой (ЛТ в монорежиме) по общей 1-годовой выживаемости – 43 % и 38,1 % (p=0,868) соответственно, однако безрецидивная выживаемость была значимо выше в группе с гипертермией – 67,5 %, чем без ГТ, – 29 % (p=0,036). Конвенциональная лучевая терапия проводилась до СОД 66–70 Гр, гипертермия 1 раз в нед, в среднем 5 сеансов, длительность сеанса 1 ч.

Интересным представляется сообщение Т. Ohguri et al. [27], по данным которого у 35 больных НМРЛ III стадии была проведена лучевая терапия и гипертермия (8 МГц) с внутривидеоэндоскопическим контролем температуры (41°C). Гипертермия проводилась через 15 мин после лучевой терапии, 1–2 раза в нед. Диаметр электродов составил 30 см, при этом у всех больных толщина подкожно-жировой клетчатки составила 2,5 см и более. Осложнений лечения не зафиксировано. Было показано, что использование гипертермии со средней мощностью ≥ 1200 Вт является прогностическим фактором лучшей выживаемости (p<0,05).

Терморadiотерапия и хирургическое лечение

Проведение дистанционной лучевой терапии в сочетании с локальной гипертермией у больных

неоперабельным НМРЛ обеспечивает надежный локальный контроль, высокий уровень полных регрессий, что в ряде случаев позволяет провести хирургическое лечение и повысить отдаленную выживаемость. Так, в исследовании М. Nigaoka et al. [16] у 12 больных местнораспространенным НМРЛ с инвазией в грудную стенку проводилась лучевая терапия в СОД 13,6–70 Гр в сочетании с радиочастотной емкостной гипертермией, которая назначалась 1 или 2 раза в нед после облучения в течение 30–60 мин (1–12 сеансов). При этом были достигнуты высокие показатели объективного ответа: у 2 (16,6 %) больных – полная регрессия, у 7 (58,3 %) – частичная регрессия, что позволило выполнить хирургическое вмешательство 4 (33,3 %) пациентам.

По данным К. Karasawa et al. [21], у 19 больных нерезектабельным НМРЛ проведена лучевая терапия и гипертермия в виде самостоятельного лечения (n=10) и как предоперационное лечение (n=9). Лучевая терапия проводилась в режиме традиционного фракционирования: в самостоятельном виде СОД составили 42–80 Гр (в среднем – 62,9 Гр), при предоперационном облучении – 38–47 Гр (в среднем – 40,6 Гр). Радиочастотная гипертермия применялась 2 раза в нед, сразу после облучения. Общее количество сеансов ГТ при самостоятельном виде составило 5–16 (в среднем – 9), при предоперационном облучении – 3–8 (в среднем – 6,7). Результаты лечения были сопоставлены с группой больных, получавших только лучевую терапию (n=26). Частота полных ремиссий при гипертермии составила 26 %, без ГТ – 0 %, общая эффективность – 95 % и 70 % соответственно. При этом терморадיותרпия позволила повысить 3-летнюю выживаемость больных неоперабельным раком легкого до 37 % относительно группы пациентов, получивших только лучевую терапию, – 6,7 %.

Термохимиотерапия

В настоящее время разрабатываются подходы для проведения химиотерапии (ХТ) в сочетании с локальной гипертермией. Обоснованием для совместного использования химиотерапии и гипертермии являются следующие механизмы действия: 1) гипертермия путем увеличения перфузии ткани опухоли способствует абсорбции препаратов через клеточную оболочку; 2) высокая температура ускоряет химические реакции и позволяет повысить

эффективность химиотерапии, не увеличивая её токсичность [7].

В экспериментальных исследованиях *in vitro* и *in vivo* показано, что ГТ приводит к летальным повреждениям опухолевых клеток человека и способствует усилению цитотоксического эффекта химиопрепаратов [11]. Выявлен синергизм между гемцитабином и гипертермией, применение высокой температуры усиливает гемцитабин-индуцированный апоптоз, в результате чего наблюдалась регрессия опухоли [35]. На доклинических испытаниях показано повышение эффективности цисплатина за счет применения гипертермии, что позволило осуществить переход к клиническим исследованиям [15].

Китайскими исследователями [20] была изучена эффективность и переносимость химиотерапии доцетакселом в сочетании с гипертермией у 29 больных местнораспространенным НМРЛ III стадии. Радиочастотная гипертермия (13,8 МГц) проводилась через 1 ч после введения химиопрепаратов, 2 раза в нед, продолжительность сеанса – 60 мин при температуре 41–43°C (всего 32 сеанса). Общая эффективность лечения составила 25,9 %, безрецидивная и общая 1-годичная выживаемость – 10,3 % и 44,8 % соответственно. Из осложнений наиболее часто наблюдалась нейтропения III–IV ст. (24,1 %).

В исследовании Н. Shen et al. [32], включающем 80 больных местнораспространенным НМРЛ, проведен сравнительный анализ применения гипертермии и химиотерапии против только химиотерапии. Радиочастотная гипертермия в сочетании с химиотерапией гемцитабин/цисплатин достаточно хорошо переносилась и вызывала выраженный непосредственный клинический ответ. Кроме того, добавление гипертермии к химиотерапии позволило повысить качество жизни больных. По данным Н. Yang et al. [36], при проведении химиотерапии и гипертермии также были получены хорошие результаты: общая эффективность лечения составила 73 % и 1-годичная выживаемость – 75 %.

Повышение эффективности химиотерапии в результате одновременного применения гипертермии показано в работах ряда авторов [12, 22]. Так, у больных НМРЛ, получивших только хирургическое лечение (группа исторического контроля), средняя выживаемость составила 13,5 мес и была

повышена до 17,5 мес за счет внутриплевральной термохимиотерапии с использованием емкостной гипертермии. В клинической практике также с успехом используется внутриплевральная химиотерапия в сочетании с локальной гипертермией у больных неоперабельным НМРЛ со злокачественным плевральным выпотом [6, 24].

Терморadioхимиотерапия

В многочисленных рандомизированных исследованиях гипертермия применяется совместно с химиолучевой терапией, в результате чего отмечается статистически значимое увеличение объективного ответа и общей выживаемости [10, 18]. Так, по данным Т. Ebara et al. [13], у 5 больных с неоперабельным раком Пенкоста лучевая терапия +/- химиотерапия проводилась до СОД 68–70 Гр. Радиочастотная гипертермия (8 МГц) применялась, начиная со второй половины курса лучевой терапии, 1 раз в нед, всего 2–4 сеанса. При оценке непосредственного эффекта было показано, что у 4 больных получена частичная регрессия, у 1 – стабилизация. Только у одного больного период наблюдения был короткий (9 мес), остальные пациенты были живы в течение 3 лет без рецидивов.

В исследовании S.D. Moon et al. [26] у 24 больных раком Пенкоста проводилась лучевая терапия до СОД 70 Гр и радиочастотная емкостная гипертермия (8 МГц), у 12 больных дополнительно использовалась химиотерапия. Трехлетние показатели общей выживаемости, локального контроля и безметастатической выживаемости составили 47, 55 и 71 % соответственно. Применение химиотерапии и возраст менее 65 лет были статистически значимыми предикторами лучшей общей выживаемости. На основании полученных данных авторы делают заключение, что химиолучевая терапия с гипертермией является перспективным направлением в лечении местнораспространенного рака легкого.

Гипертермия в лечении рецидивного рака легкого

Лечение рецидивов злокачественных опухолей – задача более сложная, чем лечение первичных новообразований. Резервы основных видов противоопухолевого воздействия могут быть ограничены или полностью исчерпаны, а трофические изменения покровных тканей вследствие ранее проведенного лечения препятствовать применению лучевой терапии [9]. Кроме того, общее соматическое состояние

таких пациентов не всегда позволяет провести повторное лечение, так как органы-мишени могут быть на грани компенсации в результате резекций или постлучевых фиброзов.

Все вышеперечисленное послужило основанием для разработки принципов лучевой терапии применительно к лечению рецидивов даже у больных с противопоказаниями к традиционным вариантам лучевого лечения. Так, по данным Т. Ohguri et al., у больных НМРЛ после ранее проведенной лучевой терапии в СОД 70 Гр в случае развития рецидива повторно проведено облучение в СОД 50 Гр на фоне радиочастотной гипертермии (8 МГц), 5 сеансов. Общая выживаемость, локальный контроль и безрецидивная выживаемость составили 18,1; 12,1 и 6,7 мес соответственно. Переносимость повторного курса ЛТ + ГТ была расценена авторами как удовлетворительная [28].

Таким образом, клинический опыт подтверждает радиобиологические предпосылки использования гипертермии, прежде всего при лучевой терапии радиорезистентных и рецидивных форм злокачественных опухолей. Несмотря на прогресс в клиническом использовании гипертермии, ряд принципиальных вопросов нуждается в углубленном изучении. По-прежнему актуальной является разработка более эффективных методик химиолучевой терапии и гипертермии, в том числе в сочетании с хирургическими вмешательствами у больных НМРЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Возможности фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 6. С. 647–655.
2. Бойко А.В., Черниченко А.В., Мещерякова И.А., Соколов Д.В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. 2000. Т. 1, № 3. С. 24–28.
3. Давыдов М.И. Новые хирургические технологии в онкологии // Вестник Российской академии медицинских наук. 2007. № 10. С. 4–9.
4. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Мусабаева Л.И. Радиомодификация при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 4. С. 63–67.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИО им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. 289 с.
6. Кисличко С.А., Поздеев Н.М., Кисличко А.Г., Репин В.Л. Локальная гипертермия при внутриплевральной химиотерапии при немелкоклеточном раке легкого // Российский онкологический журнал. 2009. № 6. С. 31–33.
7. Малюта С., Далья Оглю С., Палацци М. Гипертермия в сочетании с лучевой терапией и химиотерапией при лечении рака.

Новая многообещающая терапия // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. С. 7–18.

8. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.

9. Черниченко А.В., Бойко А.В., Кузнецов Е.В., Филимонов А.В. Лучевая терапия больных раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами // Российский онкологический журнал. 2004. № 1. С. 4–7.

10. Cabuy E. Reliable Cancer Therapies. Energy-based therapies. Hyperthermia in Cancer Treatment, RCT summary for professionals. 2011. Vol. 1 (2). P. 1–48.

11. Cividalli A., Cruciani G., Livdi E., Pasqualetti P., Tirindelli D. Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 44. P. 407–412.

12. Doi O., Kodama K., Higashiyama M. et al. Postoperative chemothermotherapy for locally advanced lung cancer with carcinomatous pleuritis // Cancer treatment by hyperthermia, radiation and drugs / Ed. T. Matsuda T. Taylor & Francis. London; Washington. 1993. Chapter 31. P. 338–352.

13. Ebara T., Sakurai H., Wakatsuki M., Nonaka T., Ishikawa H., Kawamura H., Yoshida D., Shioya M., Nakayama Y., Nakano T. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies // Lung Cancer. 2009. Vol. 63 (2). P. 247–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.05.023.

14. Gorenstein L.A., Sonett J.R. The surgical management of stage I and stage II lung cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2011. Vol. 20 (4). P. 701–20. doi: 10.1016/j.soc.2011.07.009.

15. Hettinga J.V.E., Lemstra W., Meijer C., Mulder N.H., Konings A.W., de Vries E.G., Kampinga H.H. Hyperthermic potentiation of cisplatin toxicity in a human small cell lung carcinoma cell line and a cisplatin resistant subline // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10. P. 795–805.

16. Hiraoka M., Masunaga S., Nishimura Y., Nagata Y., Jo S., Akuta K., Li Y.P., Takahashi M., Abe M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. Vol. 22 (5). P. 1009–1014.

17. Hiraoka M., Nishimura Y., Nagata Y., Mitsumori M., Okuno Y., Li P.Y., Abe M., Takahashi M., Masunaga S., Akuta K. Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10 (3). P. 403–410.

18. Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer / Eds. G.F. Baronzio, E.D. Hager. 2006. Landes Bioscience and Springer Science + Business Media. LLC. New York. U.S.A. 366 p.

19. Imada H., Nomoto S., Tomimatsu A., Kosaka K., Kusano S., Ostapenko V.V., Terashima H. Local control of non-small cell lung cancer by radiotherapy combined with high power hyperthermia using an 8 MHz RF capacitive heating device // Jpn. J. Hyperthermia Oncol. 1999. Vol. 15 (2). P. 19–24.

20. Jiang Z., Yan W., Ming J., Yu Y. Docetaxel weekly regimen in conjunction with RF hyperthermia for pretreated locally advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study // BMC Cancer. 2007. Vol. 6 (7). P. 189.

21. Karasawa K., Muta N., Nakagawa K., Hasezawa K., Terahara A., Onogi Y., Sakata K., Aoki Y., Sasaki Y., Akanuma A. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 30 (5). P. 1171–1177.

22. Kodama K., Doi O., Higashiyama M., Yokouchi H., Tatsuta M. Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination // Cancer. 1993. Vol. 72 (2). P. 426–431.

23. Matsuguma H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S., Yokoi K. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage III A-N₂ non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2008. Vol. 7 (4). P. 573–577. doi: 10.1510/ivts.2007.

24. Matsuzaki Y., Edagawa M., Shimizu T., Hara M., Tomita M., Ayabe T., Onitsuka T. Intrapleural hyperthermic perfusion with chemo-

therapy increases apoptosis in malignant pleuritis // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 78. P. 1769–1772.

25. Mitsumori M., Zeng Z.F., Oliynychenko P., Park J.H., Choi I.B., Tatsuzaki H., Tanaka Y., Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12. P. 192–198.

26. Moon S.D., Ohguri T., Imada H., Yahara K., Yamaguchi S., Hanagiri T., Yasumoto K., Yatera K., Mukae H., Terashima H., Korogi Y. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience // Lung Cancer. 2011. Vol. 71 (3). P. 338–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.007.

27. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Morioka T., Nakano K., Terashima H., Korogi Y. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73 (1). P. 128–135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.059.

28. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Moon S.D., Yamaguchi S., Yatera K., Mukae H., Hanagiri T., Tanaka F., Korogi Y. Re-irradiation plus regional hyperthermia for recurrent non-small cell lung cancer: a potential modality for inducing long-term survival in selected patients // Lung Cancer. 2012. Vol. 77 (1). P. 140–145. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.018.

29. Sakao S., Takiguchi Y., Nemoto K., Tatsumi K., Tanabe N., Kurosaki K., Ooiwa T., Shirasawa H., Kuriyama T. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 7 (6). P. 343–348.

30. Sakurai H. Clinical studies using Thermotron-RF8 for advanced lung, esophageal and rectal cancer – Gunma University experience // 10th Intern. Congr. Hyperthermic Oncology. Munich, Germany, 2008. P. 48.

31. Sakurai H., Hayakawa K., Mitsuhashi N., Tamaki Y., Nakayama Y., Kurosaki H., Nasu S., Ishikawa H., Saitoh J.I., Akimoto T., Niibe H. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion // Int. J. Hyperthermia. 2002. Vol. 18 (5). P. 472–483.

32. Shen H., Li X.D., Wu C.P., Yin Y.M., Wang R.S., Shu Y.Q. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study // Int. J. Hyperthermia. 2011. Vol. 27 (1). P. 27–32. doi: 10.3109/02656736.2010.500645.

33. Szasz A., Szasz N., Szasz O. Oncothermia: Principles and Practices. Springer Science + Business Media B.V., 2011. 280 p.

34. van Meerbeeck J.P., Surmont V.F. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments // Lung Cancer. 2009. Vol. 65 (3). P. 257–67. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.007.

35. Vertrees R.A., Das G.C., Popov V.L., Coscio A.M., Goodwin T.J., Logrono R., Zwischenberger J.B., Boor P.J. Synergistic interaction of hyperthermia and Gemcitabine in lung cancer // Cancer Biol. Ther. 2005. Vol. 4. P. 1144–1155.

36. Yang H., Jiang G., Fu X. et al. Radiotherapy and hyperthermia for NSCLC // ASCO, 2005. Annual Meeting. No. 7289.

Поступила 29.04.14

REFERENCES

1. Akimov A.A., Il'in N.V. Dose fractionation for increasing antitumor efficacy of radiotherapy // Voprosy onkologii. 2005. Vol. 51 (6). P. 647–655. [in Russian]
2. Bojko A.V., Chernichenko A.V., Meshherjakova I.A., Sokolov D.V. Radiation therapy for non-small cell lung cancer // Prakticheskaja onkologija. 2000. Vol. 1 (3). P. 24–28. [in Russian]
3. Davydov M.I. New surgical technologies in oncology // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk. 2007. № 10. P. 4–9. [in Russian]
4. Dobrodeev A.Ju., Zavjalov A.A., Musabaeva L.I. Radiomodification in combined modality treatment of non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № 4. P. 63–67. [in Russian]
5. Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2010 / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. 260 p. [in Russian]

6. Kislichko S.A., Pozdeev N.M., Kislichko A.G., Repin V.L. Hyperthermic intrapleural chemotherapy for non-small cell lung cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 6. P. 31–33. [in Russian]
7. Maljuta S., Dall'Oglio S., Palacci M. Hyperthermia in combination with radiation therapy and chemotherapy in cancer treatment. New promising treatment // Materialy XIV Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. M., 2010. P. 7–18. [in Russian]
8. Trahtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer. M., 2009. 656 p. [in Russian]
9. Chernichenko A.V., Bojko A.V., Kuznecov E.V., Filimonov A.V. Radiotherapy of patients with non-small cell carcinoma of the lungs with radiomodification by antitumor drugs // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2004. № 1. P. 4–7. [in Russian]
10. Cabuy E. Reliable Cancer Therapies. Energy-based therapies. Hyperthermia in Cancer Treatment, RCT summary for professionals. 2011. Vol. 1 (2). P. 1–48.
11. Cividalli A., Cruciani G., Livdi E., Pasqualetti P., Tirindelli D., D'Amico D. Hyperthermia enhances the response of paclitaxel and radiation in a mouse adenocarcinoma // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1999. Vol. 44. P. 407–412.
12. Doi O., Kodama K., Higashiyama M. et al. Postoperative chemothermotherapy for locally advanced lung cancer with carcinomatous pleuritis // Cancer treatment by hyperthermia, radiation and drugs / Ed. T. Matsuda T. Taylor & Francis. London. Washington. 1993. Chapter 31. P. 338–352.
13. Ebara T., Sakurai H., Wakatsuki M., Nonaka T., Ishikawa H., Kawamura H., Yoshida D., Shioya M., Nakayama Y., Nakano T. Inoperable Pancoast tumors treated with hyperthermia-inclusive multimodality therapies // Lung Cancer. 2009. Vol. 63 (2). P. 247–50. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.05.023.
14. Gorenstein L.A., Sonett J.R. The surgical management of stage I and stage II lung cancer // Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2011. Vol. 20 (4). P. 701–20. doi: 10.1016/j.soc.2011.07.009.
15. Hettinga J.V.E., Lemstra W., Meijer C., Mulder N.H., Konings A.W., de Vries E.G., Kampinga H.H. Hyperthermic potentiation of cisplatin toxicity in a human small cell lung carcinoma cell line and a cisplatin resistant subline // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10. P. 795–805.
16. Hiraoka M., Masunaga S., Nishimura Y., Nagata Y., Jo S., Akuta K., Li Y.P., Takahashi M., Abe M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy in the treatment of lung cancers // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1992. Vol. 22 (5). P. 1009–1014.
17. Hiraoka M., Nishimura Y., Nagata Y., Mitsumori M., Okuno Y., Li P.Y., Abe M., Takahashi M., Masunaga S., Akuta K. Site-specific phase I, II trials of hyperthermia at Kyoto University // Int. J. Hyperthermia. 1994. Vol. 10 (3). P. 403–410.
18. Hyperthermia in Cancer Treatment: A Primer / Eds. G.F. Baronzio, E.D. Hager. 2006. Landes Bioscience and Springer Science + Business Media. LLC. New York. U.S.A. 366 p.
19. Imada H., Nomoto S., Tomimatsu A., Kosaka K., Kusano S., Ostapenko V.V., Terashima H. Local control of non-small cell lung cancer by radiotherapy combined with high power hyperthermia using an 8 MHz RF capacitive heating device // Jpn. J. Hyperthermia Oncol. 1999. Vol. 15 (2). P. 19–24.
20. Jiang Z., Yan W., Ming J., Yu Y. Docetaxel weekly regimen in conjunction with RF hyperthermia for pretreated locally advanced non-small cell lung cancer: a preliminary study // BMC Cancer. 2007. Vol. 6 (7). P. 189.
21. Karasawa K., Muta N., Nakagawa K., Hasezawa K., Terahara A., Onogi Y., Sakata K., Aoki Y., Sasaki Y., Akanuma A. Thermoradiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994. Vol. 30 (5). P. 1171–1177.
22. Kodama K., Doi O., Higashiyama M., Yokouchi H., Tatsuta M. Long-term results of postoperative intrathoracic chemo-thermotherapy for lung cancer with pleural dissemination // Cancer. 1993. Vol. 72 (2). P. 426–431.
23. Matsuguma H., Nakahara R., Ishikawa Y., Suzuki H., Inoue K., Katano S., Yokoi K. Postoperative radiotherapy for patients with completely resected pathological stage III A-N₂ non-small cell lung cancer: focusing on an effect of the number of mediastinal lymph node stations involved // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2008. Vol. 7 (4). P. 573–577. doi: 10.1510/icvts.2007.
24. Matsuzaki Y., Edagawa M., Shimizu T., Hara M., Tomita M., Ayabe T., Onitsuka T. Intrapleural hyperthermic perfusion with chemotherapy increases apoptosis in malignant pleuritis // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 78. P. 1769–1772.
25. Mitsumori M., Zeng Z.F., Oliynychenko P., Park J.H., Choi I.B., Tatsuzaki H., Tanaka Y., Hiraoka M. Regional hyperthermia combined with radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancers: a multi-institutional prospective randomized trial of the International Atomic Energy Agency // Int. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 12. P. 192–198.
26. Moon S.D., Ohguri T., Imada H., Yahara K., Yamaguchi S., Hanagiri T., Yasumoto K., Yatera K., Mukae H., Terashima H., Korogi Y. Definitive radiotherapy plus regional hyperthermia with or without chemotherapy for superior sulcus tumors: a 20-year, single center experience // Lung Cancer. 2011. Vol. 71 (3). P. 338–43. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.007.
27. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Morioka T., Nakano K., Terashima H., Korogi Y. Radiotherapy with 8-MHz radiofrequency-capacitive regional hyperthermia for stage III non-small-cell lung cancer: the radiofrequency-output power correlates with the intraesophageal temperature and clinical outcomes // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2009. Vol. 73 (1). P. 128–135. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.03.059.
28. Ohguri T., Imada H., Yahara K., Moon S.D., Yamaguchi S., Yatera K., Mukae H., Hanagiri T., Tanaka F., Korogi Y. Re-irradiation plus regional hyperthermia for recurrent non-small cell lung cancer: a potential modality for inducing long-term survival in selected patients // Lung Cancer. 2012. Vol. 77 (1). P. 140–145. doi: 10.1016/j.lungcan.2012.02.018.
29. Sakao S., Takiguchi Y., Nemoto K., Tatsumi K., Tanabe N., Kurosaki K., Ooiwa T., Shirasawa H., Kuriyama T. Thermoradiotherapy for local control of chest wall invasion in patients with advanced non-small cell lung cancer // Int. J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 7 (6). P. 343–348.
30. Sakurai H. Clinical studies using Thermotron-RF8 for advanced lung, esophageal and rectal cancer – Gunma University experience // 10th Intern. Congr. Hyperthermic Oncology. Munich, Germany, 2008. P. 48.
31. Sakurai H., Hayakawa K., Mitsuhashi N., Tamaki Y., Nakayama Y., Kurosaki H., Nasu S., Ishikawa H., Saitoh J.I., Akimoto T., Niibe H. Effect of hyperthermia combined with external radiation therapy in primary non-small cell lung cancer with direct bony invasion // Int. J. Hyperthermia. 2002. Vol. 18 (5). P. 472–483.
32. Shen H., Li X.D., Wu C.P., Yin Y.M., Wang R.S., Shu Y.Q. The regimen of gemcitabine and cisplatin combined with radio frequency hyperthermia for advanced non-small cell lung cancer: a phase II study // Int. J. Hyperthermia. 2011. Vol. 27 (1). P. 27–32. doi: 10.3109/02656736.2010.500645.
33. Szasz A., Szasz N., Szasz O. Oncothermia: Principles and Practices. Springer Science + Business Media B.V., 2011. 280 p.
34. van Meerbeeck J.P., Surmont V.F. Stage IIIA-N2 NSCLC: a review of its treatment approaches and future developments // Lung Cancer. 2009. Vol. 65 (3). P. 257–67. doi: 10.1016/j.lungcan.2009.02.007.
35. Vertrees R.A., Das G.C., Popov V.L., Coscio A.M., Goodwin T.J., Logrono R., Zwischenberger J.B., Boor P.J. Synergistic interaction of hyperthermia and Gemcitabine in lung cancer // Cancer Biol. Ther. 2005. Vol. 4. P. 1144–1155.
36. Yang H., Jiang G., Fu X. et al. Radiotherapy and hyperthermia for NSCLC // ASCO, 2005. Annual Meeting. No. 7289.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

УДК: 618.11-006.68

БИЛАТЕРАЛЬНАЯ КАРЦИНОСАРКОМА ЯИЧНИКА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Е.А. Фесик¹, Л.Н. Бондарь¹, В.М. Перельмутер^{1,2}, С.В. Молчанов¹, Л.А. Коломиец^{1,2}

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: fesik-evgenija@rambler.ru¹

Представлен редкий клинический случай билатеральной карциносаркомы яичников, карциноматозный компонент которой представлен серозной аденокарциномой, гомологичный саркоматозный компонент – эндометриальной стромальной саркомой.

Ключевые слова: карциносаркома яичника, серозная аденокарцинома и эндометриальная стромальная саркома.

BILATERAL OVARIAN CARCINOSARCOMA (CASE REPORT)

E.A. Fesik¹, L.N. Bondar¹, V.M. Perelmutter^{1,2}, S.V. Molchanov¹, L.A. Kolomiec^{1,2}
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia,
e-mail: fesik-evgenija@rambler.ru¹

A rare clinical case of bilateral carcinosarcoma of the ovary including a rare combination of serous adenocarcinoma and endometrial stromal sarcoma has been presented.

Key words: ovarian carcinosarcoma, serous adenocarcinoma and endometrial stromal sarcoma.

Карциносаркома яичника – довольно редкая опухоль, которая встречается в 1–2 % всех злокачественных новообразований яичника и включает в себя сочетание злокачественного эпителиального и мезенхимального компонентов [1, 8]. По данным литературы, средний возраст пациенток составляет 65 лет [2, 6]. В сравнении с другими злокачественными опухолями яичников карциносаркома имеет худший прогноз. Анализ, проведенный группой SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), за период с 1988 по 2007 г. показал, что 5-летняя выживаемость при карциносаркомах I стадии составляет около 65,2 %, при IIIc стадии – 18,2 %. Медиана выживаемости у больных с гетерологичными карциносаркомами яичников равняется 8,5 мес, с гомологичными опухолями – 8,9 мес, при этом одногодичная выживаемость составляет 42 % и 50 % соответственно [4, 7, 9]. В связи с отсутствием различий в выживаемости показано, что гистологические особенности опухоли (гомологичность или гетерологичность саркоматозного компонента,

степень дифференцировки, доля эпителиального компонента) не являются прогностическими критериями [3, 8].

При гистологическом исследовании карциноматозный компонент обычно представлен эндометриоидным, серозным или светлоклеточным типом рака. Саркоматозный компонент может быть гомологичным (таким как эндометриальная стромальная саркома, фибросаркома, лейомиосаркома) и гетерологичным. Гетерологичный компонент карциносарком представлен не свойственными для яичника тканями, например, хрящевой, костной, гладкой и/или поперечно-полосатой мышечной тканью, жировой тканью [5, 8]. Гистогенез карциносаркомы женского генитального тракта вызывает большие дискуссии. В литературе обсуждаются несколько теорий гистогенеза бифазных образований. Согласно первой из них («collision»-теория), бифазные образования развиваются как два независимых неопластических процесса, формирующих биклональную опухоль. В противоположность этой

точке зрения, «conversion»-теория предполагает, что бифазная опухоль развивается из моноклональной популяции опухолевых клеток, подвергшихся метапластической трансформации. К ней близка «combination»-теория, которая предполагает, что оба опухолевых компонента развиваются из одной стволовой клетки с ранней ее дифференцировкой, и в процессе туморогенеза развиваются в разных направлениях. Наконец, «composition»-теория интерпретирует саркоматозный компонент как псевдосаркоматозную стромальную реакцию. В литературе имеются данные о цитогенетических исследованиях, но они базируются на малых количествах случаев и клеточных культурах *in vitro*. Генетический механизм развития внутриопухолевой гетерогенности в бифазных карциносаркомах до сих пор мало изучен. В последнее время накопилось больше доказательств в пользу конверсионной гипотезы происхождения карциносарком яичников [2].

Приводим клиническое наблюдение.

Больная С., 52 лет, госпитализирована в отделение гинекологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН 29 октября 2013 г. по поводу двусторонних объемных образований яичников, которые были выявлены при профилактическом осмотре по месту жительства. Из анамнеза: гинекологические заболевания пациентка отрицала, постменопауза в течение 2 лет. Беременностей – 3, родов – 2, аборт – 1.

При поступлении жалобы активно не предъявляла, проведено комплексное обследование. При УЗИ малого таза определялись объемные образования яичников с двух сторон, справа: размерами 24×14×17 мм с четкими неровными контурами, повышенной эхогенности с анэхогенной полостью неправильной формы 12×9 мм, слева определялось аналогичное образование, размерами 58×35×50 мм, с полостью 15 мм. По данным МРТ малого таза кзади от матки визуализируется мягкотканое опухолевое образование, размерами 50×52×54 мм, с бугристыми контурами, структура опухоли умеренно неоднородная, за счет сочетания солидного и жидкостного компонентов. СА-125 составлял 43,8 Ед/мл, НЕ-4 – 85,8 рМ. По данным УЗИ брюшной полости, маммографии, ФГДС, ФКС других новообразований не выявлено.

При лапароскопии (30.10.2013) выявлено, что левый яичник представлен опухолью с плотной капсулой, без экстракапсулярных разрастаний,

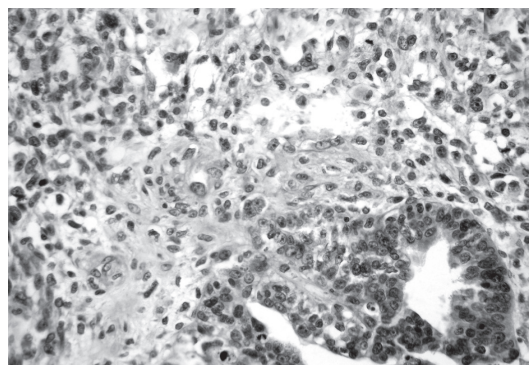


Рис. 1. Микрофото. Карциносаркома яичника. Аденокарциноматозный компонент (в правом нижнем углу) сочетается с саркоматозным.

Окраска гематоксилином и эозином, ×200

размерами 40×40×40 мм, правый яичник макроскопически не изменен, дополнительных образований по париетальной и висцеральной брюшине не обнаружено. Выполнена лапароскопическая двусторонняя аднексэктомия, препарат удален из брюшной полости в контейнере. При экспресс-гистологическом исследовании операционного материала получены данные за низкодифференцированную аденокарциному, в связи с чем принято решение о конверсии на лапаротомию. Больной выполнена экстирпация матки, оментэктомия, хирургическое стадирование. Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Швы сняты на 9-е сут, заживление первичным натяжением.

При макроскопическом исследовании операционного материала: левый яичник, размерами 40×40×40 мм, на разрезе кистозно изменен, с разрастанием плотной ткани грязно-серого цвета. Правый яичник, размерами 25×15×10 мм, на разрезе грязно-серого цвета, с участками плотной белесоватой ткани. Тело и шейка матки, маточные трубы, большой сальник визуально не изменены.

При гистологическом исследовании: левый яичник кистозно изменен, с плотными разрастаниями ткани в стенке кист. Опухоль имеет бифазное строение. Карциноматозный компонент (рис. 1) представлен железисто-крибозно-сосочковыми структурами, с полиморфными клетками овально-кубической формы, с выраженным клеточным полиморфизмом и большим количеством патологических митозов. Отмечаются обширные участки некроза опухолевой ткани. Строма сосочковых структур умеренно выражена, с лимфоидной

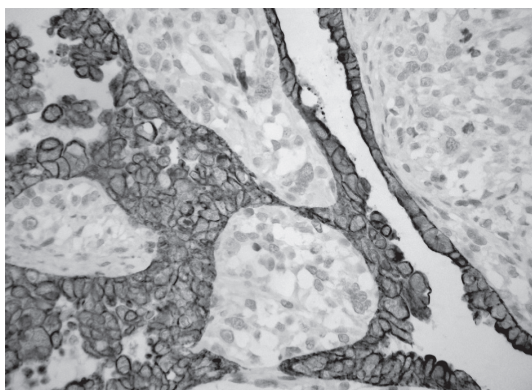


Рис. 2. Микрофото. ИГХ исследование. Опухолевые клетки карциноматозного компонента экспрессируют AE1/AE3, саркоматозные – негативны, $\times 200$

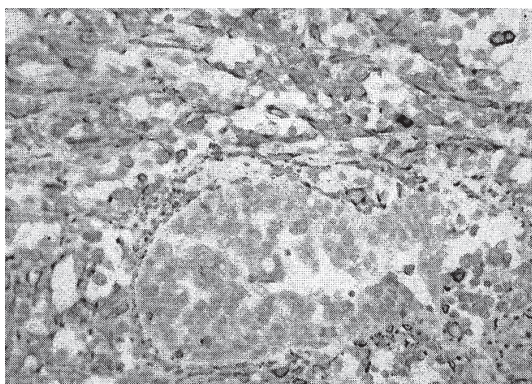


Рис. 3. Микрофото. ИГХ исследование. Опухолевые клетки саркоматозного компонента экспрессируют vimentine, карциноматозного – негативны, $\times 200$

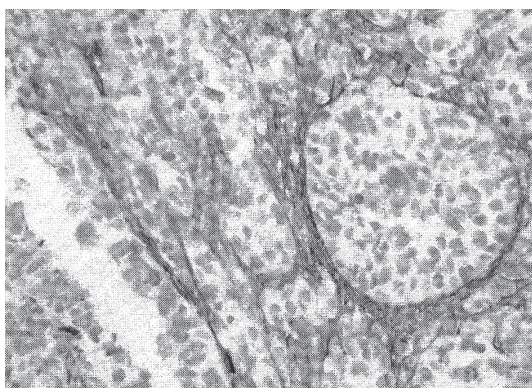


Рис. 4. Микрофото. ИГХ исследование. Часть опухолевых клеток саркоматозного компонента экспрессируют CD10, $\times 200$

инфильтрацией. Среди железистых структур отмечается разрастание опухолевых клеток овально-округлой формы с выраженным полиморфизмом, светлой цитоплазмой, многочисленными патологическими митозами, участками некроза и кровоизлияний. В правом яичнике опухоль величиной до 1 см, имеет аналогичное строение.

Иммуногистохимическое исследование выявило в опухолевой ткани железисто-криброзного строения яркую диффузную экспрессию Cytokeratine AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako) с отрицательной экспрессией в саркоматозном компоненте (рис. 2). В опухолевых клетках саркоматозного компонента обнаружена яркая диффузная экспрессия Vimentine (clone V9, Novocastra) с отрицательной экспрессией в железисто-криброзных структурах (рис. 3), Desmin (clone DE-R-11, Novocastra), в части опухолевых клеток отмечается экспрессия CD 10 (clone 56C6, БюоСистемс) (рис. 4), CD 57 (clone TB-01, Dako); слабая, очаговая экспрессия SMA (clone 1A4, Dako). Отсутствует экспрессия S-100 (поликлональное, Dako). Проллиферативная активность высокая – Ki 67 (clone MIB-1, Dako) экспрессируется в $\approx 50,6$ % опухолевых клеток саркоматозного компонента.

При морфологическом исследовании маточных труб – без особенностей. В шейке матки выявлен хронический цервицит вне обострения. В большом сальнике – 2 лимфатических узла без метастатического поражения.

Таким образом, на основании гистологической картины и иммуногистохимического исследования верифицирована двусторонняя карциносаркома яичников. Карциноматозный компонент представлен серозной аденокарциномой умеренной и низкой степени дифференцировки, гомологичный саркоматозный компонент – эндометриальной стромальной саркомой. С учетом полученных данных установлен следующий диагноз: Карциносаркома яичников Ib стадии ($T_{1b}N_xM_0$). В послеоперационном периоде больной проведена консультация химиотерапевта, назначена адъювантная химиотерапия по схеме CAP. На данный момент пациентка продолжает лечение.

Представленный клинический случай билатеральной карциносаркомы яичников, характеризуется редким сочетанием серозной аденокарциномы и гомологичной эндометриальной стромальной саркомы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грицай А.Н., Швачко С.А., Лазарева Н.И., Петерсон С.Б., Николаев А.П. Лечение карциносарком яичников (обзор литературы) // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. № 3–4. С. 88–92.
2. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Саркомы. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей // Под ред. В.П. Казаченко. М.: Медицина, 2005. С. 178–220.
3. Лазарева Н.И. Злокачественные мезенхимальные опухоли женских половых органов (клиника, диагностика, лечение, факторы прогноза): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 46 с.
4. Brown E., Stewart M., Rye T., Al-Nafussi A., Williams A.R., Bradburn M., Smyth J., Gabra H. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center // Cancer. 2004. Vol. 100 (10). P. 2148–2153.
5. Costa M.J., Khan R., Judd R. Carcinoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the uterus and ovary. Correlation of clinical, pathologic, and immunohistochemical features in 29 cases // Arch. Pathol. Lab. Med. 1991. Vol. 115. P. 583–590.
6. Garg G., Shah J.P., Kumar S., Bryant C.S., Munkarah A., Morris R.T. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20 (5). P. 888–894. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181dc8292.
7. George E.M., Herzog T.J., Neugut A.I., Lu Y.S., Burke W.M., Lewin S.N., Hershman D.L., Wright J.D. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131 (1). P. 42–45. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.034.
8. Harris M.A., Delap L.M., Sengupta P.S., Wilkinson P.M., Welch R.S., Swindell R., Shanks J.H., Wilson G., Slade R.J., Reynolds K., Jayson G.C. Carcinosarcoma of the ovary // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 88 (5). P. 654–657.
9. Rauh-Hain J.A., Growdon W.B., Rodriguez N., Goodman A.K., Boruta D.M. 2nd, Schorge J.O., Horowitz N.S., del Carmen M.G. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study // Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 121 (3). P. 477–481. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.023.

Поступила 14.05.14

REFERENCES

1. Gricaj A.N., Shvachko S.A., Lazareva N.I., Peterson S.B., Nikolaev A.P. Treatment of carcinosarcoma of the ovaries (literature review) // Opuholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy. 2012. № 3–4. P. 88–92. [in Russian]
2. Lazareva N.I., Kuznetsov V.V., Zaharova T.I. Sarcomas. Clinical gynecological oncology: Guide for physicians // Ed. V.P. Kazachenko. M.: Medicina, 2005. P. 178–220. [in Russian]
3. Lazareva N.I. Malignant mesenchymal tumors of the female genital tract (diagnosis, treatment, prognostic factors): Author's thesis. M., 2003. 46 p. [in Russian]
4. Brown E., Stewart M., Rye T., Al-Nafussi A., Williams A.R., Bradburn M., Smyth J., Gabra H. Carcinosarcoma of the ovary: 19 years of prospective data from a single center // Cancer. 2004. Vol. 100 (10). P. 2148–2153.
5. Costa M.J., Khan R., Judd R. Carcinoma (malignant mixed müllerian (mesodermal) tumor) of the uterus and ovary. Correlation of clinical, pathologic, and immunohistochemical features in 29 cases // Arch. Pathol. Lab. Med. 1991. Vol. 115. P. 583–590.
6. Garg G., Shah J.P., Kumar S., Bryant C.S., Munkarah A., Morris R.T. Ovarian and uterine carcinosarcomas: a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20 (5). P. 888–894. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181dc8292.
7. George E.M., Herzog T.J., Neugut A.I., Lu Y.S., Burke W.M., Lewin S.N., Hershman D.L., Wright J.D. Carcinosarcoma of the ovary: natural history, patterns of treatment, and outcome // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131 (1). P. 42–45. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.06.034.
8. Harris M.A., Delap L.M., Sengupta P.S., Wilkinson P.M., Welch R.S., Swindell R., Shanks J.H., Wilson G., Slade R.J., Reynolds K., Jayson G.C. Carcinosarcoma of the ovary // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 88 (5). P. 654–657.
9. Rauh-Hain J.A., Growdon W.B., Rodriguez N., Goodman A.K., Boruta D.M. 2nd, Schorge J.O., Horowitz N.S., del Carmen M.G. Carcinosarcoma of the ovary: a case-control study // Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 121 (3). P. 477–481. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.02.023.

НЕРАСПОЗНАННЫЙ РАК ЛЕГКОГО У МОЛОДОЙ ЖЕНЩИНЫ: НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

М.А. Козяев, А.П. Надеев, Т.А. Агеева, В.А. Жукова, М.А. Травин

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Новосибирск
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52, e-mail: nadeevngma@mail.ru

Представлено наблюдение из практики – случай аденокарциномы легкого у женщины, 29 лет. Клинические проявления заболевания были представлены симптомами нарушения гемостаза и неврологическими расстройствами, в связи с чем прижизненная диагностика была затруднена. Проводился дифференциальный диагноз между метастатическим поражением костей без первично выявленного очага и онкогематологическими заболеваниями. Посмертное исследование с использованием иммуногистохимического метода позволило верифицировать муцинозную аденокарциному легкого с метастазами в лимфоузлы средостения, кости, осложнившуюся сепсисом и ДВС-синдромом.

Ключевые слова: диссеминированная муцинозная аденокарцинома легкого, иммуногистохимическая диагностика, молодая женщина.

LUNG CANCER IN A YOUNG WOMAN: A CASE REPORT

M.A. Kozyaev, A.P. Nadeev, T.A. Ageeva, V.A. Zhukova, M.A. Travin

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

52, Krasny Prospect, 630091-Novosibirsk, e-mail: nadeevngma@mail.ru

A 29-year-old female presented with symptoms of hemostatic and neurological disorders. Metastatic bone disease without primarily detected tumor site was differentiated from hematologic malignancies. Postmortem examination using immunohistochemistry verified mucinous lung adenocarcinoma with metastasis to mediastinal lymph nodes and bones, complicated by sepsis and disseminated intravascular coagulation (DIC).

Key words: disseminated mucinous lung adenocarcinoma, immunohistochemical diagnosis, a young woman.

Рак легкого (РЛ) у женщин занимает 4-е место в структуре смертности от онкологических заболеваний, после рака молочной железы, желудка и толстой кишки, этот показатель является стабильным на протяжении многих лет. При этом РЛ у женщин встречается преимущественно после 40 лет [1]. Учитывая редкость развития рака легкого у женщин молодого возраста и определенные трудности диагностики аденокарцином легкого [2, 5], мы предлагаем для рассмотрения наблюдение из практики.

Больная, 29 лет, впервые обратилась за медицинской помощью в связи с интенсивными болями в позвоночнике, по поводу которых была госпитализирована в неврологическом отделении по месту жительства с диагнозом: Дорсопатия, радикулопатия грудного и поясничного отдела позвоночника. В течение заболевания наблюдались потеря веса, усиление болей, субфебрильная температура, метроррагии, появление экхимозов на коже, симптомов церебральной недостаточности с развитием коматозного состояния. В связи с чем

больная была доставлена в инфекционную больницу с подозрением на менингит. В инфекционном стационаре у больной развился пневмоторакс, затем проявились признаки желудочно-кишечного кровотечения, синдрома полиорганной недостаточности. Так как у больной имелись признаки геморрагического синдрома, критической анемии, была проведена трепанобиопсия. Гематолог высказал предположение о вторичной вирусиндуцированной двухростковой цитопении с явлениями гемофагоцитарного синдрома, тромбоцитопенией и анемией.

Для уточнения характера поражения головного мозга больная из инфекционной больницы была переведена в неврологическое отделение соматического стационара. При поступлении больная находилась в крайне тяжелом, бессознательном состоянии. При МСКТ и МРТ головного мозга: отёк мозга с признаками множественных участков инфильтрации, остеолитические очаги в телах шейного и верхнегрудного отделов позвоночника, патологический перелом тела Th₇. По данным КТ

головного мозга: выраженный отек вещества мозга с внутримозговыми гематомами справа и признаками внутрижелудочкового кровоизлияния. Больную неоднократно консультировали онкологи и гематологи, которые проводили дифференциальный диагноз между злокачественной опухолью без первичного очага с метастазами в позвонки, кости таза; двухростковой цитопенией; гистиосаркомой. На основании данных МРТ органов малого таза, при которой было выявлено диффузное поражение костей таза, метаэпифизов бедренных костей, поясничных позвонков, наличие патологического перелома L_5 , высказано предположение о миеломной болезни. Эксицизионная костная биопсия не была выполнена из-за тяжести состояния пациентки. Несмотря на проводимую терапию, состояние больной ухудшалось, нарастали явления отека и дислокации головного мозга, с остановкой сердечной деятельности. Реанимационные мероприятия оказались неэффективными, была констатирована биологическая смерть. Общее время развития заболевания составило 1,5 года.

Посмертный клинический диагноз. Основное заболевание: Злокачественная опухоль неясной локализации с метастатическим поражением бедренных костей, грудного и поясничного отделов позвоночника с патологическими переломами тел Th_1 и L_5 , полушарий головного мозга с кровоизлиянием и формированием внутримозговых гематом в лобно-теменной, заднем отделах теменной области справа и признаками внутрижелудочкового кровоизлияния по КТ. Осложнения основного заболевания: Апластическая анемия. Отек, дислокация головного мозга. Двусторонняя полисегментарная пневмония, левосторонний гидроторакс.

Результаты патологоанатомического исследования. При осмотре трупа кожные покровы бледные с диссеминированными мелкоточечными кровоизлияниями. В правой теменно-височной и затылочной областях головного мозга фокусы геморрагического пропитывания мягких мозговых оболочек. В обоих больших полушариях головного мозга определяли множественные очаги размягчения размерами до 3 см. В правой лобно-височной области очаг кровоизлияния диаметром 4 см. Жидкая кровь и небольшое количество сгустков (15 г) в правом боковом желудочке. В легких – множественные очаги сероватого цвета с нечеткими контурами, размерами 0,1–0,4 см. При

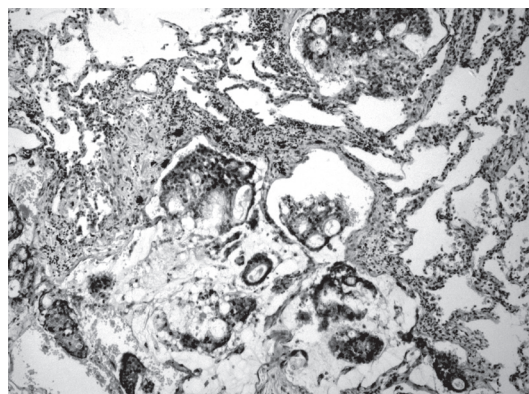


Рис. 1. Микрофото. Опухолевые клетки разрастаются в виде solidных комплексов с формированием немногочисленных мелких железистых структур с внутриклеточным слизиобразованием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

исследовании костей в телах Th_1 и L_5 позвонков выявлены очаги размягчения без четких границ, размерами 0,7×1,5 см. Микроскопическое исследование секционного материала выявило в обоих легких множественные очаги аденокарциномы: стенки предсуществующих альвеол были выстланы полиморфными опухолевыми клетками с внутриклеточным слизиобразованием (рис. 1). В сосудах определяли опухолевые эмболы, в интерстиции – множественные микрометастазы аденокарциномы. В лимфоузлах средостения, в телах Th_1 и L_5 обнаружены метастатические очаги слизиобразующей аденокарциномы (рис. 2). Кроме того, в поясничном позвонке обнаружили гнойный остеомиелит с деструкцией кости, колониями микробов. В веществе головного мозга очаги размягчения были представлены зонами некроза и мелкими кровоизлияниями, как свежими, так и с выраженными процессами резорбции некротических масс; в правой лобно-височной области определяли гематому с перифокальной зоной некроза и явлениями глиоза; единичные микроабсцессы. В сосудах клубочков и интерстиция почек – микробные эмболы с микроабсцессами. Иммуноморфологическое исследование опухолевых клеток в легких, лимфоузлах и позвонках с использованием панели из 22 антител установило их идентичный иммунофенотип: панцитокератин (+), цитокератин 7 (+), цитокератин 8 (+), тиреоид-транскрипционный фактор-1 (TTF-1) (+) [3, 4].

Результаты патологоанатомического исследования позволили сформулировать следующий диа-

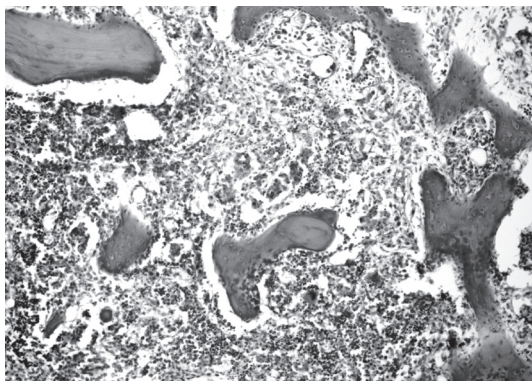


Рис. 2. Микрофото. Среди костных балок и костного мозга обнаруживаются комплексы опухолевых клеток с формированием немногочисленных мелких железистых структур с внутриклеточным слизиобразованием. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

гноз: Основное заболевание: Инвазивная муцинозная билатеральная аденокарцинома, чешуйчатый подтип, с ростом по межальвеолярным перегородкам, с сосудистой, стромальной и плевральной инвазией. Множественные микрометастазы в обоих легких, лимфоузлах средостения, метастатическое поражение грудного и поясничного отделов позвоночника, костей таза, бедренных костей. Осложнения: Двухростковая цитопения. ДВС-синдром: диссеминированные мелкоточечные кровоизлияния на коже, плевре, перикарде, геморрагическое пропитывание мягких мозговых оболочек, множественные рассеянные очаги размягчения в веществе головного мозга, гематома в правой лобно-височной области с прорывом в желудочковую систему, эрозивно-геморрагический цистит. Отек головного мозга. Поверхностные пролежни крестца, голеней, пяточной области, 5-го пальца правой стопы. Панникулит крестцовой области. Сепсис, септикопиемическая форма (бактериологическое исследование: *St. aureus*): микробные эмболы в сосудах, микроабсцессы с колониями микробов в почках, миокарде, головном мозге, гнойный остеомиелит тел позвонков.

Таким образом, иммуногистохимический анализ и гистологическое строение опухоли позволили верифицировать редко встречающийся у молодых женщин, клинически не диагностированный рак легкого с распространенными метастазами и обострять его танатогенез.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011. Т. 22, № 3s. С. 93–123.
2. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека: Руководство в 2 т. / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993. Т. 1. 560 с.
3. Петров С.В., Райхлин Н.Т. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Казань, 2012. 624 с.
4. Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry. Philadelphia, Elsevier, 2006. 817 p.
5. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A.G., Geisinger K.R., Yatabe Y., Beer D.G., Powell C.A., Riely G.J., Van Schil P.E., Garg K., Austin J.H., Asamura H., Rusch V.W., Hirsch F.R., Scagliotti G., Mitsudomi T., Huber R.M., Ishikawa Y., Jett J., Sanchez-Cespedes M., Sculier J.P., Takahashi T., Tsuboi M., Vansteenkiste J., Wistuba I., Yang P.C., Aberle D., Brambilla C., Flieder D., Franklin W., Gazdar A., Gould M., Hasleton P., Henderson D., Johnson B., Johnson D., Kerr K., Kuriyama K., Lee J.S., Miller V.A., Petersen I., Roggli V., Rosell R., Saijo N., Thunnissen E., Tsao M., Yankelewitz D. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma // J. Thor. Oncol. 2011. Vol. 6 (2). P. 244–285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.

Поступила 29.04.14

REFERENCES

1. Aksel' E.M., Davydov M.I. Incidence of malignant diseases in Russia and countries of Commonwealth Non-Aligned States 2008 // Vestnik RNC im. N.N. Blohina RAMN. 2011. Vol. 20 (3s). P. 93–123. [in Russian]
2. Pathologic diagnosis of human tumors: Manual in 2 volumes. / Eds. N.A. Kraevskij, A.V. Smol'jannikov, D.S. Sarkisov. M.: Medicina, 1993. Vol. 1. 560 p. [in Russian]
3. Petrov S.V., Rajhlin N.T. Guidelines for the immunohistochemical diagnosis of human tumors. Kazan', 2012. 624 p. [in Russian]
4. Dabbs D.J. Diagnostic Immunohistochemistry. Philadelphia, Elsevier, 2006. 817 p.
5. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M., Nicholson A.G., Geisinger K.R., Yatabe Y., Beer D.G., Powell C.A., Riely G.J., Van Schil P.E., Garg K., Austin J.H., Asamura H., Rusch V.W., Hirsch F.R., Scagliotti G., Mitsudomi T., Huber R.M., Ishikawa Y., Jett J., Sanchez-Cespedes M., Sculier J.P., Takahashi T., Tsuboi M., Vansteenkiste J., Wistuba I., Yang P.C., Aberle D., Brambilla C., Flieder D., Franklin W., Gazdar A., Gould M., Hasleton P., Henderson D., Johnson B., Johnson D., Kerr K., Kuriyama K., Lee J.S., Miller V.A., Petersen I., Roggli V., Rosell R., Saijo N., Thunnissen E., Tsao M., Yankelewitz D. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Classification of Lung Adenocarcinoma // J. Thor. Oncol. 2011. Vol. 6 (2). P. 244–285. doi: 10.1097/JTO.0b013e318206a221.

СЛУЧАЙ ДИАГНОСТИКИ ИМПЛАНТАЦИОННОГО МЕТАСТАЗА ПЕРЕДНЕЙ БРЮШНОЙ СТЕНКИ ПРИ РЕЦИДИВЕ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ ПО ДАННЫМ ВЫСОКОПОЛЬНОЙ МРТ

А.В. Усова, И.Г. Фролова, С.Г. Афанасьев, А.С. Тарасова

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

Представлен случай дифференциальной диагностики имплантационного метастаза рака прямой кишки в переднюю брюшную стенку с использованием высокопольной магнитно-резонансной томографии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, имплантационный метастаз, высокопольная МРТ.

A CASE OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANTERIOR ABDOMINAL WALL METASTASIS FOLLOWING TREATMENT FOR RECTAL CANCER USING FINDINGS OF HIGH-FIELD MAGNETIC RESONANCE IMAGING

*A.V. Usova, I.G. Frolova, S.G. Afanasyev, A.S. Tarasova
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: afina.tomsk@mail.ru*

A case of differential diagnosis of implantation metastasis in anterior abdominal wall following treatment for rectal cancer with the use of high-field MRI has been presented.

Key words: rectal cancer, implantation metastasis, high-field MRI.

Колоректальный рак является одной из актуальных проблем современной онкологии, занимая лидирующие позиции по частоте встречаемости. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак прямой кишки занимает 5-е место, составляя у мужчин – 5,3 %, у женщин – 6,3 % [2]. Неблагоприятность прогноза при раке прямой кишки обусловлена высоким процентом местнораспространенных форм заболевания и высокой частотой рецидивирования. Одной из редких форм прогрессирования при раке прямой кишки являются имплантационные метастазы, которые встречаются в 0,85–11,7 % [1]. В ранних, в том числе в экспериментальных, работах описывались имплантационные метастазы в области введения троакаров при лапароскопических операциях по поводу рака прямой кишки, что связывали с погрешностями извлечения препарата, большей продолжительностью оперативного вмешательства по сравнению с «открытым» доступом и использованием технически не совершенных троакаров [3, 5, 7]. Однако, по данным рандомизированного исследования, включавшего анализ 91 случая хирургического лечения рака прямой кишки, достоверной разницы в частоте возникновения имплантационных мета-

стазов при лапароскопическом и лапаротомном доступах не выявлено [4]. Отмечено, что частота имплантационных метастазов в местах лапаротомных доступов выше при местнораспространенных формах заболевания, а также при метастатическом поражении брюшины, что обусловлено биологическими свойствами опухолевого процесса, а не видом оперативного вмешательства. В настоящее время имплантационные метастазы при раке прямой кишки встречаются крайне редко, что связано с совершенствованием хирургической техники [6, 8].

Представленное наблюдение демонстрирует возможности высокопольной МР-томографии в диагностике имплантационных метастазов при рецидиве рака прямой кишки.

Пациент Б., 53 лет, в 2011 г. по месту жительства проходил комбинированное лечение по поводу рака прямой кишки, на хирургическом этапе которого выполнена лапароскопическая передняя резекция прямой кишки. Послеоперационный период осложнился развитием ранней спаечной непроходимости, по поводу чего выполнялась релапаротомия с рассечением спаек, и несостоятельностью анастомоза. Гистологически по

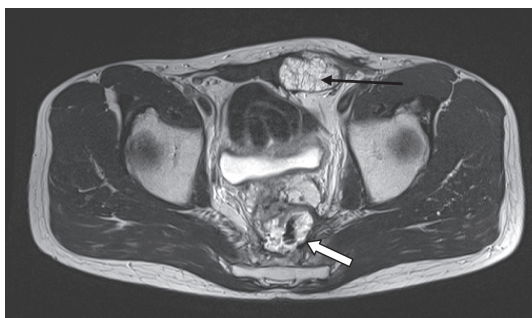


Рис. 1А. МРТ малого таза, T2-взвешенное изображение

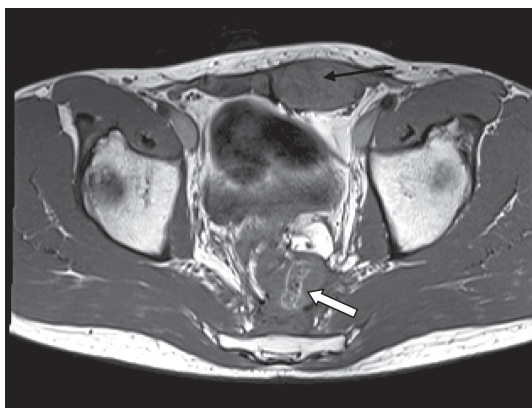


Рис. 1Б. МРТ малого таза, T1-взвешенное изображение

данным операционного материала диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома с выраженным слизееобразованием и инвазией в мышечный слой стенки кишки, определялся положительный край резекции. С июля по сентябрь 2011 г. пациент получил химиолучевое лечение в виде конформной дистанционной гамма-терапии, СОД 50 Гр и 4 курсов полихимиотерапии по схеме FOLFOX. При контрольном обследовании в 2013 г. выявлен местный рецидив опухоли в анастомозе и объемное образование передней брюшной стенки слева, по поводу чего пациент обратился в клинику НИИ онкологии.

При поступлении больной предъявлял жалобы на частый жидкий стул, до 5–6 раз в сут, ложные позывы к дефекации и эпизодические кровотечения из прямой кишки. Уровень РЭА составлял 3,47 нг/мл. В области послеоперационного рубца, на передней брюшной стенке слева определялось объемное образование, пальпация безболезненная, кожа над образованием не изменена, 07.10.13 выполнялась пункционная биопсия под контролем

УЗИ. Цитологическое заключение: в исследованном материале слизь и элементы воспаления.

Per rectum на конце указательного пальца определялось циркулярное сужение с бугристыми контурами, осмотр умеренно болезненный. По данным эндовидеоколоноскопии на 5 см от ануса на уровне анастомоза визуализировано бугристое образование, циркулярно суживающее просвет кишки с эрозиями и наложениями фибрина, просвет кишки выше опухоли для эндоскопа не проходим. Заключение: состояние после передней резекции прямой кишки, рецидив.

МРТ выполнялась на МР-томографе MAGNETOM ESSENZA (SIEMENS, Германия) напряженностью магнитного поля 1,5Т, с использованием катушки Body Matrix в T1-, T2-взвешенных режимах и режиме жироподавления (T2-TIRM) с получением срезов в аксиальной, сагиттальной и коронарной проекциях, толщина среза составляла 3–4 мм. Диффузионный протокол выполнялся в аксиальной проекции с толщиной среза 4 мм, с фактором взвешивания В, равным 800, и построением ADC карт. Контрастное усиление проводилось в динамическом режиме с использованием протокола T1-GRA в аксиальной проекции с толщиной среза 3,5 мм, получением серий сканов по 9 сек с дальнейшим построением графиков интенсивность/время. Парамагнетик вводился из расчета 2 мл на 10 кг веса. По данным МРТ в зоне межкишечного анастомоза на фоне массивного фиброза визуализировалась рецидивная опухоль, циркулярно суживающая просвет кишки до 7×11 мм, протяженностью до 27 мм. Структура опухоли неоднородная, T1-гипо-, T2-гиперинтенсивная с наличием гипоинтенсивных включений (рис. 1А, 1Б, указано белой стрелкой) При этом рецидивная опухоль располагалась в области межкишечного анастомоза с вовлечением низведенной толстой кишки и распространением на все слои кишечной стенки, определялись признаки инфильтрации послеоперационного фиброзного рубца. В толще левой прямой мышцы живота над лонным сочленением определялось неправильной формы объемное образование с неровными, не на всем протяжении четкими контурами, размером 50×47×40 мм, создавалось впечатление о наличии псевдокапсулы. Структура образования была неоднородная, T2-гиперинтенсивная с наличием гипоинтенсивных включений, в T1-режиме образо-

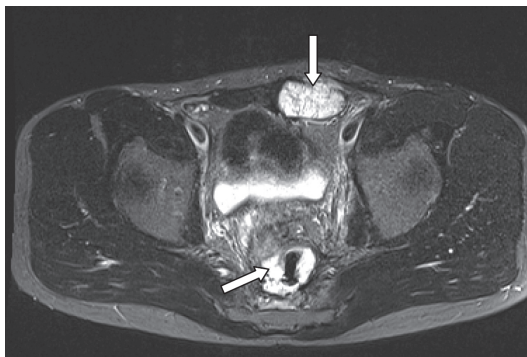


Рис. 1В. МРТ малого таза, T2-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жира

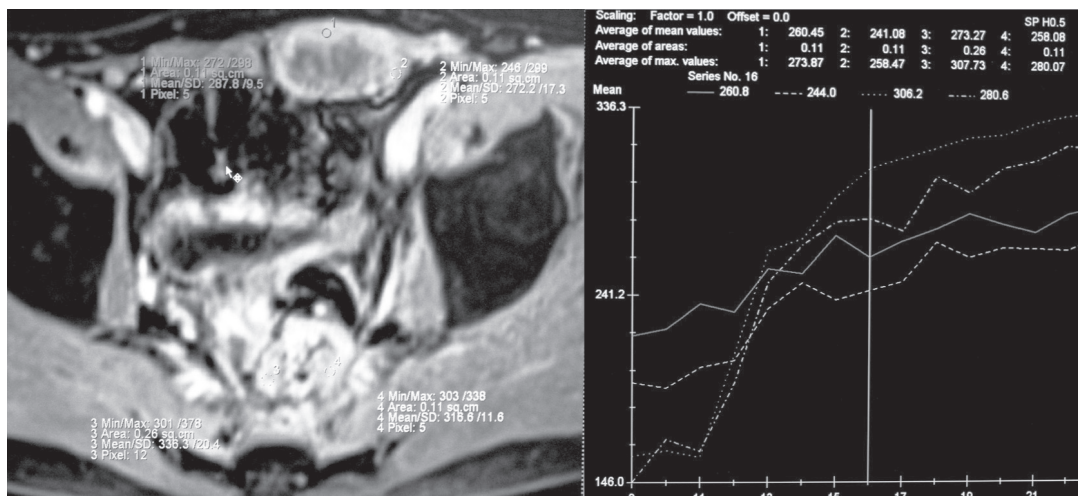


Рис. 2А. Динамическая МРТ с графиком интенсивность – время

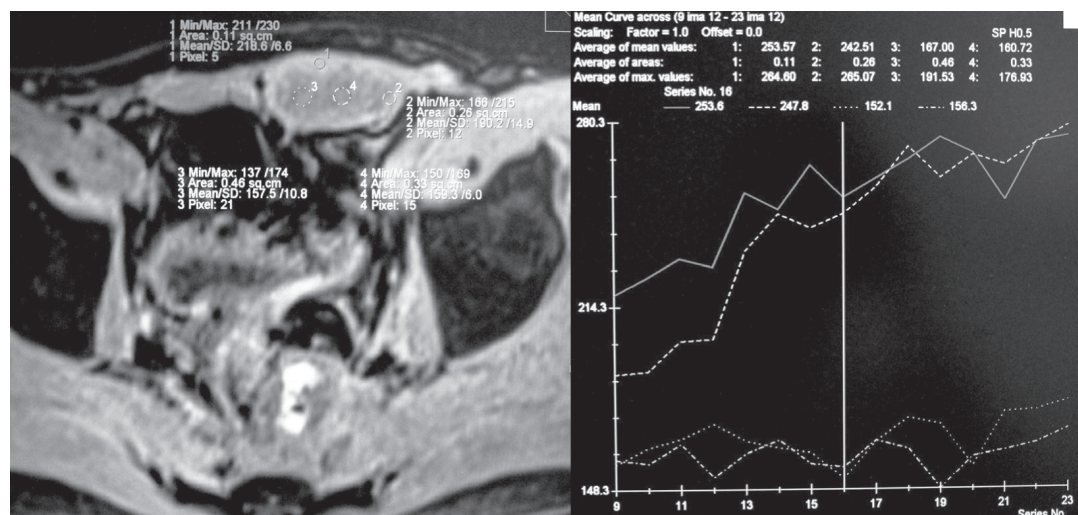


Рис. 2Б. Динамическая МРТ с графиком интенсивность – время

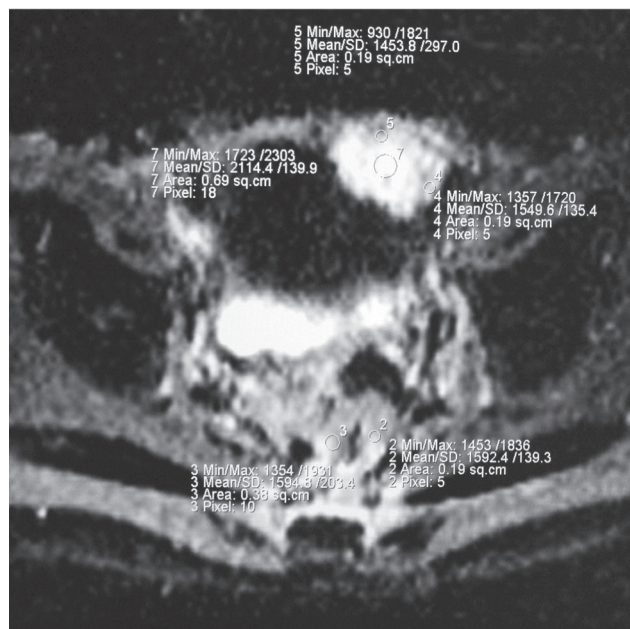


Рис. 3. ADC-карта диффузионной МРТ

вание выглядело неоднородно-гипоинтенсивным с наличием зоны пониженного Т1-сигнала в центре (рис. 1А, 1Б, указано черной стрелкой). Задней поверхностью образование прилежало к передней стенке мочевого пузыря слева с признаками его оттеснения, передней поверхностью компримировало и оттесняло элементы левого пахового канала. В режиме жироподавления образование передней брюшной стенки и рецидивная опухоль в области анастомоза имели неоднородно высокий сигнал на фоне гипоинтенсивной клетчатки (рис. 1В, указано стрелками). Увеличенных лимфатических узлов в полости малого таза выявлено не было.

По данным динамического контрастирования накопление препарата в области местного рецидива выглядело как постепенное нарастание интенсивности сигнала, распределение препарата в опухоли было достаточно однородным (рис. 2А). Контрастное усиление образования передней брюшной стенки отличалось гетерогенностью (рис. 2Б), при этом в центральных отделах отмечалось более медленное и менее интенсивное контрастное усиление, в то время как периферические отделы характеризовались более быстрым и интенсивным накоплением, идентичным динамике накопления в области местного рецидива (рис. 2А).

По данным МРТ-диффузии рецидивное образование в зоне анастомоза выглядело достаточно гомогенным, коэффициент измеряемой диффузии составил $18\text{--}19 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$ (рис. 3, зона 2 и 3). Образование в передней брюшной стенке на диффузионной карте характеризовалось неоднородностью сигнала, при этом значения измеряемого коэффициента диффузии в центральных отделах образования были выше, чем на периферии (рис. 3, зона 4, 5 и 7). При измерении диффузионного коэффициента в зоне наиболее активного кровоснабжения, определенного по данным динамической МРТ, значения были близки к показателям в области местного рецидива, составляя $18\text{--}19 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{сек}$ (рис. 3, зона 4 и 5).

С учетом полученных данных, образование в передней брюшной стенке расценено как имплантационный метастаз.

18.10.13 больному осуществлено хирургическое вмешательство. При нижнесрединной лапаротомии объемное образование диаметром до 50 мм, располагавшееся в толще левой прямой мышцы живота (опухоль прилежала к латеральному углу прежнего операционного доступа по Пфаненштилю), иссечено в пределах здоровых тканей. В полости малого таза, в области ранее сформированного анастомоза имелась рецидивная опухоль в виде плотного малоподвижного образования, фиксированного к стенкам таза за счет фиброза. Выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки. Макропрепарат представлен культи прямой кишки с зоной ректо-толстокишечного анастомоза и приводящей петлей толстой кишки. В области анастомоза циркулярная опухоль, протяженностью до 2,5 мм с прорастанием всех слоев кишечной стенки. При морфологическом исследовании операционного материала выявлен рецидив муцинозной аденокарциномы толстого кишечника и метастаз муцинозной аденокарциномы в переднюю брюшную стенку.

Данный клинический случай демонстрирует преимущества высокопольной МРТ с применением функциональных методик в диагностике редко встречающихся имплантационных метастазов рака прямой кишки. Диффузионная МРТ позволила установить идентичность структурных параметров рецидивной опухоли прямой кишки и образования передней брюшной стенки, а с помощью динамической МРТ были определены оптимальные зоны для измерения диффузионного коэффициента, что

в целом способствовало постановке диагноза на дооперационном этапе и выбору оптимальной тактики лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бутенко А.В., Разбирин В.Н. Рак прямой кишки. Современные направления и тенденции в лечении (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6. С. 83–89.
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2009 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, № 3 (прил. 1). С. 54–123.
3. Le Moine M.C., Navarro F., Burgel J.S., Pellegrin A., Khiari A.R., Pourquier D., Fabre J.M., Domergue J. Experimental assessment of the risk of tumor recurrence after laparoscopic surgery // *Surgery*. 1998. Vol. 123 (4). P. 427–431.
4. Paik P.S., Misawa T., Chiang M., Towson J., Im S., Ortega A., Beart R.W. Jr. Abdominal incision tumor implantation following pneumoperitoneum laparoscopic procedure vs. standard open incision in a syngeneic rat model // *Dis. Colon Rectum*. 1998. Vol. 41 (4). P. 419–422.
5. Schaeff B., Paolucci V., Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review // *Dig. Surg.* 1998. Vol.15 (2). P. 124–134.
6. Tai Y.S., Abente F.S., Assalia A., Uega K., Gagner M. Topical Treatment With Oxaliplatin for the Prevention of Port-Site Metastases in Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer // *JSLs*. 2006. Vol. 10 (2). P. 160–165.
7. Tseng L.N., Berends F.J., Wittich P., Bouvy N.D., Marquet R.L., Kazemier G., Bonjer H.J. Port-site metastases. Impact of local tissue trauma and gas leakage // *Surg. Endosc.* 1998. Vol. 12 (12). P. 1377–1380.
8. Valentini V., Aristei C., Glimelius B., Minsky B.D., Beets-Tan R., Borras J.M., Haustermans K., Maingon P., Overgaard J., Pahlman L., Quirke P., Schmoll H.J., Sebag-Montefiore D., Taylor L., Van Cutsem E., Van de Velde C., Cellini N., Latini P. Multidisciplinary Rectal Cancer

Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) // *Radiother. Oncol.* 2009. Vol. 92. P. 148–163. doi: 10.1016/j.radonc.2009.06.027.

Поступила 17.04.14

REFERENCES

1. Butenko A.V., Razbirin V.N. Rectal cancer. Current trends in the management of rectal cancer (literature review) // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 6. P. 83–89.
2. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer incidence among the population of Russia and the CIS countries in 2009 // *Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN*. 2011. Vol. 22 (3). Suppl. 1. P. 54–123. [in Russian]
3. Le Moine M.C., Navarro F., Burgel J.S., Pellegrin A., Khiari A.R., Pourquier D., et al. Experimental assessment of the risk of tumor recurrence after laparoscopic surgery // *Surgery*. 1998. Vol.123 (4). P. 427–431.
4. Paik P.S., Misawa T., Chiang M., Towson J., Im S., Ortega A., et al. Abdominal incision tumor implantation following pneumoperitoneum laparoscopic procedure vs. standard open incision in a syngeneic rat model // *Dis. Colon Rectum*. 1998. Vol. 41 (4). P. 419–422.
5. Schaeff B., Paolucci V., Thomopoulos J. Port site recurrences after laparoscopic surgery. A review // *Dig. Surg.* 1998. Vol.15 (2). P. 124–134.
6. Tai Y.S., Abente F.S., Assalia A., Uega K., Gagner M. Topical Treatment With Oxaliplatin for the Prevention of Port-Site Metastases in Laparoscopic Surgery for Colorectal Cancer // *JSLs*. 2006. Vol. 10 (2). P. 160–165.
7. Tseng L.N., Berends F.J., Wittich P., Bouvy N.D., Marquet R.L., Kazemier G., et al. Port-site metastases. Impact of local tissue trauma and gas leakage // *Surg. Endosc.* 1998. Vol. 12 (12). P. 1377–1380.
8. Valentini V., Aristei C., Glimelius B., Minsky B.D., Beets-Tan R., Borras J.M., Haustermans K., Maingon P., Overgaard J., Pahlman L., et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2) // *Radiother. Oncol.* 2009. Vol. 92. P. 148–163.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АРГОНОПЛАЗМЕННОЙ КОАГУЛЯЦИИ ПРИ ВИДЕОТОРАКОСКОПИЧЕСКОЙ ПАРАСТЕРНАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К.И. Кулаев, А.В. Важенин, О.С. Терешин, К.С. Зуйков, И.Ю. Суровцев

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск
454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, e-mail: Konstant01_chel@mail.ru

Представлен опыт выполнения видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии у больных раком молочной железы с применением аргоноплазменной коагуляции. Предлагаемая модификация позволяет сократить время вмешательства, обеспечивает четкую маркировку зоны операции, профилактику кровотечения и надежный окончательный гемостаз.

Ключевые слова: рак молочной железы, видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия, аргоноплазменная коагуляция.

EXPERIENCE OF USING ARGON PLASMA COAGULATION IN VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC PARASTERNAL LYMPHODENECTOMY IN BREAST CANCER PATIENTS

K.I. Kulaev, A.V. Vazhenin, O.S. Tereshin, K.S. Zuikov, I.Yu. Surovtsev
Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk
42, Blyukhera Street, 454000-Chelyabinsk, e-mail: Konstant01_chel@mail.ru

The experience of performing video-assisted thoracoscopic parasternal lymphadenectomy with the use of argon plasma coagulation for breast cancer patients has been presented. The proposed technique is effective in reducing the time of surgery and preventing blood lost. It also provides reliable final hemostatic control.

Key words: breast cancer, video-assisted thoracoscopic parasternal lymphadenectomy, argon plasma coagulation.

Одной из главных проблем в диагностике и лечении рака молочной железы (РМЖ) остается определение стадии опухолевого процесса на дооперационном этапе, при этом важнейшим фактором стадирования является степень лимфогенного распространения. По данным литературы, поражение парастерального лимфатического коллектора при РМЖ встречается в 15,6–55 % случаев, при этом объективная оценка состояния этой группы лимфатических узлов затруднена [2, 5, 6]. В 1996 г. Е.И. Сигал предложил методику видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии у больных РМЖ [4]. Преимуществами метода является минимальный травматизм, незначительное удлинение времени оперативного вмешательства, малое количество осложнений [1, 3].

Собственный опыт применения видеоторакоскопической парастеральной лимфаденэктомии у больных РМЖ свидетельствует о том, что в ряде случаев стандартный набор инструментов оказывается недостаточным. Поэтому нами предложена модифицированная методика выполнения пара-

стеральной лимфаденэктомии, которая заключается в применении аргоноплазменной коагуляции с использованием мягких зондов, что позволяет сократить продолжительность вмешательства.

Материал и методы

На базе эндохирургического центра «Челябинский окружной клинический онкологический диспансер» выполнено 105 операций по удалению за грудиной лимфатического коллектора у больных раком молочной железы. По стадиям, в возрасте от 30 до 73 лет (средний возраст – $53,3 \pm 0,96$ года). Преобладали пациентки старших возрастных групп: до 31 года была 1 (0,9 %) больная, 31–40 лет – 12 (11,4 %), 41–50 лет – 26 (24,7 %), 51–60 лет – 40 (38,3 %), 61–70 лет – 23 (21,9 %), в возрасте старше 70 лет было 3 (2,8 %) больных.

На первом этапе хирургического лечения проводилась радикальная операция на молочной железе, затем – видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия (ВПЛ). При ее выполнении использовалась следующая аппаратура: много-

функциональный комплекс Olympus «Visera Pro», эндохирургические комплексы Karl Storz и Stryker. Стандартный набор эндохирургических инструментов включал в себя эндоскоп с направлением угла зрения в 30° и 45°, эндохирургические зажимы, электрохирургический крючок, прямой и боковой клипатор, ретрактор, медицинский аспиратор. Для выполнения аргонотриазовой коагуляции применялся электрохирургический комплекс VIO 300D фирмы «ERBE», мягкие аргонотриазовые зонды с сечением канала 0,3 мм.

Основную группу больных составили 44 пациентки, которым ВПЛ выполнена с применением аргонотриазовой коагуляции с использованием мягких зондов. В группу сравнения вошла 61 больная, которым данная операция проведена по методике, описанной Е.И. Сигалом [4].

При ВПЛ в нашей модификации использовались специальные укороченные порты для торакокопии с сечением канала 10 мм и манипуляторы, d=5 мм. Применение торакопортов большого диаметра позволяет одновременно провести в гемиторакс манипулятор и гибкий аргонотриазовый зонд, d=5 мм, сечение канала катетера – 0,3 мм. При кровотечении наличие аргонотриазового катетера в грудной полости позволяет быстро произвести гемостаз без смены инструмента. На первом этапе ВПЛ для профилактики кровотечения и обозначения зоны операции проводится аргонотриазовая коагуляция двумя параллельными линиями, на протяжении от I до IV межреберьев, при этом используются следующие режимы коагуляции: скорость потока аргона – 1,5 л/мин, мощность – 80 Вт. Анатомическими ориентирами являются a. thoracica interna и v. thoracica interna, коагуляция проводится, отступая от указанных сосудов на 2,5 см. Далее, по намеченным линиям рассекается плевра и fascia endothoracica, a. thoracica interna и v. thoracica interna клипируются с помощью прямого и бокового клипаторов. Клипированные сегменты сосудов в едином блоке с окружающей жировой клетчаткой, содержащей загрудинный лимфатический коллектор, удаляются из грудной полости. Очаги кровотечения, возникающие при выделении макропрепарата, коагулируются аргонотриазовым катетером с сечением канала 0,3 см, скорость потока аргона – 1,0 л/мин, мощностью 50 – Вт. После выполнения этих манипуляций торакопорты удаляются, плевральная полость дренируется.

Результаты исследования

Длительность видеоторакокопической парастернальной лимфаденэктомии у разных больных колебалась в пределах от 60 до 120 мин. Средняя продолжительность этого этапа операции в группе сравнения составила $88,8 \pm 1,44$ мин, тогда как в основной группе (модифицированная методика ВПЛ с применением аргонотриазовой коагуляции) – $78,6 \pm 1,84$ мин, различия между группами статистически значимые ($p < 0,001$). Осложнения видеоторакокопической парастернальной лимфаденэктомии зарегистрированы в 4 (3,8 %) наблюдениях. У 2 (1,8 %) больных при выполнении ВПЛ возникло кровотечение из внутренней грудной артерии. В одном случае его удалось остановить эндоскопическими приемами, в другом реализация гемостаза потребовала выполнения мини-торакотомии. В послеоперационном периоде у 2 (1,8 %) пациенток из группы сравнения на стороне выполнения эндоскопической операции при отсутствии явных клинических проявлений рентгенологически было отмечено локальное усиление легочного рисунка, что было расценено как начальная стадия пневмонии. Назначенная антибактериальная терапия привела к обратному развитию воспалительного процесса в легком. Случаев смерти больных, связанных с выполнением видеоторакокопической парастернальной лимфаденэктомии, не было. Проведение ВПЛ не увеличивало продолжительность послеоперационного пребывания больных в стационаре.

Обсуждение

Методика видеоторакокопической парастернальной лимфаденэктомии, предложенная Е.И. Сигалом, позволяет эффективно удалять загрудинный лимфатический коллектор. Однако даже такая малоинвазивная операция требует достаточно большого времени – до 80–90 мин. Предлагаемая нами модифицированная методика ВПЛ с применением аргонотриазовой коагуляции позволяет сократить продолжительность данной операции, что обеспечивается рядом предложенных приемов. Во-первых, предварительная обработка зоны вмешательства аргонотриазовой коагуляцией (скорость потока аргона – 1,5 л/мин и мощность – 80 Вт) позволяет четко маркировать место проведения операции, осуществить профилактику возможного кровотечения. Во-вторых, аргонотриазовая коагуляция является окончательным видом

эндоскопического гемостаза, его преимущество состоит в отсутствии контакта с источником кровотечения, что исключает возобновление геморрагии при отрыве сформированного струпа, тогда как при электрокоагуляции после отведения инструмента нередко наблюдается повторное кровотечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Исмаилов А.Х., Сигал Е.И., Гимранов А.М. Парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы // Хирургия. 2001. № 10. С. 11–16.
2. Нечушкин М.И., Бекузарова Н.В., Триголосов А.В., Уйманов В.А., Поддубная И.В. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфодиссекция в диагностике рака молочной железы // Современная онкология. 2003. Т. 5, № 3. С. 108–114.
3. Петровский А.В., Нечушкин М.И. Роль открытой парастеральной биопсии в диагностике и лечении рака молочной железы // Клиническая маммология. Современное состояние проблемы / Под ред. Е.Б. Камповой-Полевой, С.С. Чистякова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. С. 260–274.
4. Сигал Е.И. Видеоторакоскопическая парастеральная лимфаденэктомия при раке молочной железы // Материалы I съезда онкологов стран СНГ. М., 1996. С. 515–516.

5. Cody H.S. 3rd, Urban J.A. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 1995. Vol. 2 (1). P. 32–37.

6. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. Wiley-Liss, 2002. P. 131–141.

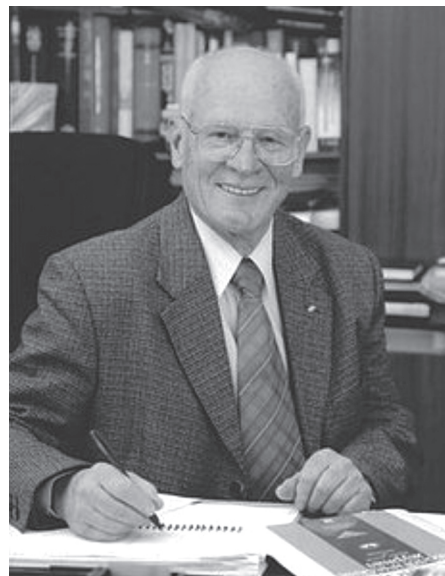
Поступила 13.05.14

REFERENCES

1. Ismagilov A.H., Sigal E.I., Gimranov A.M. Parasternal lymphadenectomy in breast cancer // Hirurgija. 2001. № 10. P. 11–16. [in Russian]
2. Nechushkin M.I., Bekuzarova N.V., Trigolosov A.V., Ujmanov V.A., Poddubnaja I.V. Video-assisted thoracoscopic parasternal lymph node dissection in breast cancer diagnosis // Sovremennaja onkologija. 2003. T. 5, № 3. P. 108–114. [in Russian]
3. Petrovskij A.V., Nechushkin M.I. The role of parasternal biopsy in diagnosis and treatment of breast cancer. Clinical mammology. State of the art / Eds. E.B. Kampova-Polevaja, S.S. Chistjakov. M.: GJeOTAR-Media, 2006. P. 260–274. [in Russian]
4. Sigal E.I. Video-assisted thoracoscopic parasternal lymphadenectomy in breast cancer // Materialy I s'ezda onkologov stran SNG. M., 1996. P. 515–516. [in Russian]
5. Cody H.S. 3rd, Urban J.A. Internal mammary node status: a major prognosticator in axillary node-negative breast cancer // Ann. Surg. Oncol. 1995. Vol. 2 (1). P. 32–37.
6. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th edition. Wiley-Liss, 2002. P. 131–141.

ЮБИЛЕИ

ВАЛЕРИЙ ИВАНОВИЧ ЧИССОВ (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



28 августа 2014 г. исполняется 75 лет со дня рождения академика РАН, д.м.н., профессора Валерия Ивановича Чиссова.

В.И. Чиссов прошел славный путь от практикующего хирурга-онколога до крупного ученого и организатора медицинской науки.

В 1957 г. он поступил в 1-й Московский медицинский институт имени И.М. Сеченова. Еще будучи студентом, В. И. Чиссов проявляет интерес к научно-исследовательской науке, посещает студенческий научный кружок на кафедре госпитальной хирургии, руководимой академиком Б.В. Петровским. В 1963 г. после окончания института Валерий Иванович поступает в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной хирургии того же института, а после ее окончания – в аспирантуру. В 1967 г. В.И. Чиссов успешно защищает диссертацию на соискание ученой степени канд. мед. наук «Эзофагоманометрия на грыжах пищеводного отверстия диафрагмы и дивертикулах пищевода». С 1968 г. он работает в отделении хирургии пищевода и желудка Всесоюзного НИИ экспериментальной и клинической хирургии Минздрава СССР, где разрабатывает вопросы оперативного и консервативного лечения врожденных и приобретенных заболеваний пищевода, кардии, диафрагмы и др. Его новаторские ис-

следования в этом направлении оформлены в виде докторской диссертации «Повреждения и свищи пищевода», успешно защищенной в 1976 г.

В 1978 г. В. И. Чиссов переходит на работу в Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена. Именно здесь наиболее ярко раскрывается дарование Валерия Ивановича как врача, ученого, организатора медицинской науки и здравоохранения, педагога. В старейшем онкологическом институте России и Европы он последовательно занимает должности руководителя отделения абдоминальной онкологии, заместителя директора по научной работе, а с 1982 по 2013 г. – директора института.

Высокий профессионализм, эрудиция, позволяющие критически оценивать состояние проблемы лечения рака, организаторские способности, полная информированность о запросах практической онкологической службы позволяют В.И. Чиссову выделить наиболее актуальные приоритеты научного поиска.

Исследования, проводимые под его руководством и при непосредственном участии, отличаются практической направленностью в соответствии с социальными запросами здравоохранения; повышают возможности улучшения отдаленных

результатов лечения и возвращения к трудовой деятельности онкологических больных.

Валерий Иванович на протяжении 35 лет занимается разработкой методологических и методических принципов лечебной тактики в онкологии, совершенствованием хирургических подходов в комбинированном лечении больных, а также их реабилитации.

В хирургии злокачественных опухолей пищевода и желудочно-кишечного тракта исследования В. И. Чиссова по ряду аспектов относятся к пионерским и позволяют по-новому подойти к вопросам патогенеза, методам лечения и профилактики. Им выдвинуто и подтверждено в личных исследованиях и работах его учеников принципиально новое положение о дисплазии и полипозах слизистой желудка как предраковом фоне. На основе этого постулата определяются показания к оперативным вмешательствам разного объема. Формируются группы повышенного риска по заболеванию желудка. С новых позиций дана оценка патологии желудка (язвенной болезни, полипов и т.д.) в развитии злокачественной опухоли. Разработаны и уточнены показания к различным вариантам операций в зависимости от распространенности опухоли в пределах самого органа, состояния слизистой за пределами опухолевого очага и от степени вовлечения в процесс соседних структур.

В числе ведущих онкологов страны В. И. Чиссов активно разрабатывал метод интраоперационного облучения, в том числе в условиях гипоксии, при комбинированном лечении больных со злокачественными опухолями различных локализаций. Хирургический доступ к мишени позволяет практически полностью исключить из зоны лучевого воздействия нормальные ткани, что особенно важно при рецидивах после ранее проведенной лучевой терапии. Это, в свою очередь, позволяет повысить дозу облучения в очаге за счет сочетания интраоперационного с пред- или послеоперационным облучением.

Высокие результаты органосохраняющего и функционально-щадящего лечения начальных стадий онкологического заболевания позволили экстраполировать ряд принципиально новых подходов к лечению больных с местнораспространенными процессами. В этих случаях надежность онкологических результатов обеспечивается дополнительным использованием нетрадиционных вариантов лучевого и химиолучевого лечения.

Валерий Иванович является инициатором и организатором работ по изучению чувствительности опухоли больных к лучевому и лекарственному воздействию. Эти исследования перешагнули рубеж эксперимента и обогатили клинику возможностью строить индивидуальный план лечения в соответствии с информацией о чувствительности опухоли к воздействию тех или иных препаратов. Впервые в Российской Федерации в системе онкологической службы по инициативе В.И. Чиссова на базе Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена было организовано отделение реконструктивно-пластической хирургии. Сформулированы пути научного поиска, идеология реконструктивно-пластической хирургии в онкологии, определены задачи решения проблемы.

Одним из приоритетных направлений научных исследований профессора В. И. Чиссова является изучение эффекта фотодинамической терапии. Этот вид лечения был применен не только для опухолей кожи, но и опухолей висцеральных локализаций, в частности бронхов, желудка, пищевода, прямой кишки.

Перечисленные аспекты научных разработок нашли отражение в более чем 500 печатных работах, изданных в СССР, России и за рубежом, в том числе во многих странах Европы, в США. Эти работы характеризуют Валерия Ивановича как крупного ученого, создателя научной школы, широко известной в стране и за рубежом.

Наиболее важные публикации академика В.И. Чиссова в соавторстве с учениками: «Атлас онкологических операций» (1987), «Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями» (1989), «Злокачественные новообразования у лиц молодого возраста» (1991), «Функционально-щадящее лечение у больных со злокачественными опухолями» (1991), «Диагностика и лечение злокачественных опухолей» (1993), «Факторы прогноза в онкологии» (1994), «Торакальная онкохирургия» (1994), «Ранняя диагностика онкологических заболеваний» (1994), «Органосохраняющее лечение в онкогинекологии» (2000), «Первично-множественные злокачественные опухоли» (2000), «Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии» (2001), «Ошибки в клинической онкологии» (2001), «Рак легкого» (2010). «Флюоресцентная диагностика

и фотодинамическая терапия в клинической онкологии» (2013), «Нейроэндокринные опухоли легкого» (2013).

В.И. Чиссов с 1988 г. избран членом-корреспондентом АМН СССР, в 1994 г. – академиком РАМН, с 1989 по 2000 г. – председатель Всероссийского научно-медицинского общества онкологов, а с 2002 по 2013 г. – председатель Правления Ассоциации онкологов России, член Правления Московского научно-медицинского общества онкологов, главный онколог РФ (1982–2013), член Европейского союза противораковых институтов (1989), эксперт ВОЗ (1993–1995), в разное время – член Президиума РАМН, заместитель академика-секретаря отделения клинической медицины, член бюро отделения клинической медицины РАМН.

Параллельно с научной и практической работой В. И. Чиссов активно занимается педагогической деятельностью: с 1982 по 1995 г. заведовал кафедрой онкологии Московского медицинского института имени Н. И. Пирогова, а с 1991 г. по настоящее время руководит кафедрой онкологии и радиотерапии факультета послевузовского профессионального образования (ФППО) Первого Московского медицинского университета имени И.М. Сеченова. Под руководством и при консультировании В. И. Чиссова выполнены более 50 дис-

сертационных работ, в том числе 21 докторская. По результатам научных разработок защищены патентами РФ более 40 изобретений.

В.И. Чиссов – дважды лауреат Государственной премии РФ за разработку органосохраняющего и функционально-щадящего лечения опухолей (1991) и за комплекс научных работ по развитию лазерно-информационных технологий для медицины (2009), премии Правительства РФ за разработку и внедрение метода микрохирургической аутотрансплантации органов и тканей при лечении и реабилитации онкологических больных (1997), заслуженный врач Российской Федерации, заслуженный деятель науки Российской Федерации. Награжден орденами «Знак почета» (1986), Почета (1998), медалью «За заслуги перед отечественным здравоохранением» (2002), дипломом премии имени Н.Н. Блохина за лучшую научную работу в области онкологии (2001), орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени (2010) и другими наградами.

В настоящее время академик В.И. Чиссов возглавляет хирургический отдел МНИОИ им. П.А. Герцена.

Коллектив Томского НИИ онкологии, редколлегия Сибирского онкологического журнала, Ассоциация онкологов России поздравляют юбиляра и желают ему крепкого здоровья и творческого долголетия.