

Учредитель:
Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение
«Томский научно-исследовательский
институт онкологии»

Founder of the journal:
Tomsk Cancer Research Institute

Издается с мая 2002 г.
Founded in 2002

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

Адрес редакции:
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
тел.: (3822) 418089, 513269
факс: (3822) 514097
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

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

Address of the Editorial Office:
5, Kooperativny Str., 634050, Tomsk, Russia
e-mail: AfanasievSG@oncology.tomsk.ru
telephone: +7(3822) 418089, 513269
fax: +7 (3822) 514097
www.oncology.tomsk.ru/nii/journal/

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



Подписано в печать 18.12.2015 г.
Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 13,8; усл. печ. л. 12,8; уч.-изд. л. 13,5.
Тираж 1000 экз. Заказ .

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

*SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS*

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 6

2015

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

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media 20.03.2003 № 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

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

Журнал включен в Реферативный журнал и базы данных ВИНТИ, БД «Российский индекс научного цитирования». Сведения о журнале ежегодно публикуются в международной справочной системе по периодическим и продолжающимся изданиям «Ulrich's Periodicals Directory»
The journal is indexed in the database of RSCI (Russian Science Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory

При перепечатке ссылка на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

Главный редактор – Е.Л. Чойнзонов, <i>д.м.н., академик РАН, профессор</i>	Editor-in-chief – E.L. Choynzonov, <i>DSc, Academician of RAS, Professor</i>
Заместители главного редактора – В.Е. Гольдберг, <i>д.м.н., профессор</i> Н.В. Чердынцева, <i>д.б.н., профессор</i>	Deputy Editor-in-chief – V.E. Goldberg, <i>DSc, Professor</i> N.V. Cherdyntseva, <i>DSc, Professor</i>
Отв. секретарь – С.Г. Афанасьев, <i>д.м.н., профессор</i>	Executive secretary – S.G. Afanasyev, <i>DSc, Professor</i>
Члены редколлегии: М.И. Давыдов, <i>академик РАН, д.м.н., профессор</i> Е.Н. Имянитов, <i>д.м.н., профессор</i> Л.А. Коломиец, <i>д.м.н., профессор</i> И.В. Кондакова, <i>д.м.н., профессор</i> С.А. Некрылов, <i>д.и.н., профессор</i> В.А. Новиков, <i>д.м.н.</i> И.Н. Одинцова, <i>д.м.н.</i> В.М. Перельмутер, <i>д.м.н., профессор</i> Е.М. Слонимская, <i>д.м.н., профессор</i> Ж.А. Старцева, <i>д.м.н.</i> С.А. Тузиков, <i>д.м.н., профессор</i> В.В. Удут, <i>д.м.н., член-корр. РАН, профессор</i> И.Г. Фролова, <i>д.м.н., профессор</i> О.В. Черемисина, <i>д.м.н.</i> Е.Р. Черных, <i>д.м.н., член-корр. РАН, профессор</i> С. Айер (<i>Индия</i>) М. Джугашвили (<i>Испания</i>) В. Кесик (<i>Хорватия</i>) Ю. Кжышковска (<i>Германия</i>) Т. Кондо (<i>Япония</i>) Г. Марголин (<i>Швеция</i>) Л. Унгар (<i>Венгрия</i>) М.Б. Фрейдин (<i>Великобритания</i>) Т.-Х. Чунг (<i>Гонконг, Китай</i>) Дж. Ша (<i>США</i>) И.Б. Шчепотин (<i>Украина</i>) А. Ю (<i>Тайвань</i>)	Editorial members: M.I. Davydov, <i>DSc, DSc, Academician of RAS, Professor</i> Ye.N. Imyanitov <i>DSc, Professor</i> L.A. Kolomiets, <i>DSc, Professor</i> I.V. Kodakova, <i>DSc, Professor</i> S.A. Nekrylov, <i>DSc, Professor</i> V.A. Novikov, <i>DSc</i> I.N. Odintsova, <i>DSc</i> V.M. Perelmuter, <i>DSc, Professor</i> E.M. Slonimskaya, <i>DSc, Professor</i> Zh.A. Startseva, <i>DSc</i> S.A. Tuzikov, <i>DSc, Professor</i> V.V. Udut, <i>DSc, Associate Member of RAMS, Professor</i> I.G. Frolova, <i>DSc, Professor</i> O.V. Cheremisina <i>DSc</i> , E.R. Chernykh, <i>DSc, Associate Member of RAMS, Professor</i> S. Iyer (<i>India</i>) M. Dzhugashvili (<i>Spain</i>) V. Kesic (<i>Croatia</i>) Yu. G. Kzhyshkovska (<i>Germany</i>) T. Kondo (<i>Japan</i>) G. Margolin (<i>Sweden</i>) L. Ungar (<i>Hungary</i>) M. Freidin (<i>UK</i>) Cheung Tak-Hong (<i>Hong-Kong, China</i>) J. Shah (<i>USA</i>) I.B. Shchepotin (<i>Ukraine</i>) A.Yu (<i>Taiwan</i>)
Редакционный совет: А.В. Важенин (<i>Челябинск</i>) М.В. Волков (<i>Владивосток</i>) В.В. Дворниченко (<i>Иркутск</i>) Ю.А. Дыхно (<i>Красноярск</i>) П.Д. Каратаев (<i>Якутск</i>) В.Л. Коваленко (<i>Хабаровск</i>) С.А. Коломиец (<i>Кемерово</i>) В.К. Косенок (<i>Омск</i>) А.Ф. Лазарев (<i>Барнаул</i>) С.В. Лесков (<i>Чита</i>) А.А. Модестов (<i>Красноярск</i>) А.П. Перинов (<i>Улан-Удэ</i>) С.В. Сидоров (<i>Новосибирск</i>) С.Н. Тараканов (<i>Магадан</i>)	Editorial committee: A.V. Vazhenin (<i>Chelyabinsk</i>) M.V. Volkov (<i>Vladivostok</i>) V.V. Dvornichenko (<i>Irkutsk</i>) Yu.A. Dykhno (<i>Krasnoyarsk</i>) P.D. Karataev (<i>Yakutsk</i>) V.L. Kovalenko (<i>Khabarovsk</i>) S.A. Kolomiets (<i>Kemerovo</i>) V.K. Kosenok (<i>Omsk</i>) A.F. Lazarev (<i>Barnaul</i>) S.V. Leskov (<i>Chita</i>) A.A. Modestov (<i>Krasnoyarsk</i>) A.P. Perinov (<i>Ulan-Ude</i>) S.V. Sidorov (<i>Novosibirsk</i>) S.N. Tarakanov (<i>Magadan</i>)

СОДЕРЖАНИЕ

ЛЕКЦИИ

<i>Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H.</i> Современное состояние терапии быстрыми нейтронами	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Старцева Ж.А., Сливакова И.Ю., Черемисина О.В., Васильев Н.В., Грибова О.В.</i> Комбинированное лечение местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки с применением локальной гипертермии	13
<i>Глушков Е.А., Кисличко А.Г., Рамазанова М.С.</i> Эффективность ОФЭКТ/КТ в обнаружении костных метастазов при раке молочной железы и простаты	19
<i>Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Фесик Е.А., Бондарь Л.Н., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Савельева О.Е.</i> Клинико-морфологическая характеристика билатерального рака молочных желез	26

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Веряскина Ю.А., Какурина Г.В., Журавлев Е.С., Титов С.Е., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Шишкин Д.А., Жимулев И.Ф., Чойнзонов Е.Л., Колесников Н.Н.</i> Экспрессионный профиль микроРНК при плоскоклеточном раке головы и шеи	33
<i>Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Марченко А.А., Домникова Н.П.</i> Клинико-морфологическое исследование миелофиброза при хроническом миелолейкозе	39
<i>Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Симолина Е.И., Белевич Ю.В., Жданов В.В., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Симанина Е.В.</i> Механизмы активации Филграстимом процессов восстановления гранулоцитарного ростка гемопоэза у больных раком молочной железы в условиях химиотерапии по схеме доксорубицин/доцетаксел	46

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Старцева Ж.А.</i> Первый опыт применения локальной гипертермии в комбинированном лечении операбельного немелкоклеточного рака легких	52
<i>Гелиашвили Т.М., Важенин А.В., Васильева Е.Б., Афанасьева Н.Г.</i> Особенности диагностики метастазов в легкие дифференцированного рака щитовидной железы	57
<i>Окладникова Е.В., Рукша Т.Г.</i> Анализ госпитальной заболеваемости раком поджелудочной железы на территории Красноярского края	61

ОБЗОРЫ

<i>Молчанов С.В., Коломиец Л.А.</i> Диссеминированный рак яичников: современный подход к лекарственной терапии (обзор литературы)	68
<i>Шашова Е.Е., Колегова Е.С., Кондакова И.В., Завьялов А.А.</i> Внутриклеточный и циркулирующий пулы протеасом: значение при злокачественных новообразованиях различных локализаций	76
<i>Богданов А.О., Прокудина Д.В., Байков А.Н., Салтыкова И.В.</i> Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками	83
<i>Боброва О.П., Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Модестов А.А.</i> Гастроэзофагеальный рак: клинико-патогенетические подходы к проведению нутритивной поддержки в периоперационном периоде	91

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

<i>Набока М.В., Косёнок В.К., Водолазский В.А., Масленникова С.В., Попов С.П., Казаковцев В.П., Рябцев И.В.</i> Редкое наблюдение солитарной фиброзной опухоли и плеоморфной рабдомиосаркомы полости носа и околоносовых пазух	96
--	----

ЮБИЛЕИ

Член-корреспондент РАН, профессор Д.Г. Заридзе (к 75-летию со дня рождения)	100
Профессор Б.А. Бердов (к 80-летию со дня рождения)	102
Содержание «Сибирского онкологического журнала» за 2015 г.	104

CONTENTS

LECTION

Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H. Fast neutron therapy: a status report 5

CLINICAL STUDIES

Choyzonov E.L., Mukhamedov M.R., Startseva Zh.A., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., N.V. Vasilyev, Gribova O.V. Combined modality treatment including local hyperthermia in patients with locally-advanced laryngeal and laryngopharyngeal cancer 13

Glushkov E.A., Kislichenko A.G., Ramazanova M.S. The diagnostic efficacy of spect/ct in detection of bone metastases in patients with breast and prostate cancer 19

Zavyalova M.V., Krakhmal N.V., Fesik E.A., Bondar L.N., Slonimskaya E.M., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Savelyeva O.E. Clinical and morphological characteristics of bilateral breast cancer 26

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Veryaskina Yu.A., Kakurina G.V., Zhuravlev E.S., Titov S.E., Kondakova I.V., Cheremisina O.V., Shishkin D.A., Zhimulev I.F., Choyzonov E.L., Kolesnikov N.N. Expression profile of micrnas in squamous cell head and neck carcinoma 33

Dolgikh T.Yu., Kachesov I.V., Marchenko A.A., Domnikova N.P. Clinical and pathomorphological examination of myelofibrosis in chronic myeloid leukemia 39

Khrichkova T.Yu., Goldberg V.E., Popova N.O., Simolina E.I., Belevich Yu.V., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Udut E.V., Simanina E.V. Mechanisms of activation of hematopoietic recovery due to filgastrim in breast cancer patients receiving chemotherapy with doxorubicin/docetaxel 46

PRACTICE OF ONCOLOGY

Dobrodeev A.Yu., Zavyalov A.A., Tuzikov S.A., Startseva Zh.A. The first experience of using local hyperthermia in combined modality treatment of operable non-small cell lung cancer 52

Geliashvili T.M., Vazhenin A.V., Vasilyeva E.B., Afanasyeva N.G. Diagnostic imaging modalities for detection of lung metastases in patients with differentiated thyroid cancer 57

Okladnikova E.V., Ruksha T.G. Analysis of hospital morbidity for pancreatic Cancer in Krasnoyarsk krai 61

REVIEWS

Molchanov S.V., Kolomiets L.A. Disseminated ovarian cancer: modern approach to drug therapy (review of published literature) 68

Shashova E.E., Kolegova E.S., Kondakova I.V., Zavyalov A.A. The intracellular and circulating pools of proteasomes: the value at cancer in different locations 76

Bogdanov A.O., Prokudina D.V., Baykov A.N., Saltykova I.V. Molecular mechanisms that lead to Cholangiocarcinoma, during chronic infection Of liver flukes 83

Bobrova O.P., Zukov R.A., Dikhno Yu.A., Modestov A.A. Gastroesophageal cancer: clinical pathogenetic Approaches to nutritive support in the perioperative period 91

CASE FROM CLINICAL PRACTICE

Naboka M.V., Kossenok V.K., Vodolazskiy V.A., Maslennikova C.V., Popov S.P., Kazakovtsev V.P., Ryabets I.V. A rare case of solitary fibrous tumor and Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the nasal Cavity and paranasal sinuses 96

ANNIVERSANES

D.G. Zaridze, Corresponding Member of RAS, Professor (to the 75-th anniversary) 100

B.A. Berdov, Professor (to the 80-th anniversary) 102

The content of «Siberian Journal of Oncology» for 2015 104

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ТЕРАПИИ БЫСТРЫМИ НЕЙТРОНАМИ

F. M. Wagner¹, H. Specht², B. Loeper-Kabasakal^{1,2}, H. Breitzkreutz¹

Research neutron source FRM II, Technische Universität München (TUM), Germany¹
Clinics for Radiation therapy MRI, Technische Universität München, Germany²
Universität München, Lichtenbergstr. 1, 85747 Garching, Germany,
e-mail: franz.wagner@frm2.tum.de

Аннотация

В первой части статьи представлен анализ возможностей клинического применения терапии быстрыми нейтронами (ТБН), технические и статистические данные, а также биологические свойства быстрых нейтронов по сравнению с другими методами лучевой терапии. Рассматривается ситуация с клиническим применением бор-нейтрон захватной терапии (БНЗТ). Вторая часть статьи посвящена опыту применения ТБН на исследовательских реакторах FRM I и FRM II Технического университета Мюнхена в Гархинге (Германия).

Ключевые слова: терапия быстрыми нейтронами.

Часть I. Место терапии быстрыми нейтронами среди других методов лучевой терапии

Статистические данные

За последние 50 лет лучевую терапию быстрыми нейтронами (ТБН) получили 30 000 больных [14]. Число пациентов, получивших бор-нейтрон захватную терапию (БНЗТ), всё ещё остаётся очень низким и составляет 1000 человек. Протонная терапия также применяется в течение 50 лет, но в 2008 г. общее число случаев ее применения превзошло уровень 50 000. При этом до 2008 г. терапию тяжелыми ионами получили 30 000 больных, и ее каждый год назначают тысячам новых пациентам, тогда как число случаев клинического применения ТБН составляет менее 200 в год, а больных, получающих БНЗТ, ещё меньше. Это означает, что методика ТБН, в отличие от БНЗТ, вышла за рамки исследовательского уровня и достигла положения, в котором находится терапия тяжелыми ионами, но еще не смогла закрепиться в качестве стандартного метода лечения.

Число работающих нейтронных установок также указывает на то, какое место занимает нейтронная терапия в клинической практике. В настоящее время из 41 установки для ТБН функционируют только 5 (табл. 1). Во многих местах проведение нейтронной терапии прекращено, например в Отаниета (Финляндия), Tsukuba (Япония), Fermi-Lab и Детройте. Что касается БНЗТ, работа нескольких реакторов была на долгое время остановлена, и в настоящее время в плановом порядке работает

только один реактор в Киото, а также в Тайване, где в 2010–11 гг. было проведено небольшое исследование с включением 10 больных. Можно только надеяться, что одна или две установки для БНЗТ с использованием ускорителей вскоре возобновят свою работу.

В противоположность нейтронной терапии методики стандартной фотонной и электронной лучевой терапии применяются примерно у 60 % больных со злокачественными новообразованиями. В Германии это 250 000 пациентов в год с нарастающей тенденцией, при этом набор показаний для вида лучевой терапии также увеличивается. При определении показаний для проведения нейтронной терапии, как и любого «нового» метода, безопасность лечения является доминирующим критерием. В современной клинической практике требования к безопасности терапии для больных очень высоки, поэтому многие врачи не могут ими пренебрегать, используя старое оборудование. В действительности интенсивно-модулируемая лучевая терапия и Volumetric Modulated Arc Therapy лучше оберегают окружающие здоровые ткани, и эти методы можно использовать с высокоэнергетическими протонами и тяжелыми ионами. Однако когда стандартное облучение становится неэффективным, следует рассмотреть возможность применения ТБН для опухолей подходящих локализаций.

Биологический эффект нейтронов

В таблице 2 представлены биологические свойства излучения с высокой линейной пере-

Таблица 1

Работающие установки для проведения ТБН (2013 г.)

Местонахождение, страна	Реакция источника	Средняя п-энергия, МэВ	50% глубина, см	Направление пучка	Тип коллиматора	Первое лечение	Число больных	Система планирования
Сиэтл/WAUW Мед. Центр, США	Циклотрон p(50.5)+Be	20	14	Изоцентрическое	MLC	1984	2960	Pinnacle
Сомерсет Вест iThemba Labs, Южная Африка	Циклотрон p(66)+Be	29	16	Изоцентрическое	Многолезвийный триммер	1988	1788	VIRTUOS
Томский политехнический университет, Россия	Циклотрон d(16.2)+Be	6.3	6	Горизонтальное	Вставки	1983	1300	MCNP
VNIITF (Челябинск, Снежинск), Россия	d-T-генератор	10.5	8	Горизонтальное	Вставки I	1999	1220	SERA/PRIZM
FRM I / FRM II (Мюнхен / Гархинг), Германия	Деление ²³⁵ U	1.9	5	Горизонтальное	MLC	1985–2000/2007	715 / 00131	Projected: MCNPX

дачей энергии (ЛПЭ). Из сравнения излучений с низкой и высокой линейной передачей энергии при одной и той же глубине проникновения видно, что нейтроны характеризуются более выраженными биологическими эффектами, а также их уменьшением с увеличением энергии. Излучения с высокой ЛПЭ эффективны при лечении радиорезистентных опухолей, к которым относятся рецидивы, часто бывающие гипоксическими после первого курса лечения, и высококодифференцированные и/или медленно растущие новообразования.

Максимальные показатели ОБЭ наблюдаются при энергии нейтронов от 0,05 до 1 МэВ. Спектр нейтронов деления лежит в этом энергетическом диапазоне, так что с биологической точки зрения пучок нейтронов в Обнинске (Россия) со средней энергией 0,85 МэВ и пучки в Гархинге (Германия) с энергией 1,85 являются самыми эффективными в мире. Конечно, эти нейтронные пучки применялись только для лечения поверхностных опухолей, так как глубина половинного ослабления дозы на оси пучка в воде составляет всего лишь 5 см.

Нейтроны с энергией до 14 МэВ имеют более высокую глубину проникновения, но максимальная доза всегда приходится на кожу. Увеличение дозы происходит только при энергии свыше 20 МэВ. Однако снижение величины дозы излучения напо-

ловину происходит в тканях на глубине 14–16 см. Некоторое ограничение дозы на поверхности может быть достигнуто за счёт использования гантри, которая позволяет провести конформное облучение с несколькими входными полями, но только циклотроны с энергией протонов выше 50 МэВ генерируют нейтронный спектр, который может применяться более универсальным способом. Устройства, у которых нет гантри, имеют более строгие ограничения в отношении выбора локализации опухоли, и лечение будет более безопасным, если терапевтическая доза будет дана не только нейтронами, а вместе с ними будет осуществлен расщепленный курс облучения с низкой ЛПЭ с оптимизированными показателями гистограммы «доза-объём» для кожи и критических органов. Такие свойства, как гипоксичность опухоли, более низкая достижимая точность нейтронных источников без гантри, а также их автономное положение (ограниченная доступность), указывают на то, что предпочтение отдаётся паллиативным случаям при проведении ТБН.

В отношении биологических эффектов единственным конкурентом ТБН является терапия тяжелыми ионами (ТТИ). Наоборот, терапия протонами не является конкурентом ТБН, так как протоны с энергией 180 МэВ оказывают общий

Таблица 2

Биологические свойства, различающие высокую и низкую ЛПЭ

Высокая ЛПЭ: быстрые нейтроны, ионы, В (п, α)	Низкая ЛПЭ (γ, е, р, μ, π)
Линейная передача энергии (ЛПЭ) > 50 keV/μm, т.е. примерно 10 ион/нм	ЛПЭ фотонов: <3 keV/μm; 200 МэВ-протоны: 7 keV/μm
ОБЭ: 1,5–6	ОБЭ 200 МэВ-протоны: 1,1
Коэффициент кислородного усиления ККУ: 1,3	ККУ фотонов: 3; протонов: >2
Чувствительность клеток не зависит от фазы клеточного цикла	Непролиферирующие клетки менее чувствительны
Клеточная выживаемость уменьшается в геометрической прогрессии с дозой, вследствие медленного (reduced) восстановления от сублетального поражения	Плечо на кривых выживаемости из-за восстановления поражения при низких дозах

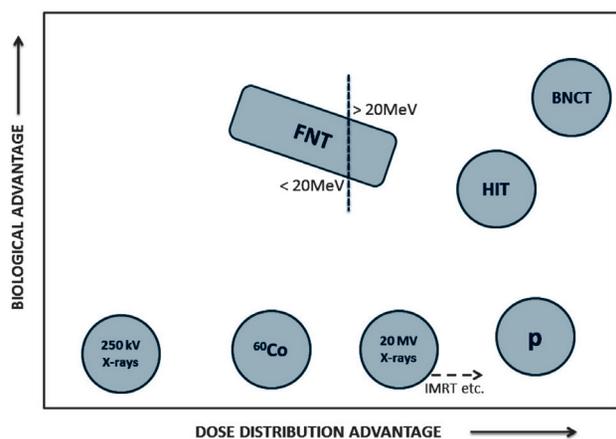


Рис. 1. Место ТБН среди других методов лучевой терапии

биологический эффект (ОБЭ), равный 1,1, и действуют биологически как фотоны; клинический опыт не указывает на то, что показатель ОБЭ отличается от 1,1. Место ТБН среди других методов лучевой терапии представлено на рис. 1; биологический «преимущество» обратно пропорционален коэффициенту кислородного усиления, и «преимущество распределения дозы» прослеживается из оптимальных гистограмм доза-объем, достигаемых с соответствующим видом облучения.

Месторасположение источников облучения

Для прохождения ТБН пациенты могут приезжать издалека, во всяком случае, до тех пор, пока число фракций облучения небольшое. Однако при БНЗТ нахождение установки в стационаре или рядом с ним является решающим требованием, так как лечение является более сложным и требует значительных затрат времени. Большое расстояние между источником облучения и больницей, вызывает затруднения для персонала, проводящего ТБН и БНЗТ, так как это требует дополнительного времени и уменьшает эффективность рутинных медицинских действий, не стоит забывать также и о финансовых аспектах.

Циклотроны могут быть установлены в больницах, как, например, это сделано в Сиэтле (США) или Эссене (Германия), в этом случае их используют круглосуточно, для дополнительного производства быстрораспадающихся радионуклидов, чтобы экономическая эффективность применения ускорителей не зависела от числа пролеченных больных. Реакторы, которые остаются эксклюзивными нейтронными источниками для БНЗТ, а также устройства для ТБН в Обнинске и Гархинге расположены не на территории больницы, поэтому их работоспособность зависит от периода эксплуатации, которая может прерываться на текущий ремонт или на длительную реконструкцию, вплоть до нескольких лет, как, например, в Гархинге (Германия) или Барилоче (Аргентина). Вследствие это-

го число пролеченных больных остаётся низким, и развитие медицинского ноу-хау может пострадать. В последнее время только в Пекине был сооружён небольшой реактор на расстоянии 1 км от больницы, но он ещё должен доказать свою пригодность для БНЗТ. Будем надеяться, что в ближайшие годы эпитеpmальные нейтронные источники, управляемые ускорителем и расположенные в 2 японских госпиталях, в Куматори и в Тсукуби, смогут заменить БНЗТ устройства на реакторах.

Технические аспекты

Насколько ТБН может или должна копировать технические стандарты при проведении обычной клинической лучевой терапии? Действительно, этот вопрос может встать перед молодыми радиологами, которые проходили обучение с использованием современных ускорителей. С практической точки зрения современное устройство для ТБН должно иметь многолепестковый коллиматор, но в табл. 1 показано, что этим устройством оснащены далеко не все установки для нейтронной терапии. Например, Fermi-Lab использовала вставки вплоть до своего закрытия в июне 2012 г. В этом плане Обнинск был более продвинутым центром, в нем использовался постоянно меняющийся прямоугольный коллиматор. Но в любом случае, лепестки нейтронных коллиматоров всегда толще, чем обычные, например 15 мм в iThemba и FRM II. При метастатическом раке молочной железы это не имеет большого значения, но при лечении опухолей слюнных желез (СЖ), безусловно, это является компромиссом, который примет не каждый радиолог, особенно в связи с существующими требованиями по безопасности лучевой терапии.

Установки для облучения могут иметь фиксированные горизонтальные пучки или гантри для конформного облучения, но даже самые современные ускорители для терапии тяжелыми ионами имеют только фиксированные горизонтальные пучки, за исключением одной установки в Хайдельберге (Германия), где гантри имеет длину 25 м, диаметр 13 м, вес 670 т и, конечно, предусматривает проведение интенсивно-модулированной лучевой терапии. Время ожидания лечения в Хайдельберге составляет несколько месяцев.

В больнице Nagrer Вашингтонского университета в Детройте (США) были готовы проводить интенсивно-модулированную лучевую терапию с быстрыми нейтронами. Сверхпроводящий циклотрон мог вращаться вокруг пациента почти на 360°. К сожалению, система охлаждения вышла из строя, и администрация центра по экономическим причинам решила отказаться от использования установки.

Преимущества гантри, на самом деле, достойны внимания, но только до того, как начнется облучение. Планирование лечения можно осуществлять с помощью КТ, которая проводится в той же позиции

пациента, в которой будет проведено облучение, т.е. смещение органов будет минимизировано. По сравнению с разрешающей способностью систем диагностики и планирования лечения точность сокращается, если пациента следует подвергнуть облучению в сидячем положении, что часто происходит при горизонтальном пучке. Напротив, при лечении рецидивного рака молочной железы и его метастазов в грудную клетку (наиболее частые случаи применения нейтронной терапии) небольшая глубина проникновения нейтронов с энергией менее 6 МэВ может быть выигрышной.

Планирование лечения

Каждый центр нейтронной терапии использует свою систему планирования (табл. 1), поскольку даже в европейских странах ни одна из программ не получила официального сертификата. Однако в Германии административные медицинские структуры рекомендовали продолжить разработку системы планирования, основанную на MCNP вычислениях (с использованием методов Монте-Карло), на ускорителе FRM II. До настоящего времени в Гархинге/Мюнхене основным принципом планирования дозы для поверхностных опухолей являются глубинные дозовые кривые, полученные на водном фантоме. Согласно экспертной оценке, нет большой необходимости в индивидуальном дозиметрическом планировании, но оно может помочь лучше оценить возможные риски для прилегающих органов и дать возможность для ретроспективного анализа в случае побочных эффектов. В будущей системе планирования для подсчета локальной нейтронной дозы может использоваться код Монте-Карло MCNP, при этом анатомия может быть напрямую перенесена на модель MCNP, в то время как полуавтоматическая

сегментация пока еще разрабатывается. Основным требованием должен быть перенос изображений через сеть DICOM с их единицами Хаунсфилда в плотность водорода. При применении реакторов на быстрых нейтронах гамма-компонент также должен учитываться, так как вклад ОБЭ-взвешенной дозы составляет примерно 10 %. Перед тем как решить использовать MCNPX, ImageJ и свою собственную программу для визуализации, была испытана хорошо известная система дозиметрического планирования SERA. Финансирование SERA, первоначально разработанное в Айдахо (США), к сожалению, прекратилось примерно 10 лет назад. Большинство других установок используют системы планирования, которые были выведены из существующих клинических систем с более быстрыми и упрощенными расчетными кодами. С точки зрения оптимизации длительное расчетное время с кодами Монте-Карло также должно быть сокращено.

Необходимые инвестиции: клинические исследования и привлечение молодых врачей

Клинические исследования по применению нейтронной терапии проведены только при аденокарциноме околоушной слюнной железы, доказана высокая эффективность метода. Госпитальные клиники университета в Эссене (Германия) могут направлять больных в iThemba Labs в Южной Африке за счет их страховки. Другие клинические исследования обычно не следовали международным протоколам контролируемых исследований, несмотря на большое количество публикаций, особенно в России. Понятно, что небольшое число пациентов, в основном получавших лечение с паллиативной целью, и ограниченные финансовые ресурсы лимитируют возможности

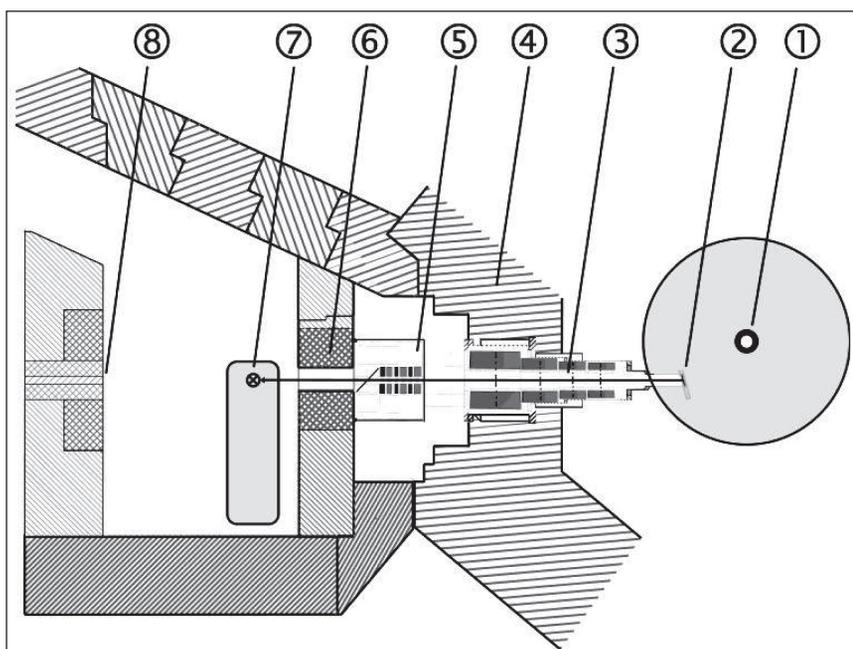


Рис. 2. План установки MEDAPP высокопоточного исследовательского реактора FRM II в Гархинге (Мюнхен): 1 – активная зона реактора в резервуаре замедлителя нейтронов, 2 – урановый конвертер, 3 – канал для вывода пучка SR 10 с четырехкратным затвором, 4 – стена бассейна реактора, 5 – место для размещения фильтра, 6 – многолепестковый коллиматор, 7 – кушетка для пациента, 8 – сброс пучка

Таблица 3

Показания для нейтронной терапии на установке FRM II в Гархинге (Германия)

<p align="center"><u>С лечебной целью:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - аденокистозная карцинома больших слюнных желез при наличии факторов риска (T3/4, R1, периневральная или периваскулярная инфильтрация); - рецидивная меланома и злокачественные опухоли мягких тканей; - местный рецидив рака молочной железы после стандартного облучения у женщин без отдаленных метастазов
<p align="center"><u>С паллиативной целью:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - кожные метастазы рака молочной железы; - рецидивы плоскоклеточных карцином головы и шеи с поражением лимфатических узлов и/или кожи; - неоперабельные опухоли, главным образом, плоскоклеточные карциномы головы и шеи (при росте опухоли вдоль ствола зрительного нерва), метастазы меланомы

организации протокольного исследования, например фазы IIb. Однако нет иного пути для принятия международных стандартов, чем рандомизированные клинические исследования, только в этом случае ТБН и БНЗТ будут иметь будущее. Реализация этого замысла может занять несколько лет и зависит от энтузиазма врачей.

Встаёт вопрос: Кто это будет делать? Руководство клиник может поменяться, и неизвестно, какую поддержку новая администрация будет оказывать ТБН. Нужно, чтобы возник интерес у молодых врачей. Для популяризации БНЗТ проведен ряд конференций для молодых ученых, но это легче, чем способствовать продвижению ТБН, которая уже прошла стадию исследования и разработки. Растущая конкуренция в разработке новых технологий в области физики и медицины, а также серьёзные побочные эффекты, наблюдавшиеся при ТБН в 1970-е годы, привели к недопониманию преимуществ нейтронной терапии. Чтобы противостоять этой тенденции, могут быть полезны следующие мероприятия:

- чтобы предотвратить уменьшение количества пациентов, набор больных должен быть оптимизирован;

- с увеличением количества пациентов контролируемое клиническое исследование могло бы доказать преимущества ТБН по сравнению с другими методами лучевой терапии. В настоящее время хорошо известны показания для ТБН, а также методы профилактики и лечения побочных эффектов. Необходимо подтвердить конкурентную безопасность нейтронной терапии;

- технический уровень существующих установок различен (коллиматоры, гантри, программы планирования), но все они могут быть использованы для успешного лечения опухолей определенных локализаций. Тем не менее все эти установки требуют технического усовершенствования.

Большие достижения имеются в российских центрах нейтронной терапии – в Томске и Снежинске. Несмотря на существующие трудности, эти учреждения обладают значительным клиническим опытом, их результаты документируются и должны быть доступны более широкому кругу специалистов, а также требуют публикации в международных журналах.

Часть II. ТБН на исследовательских реакторах FRM I и FRM II в Гархинге (Мюнхен)

При использовании установки RENT, на старом исследовательском реакторе FRM I [1, 2, 4], в период с 1985 по 2000 г. было пролечено 715 больных со злокачественными опухолями. Начиная с 2007 г. на новой установке MEDAPP (рис. 2) исследовательского реактора FRM II [12, 13] лечение получил 131 пациент.

Качество пучка на установке RENT характеризовалось проведением полного дозиметрического контроля, преимущественно в фантомах [7], и экспериментов с использованием различных экспериментальных опухолей, моделей животных и клеточных культур [8, 10]. Нейтронный спектр и фотонная фракция бывшей установки были восстановлены на FRM II, на которой средняя энергия нейтронов составляет 1,9 МэВ, средняя энергия фотонов – примерно 2,4 МэВ, доля фотонов на глубине 2 см составляет примерно 25 % от общей дозы [3, 5, 6, 13]. Дозиметрическая работа продолжается при использовании человеческих эпителиальных опухолевых клеток [9] и клеток крови [11]. Лечение на FRM II является продолжением нейтронной терапии, проводимой на FRM I, но в более современных технических условиях, например, поток нейтронов составляет $3,2 \text{ s}^{-1}\text{cm}^{-2}$ (в 3 раза выше) и многолепестковый коллиматор имеет максимальное отверстие $30 \times 20 \text{ cm}^2$. Источником излучения является преобразователь тепловых нейтронов в быстрые, состоящий из 540 г высокообогащённого урана. Генерированные нейтроны деления могут вылетать без замедления через канал горизонтального пучка. Фильтры, состоящие из бора и свинца, подавляют нежелательные тепловые нейтроны и, соответственно, уменьшают вклад фотонов в дозу. Стандартное расстояние от источника облучения до кожи равняется 592 см. Глубина, на которой доза на оси пучка уменьшается в 2 раза (глубина половинного ослабления дозы), составляет 5 см, в зависимости от размера поля. Больного можно облучать в вертикальном и горизонтальном положении. Нейтроны деления в основном назначаются в количестве 4–6 фракций в конце предыдущего фотонного или электронного

Таблица 4

Результаты лечения 48 больных с аденокистозной карциномой слюнных желез

Характеристика групп больных											
Возраст, лет	Околоушные СЖ	Стадия процесса					Операция/биопсия	Вид операции		Вид излучения (фракция/доза)	
		T ₁₋₂ N ₀	T ₃₋₄ N ₀	T ₁₋₂ N ₊	T ₃₋₄ N ₊	M ₁		R0	R1-2	Фотоны	Нейтроны
55 (17-80)	83 %	35 %	27 %	10 %	10 %	8 %	45/3	25 %	67 %	50/2 Гр	6/1,5 Гр
Результаты											
Период наблюдения		Местный контроль 5 / 10 / 15 лет			Общая выживаемость 5 / 10 / 15 лет			Поздние эффекты			
8 лет (максимум 17 лет)		90 / 85 / 85 %			80 / 60 / 60 %			1,0 / 3 слюнная железа 2,9 / 14 кожа 1,7 / 9 нижняя челюсть 0,6 / 4 зубы 0,9 / 9 слезистая			

Таблица 5

Результаты лечения 46 больных раком молочной железы с местными рецидивами и метастазами в лимфатические узлы (1988-1992 гг.)

Сроки проведения предыдущей лучевой терапии (ЛТ)	<6 мес после ЛТ	>12 мес после ЛТ
Доза	Нейтроны 10 Гр á 2; 1-2× w	Фотоны + нейтроны 30 Гр á 2+ 6 Гр á 2
Частота полных ремиссий	68 %	
Время до рецидивирования	22 мес	
Частота частичных ремиссий	29 %	
Время до прогрессирования	9 мес	
Местный контроль, 2-3-летний показатель	60/55 %	
Сроки наблюдения	23 мес (4-65)	
Частота побочных эффектов	Фиброз – 10 %, влажный эпителиит – 7 %	

Таблица 6

Результаты лечения 33 больных раком молочной железы с местными рецидивами и метастазами в лимфатические узлы [2]

Доза	Нейтроны 8 Гр (2-12 Гр)	Электроны + нейтроны 45 Гр (30-56) + 3 Гр (2-4)	Неполная операция + нейтроны 4 Гр (2-6)
Число наблюдений	22	5	6
Объем опухоли	19 см ³ (0,1-550)	17 см ³ (0,5-435)	0,4 см ³ (0,1-2)
Частота полных ремиссий	8 (36 %)	3 (60 %)	6 (100 %)
Время до рецидивирования	13 мес	8 мес	19 мес
Частота частичных ремиссий	6 (27 %)	2 (40 %)	-
Стабилизация	5 (23 %)	-	-
Время до прогрессирования	4 мес	1,4 и 5,7 мес	-
Прогрессирование заболевания	3 (14 %)	-	-

облучения. Наоборот, на нейтронных источниках с высокой энергией (средняя энергия ≥ 20 МэВ), вследствие их меньшей ОБЭ, обычно дают 15-20 фракций и применяют только нейтроны.

На новом ускорителе продолжаются биологические исследования [9, 11]. Дезактивация нескольких экспериментально клеточных систем была изучена при различных глубинах РЕ-фантома, при однократной дозе, а также в экспериментах фракционирования дозы. Максимальная ОБЭ только одних нейтронов деления составляет 7,4, но

уменьшается примерно до 5 при наличии сопутствующего фотонного излучения на глубине 2 см. Линейная составляющая в линейно-квадратичной формуле доза-эффект больше, так что эффективность восстановления от сублетальных поражений, наблюдаемая после излучения с низкой линейной передачей энергии, сильно уменьшается, что объясняет меньшее количество необходимых фракций с высокой ЛПЭ.

Примерно 90 % всех случаев нейтронной терапии проводилось с паллиативной целью (табл. 3).

Самыми частыми показаниями были лимфатические или кожные метастазы различных злокачественных опухолей, а также интраторакальные метастазы рака молочной железы. В последнем случае неглубокое проникновение нейтронного пучка является преимуществом, так как доза облучения на лёгкие и сердце является менее критичной даже при вертикальном падении пучка. В Мюнхенском центре нейтронной терапии ТБН почти всегда сочетается с фотонной терапией. Доза облучения нейтронами деления ограничивается до 2,3 Гр на фракцию.

Результаты

В таблицах 4–6 представлены результаты лечения, полученные в Гархинге. Несмотря на большое число предшествующих лечебных процедур,

были достигнуты хорошие результаты, особенно в отношении улучшения качества жизни. Лечение планировалось радиоонкологами из клиники Технического университета Мюнхена (директор – проф. Михаэль Молс). Представленные данные свидетельствуют о том, что для отдельных категорий больных нейтронная терапия оказывается эффективной.

Благодарность

Один из авторов выражает благодарность за финансовую поддержку и потрясающее гостеприимство Томского научно-исследовательского института онкологии во главе с его директором профессором Е.Л. Чойнзоновым во время работы конференции по нейтронной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Auberger T, Reuschel W. The Role of Fast Neutrons in the Treatment of Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck: The European Experience // Recent Results in Cancer Research Vol. 150. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1998.
2. Auberger T, Reuschel W, Kneschaurek P, Wehrmann R, Wagner F.M., Lukas P, Molls M. Reactor Neutron Therapy of Locally Recurrent Breast Cancer // Progress in RadioOncology V / Ed. H.D. Kogelnik. Monduzzi Editore Bologna, 1995. P. 691–694.
3. Breikreutz H., Wagner F.M., Röhrmoser A., Petry W. Spectral fluence rates of the fast reactor neutron beam MedApp at FRM II // Nucl. Instr. Methods. 2008. Vol. 593. P. 466–471.
4. Bremer M., Neuhofer C., Zimmermann F., Kneschaurek P, Reuschel W., Molls M. Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor fission neutron therapy (RENT): a prospective study // Radiat. Oncol. Investig. 1999. Vol. 7 (2). P. 118–124.
5. Jungwirth M., Breikreutz H., Wagner F.M., Bücherl T. Determination of the photon spectrum in an intense fission neutron beam // J. of Instrumentation. 2012. Vol. 7. C. 03022. (8 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03022.
6. Kampf S., Wagner F.M., Loeper B., Kneschaurek P. Erste dosimetrische Ergebnisse an der neuen Neutronentherapieanlage am FRM II // Medizinische Physik. 2006. Vol. 37. P. 318–319.
7. Koester L. Applicability of Reactor Fission Neutrons for Radiation Therapy of Cancer // Nuclear Science Applications. 1984. Vol. 2. P. 79–96.
8. Kummermehr J., Schraube H., Ries G., Koester L., Höver K.-H., Blattmann H., Stas P., Burger G. Biological effectiveness of neutrons and

pi-mesons in gut, bone, and transplantable tumours // Strahlenther. Onkol. 1989. Vol. 165 (4). P. 276–282.

9. Magaddino V, Wagner F.M., Kummermehr J. Preclinical Screening of the Biological Effectiveness of a Therapeutic Neutron Beam at the FRM II // Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol. 2007. Vol. 16. P. 129–131.

10. Ries G., Breit A., Kummermehr J., Breiter N., Trott K.-R. The RENT Project: Radiobiological Results and Planned Clinical Application // Strahlentherapie. 1985. Vol. 161 (12). P. 791–793.

11. Schmid E., Wagner F.M., Romm H., Walsh L., Roos H. Dose-response relationship of dicentric chromosomes in human lymphocytes obtained for the fission neutron therapy facility MEDAPP at the research reactor FRM II // Radiat. Environ Biophys. 2009. Vol. 48 (1). P. 67–75. doi: 10.1007/s00411-008-0202-z.

12. Wagner F.M., Bücherl Th., Kampf S., Kastenmüller A., Waschkowski W. Thermal Neutron Converter for Irradiations with Fission Neutrons // Nuclear Physics and Atomic Energy. 2007. Nr. 3 (21). P. 30–36.

13. Wagner F.M., Kneschaurek P., Kampf S., Kastenmüller A., Loeper-Kabasakal B., Waschkowski W., Breikreutz H., Molls M., Petry W. The Munich Fission Neutron Therapy Facility MEDAPP at the Research Reactor FRM II // Strahlenther. Onkol. 2008. Vol. 184 (12). P. 643–646. doi: 10.1007/s00066-008-1878-3.

14. Wagner F.M., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H. Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities // J. of Instrumentation. 2012. Vol. 7. C. 03041 (14 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03041.

Поступила 19.03.15

FAST NEUTRON THERAPY: A STATUS REPORT

F. M. Wagner¹, H. Specht², B. Loeper-Kabasakal^{1,2}, H. Breikreutz¹

Research neutron source FRM II, Technische Universität München (TUM), Germany¹

Clinics for Radiation therapy MRI, Technische Universität München, Germany²

Universität München, Lichtenbergstr. 1, 85747 Garching, Germany, e-mail: franz.wagner@frm2.tum.de

REFERENCES

1. Auberger T, Reuschel W. The Role of Fast Neutrons in the Treatment of Squamous Cell Carcinomas of Head and Neck: The European Experience // Recent Results in Cancer Research Vol. 150. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, 1998.
2. Auberger T, Reuschel W, Kneschaurek P, Wehrmann R, Wagner F.M., Lukas P, Molls M. Reactor Neutron Therapy of Locally Recurrent Breast Cancer // Progress in RadioOncology V / Ed. H.D. Kogelnik. Monduzzi Editore Bologna, 1995. P. 691–694.
3. Breikreutz H., Wagner F.M., Röhrmoser A., Petry W. Spectral fluence rates of the fast reactor neutron beam MedApp at FRM II // Nucl. Instr. Methods. 2008. Vol. 593. P. 466–471.
4. Bremer M., Neuhofer C., Zimmermann F., Kneschaurek P, Reuschel W., Molls M. Palliative radiotherapy of malignant melanoma with reactor

fission neutron therapy (RENT): a prospective study // Radiat. Oncol. Investig. 1999. Vol. 7 (2). P. 118–124.

5. Jungwirth M., Breikreutz H., Wagner F.M., Bücherl T. Determination of the photon spectrum in an intense fission neutron beam // J. of Instrumentation. 2012. Vol. 7. C. 03022. (8 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03022.

6. Kampf S., Wagner F.M., Loeper B., Kneschaurek P. Erste dosimetrische Ergebnisse an der neuen Neutronentherapieanlage am FRM II // Medizinische Physik. 2006. Vol. 37. P. 318–319.

7. Koester L. Applicability of Reactor Fission Neutrons for Radiation Therapy of Cancer // Nuclear Science Applications. 1984. Vol. 2. P. 79–96.

8. Kummermehr J., Schraube H., Ries G., Koester L., Höver K.-H., Blattmann H., Stas P., Burger G. Biological effectiveness of neutrons and

pi-mesons in gut, bone, and transplantable tumours // *Strahlenther. Onkol.* 1989. Vol. 165 (4). P. 276–282.

9. *Magaddino V., Wagner F.M., Kummermehr J.* Preclinical Screening of the Biological Effectiveness of a Therapeutic Neutron Beam at the FRM II // *Exp. Strahlenther. Klin. Strahlenbiol.* 2007. Vol. 16. P. 129–131.

10. *Ries G., Breit A., Kummermehr J., Breiter N., Trott K.-R.* The RENT Project: Radiobiological Results and Planned Clinical Application // *Strahlentherapie.* 1985. Vol. 161 (12). P. 791–793.

11. *Schmid E., Wagner F.M., Romm H., Walsh L., Roos H.* Dose-response relationship of dicentric chromosomes in human lymphocytes obtained for the fission neutron therapy facility MEDAPP at the research reactor FRM II // *Radiat. Environ Biophys* 2009. Vol. 48 (1). P. 67–75. doi: 10.1007/s00411-008-0202-z.

12. *Wagner F.M., Bücherl Th., Kampfer S., Kastenmüller A., Waschkowski W.* Thermal Neutron Converter for Irradiations with Fission Neutrons // *Nuclear Physics and Atomic Energy.* 2007. Nr. 3 (21). P. 30–36.

13. *Wagner F.M., Kneschaurek P., Kampfer S., Kastenmüller A., Loeper-Kabasakal B., Waschkowski W., Breitzkreutz H., Molls M., Petry W.* The Munich Fission Neutron Therapy Facility MEDAPP at the Research Reactor FRM II // *Strahlenther. Onkol.* 2008. Vol. 184 (12). P. 643–646. doi: 10.1007/s00066-008-1878-3.

14. *Wagner F.M., Loeper-Kabasakal B., Breitzkreutz H.* Neutron medical treatment of tumours – a survey of facilities // *J. of Instrumentation.* 2012. Vol. 7. C. 03041 (14 pages). doi:10.1088/1748-0221/7/03/C03041

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, М.Р. Мухамедов^{1,2}, Ж.А. Старцева¹, И.О. Спивакова¹,
О.В. Черемисина¹, Н.В. Васильев¹, О.В. Грибова¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5. E-mail: irensp2005@mail.ru¹

Аннотация

Представлены 2-летние результаты комбинированного лечения 24 больных раком гортани и гортаноглотки III–IV ($T_3N_{0-1}M_0$) стадий. На первом этапе всем пациентам проводилась дистанционная лучевая терапия на фоне локальной гипертермии (ЛГ) в качестве радиомодификатора. При выраженной регрессии опухолевого процесса, которая оценивалась на дозе 40,0 Гр, лучевая терапия продолжалась по радикальной программе до СОД 66,0 Гр в сочетании с локальной гипертермией (всего 12 сеансов). Наличие трахеостомы у больных не препятствовало проведению ЛГ. Больным с частичной регрессией или стабилизацией опухолевого процесса ($n=19$) выполнялся хирургический этап комбинированного лечения, в 36,8 % осуществлены органосохраняющие операции. Морфологическое исследование операционного материала показало, что у 10 (53 %) больных отмечался лечебный патоморфоз IV степени, у 4 (21 %) – III степени. Все больные, включенные в исследование, живы и находятся под динамическим наблюдением от 6 до 29 мес, медиана выживаемости – 13,5 мес. Таким образом, применение локальной гипертермии в качестве радиомодификации лучевой терапии у больных раком гортани и гортаноглотки позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, не увеличивая лучевую нагрузку на организм больного.

Ключевые слова: рак гортани и гортаноглотки, локальная гипертермия, комбинированное лечение, лечебный патоморфоз, выживаемость.

Рак гортани и гортаноглотки – социально значимые заболевания, этиологический фактор которых находится в непосредственной связи с табакокурением, употреблением алкоголя, профессиональными вредностями, а также с хроническими воспалительными процессами [7, 10]. В общей структуре заболеваемости злокачественными опухолями рак гортани составляет 1,8–5 %, рак гортаноглотки – 0,4–1,3 % [1, 2]. При госпитализации более 70 % больных имеют распространенный процесс, что обуславливает трудности лечения данной категории пациентов [4, 6, 7, 12]. Существующие методы лечения имеют низкую эффективность, а расширенные операции зачастую приводят к нарушению питания и дыхания с наличием трахеостомы, к стойкой утрате трудоспособности и оказывают негативное влияние на качество жизни [5, 6, 11].

Все вышеизложенное обосновывает актуальность совершенствования методов лечения местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки

[3, 4, 9]. При комбинированном лечении применяются различные модификаторы лучевой терапии, в частности, активно изучаются возможности клинического использования локальной гипертермии (физический модификатор), которая обеспечивает высокую эффективность в сочетании с низкой токсичностью, свойственной цитостатикам, которые в последнее время часто применяются не только при системной химиотерапии, но и в качестве радиосенсибилизаторов. Особый интерес вызывают исследования по применению дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) в сочетании с гипертермией, результаты которых свидетельствуют об увеличении радиационного ответа и выраженной регрессии опухоли, а также длительном безрецидивном периоде [3, 8, 12].

Целью исследования явилось изучение влияния локальной гипертермии на регрессию опухоли при неoadьювантной лучевой терапии у больных местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки.

через 12 и 24 мес данных за прогрессирование или рецидив заболевания не получено. Общая кумулятивная 2-летняя выживаемость составила 100 %, безрецидивная кумулятивная 2-летняя выживаемость – $91,7 \pm 5,9$ %.

Заключение

Анализируя результаты лечения больных, получивших комбинированное лечение, мы отметили, что сочетание локальной гипертермии с лучевой терапией на предоперационном этапе не вызывает существенных осложнений ни во время выполнения оперативного вмешательства, ни в послеоперационном периоде.

Разработанная оригинальная методика радикального и предоперационного курсов лучевой терапии на фоне локальной гипертермии у больных раком гортани и гортаноглотки позволяет улучшить непосредственные результаты лечения, не увеличивая лучевую нагрузку. При этом удалось значительно увеличить количество случаев с выраженными явлениями терапевтического патоморфоза (III–IV степени), что является достаточно объективной оценкой предложенной методики лечения. Клинические исследования по применению локальной гипертермии в сочетании с лучевой терапией при лечении больных раком гортани и гортаноглотки продолжаются.

Для подтверждения эффективности разработанной методики комбинированного лечения, с применением предоперационной лучевой терапии на фоне локальной гипертермии у больных местнораспространенным раком гортани и гортаноглотки $T_{1-3}N_{0-1}M_0$ и выполнения органосохраняющих операций приводим следующее клиническое наблюдение.

Больная Б., 39 лет, диагноз: Рак гортаноглотки $T_3N_0M_0$ стадии (гистологическое заключение (№ 32555–59, от 10.12.2013): плоскоклеточный рак умеренной степени дифференцировки), обратилась с жалобами на комок в горле при глотании в декабре 2013 г.

При обследовании, по данным ультразвукового исследования шеи признаков метастатического поражения лимфатических узлов не получено. По данным видеоларингоскопии выявлено, что голосовая щель симметрична, при фонации полностью смыкается. На правой черпало-надгортанной связке визуализируется бугристая, тугоэластическая ткань. Аналогичные участки определяются в правом грушевидном синусе. Подскладочный отдел свободен (рис. 1). По данным СКТ отмечается утолщение и деформация правой черпало-надгортанной складки с признаками накопления контрастного вещества, кроме того, изменения аналогичного характера имеются в передней и латеральной стенках правого грушевидного синуса, вплоть до его вершины, просвет синуса сужен (рис. 2).

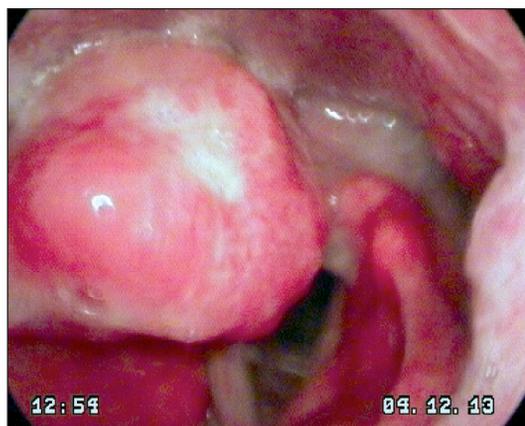


Рис. 1. Эндоскопия. Видеоларингоскопия до начала лечения. Определяется экзофитная опухоль, замещающая правую черпало-надгортанную связку



Рис. 2. СКТ-скан до начала лечения. Объемное образование в проекции правой черпало-надгортанной связки



Рис. 3. Эндоскопия. Контрольная видеоларингоскопия после проведения дистанционной гамма-терапии СОД 40 Гр и 8 сеансов локальной гипертермии. Частичная регрессия опухоли

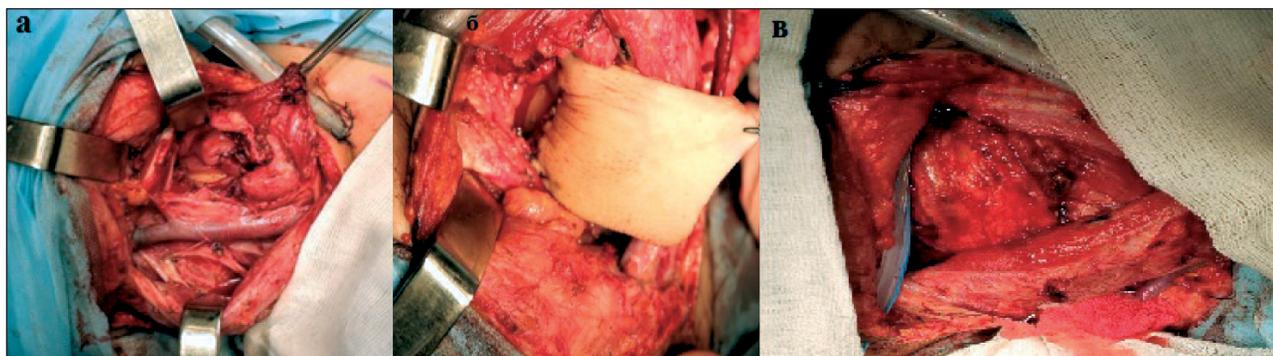


Рис. 4. Этапы оперативного вмешательства: а – лимфодиссекция шеи и резекция гортаноглотки справа, б – пластика грушевидного синуса, в – укрытие дефекта мышцами



Рис. 5. Эндифото. Видеоларингоскопия через 18 мес после завершения лечения. Признаков рецидива нет



Рис. 6. СКТ-скан, контрольное обследование через 18 мес после завершения лечения. Признаков рецидива нет

При контрольном обследовании, по достижении СОД 40 Гр и 8 сеансов ЛГ, эффект проводимого лечения расценен как частичная регрессия опухоли (рис. 3). Согласно дизайну исследования, больной был проведен второй этап комбинированного лечения – выполнена операция в объеме трахеостомии, лимфодиссекции шеи справа, резекции гортаноглотки справа, пластики дефекта луче-

вым лоскутом (рис. 4). Послеоперационный период протекал без осложнений.

Пациентка находится под динамическим наблюдением, сохранена полная социальная и трудовая адаптация. По данным контрольного обследования через 18 мес после завершения комбинированного лечения признаков прогрессирования заболевания не выявлено (рис. 5, 6).

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
2. Кицманюк З.Д., Чойнзонов Е.Л., Мусабаева Л.И., Новиков В.А. Тактика лечения рака гортани на современном этапе // Сибирский онкологический журнал. 2003. № 2. С. 3–11.
3. Мухамедов М.Р., Чойнзонов Е.Л., Гюнтер В.Э., Черемисина О.В., Лукьянов В.Д., Мядзель А.А., Шинкарев С.А., Корнев А.А., Васильев Н.В., Цветаев В.А., Кульбакин Д.Е. Использование биоадаптированных имплантатов на основе никелида титана в хирургической реабилитации больных раком гортани (результаты десятилетнего кооперированного исследования // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2010. Т. 21, № 1. С. 65–70.

4. Подвязников С.О., Чойнзонов Е.Л., Кропотов М.А., Кожанов Л.Г., Пустынский И.Н., Письменный В.И., Алиева С.Б., Акетова Т.А., Таболиновская Т.Д. Диагностика и лечение рака гортаноглотки. Клинические рекомендации // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 6. С. 71–75.
5. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 2. С. 15–22.
6. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л. Современные возможности и перспективы комбинированного лечения рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 127–132.
7. Чойнзонов Е.Л., Старцева Ж.А., Мухамедов М.Р., Спивакова И.О., Черемисина О.В., Грибова О.В., Кульбакин Д.Е., Суркова П.В.

Локальная гипертермия в комбинированном лечении рака гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 5–12.

8. Чойнзон Е.Л., Балацкая Л.Н., Мухамедов М.Р. Рак гортани. Современные аспекты лечения и реабилитации. Томск, 2008. 276 с.

9. Чойнзон Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни онкологических больных. Томск, 2011. 152 с.

10. Genden E.M., Ferlito A., Rinaldo A., Silver C.E., Fagan J.J., Suárez C., Langendijk J.A., Lefebvre J.L., Bradley P.J., Leemans C.R., Chen A.Y., Jose J., Wolf G.T. Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer // *Head Neck*. 2008. Vol. 30 (1). P. 103–110.

11. Nakahara R., Kodaira T., Furutani K., Tachibana H., Tomita N., Inokuchi H., Mizoguchi N., Goto Y., Ito Y., Naganawa S. Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer // *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53 (6). P. 906–915. doi: 10.1093/jrr/trs052.

Поступила 3.11.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзон Евгений Лхамцыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.

Мухамедов Марат Рафкатович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии. E-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6780-1498.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, руководитель отделения радиологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

Спивакова Ирина Олеговна, очный аспирант, отделение опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии. E-mail: irensp2005@mail.ru. SPIN-код: 5877-5820.

Черемисина Ольга Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Томский НИИ онкологии. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.

Васильев Николай Вольтович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патологической анатомии и цитологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: vasilievasn@yandex.ru. SPIN-код: 1627-5226.

Грибова Ольга Вячеславовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения радиологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-код: 1405-1669.

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

COMBINED MODALITY TREATMENT INCLUDING LOCAL HYPERTHERMIA IN PATIENTS WITH LOCALLY-ADVANCED LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCER

E.L. Choyzonov^{1,2}, M.R. Mukhamedov^{1,2}, Zh.A. Startseva¹, I.O. Spivakova¹, O.V. Cheremisina¹, N.V. Vasilyev¹, O.V. Gribova¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk, Russia¹
Siberian State Medical University, 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, Russia²
5, Kooperatyvny str., Tomsk-634009, Russia, e-mail: irensp2005@mail.ru¹

Abstract

The paper presents two-year results of combined modality treatment of patients with stage III–IV (T₃N₀₋₁M₀) locally advanced laryngeal and laryngopharyngeal cancer. In the first phase of the treatment, all 24 patients included into the study, received preoperative RT with local hyperthermia. Preventive tracheostoma was not an obstacle for the treatment. Patients who achieved partial response or stable disease underwent surgery. In case of complete tumor regression (n=5), radiotherapy was continued up to the total dose of 66 Gy. Histological examination of surgical specimens revealed complete pathological response in all patients who received combined modality treatment. Regional metastases were revealed in 2 patients, and they subsequently underwent lymph node dissection. The overall 2-year survival rate was 100 % and 2-year metastasis-free survival was 91.7 %.

Key words: cancer of the larynx and hypopharynx, local hyperthermia, combined modality treatment, pathological response, organ-preserving surgery, survival.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Moscow, 2014. 250 p. [in Russian]
2. Kicmanjuk Z.D., Choinzonov E.L., Musabaeva L.L., Novikov V.A. Tactics of treatment of laryngeal cancer at the present stage // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2003. № 2. P. 3–11. [in Russian]
3. Mukhamedov M.R., Choinzonov E.L., Gunter V.E., Cheremisina O.V., Lukyanov V.D., Myadzel A.A., Shinkarev S.A., Korenev A.A., Vasilyev N.V., Tsvetayev V.A., Kulbakin D.E. Titanium nikcekide-based

bioadapted implants in surgical rehabilitation of patients with laryngeal cancer (results of a ten-year cooperative study) // *Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN*. 2010. Vol. 21 (1). P. 65–70. [in Russian]

4. Podvjaznikov S.O., Choinzonov E.L., Kropotov M.A., Kozhanov L.G., Pustynskij I.N., Pis'mennyj V.I., Alieva S.B., Aketova T.A., Tabolinovskaja T.D. Diagnosis and treatment of cancer of the hypopharynx. Clinical recommendations // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 6. P. 71–75. [in Russian]

5. *Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L., Balatskaya L.N.* Quality of life in patients with laryngeal and laryngopharyngeal cancer in short-and long term follow-up // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2015. № 2. P. 15–22. [in Russian]

6. *Chizhevskaya S.Yu., Choinzonov E.L.* Modern approaches to combined modality treatment for laryngeal and laryngopharyngeal cancers // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2007. № 4. P. 127–132. [in Russian]

7. *Choinzonov E.L., Startseva Zh.A., Mukhamedov M.R., Spivakova I.O., Cheremisina O.V., Gribova O.V., Kul'bakin D.E.* Local hyperthermia in the combined treatment of patients with cancer of the larynx and hypopharynx // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 5. P. 5–12. [in Russian]

8. *Choinzonov E.L., Balatskaya L.N., Muhamedov M.R.* Cancer of the larynx. Modern aspects of treatment and rehabilitation. Tomsk, 2008. 276 p. [in Russian]

9. *Choinzonov E.L., Balatskaya L.N.* Life quality of cancer patients. Tomsk, 2011. 152 p. [in Russian]

10. *Genden E.M., Ferlito A., Rinaldo A., Silver C.E., Fagan J.J., Suárez C., Langendijk J.A., Lefebvre J.L., Bradley P.J., Leemans C.R., Chen A.Y., Jose J., Wolf G.T.* Recent changes in the treatment of patients with advanced laryngeal cancer // *Head Neck*. 2008. Vol. 30 (1). P. 103–110.

11. *Nakahara R., Kodaira T., Furutani K., Tachibana H., Tomita N., Inokuchi H., Mizoguchi N., Goto Y., Ito Y., Naganawa S.* Treatment outcomes of definitive chemoradiotherapy for patients with hypopharyngeal cancer // *J. Radiat. Res.* 2012. Vol. 53 (6). P. 906–915. doi: 10.1093/jrr/rrs052.

ABOUT THE AUTHORS

Choinzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Academician of RAS, Professor, Director of the Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

Muhamedov Marat Rafkatovich, MD, DSc, Leading researcher, Department head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: muhamedov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6780-1498.

Startseva Zhanna Alexandrovna, MD, DSc, Head, Radiology Department, Tomsk Cancer research Institute. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

Spivakova Irina Olegovna, Postgraduat Student, Department head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: irensp2005@mail.ru. SPIN-code: 5877-5820.

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Vasilyev Nikolai Voltovich, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: vasilievasn@yandex.ru. SPIN-code: 1627-5226.

Gribova Olga Vjacheslavovna, MD, PhD, Researcher, Radiology Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: gribova79@mail.ru. SPIN-code: 1405-1669.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОФЭКТ/КТ В ОБНАРУЖЕНИИ КОСТНЫХ МЕТАСТАЗОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПРОСТАТЫ

Е.А. Глушков^{1,2}, А.Г. Кисличко¹, М.С. Рамазанова^{1,2}

ГБОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия», г. Киров¹
КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер»,
г. Киров²
610998, г. Киров, ул. К. Маркса, 112, e-mail: ujinvork@mail.ru¹

Аннотация

В исследовании сравнивалась эффективность метода ОФЭКТ/КТ с ОФЭКТ, ОСГ, КТ, стандартной рентгенографией в выявлении костных метастазов при раке молочной железы (РМЖ) и раке предстательной железы (РПЖ). Обследовано 72 больных РМЖ и 17 пациентов с РПЖ с высоким риском метастазирования в кости. Во всех случаях, независимо от результатов сканирования костей скелета, были выполнены ОФЭКТ/КТ, ОФЭКТ, ОСГ, КТ, стандартная рентгенография. У 33 (37,1 %) пациентов выявлены метастазы в кости. При оценке диагностической эффективности (чувствительность, специфичность, точность) в общей группе и в зависимости от нозологии установлено, что при ОФЭКТ/КТ получены статистически значимо более высокие показатели при диагностике метастазов РМЖ. Кроме того, использование данного метода способствовало изменению заключений ОФЭКТ и КТ о патологических изменениях скелета в 5 (6%) и 11 (12%) случаях соответственно.

Ключевые слова: рак молочной железы, рак предстательной железы, метастазы в кости, радионуклидная диагностика, диагностическая эффективность.

С каждым годом растет заболеваемость злокачественными новообразованиями, которые занимают второе место в общей структуре смертности. Несмотря на значительные достижения в диагностике и лечении, более 40 % впервые выявленных злокачественных новообразований имеют III–IV стадию. В структуре онкологической заболеваемости у мужчин опухоли предстательной железы занимают второе место (12,1 %), у женщин опухоли молочной железы остаются на первом месте (20,7 %) [1].

Кости скелета являются частой локализацией метастатического поражения и, следовательно, представляют собой важную клиническую мишень диагностического исследования. Патогенез костных метастазов складывается из диссеминации пролиферирующих опухолевых клеток в костную ткань, которые, взаимодействуя с местным микроокружением, стимулируют или ингибируют активность остеокластов и остеобластов [5].

Костные метастазы наиболее часто обнаруживают при метастатическом раке предстательной (РПЖ) и молочной железы (РМЖ). Накопленный клинический опыт показывает, что продолжительность и качество жизни пациентов с данной патологией зависят от своевременной диагностики и лечения, это, в свою очередь, диктует определенные требования к методам выявления метастатических очагов. Для метода радионуклидного сканирования костей давно доказана диагностическая эффектив-

ность, преимуществами сцинтиграфии являются высокая чувствительность, ограниченная лучевая нагрузка, неинвазивность [3].

Неинвазивные методы лучевой диагностики определяют молекулярные, функциональные и морфологические изменения в костной и мягкотканной структурах. В определении костной патологии с успехом используются анатомические (рентгенография костей скелета, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ)) и функциональные (остеосцинтиграфия (ОСГ), однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)) лучевые методы. Совмещение анатомических и функциональных методик (ПЭТ/КТ, ПЭТ/МРТ, ОФЭКТ/КТ) ознаменовало эру мультимодальной визуализации. Клиническое использование позитронно-эмиссионной томографии довольно ограничено ввиду известных трудностей в получении короткоживущих радионуклидов.

Напротив, ОФЭКТ/КТ позволяет быстро выполнить исследование с высоким качеством изображения. Метод нашел применение в онкологической, кардиологической, неврологической практике, где результаты только ОФЭКТ были неубедительными [4]. Высокая диагностическая эффективность ОФЭКТ/КТ в онкологии определяется возможностью разграничивать доброкачественные процессы в костях скелета от злокачественных, в том числе метастатических [6]. Ряд исследований, прове-

денных для оценки эффективности ОФЭКТ/КТ в диагностике костных метастазов, показали высокий уровень чувствительности и специфичности метода [2, 9–12, 15]. Возможности совмещенной технологии облегчают интерпретацию сканограмм, что, в конечном итоге, способствует снижению доли неопределенных заключений [7, 8, 13, 14].

Целью исследования явилось определение диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ в сравнении с ОФЭКТ, ОСГ, КТ, стандартной рентгенографией в выявлении костных метастазов у больных раком молочной железы и простаты.

Материал и методы

Исследование проводилось на кафедре онкологии Кировской государственной медицинской академии с 2010 по 2014 г., на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера с помощью комбинированной диагностической системы «AnyScan» фирмы Mediso (спиральный 16-срезовый компьютерный томограф с 2-детекторной гамма-камерой), установленной в отделении радионуклидной диагностики с предварительным введением пациентам радиофармпрепаратов на основе технеция (^{99m}Tc) – фосфотех, пирфотех.

Для оценки показателей диагностической эффективности ОФЭКТ/КТ, ОФЭКТ, ОСГ, КТ, рентгенографии костей скелета были обследованы 89 больных РМЖ и РПЖ с высоким риском метастазирования в кости скелета. Обследование проводилось до начала, в процессе или по окончании специального лечения, а также при появлении болевого синдрома со стороны костной системы. Таким образом, в выборку были включены пациенты с впервые диагностированной генерализованной опухолью, а также с явлениями прогрессирования заболевания после лечения. Из них было 72 больных РМЖ и 17 пациентов с РПЖ. Возраст больных варьировал в пределах от 35 до 85 лет. Во всех случаях диагноз был верифицирован гистологически. У 72 (80 %) пациентов до обследования наблюдались симптомы в виде болей, ограничения движений со стороны костной системы.

Независимо от результатов сканирования всем больным рутинно выполнялись ОФЭКТ/КТ, ОФЭКТ, ОСГ, КТ, стандартная рентгенография. Для оценки значимости различий между показателями диагностической эффективности различных методов исследования рассчитывался критерий точности t по формуле для относительных величин:

$$t = \frac{P_1 - P_2}{m_1^2 + m_2^2},$$

где P_1 , P_2 – параметры эффективности; m_1 , m_2 – средние ошибки;

$$m = \frac{P_q}{n},$$

где $q = 100 - P$; n – число наблюдений. При $t \geq 2$ безошибочный прогноз 95% и более ($p > 95,0\%$).

Результаты и обсуждение

Проведенное обследование выявило метастатическое поражение у 33 из 89 пациентов. При РМЖ метастазы в кости выявлены у 27 из 72, при РПЖ – у 6 из 17 больных. В 16 (48 %) случаях был диагностирован единичный метастатический очаг, в 17 (52 %) определялись множественные участки повреждения костных структур. Результаты диагностики ОФЭКТ и КТ в отдельности сравнили с данными, полученными при помощи гибридного метода. Выяснилось, что в первом случае у 2 (4 %) из 54 пациентов ОФЭКТ/КТ позволил выявить недиагностированные метастазы, а у 3 (9 %) из 35 исключить поражение костей. В свою очередь, из 58 пациентов без метастазов (по данным КТ) в 7 (12 %) случаях методом ОФЭКТ/КТ были выявлены опухолевые очаги и у 4 (13%) из 31 опровернуты метастатические изменения скелета.

Все результаты сканирований были разделены на истинно- (ИП), ложноположительные (ЛП) и истинно- (ИО), ложноотрицательные (ЛО) (табл. 1–3). При этом использовались стандартные показатели диагностической эффективности: чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР), отношение правдоподобия для положительного результата (ОППР), отношение правдоподобия для отрицательного результата (ОПОР). Предположив, что данные, полученные в группах больных РМЖ и РПЖ, могут различаться, нами проведены вычисления как в общей группе, так и в каждой подгруппе отдельно по нозологии (табл. 4–6).

При анализе установлена высокая диагностическая эффективность гибридного метода. При этом получены исключительно высокие показатели чувствительности, специфичности, точности у больных РМЖ. Полученные результаты совпадают с данными литературы. В частности, А.К. Kuisma et al. [9] определили чувствительность и точность ОФЭКТ/КТ, равные 77 % и 89 % соответственно, в исследовании Z. Zhao et al. [12] аналогичные показатели достигали 98,4 % и 95,7 % соответственно, а специфичность – 93,6 %.

При сравнительном анализе вышеупомянутых диагностических характеристик были получены значимые различия в показателях чувствительности как в общей группе, так и в подгруппах больных РМЖ и РПЖ ($p=0,01$), исключение составляли сравнения ОФЭКТ/КТ с ОФЭКТ и ОСГ ($p>0,05$). При анализе показателей специфичности различия оказались значимыми в общей группе и в группе РМЖ при сравнении ОФЭКТ/КТ с ОСГ и стандартной рентгенографией ($p=0,01$), тогда как при сопоставлении ОФЭКТ и КТ показатели зна-

Таблица 1

Оценка результатов диагностических исследований в общей группе больных

Метод диагностики	Результаты			
	ИП	ЛП	ИО	ЛО
ОФЭКТ/КТ	33 (37,1 %)	1 (1,1 %)	55 (61,9 %)	0 (0,0 %)
ОФЭКТ	32 (35,9 %)	3 (3,4 %)	52 (58,4 %)	2 (2,2 %)
ОСГ	30 (33,7 %)	13 (14,6 %)	42 (47,2 %)	4 (4,5 %)
КТ	27 (30,3 %)	4 (4,5 %)	51 (57,3 %)	7 (7,9 %)
Рентгенография	14 (15,7 %)	19 (21,3 %)	36 (40,5 %)	20 (22,5 %)

Таблица 2

Оценка результатов диагностических исследований у больных РМЖ

Метод диагностики	Результаты			
	ИП	ЛП	ИО	ЛО
ОФЭКТ/КТ	27 (37,5 %)	0 (0,0 %)	45 (62,5 %)	0 (0,0 %)
ОФЭКТ	26 (36,1 %)	2 (2,8 %)	42 (58,3 %)	2 (2,8 %)
ОСГ	24 (33,3 %)	10 (13,8 %)	34 (47,2 %)	4 (5,5 %)
КТ	24 (33,4 %)	1 (1,3 %)	43 (59,8 %)	4 (5,5 %)
Рентгенография	11 (15,2 %)	13 (18,1 %)	31 (43,1 %)	17 (23,6 %)

Таблица 3

Оценка результатов диагностических исследований у больных РПЖ

Метод диагностики	Результаты			
	ИП	ЛП	ИО	ЛО
ОФЭКТ/КТ	6 (35,3 %)	1 (5,9 %)	10 (58,8 %)	0 (0,0 %)
ОФЭКТ	6 (35,3 %)	1 (5,9 %)	10 (58,8 %)	0 (0,0 %)
ОСГ	6 (35,2 %)	3 (17,6 %)	8 (47,2 %)	0 (0,0 %)
КТ	3 (17,6 %)	3 (17,6 %)	8 (47,2 %)	3 (17,6 %)
Рентгенография	3 (17,6 %)	6 (35,2 %)	5 (29,5 %)	3 (17,6 %)

Таблица 4

Показатели диагностической эффективности в общей группе больных

Показатель	Метод диагностики				
	ОФЭКТ/КТ	ОФЭКТ	ОСГ	КТ	Рентгенография
Se	100	91	88	79	41
Sp	98	94	76	92	65
Ac	98	94	80	87	56
ПЦПР	97	92	69	87	42
ПЦОР	100	96	91	88	64
ОППР	50	15,1	3,66	9,87	1,17
ОПОР	0	0,09	0,15	0,23	0,91

Таблица 5

Показатели диагностической эффективности у больных РМЖ

Показатель	Метод диагностики				
	ОФЭКТ/КТ	ОФЭКТ	ОСГ	КТ	Рентгенография
Se	100	92	85	79	39
Sp	100	95	72	97	70
Ac	100	94	80	93	58
ПЦПР	100	92	70	96	45
ПЦОР	100	95	89	91	64
ОППР	-	18,4	3,03	28	1,3
ОПОР	0	0,08	0,2	1,66	0,87

Показатели диагностической эффективности у больных РПЖ

Показатель	Метод диагностики				
	ОФЭКТ/КТ	ОФЭКТ	ОСГ	КТ	Рентгенография
Se	100	100	100	50	50
Sp	90	90	72	72	45
Ac	94	94	82	64	47
ПЦПР	85	85	66	50	50
ПЦОР	100	100	100	72	62
ОШПР	10	10	3,57	1,78	0,9
ОПОР	0	0	0	0,69	1,11

чимо не отличались ($p > 0,05$). В подгруппе больных РПЖ также значимых различий специфичности не получено. При оценке точности диагностических методов в общей группе статистически значимая разность не достигнута при сравнении ОФЭКТ/КТ с ОФЭКТ ($p > 0,05$), в остальных случаях она равнялась $p = 0,01$. У больных РПЖ статистически значимыми данными оказались лишь результатами сравнения ОФЭКТ/КТ с КТ и стандартной рентгенографией. У больных РМЖ значимость достигнута во всех случаях.

Кроме того, метод ОФЭКТ/КТ показал лучшие результаты при анализе других характеристик. В частности, вероятность наличия заболевания, при положительном результате исследования, составляла от 85 до 100 %, вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате – 100 %, при положительном результате вероятность быть больным в 10–50 раз превышает вероятность быть здоровым, а при отрицательном результате вероятность быть больным равна нулю.

Эффективность предложенного диагностического подхода подтверждается клиническим примером.

Пациентка С., 1953 г.р., диагноз: Рак правой молочной железы IIb стадии ($T_2N_1M_0$), состояние после радикальной мастэктомии по Маддену. На момент обследования проводится адъювантная лучевая терапия, гормонотерапия. Больной проведена остеосцинтиграфия в режиме «все тело», при которой определяется гиперфиксация и неоднородность накопления РФП в проекции крестца, правом крестцово-подвздошном сочленении и на уровне 9–10 грудных позвонков. Имеется умеренно повышенное накопление РФП в проекции крупных суставов. Определяется фиксация РФП в проекции щитовидной железы (рис. 1). Проведена ОФЭКТ/КТ нижнегрудного, поясничного отделов позвоночника, крестца (рис. 2). По данным КТ очаги гиперфиксации соответствуют участкам уплотнения костной ткани правой подвздошной кости, седалищной кости, тела S1, дегенеративно-дистрофические изменения нижнегрудного отдела позвоночника. Заключение: скintiграфические и рентгенологические признаки метастатического поражения костей таза.

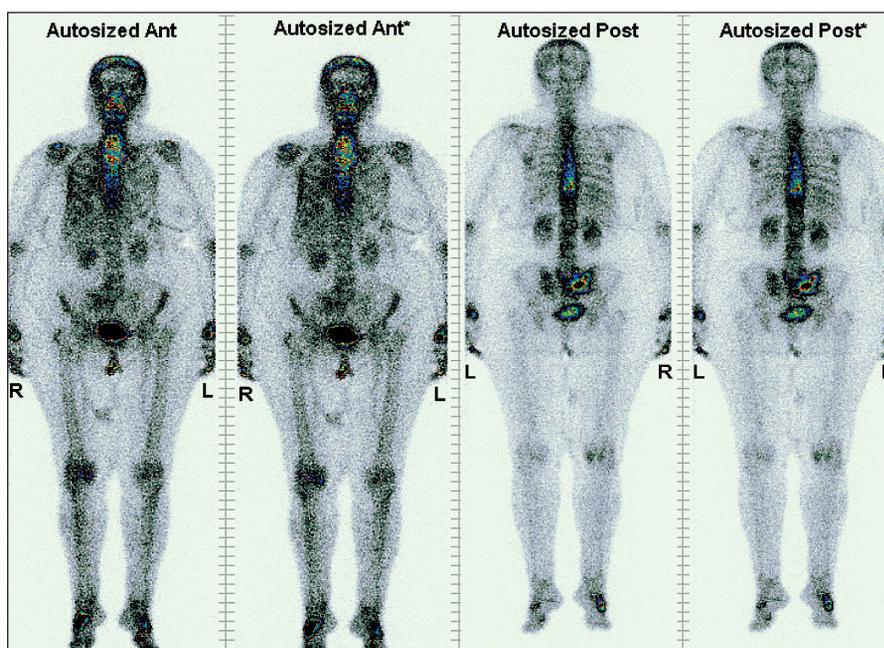


Рис. 1. Остеосцинтиграфия в режиме «все тело»

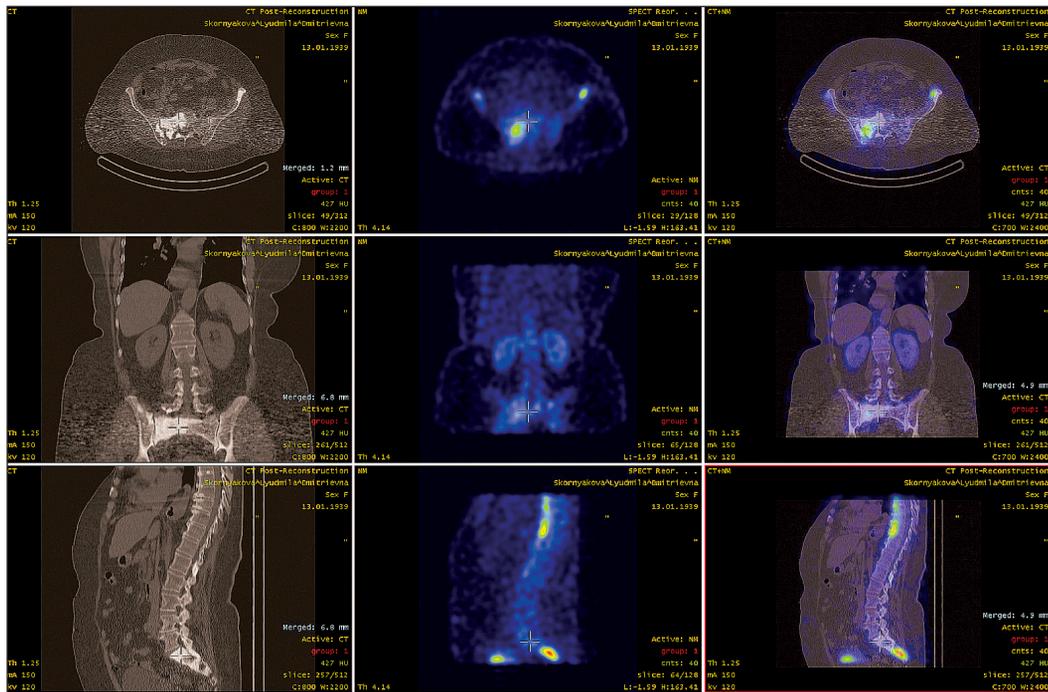


Рис. 2. ОФЭКТ/КТ поясничного отдела позвоночника и костей таза

Заключение

Таким образом, гибридный метод ОФЭКТ/КТ обладает лучшими показателями диагностической эффективности, чем радионуклидная и рентгеновская технология в отдельности. Использование данного метода способствовало изменению заключений ОФЭКТ и КТ о патологических изменениях скелета в 5 (6 %) и 11 (12 %) случаях соответственно. Наиболее статистически значимые преимущества эффективности ОФЭКТ/КТ получены при диагностике костных метастазов у больных РМЖ. Для полноценной оценки показа-

телей диагностической эффективности у больных РПЖ с метастазами в кости необходимо включение большего числа наблюдений.

В целом, высокая эффективность ОФЭКТ/КТ подтверждается обнаружением метастатических очагов в костной ткани в наиболее сложных диагностических ситуациях, что позволяет сократить число ложных и неопределенных заключений. Высокая разрешающая способность метода обеспечивает диагностику патологических очагов, находящихся за пределами возможностей других методов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиев М.Д., Степанова А.М., Мусаев Э.Р., Валиев А.К., Гуматов С.Л. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 3. С. 61–67.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
3. Brenner A.I., Koshy J., Morey J., Lin C., Di Poce J. The Bone Scan // Semin. Nucl. Med. 2012. Vol. 42 (1). P. 11–26. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.07.005.
4. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K., Scheidhauer K., Wester H.-J., Rummeny E.J., Schwaiger M., Drzezga A. SPECT/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49 (8). P. 1305–1319. doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
5. Callstrom M.R., Charboneau J.W. Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation // Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2007. Vol. 10 (2). P. 120–131.
6. Gnanasegaran G., Barwick T., Adamson K., Mohan H., Sharp D., Fogelman I. Multislice SPECT/CT in Benign and Malignant Bone Disease: When the Ordinary Turns Into the Extraordinary // Semin. Nucl. Med. 2009. Vol. 39 (6). P. 431–442. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.005.
7. Gnanasegaran G., Cook G., Adamson K., Fogelman I. Patterns, Variants, Artifacts, and Pitfalls in Conventional Radionuclide Bone Imaging and SPECT/CT // Semin. Nucl. Med. 2009. Vol. 39 (6). P. 380–395. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003.
8. Hassan F.U., Mohan H.K., Gnanasegaran G., Vijayanathan S., Fogelman I. Beware of the focal uptake at the ischium on the bone scan

- in prostate cancer // Nucl. Med. Commun. 2011. Vol. 32 (4). P. 320–323. doi: 10.1097/MNM.0b013e328342ff50.
9. Helyar V., Mohan H.K., Barwick T., Livieratos L., Gnanasegaran G., Clarke S.E., Fogelman I. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37 (4). P. 706–713. doi: 10.1007/s00259-009-1334-3.
10. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M., Raza H., Kiat H. The Incremental Value of SPECT/CT in Characterizing Solitary Spine Lesions // J. Nucl. Med. Technol. 2011. Vol. 39 (3). P. 201–207. doi: 10.2967/jnmt.111.088351.
11. Jambor I., Kuisma A., Ramadan S., Huovinen R., Sandell M., Kandler S., Kempainen J., Kauppila E., Auren J., Merisaari H., Saunavaara J., Noponen T., Minn H., Aronen H.J., Seppänen M. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial // Acta Oncol. 2015. Vol. 2. P. 1–9. [Epub ahead of print]
12. Mari Aparici C., Seo Y. Functional Imaging for Prostate Cancer: Therapeutic Implications // Semin. Nucl. Med. 2012. Vol. 42 (5). P. 328–342. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2012.04.004.
13. Papatthanassiou D., Bruna-Muraille C., Jouannaud C., Gagneux-Lemoussu L., Eschard J.P., Liehn J.C. Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases // Joint Bone Spine. 2009. Vol. 76 (5). P. 474–480. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.016.
14. Zhang Y., Shi H., Cheng D., Jiang L., Xiu Y., Li B., Gu Y., Chen S. Added value of SPECT/spiral CT versus SPECT in diagnos-

ing solitary spinal lesions in patients with extraskelatal malignancies // Nucl. Med. Commun. 2013. Vol. 34 (5). P. 451–458. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835fa552.

15. Zhang Y., Shi H., Gu Y., Xiu Y., Li B., Zhu W., Chen S., Yu H. Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with Tc-99m-methylene diphosphonate in

patients with spinal lesions // Nucl. Med. Commun. 2011. Vol. 32 (12). P. 1194–1200. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834bd82e.

16. Zhao Z., Li L., Li F., Zhao L. Single photon emission computed tomography/spiral computed tomography fusion imaging for the diagnosis of bone metastasis in patients with known cancer // Skeletal Radiol. 2010. Vol. 39 (2). P. 147–153. doi: 10.1007/s00256-009-0764-0.

Поступила 13.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Глушков Евгений Александрович, аспирант кафедры онкологии, Кировская государственная медицинская академия. E-mail: ujinvork@mail.ru. SPIN-код: 7561-7349.

Кисличко Анатолий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, Кировская государственная медицинская академия.

Рамазанова Мадина Султановна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии, Кировская государственная медицинская академия. E-mail: ramazanovam@inbox.ru. SPIN-код: 7161-5909.

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

THE DIAGNOSTIC EFFICACY OF SPECT/CT IN DETECTION OF BONE METASTASES IN PATIENTS WITH BREAST AND PROSTATE CANCER

E.A. Glushkov^{1,2}, A.G. Kislichenko¹, M.S. Ramazanova^{1,2}

Kirov State Medical Academy, Kirov¹
Kirov Regional Clinical Oncology Center, Kirov²
112, K. Marx Street, 610998-Kirov, Russia, e-mail: ujinvork@mail.ru¹

Abstract

The present study was undertaken to evaluate the benefit of single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) over SPECT alone, osteoscintigraphy (OSG), CT and conventional X-ray for the detection of bone metastasis in patients with breast cancer (BC) and prostate cancer (PC). 72 BC patients and 17 PC patients at high risk of developing bone metastasis were examined by (SPECT/CT), SPECT, OSG, CT and conventional X-ray. Bone metastases were detected in 33 (37.1 %) patients. It was found that the diagnostic efficacy (sensitivity, specificity and accuracy) of SPECT/CT was significantly superior to that of the other types of imaging modalities in detection of bone metastases from BC. In addition, the combination of SPECT with CT resulted in a change in SPECT and CT findings on skeletal metastasis in 5 (6 %) and 11 (12 %) cases, respectively.

Key words: breast cancer, prostate cancer, bone metastases, nuclear medicine imaging, diagnostic efficacy.

REFERENCES

1. Aliev M.D., Stepanova A.M., Musaev E.R., Valiev A.K., Gutorov S.L. Spinal metastases in breast cancer patients. Prognostic factors // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2015. № 3. P. 61–67. [in Russian]
2. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Moscow, 2014. 250 p. [in Russian]
3. Brenner A.I., Koshy J., Morey J., Lin C., Di Poce J. The Bone Scan // Semin. Nucl. Med. 2012. Vol. 42 (1). P. 11–26. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2011.07.005.
4. Buck A.K., Nekolla S., Ziegler S., Beer A., Krause B.J., Herrmann K., Scheidhauer K., Wester H.-J., Rummeny E.J., Schwaiger M., Drzezga A. SPECT/CT // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49 (8). P. 1305–1319. doi: 10.2967/jnumed.107.050195.
5. Callstrom M.R., Charboneau J.W. Image-guided palliation of painful metastases using percutaneous ablation // Tech. Vasc. Interv. Radiol. 2007. Vol. 10 (2). P. 120–131.
6. Gnanasegaran G., Barwick T., Adamson K., Mohan H., Sharp D., Fogelman I. Multislice SPECT/CT in Benign and Malignant Bone Disease: When the Ordinary Turns Into the Extraordinary // Semin. Nucl. Med. 2009. Vol. 39 (6). P. 431–442. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.005.
7. Gnanasegaran G., Cook G., Adamson K., Fogelman I. Patterns, Variants, Artifacts, and Pitfalls in Conventional Radionuclide Bone Imag-

ing and SPECT/CT // Semin. Nucl. Med. 2009. Vol. 39 (6). P. 380–395. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2009.07.003.
8. Hassan F.U., Mohan H.K., Gnanasegaran G., Vijayanathan S., Fogelman I. Beware of the focal uptake at the ischium on the bone scan in prostate cancer // Nucl. Med. Commun. 2011. Vol. 32 (4). P. 320–323. doi: 10.1097/MNM.0b013e328342ff50.
9. Hehyar V., Mohan H.K., Barwick T., Livieratos L., Gnanasegaran G., Clarke S.E., Fogelman I. The added value of multislice SPECT/CT in patients with equivocal bony metastasis from carcinoma of the prostate // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37 (4). P. 706–713. doi: 10.1007/s00259-009-1334-3.
10. Iqbal B., Currie G.M., Wheat J.M., Raza H., Kiat H. The Incremental Value of SPECT/CT in Characterizing Solitary Spine Lesions // J. Nucl. Med. Technol. 2011. Vol. 39 (3). P. 201–207. doi: 10.2967/jnmt.111.088351.
11. Jambor I., Kuisma A., Ramadan S., Huovinen R., Sandell M., Kajander S., Kempainen J., Kauppila E., Auren J., Merisaari H., Saunavaara J., Noponen T., Minn H., Aronen H.J., Seppänen M. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial // Acta Oncol. 2015. Vol. 2. P. 1–9. [Epub ahead of print]

12. *Mari Aparici C., Seo Y.* Functional Imaging for Prostate Cancer: Therapeutic Implications // *Semin. Nucl. Med.* 2012. Vol. 42 (5). P. 328–342. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2012.04.004.

13. *Papathanassiou D., Bruna-Muraille C., Jouannaud C., Gagneux-Lemoussu L., Eschard J.P., Liehn J.C.* Single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) in bone diseases // *Joint Bone Spine.* 2009. Vol. 76 (5). P. 474–480. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.016.

14. *Zhang Y., Shi H., Cheng D., Jiang L., Xiu Y., Li B., Gu Y., Chen S.* Added value of SPECT/spiral CT versus SPECT in diagnosing solitary spinal lesions in patients with extraskelatal malignancies

// *Nucl. Med. Commun.* 2013. Vol. 34 (5). P. 451–458. doi: 10.1097/MNM.0b013e32835fa552.

15. *Zhang Y., Shi H., Gu Y., Xiu Y., Li B., Zhu W., Chen S., Yu H.* Differential diagnostic value of single-photon emission computed tomography/spiral computed tomography with Tc-99m-methylene diphosphonate in patients with spinal lesions // *Nucl. Med. Commun.* 2011. Vol. 32 (12). P. 1194–1200. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834bd82e.

16. *Zhao Z., Li L., Li F., Zhao L.* Single photon emission computed tomography/spiral computed tomography fusion imaging for the diagnosis of bone metastasis in patients with known cancer // *Skeletal Radiol.* 2010. Vol. 39 (2). P. 147–153. doi: 10.1007/s00256-009-0764-0.

ABOUT THE AUTHORS

Glushkov Evgeny Alexandrovich, postgraduate, Kirov State Medical Academy. E-mail: ujinvork@mail.ru. SPIN-code: 7561-7349.

Kislichko Anatoly Grigorievich, MD, DSc, Professor, Head of Oncology Department, Kirov State Medical Academy.

Ramazanov Madina Sultanovna, MD, PhD, Associate professor, Oncology Department, Kirov State Medical Academy. E-mail: ramazanovam@inbox.ru. SPIN-code: 7161-5909.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИЛАТЕРАЛЬНОГО РАКА МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

М.В. Завьялова^{1,2,3}, Н.В. Крахмаль¹, Е.А. Фесик^{1,2}, Л.Н. Бондарь²,
Е.М. Слонимская^{1,2}, С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2}, Савельева О.Е.^{1,2}

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск²

ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», г. Томск³
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹

Аннотация

Актуальность. Статья посвящена изучению клиничко-морфологических особенностей билатерального рака молочных желез (РМЖ). Несмотря на проявляемый интерес к билатеральному РМЖ, многие вопросы патогенеза этой формы патологии остаются недостаточно изученными. **Материал и методы.** Проведено исследование клинических и морфологических параметров у 600 больных с односторонними и двухсторонними карциномами молочных желез с сопоставлением клинических, морфологических и экспрессионных показателей опухолевой ткани с особенностями лимфогенного и гематогенного метастазирования. **Результаты.** Синхронный и метакхронный билатеральный рак молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения с частым присутствием дискретных групп опухолевых клеток и протоковых структур в опухолевом узле по сравнению с односторонним поражением. Синхронный двухсторонний рак молочных желез имеет благоприятное клиническое течение и представлен преимущественно люминальным А молекулярно-генетическим типом. Метакхронный двухсторонний рак чаще реализуется как трижды негативный и люминальный В тип с высокой пролиферативной активностью и сопряжен с неблагоприятным прогнозом. Прогностические параметры лимфогенного и гематогенного метастазирования различаются при синхронном и метакхронном раке молочных желез. При синхронном билатеральном раке прогнозирование лимфогенного и гематогенного метастазирования возможно на основании морфологических параметров опухоли. Для метакхронного рака прогноз гематогенного метастазирования ассоциирован с выраженностью лимфогенного метастазирования. **Заключение.** Полученные данные позволяют определить характерные клинические и морфологические особенности двухсторонних синхронных и метакхронных злокачественных новообразований молочной железы, а также выявить дополнительные прогностические параметры прогрессирования опухоли.

Ключевые слова: билатеральный рак молочных желез, клиничко-морфологические особенности, метастазирование.

Рак молочной железы (РМЖ) представляет собой одну из наиболее изученных форм злокачественных новообразований. Этот факт объясняется тем, что РМЖ является самой распространенной опухолью у женщин, занимая первое место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1]. Намотившаяся в последние годы тенденция по снижению уровня смертности от данной патологии в странах Запада связывается с внедрением скрининга по РМЖ, а также с появлением новых методов лечения. Необходимо отметить, что в большинстве работ проблема новообразований молочной железы рассматривается вне зависимости от односторонней или двухсторонней локализации опухоли. Важность данного вопроса определяется тем, что билатеральный РМЖ продолжает оставаться определенного рода «загадкой» как для исследователей, так и для практикующих врачей. Сведения относительно данной патологии немно-

гочисленны, а по многим вопросам не существует единого мнения [3, 4, 6, 10, 13]. Полагают, что билатеральный рак имеет особые патогенетические и клиничко-морфологические параметры, отличается течением и худшим прогнозом заболевания по сравнению с односторонним РМЖ [14]. В рамках изучения двухсторонних карцином молочной железы выделяют синхронный и метакхронный рак [11]. Существуют данные, указывающие на значимые различия в патогенезе, морфологии и течении опухолевого процесса как в рамках самих форм билатерального РМЖ (синхронного и метакхронного), так и в сравнении со случаями с односторонней локализацией новообразования [2].

По данным литературы, частота билатерального РМЖ варьирует в достаточно широких пределах – от 3 до 20 %. Метакхронные двухсторонние опухоли регистрируются чаще, в 2–7 % случаев, частота билатерального синхронного РМЖ со-

ставляет 0,8–3 % [3, 6, 7, 9, 13]. Известно, что синхронный РМЖ в большинстве случаев развивается у пациенток старшего возраста, часто находящихся в менопаузе. Метахронный рак более характерен для молодых женщин. При этом у пациенток как с синхронным, так и с метахронным билатеральным РМЖ отмечено наличиеотягощенного семейного анамнеза [5, 7]. Гистологическая форма первичных опухолей при двухстороннем РМЖ обычно одинакова и так же, как и при односторонних опухолях, преимущественно представлена инвазивной карциномой неспецифического типа [8]. Однако известно, что частота инвазивной дольковой карциномы значительно выше в случаях билатерального РМЖ в сравнении с односторонней локализацией процесса [10]. Синхронный РМЖ в сравнении с унилатеральным характеризуется более высокой долей клеток, экспрессирующих рецепторы к половым гормонам, в частности рецепторы к эстрогену. При метахронном РМЖ, наоборот, наблюдается меньшее число клеток, экспрессирующих рецепторы к половым гормонам. А.Р. Londero et al. [10] установили, что при синхронном поражении молочных желез в сравнении с односторонними и двухсторонними метахронными новообразованиями чаще регистрируется мультицентрический рост опухоли. Показатели по системе классификации опухолей TNM и степень выраженности лимфогенного метастазирования у пациенток как с односторонним, так и с разными вариантами двухстороннего РМЖ не имеют существенных различий. Е.А. Kheirleiseid et al. [9] отмечают, что пациентки с билатеральным РМЖ имеют меньший размер опухолевого узла и меньшую стадию на момент диагностики заболевания, чем женщины с односторонним поражением молочных желез.

Отдельно стоит отметить, что данные литературы, отражающие вопросы прогноза и 5-летней выживаемости пациентов с билатеральным и односторонним РМЖ, противоречивы. Ряд авторов указывают на худший прогноз и показатели 5-летней выживаемости при двухстороннем РМЖ в сравнении с односторонним поражением, отмечая, что прогноз хуже при синхронном раке, чем при метахронном варианте билатерального РМЖ [5, 14]. Однако есть данные, указывающие, скорее, на наличие схожих биологических признаков и одинакового прогноза у больных с билатеральными и односторонними карциномами молочных желез [4, 12, 13]. Вместе с тем остаются недостаточно изученными особенности морфологического строения синхронного и метахронного билатерального РМЖ. Недостаточно данных об особенностях лимфогенного и гематогенного метастазирования. Отсутствуют исследования, позволяющие прогнозировать вероятность разных форм метастазирования.

Цель исследования – провести оценку клинических и морфологических параметров у больных с

односторонним и двухсторонним раком молочных желез в сопоставлении с особенностями лимфогенного и гематогенного метастазирования.

Материал и методы

В исследование были включены 600 больных РМЖ. Гистологическому исследованию подвергали ткань первичной опухоли и все удаленные лимфатические узлы. Обработку материала и изготовление гистологических препаратов проводили по стандартной методике. Препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливали согласно рекомендациям ВОЗ (Женева, 2012). Оценку степени злокачественности проводили по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. Соотношение стромального и паренхиматозного компонентов ткани опухоли оценивали по 3-балльной системе (1 балл – доля паренхиматозного компонента более 70 %, 2 балла (умеренно выраженный фиброз) – от 10 до 70 %, 3 балла (резко выраженный фиброз) – доля паренхиматозного компонента менее 10 %). В инфилтративном компоненте выделяли альвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток (от 1 до 5 различных типов структур) [15]. Стромальный компонент опухоли оценивали по выраженности гиалиноза и воспалительной инфильтрации (1 балл – слабо, 2 балла – умеренно, 3 балла – резко выражен).

Иммуногистохимическое исследование осуществляли по стандартной методике. Применяли антитела фирмы «Дакко» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (HER2/neu статус) (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные). Выраженность экспрессии рецепторов к половым гормонам оценивали количественным методом гисто-счета (Histo-Score). Случаи с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30 % клеток относили к HER2/neu позитивным. Экспрессию Ki67 оценивали в процентном содержании положительно окрашенных клеток в 10 полях зрения на 1000 клеток при $\times 400$. Молекулярно-генетический тип рака молочной железы определялся на основании сочетания экспрессии рецепторов к половым гормонам, HER2/neu статуса и пролиферативной активности (Ki67) новообразования.

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

Обработку полученных данных выполняли с использованием пакета программ «Statistica 6.0 for Windows». Применялся дисперсионный ана-

лиз, критерий χ^2 , метод логистической регрессии. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией к различиям при $p < 0,1$.

Результаты и обсуждение

В анализируемой выборке односторонний РМЖ диагностирован в 556 (93 %) случаях, двухстороннее поражение – у 44 (7 %) пациенток, из них у 22 (50 %) больных наблюдались синхронные опухоли и еще у 22 (50 %) – метакронные новообразования. Средний возраст в группах больных с односторонним и двухсторонним РМЖ не различался, составляя $52,1 \pm 10,4$ года при одностороннем РМЖ, $51,5 \pm 9,7$ года – при синхронных двухсторонних и $51,0 \pm 12,9$ года – при метакронных двухсторонних опухолях. Односторонние новообразования, в отличие от двухсторонних, чаще диагностировались у больных в возрасте от 35 до 50 лет и характеризовались более крупными размерами первичных опухолевых узлов (более 5 см). Двухсторонний РМЖ чаще обнаруживался у женщин в возрасте старше 50 лет. Синхронные опухоли молочных желез характеризовались наименьшими размерами первичных опухолей (до 2 см) и наибольшей частотой встречаемости IIIA стадии. В свою очередь, при метакронном раке чаще диагностировалась IIIB стадия, а размер опухолевых узлов чаще варьировал в пределах от 2 до 5 см.

Доминирующим гистологическим типом опухоли явилась инвазивная карцинома неспецифического типа, диагностированная у 524 (94 %) пациенток с односторонним, у 22 (100 %) – с синхронным и у 20 (91 %) – с метакронным раком молочной железы. Инвазивная дольковая карцинома чаще выявлялась при метакронных двухсторонних опухолях – 9 % по сравнению с односторонним – 3,5 % ($p=0,05$) и синхронным двухсторонним – 0 % ($p=0,07$) поражением.

При инвазивной карциноме неспецифического типа определялась степень злокачественности опухоли. Частота случаев с I, II и III степенью злокачественности не различалась в группах больных с односторонним и двухсторонним поражением молочных желез. Учитывая тот факт, что инвазивная карцинома неспецифического типа крайне гетерогенна по своей морфологии, в данном случае детально изучались строение паренхиматозного и стромального компонентов опухоли. Такие параметры, как выраженность стромы и воспалительной инфильтрации опухолевой ткани, не имели значимых различий у больных с односторонним и двухсторонним поражением. Однако в случаях с синхронным билатеральным раком определялся менее выраженный гиалиноз стромы новообразования в сравнении с односторонней локализацией процесса – $1,1 \pm 0,3$ и $1,4 \pm 0,7$ ($p=0,02$) соответственно. Изучение паренхиматозного компонента в опухоли показало, что протоковые структуры

чаще обнаруживались в ткани новообразования в группах с двухсторонним синхронным (23 %) и метакронным (20 %) РМЖ в сравнении с односторонним поражением – 6,5 % ($p=0,0009$ и $p=0,006$ соответственно). Наименее дифференцированные структуры (дискретные группы опухолевых клеток) чаще регистрировались в ткани опухоли как при синхронных (77 %), так и при метакронных двухсторонних (70 %) опухолях в сравнении с односторонними карциномами – 54 % ($p=0,01$ и $p=0,07$ соответственно). Кроме того, при метакронном билатеральном раке в сравнении с односторонней локализацией процесса в инфильтративном компоненте реже встречались трабекулярные структуры – 50 % и 79 % ($p=0,001$). В случаях с двухсторонним поражением отмечалось наибольшее морфологическое разнообразие тканевых структур, чем при одностороннем РМЖ. Среднее количество разных типов структур у больных с односторонними опухолями составляло $2,6 \pm 0,9$, с синхронными – $3,2 \pm 1,4$ ($p=0,001$), с метакронными новообразованиями – $3,1 \pm 1,2$ ($p=0,008$).

Мультицентрический рост как с клинически, так и с гистологически определяющимися опухолевыми узлами встречался с приблизительно одинаковой частотой в группах с односторонними – 5 и 14 %, двухсторонними синхронными – 0 и 23 %, метакронными – 9 и 14 % новообразованиями соответственно. Подобного рода сведений в доступной литературе не обнаружено.

Позитивная экспрессия рецепторов к эстрогену чаще наблюдалась в группе больных с синхронным билатеральным раком – 100 %, по сравнению со случаями с односторонним – 61 % ($p=0,002$) и метакронным двухсторонним поражением – 43 % ($p=0,002$). Позитивная экспрессия рецепторов прогестерона также чаще обнаруживалась при синхронном двухстороннем раке – 100 % по сравнению с односторонними – 53 % ($p=0,0005$) и двухсторонними метакронными – 43 % ($p=0,002$) карциномами. Уровень и показатель экспрессии рецепторов к эстрогенам и к прогестерону не различались в сравниваемых группах. Частота случаев с позитивным и негативным HER2/neu статусом значимо не различалась у больных с односторонним, двухсторонним синхронным и метакронным РМЖ. Также не было выявлено различий в пролиферативной активности опухолей.

Исследование частоты разных молекулярно-генетических типов РМЖ показало, что в сравнении с односторонними (51 %) карциномами молочных желез и метакронным раком (слева – 43 %; справа – 21 %) люминальных А опухолей выявляется больше при синхронном двухстороннем раке (слева – 84 %; $p=0,009$ и $p=0,009$; справа – 92 %; $p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно). В свою очередь, при метакронном раке относительно односторонних (23 %) и двухсторонних синхронных карцином (слева – 0 %; справа – 8 %) преобладал трижды

Таблица

Связь лимфогенного метастазирования с количеством разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли и наличием дискретных групп опухолевых клеток у больных с односторонним и двухсторонним раком молочных желез

Параметр	Односторонний		Синхронный двухсторонний		Метахронный двухсторонний	
	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊	N ₀	N ₊
	1	2	3	4	5	6
Количество разных типов структур						
1	48/249 (19 %)	20/275 (7 %)	4/13 (31 %)	0/9 (0 %)	2/11 (18 %)	2/9 (22 %)
2	98/249 (40 %)	72/275 (26 %)	3/13 (23 %)	0/9 (0 %)	2/11 (18 %)	5/9 (56 %)
3 и более	103/249 (41 %)	183/275 (67 %) p ₁ =0,00	6/13 (46 %)	9/9 (100 %) p ₂ =0,007	7/11 (64 %)	2/9 (22 %)
Дискретные группы опухолевых клеток						
Нет	127/249 (51 %)	112/275 (41 %)	3/13 (23 %)	0/9 (0 %)	4/11 (36 %)	3/9 (33 %)
Есть	122/249 (49 %)	163/275 (59 %) p ₁ =0,01	10/13 (77 %)	9/9 (100 %) p ₂ =0,05	7/11 (64 %)	6/9 (67 %)

негативный молекулярно-генетический тип новообразований (слева – 43 %; p=0,04 и p=0,00; справа – 50 %; p=0,01 и p=0,00 соответственно).

При изучении особенностей лимфогенного метастазирования в исследование были включены только пациентки с инвазивной карциномой неспецифического типа. Оказалось, что лимфогенные метастазы встречались примерно с одинаковой частотой при билатеральном синхронном (55 %) и метахронном (45 %), а также при одностороннем (52 %) РМЖ. Среднее количество лимфоузлов с метастазами было наибольшим у больных с синхронным (5,5 ± 2,5) и метахронным (8,0 ± 6,1) билатеральным раком по сравнению односторонним РМЖ (4,6 ± 1,8; p=0,04 и p=0,000). Кроме того, в случаях с синхронными и метахронными опухолями определялась большая частота лимфоузлов с метастазами – 64,5 ± 13,2 % и 69,2 ± 37,2 % по сравнению с группой больных с односторонним РМЖ – 40,3 ± 29,1 % (p=0,002 и p=0,002 соответственно).

У больных с односторонним и синхронным двухсторонним РМЖ лимфогенные метастазы определялись чаще в случаях с более разнообразным по морфологическому строению инфильтративным компонентом, в котором насчитывалось 3 и более разных типов структур. У пациенток с метахронными двухсторонними опухолями подобной закономерности не выявлено. Изучение связи частоты лимфогенного метастазирования с морфологическим строением инфильтративного компонента показало, что у больных с синхронным двухсторонним раком при наличии в инфильтративном компоненте дискретных групп опухолевых клеток лимфогенные метастазы регистрировались

чаще (таблица). Кроме того, у больных с синхронным двухсторонним РМЖ при метастатическом поражении лимфоузлов отмечалась более выраженная воспалительная инфильтрация в строме опухоли – 1,8 ± 0,8, чем в случаях без лимфогенных метастазов – 1,1 ± 0,3 (F=5,03; p=0,03). У больных с синхронным и метахронным двухсторонним РМЖ не выявлено связи лимфогенного метастазирования с рецепторным, HER2/neu статусом и пролиферативной активностью опухоли.

Гематогенные метастазы при одностороннем РМЖ выявлялись в 27 %, при метахронном двухстороннем раке – в 32 %, при синхронном двухстороннем поражении – в 14 % (p=0,08 и p=0,08 соответственно). Имело значение и строение инфильтративного компонента опухолевого узла. У пациенток с односторонним РМЖ при наличии гематогенных метастазов (2,9 ± 0,9) инфильтративный компонент опухоли был более разнообразен, чем при отсутствии отдаленной диссеминации – 2,5 ± 0,9 (F=13,9; p=0,0002). Наоборот, при двухстороннем синхронном РМЖ с отдаленными метастазами по сравнению со случаями без гематогенной диссеминации наблюдалось более мономорфное строение паренхиматозного компонента – 1,3 ± 0,5 и 3,4 ± 1,2 (F=8,1; p=0,01) соответственно. У больных с билатеральными метахронными новообразованиями подобных закономерностей не выявлено.

При метахронном двухстороннем РМЖ в случаях с гематогенным метастазированием в опухолевой ткани регистрировалась меньшая доля клеток, экспрессирующих рецепторы к эстрогенам, – 25,4 ± 8,7, чем при отсутствии диссеминации – 95,1 ± 3,8 (F=43,6; p=0,00). У пациенток с одно-

сторонним и двухсторонним синхронным раком подобного рода закономерности не выявлено. Аналогичная связь в этой группе больных прослеживалась и в отношении показателя экспрессии рецепторов к эстрогенам – $49,5 \pm 22,5$ и $177,9 \pm 23,5$ ($F=33,4$; $p=0,001$). В группе больных с односторонним РМЖ обнаружено, что гематогенные метастазы чаще возникали при наличии поражения регионарных лимфатических узлов, нежели в его отсутствие – 72% и 45% ($\chi^2=29,2$; $p=0,0000$) соответственно. Кроме того, выявлено, что при гематогенных метастазах по сравнению со случаями без отдаленной диссеминации определялось большее число лимфатических узлов, пораженных метастазами в группах больных с односторонним ($5,5 \pm 2,3$ и $4,1 \pm 1,4$; $p=0,000$) и двухсторонним метакронным раком ($8,7 \pm 3,0$ и $2,6 \pm 1,5$; $p=0,002$). Также была обнаружена взаимосвязь между частотой гематогенной диссеминации и относительным количеством лимфоузлов, вовлеченных в метастазирование. Так, в случаях с наличием отдаленных метастазов в сравнении с их отсутствием определялась большая частота поражения лимфоузлов у больных с односторонними – $51,9 \pm 20,5\%$ и $33,4 \pm 16,0\%$ ($p=0,000$) и двухсторонними метакронными – $84,5 \pm 21,9\%$ и $33,1 \pm 12,4\%$ ($p=0,001$) РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аблицова Н.В., Ермаков А.В., Рассказова Е.А., Сарибекян Э.К., Тыщенко Е.В. Билатеральный синхронный рак молочной железы // Онкология. 2014. № 1. С. 14–18.
2. Завьялова М.В., Шведова М.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Телегина Н.С., Савенкова О.В. Клинико-морфологические особенности билатерального инвазивного протокового рака молочных желез // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6. С. 17–21.
3. Имянитов Е.Н. Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258–265.
4. Baker B., Morcos B., Daoud F., Sughayer M., Shabani H., Salameh H., Almasri M. Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer // Med. Oncol. 2013. Vol. 30 (4). P. 711–718. doi: 10.1007/s12032-013-0711-8.
5. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P., Dahlstrom J.E., Zhang Y., Roder D., Stuart-Harris R. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in Australian cohort // Breast. 2011. Vol. 20 (2). P. 158–164. doi: 10.1016/j.breast.2010.10.004.
6. Chen S.F., Du C.W., Yang P., Zhang H.W., Kwan M., Zhang G.J. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer // Sci. Rep. 2013. Vol. 3. P. 2590. doi: 10.1038/srep02590.
7. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // Med. Oncol. 2012. Vol. 29 (1). P. 16–24. doi: 10.1007/s12032-010-9785-8.
8. Huo D., Melkonian S., Rathouz P.J., Khrantsov A., Olopade O.I. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers // Cancer. 2011. Vol. 117 (5). P. 907–915. doi: 10.1002/cncr.25587.

Заключение

Синхронный и метакронный билатеральные злокачественные новообразования молочных желез характеризуются более выраженной гетерогенностью морфологического строения с частым присутствием дискретных групп опухолевых клеток и протоковых структур в опухолевом узле по сравнению с односторонним РМЖ. Синхронный двухсторонний рак молочных желез имеет благоприятное клиническое течение и представлен преимущественно люминальным А молекулярно-генетическим типом. Метакронный двухсторонний РМЖ чаще реализуется как трижды негативный и люминальный В тип с высокой пролиферативной активностью и сопряжен с неблагоприятным прогнозом. Прогностические параметры лимфогенного и гематогенного метастазирования различаются при синхронном и метакронном раке молочных желез. При синхронном билатеральном раке прогнозирование лимфогенного и гематогенного метастазирования возможно на основании морфологических параметров опухоли. Для метакронного рака прогноз гематогенного метастазирования ассоциирован только с выраженностью лимфогенного метастазирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, проект № 14–15–00350 «Молекулярный механизм действия регуляторных белков макрофагов второго типа на формирование опухолевого микроокружения и прогрессию опухолей».

9. Kheirelseid E.A., Jumustafa H., Miller N., Curran C., Sweeney K., Malone C., McLaughlin R., Newell J., Kerin M.J. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics // Breast Cancer Res. Treat. 2011. Vol. 126 (1). P. 131–140. doi: 10.1007/s10549-010-1057-y.
10. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // Biomed. Res. Int. 2014; 2014: 250727. doi: 10.1155/2014/250727.
11. Narod S.A. Bilateral breast cancer // Nat. Rev. Clin. Oncol. 2014. Vol. 11 (3). P. 157–166. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.3.
12. Schmid S.M., Pfefferkorn C., Myrick M.E., Viehl C.T., Obermann E., Schötzau A., Güth U. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 37 (7). P. 623–628. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.006.
13. Wang T., Liu H., Chen K.X., Xun P., Li H.X., Tang S.C. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // Oncol. Res. 2011. Vol. 19 (3–4). P. 171–178.
14. Xing Y., Meng Q., Sun L., Chen X., Cai L. Survival analysis of patients with unilateral and bilateral primary breast cancer in Northeast China // Breast Cancer. 2015. Vol. 22 (5). P. 536–543. doi: 10.1007/s12282-014-0517-3.
15. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // Diagn. Cytopathol. 2013. Vol. 41 (3). P. 279–282. doi: 10.1002/dc.21852.

Поступила 8.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Крахмаля Надежда Валерьевна, очный аспирант, ассистент кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России (г. Томск). E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-код: 1543-6546.

Фесик Евгения Анатольевна, кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-код: 6622-7291.

Бондарь Людмила Николаевна, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-код:

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением общей онкологии Томского НИИ онкологии. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-код: 7763-6417.

Вторушин Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», Минздрава России (г. Томск). E-mail: wtorushin@rambler.ru. SPIN-код: 2442-4720.

Перельмутер Владимир Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-код: 6252-5319.

Савельева Ольга Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения патологической анатомии и цитологии Томского НИИ онкологии. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-код: 9633-9449.

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF BILATERAL BREAST CANCER

M.V. Zavyalova^{1,2,3}, N.V. Krakhmal¹, E.A. Fesik^{1,2}, L.N. Bondar²,
E.M. Slonimskaya^{1,2}, S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmuter^{1,2}, O.E. Savelyeva^{1,2}

Siberian State Medical University, Tomsk¹
Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²
National Research Tomsk State University, Tomsk³
2, Moskovskiy Trakt, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹

Abstract

Background. The paper has been devoted to the study of clinical and morphological features of bilateral breast cancer (BC). Despite the increased interest in the lateral BC, pathogenesis of this type of cancer have been little studied. **Materials and methods.** Clinical and morphological parameters were studied in 600 patients with unilateral and bilateral breast carcinoma. **Results.** Synchronous and metachronous bilateral breast cancer is characterized by more pronounced heterogeneity of the morphological structure with the frequent presence of discrete groups of tumor cells and ductal structures in the tumor node as compared to unilateral breast cancer. Synchronous bilateral breast cancer has a favorable clinical course and is mainly represented by the luminal A molecular genetic type. Metachronous bilateral breast cancer is often characterized as a triple negative and luminal B type with high proliferative activity and is associated with poor prognosis. There is a difference in prognostic parameters of lymphogenous and hematogenous metastasis between synchronous and metachronous breast cancer. For synchronous bilateral breast cancer, morphological parameters can serve as prognostic factors of hematogenous and lymphogenous metastasis. For metachronous breast cancer, prognosis of hematogenous metastasis is associated with severity of lymphogenous metastasis. **Conclusion.** The data obtained allow us to determine the typical clinical and morphological features of synchronous and metachronous bilateral breast cancers, as well as to identify additional prognostic parameters of tumor progression.

Key words: bilateral breast cancer, clinical and morphological features, metastasis.

REFERENCES

1. Ablitsova N.V., Ermakov A.V., Rasskazova E.A., Saribekian É.K., Tyshchenko E.V. Bilateral synchronous breast cancer: Long-term results of treatment // *Onkologija*. 2014. № 1. P. 14–18. [in Russian]
2. Zavyalova M.V., Shvedova M.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M., Vtoryshin S.V., Telegina N.S., Savenkova O.V. Clinical-morphological characteristics of bilateral invasive ductal breast cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 6. P. 17–21. [in Russian]
3. Imjanitov E.N. Hereditary breast cancer // *Prakticheskaja onkologija*. 2010. Vol. 11 (4). P. 258–265 [in Russian]
4. Baker B., Morcos B., Daoud F., Sughayer M., Shabani H., Salameh H., Almasri M. Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer // *Med. Oncol*. 2013. Vol. 30 (4). P. 711–718. doi: 10.1007/s12032-013-0711-8.
5. Beckmann K.R., Buckingham J., Craft P., Dahlstrom J.E., Zhang Y., Roder D., Stuart-Harris R. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in Australian cohort // *Breast*. 2011. Vol. 20 (2). P. 158–164. doi: 10.1016/j.breast.2010.10.004.
6. Chen S.F., Du C.W., Yang P., Zhang H.W., Kwan M., Zhang G.J. The molecular and clinicopathologic characteristics of bilateral breast cancer // *Sci. Rep*. 2013. Vol. 3. P. 2590. doi: 10.1038/srep02590.
7. Diaz R., Munarriz B., Santaballa A., Palomar L., Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience // *Med. Oncol*. 2012. Vol. 29 (1). P. 16–24. doi: 10.1007/s12032-010-9785-8.
8. Huo D., Melkonian S., Rathouz P.J., Khramtsov A., Olopade O.I. Concordance in histological and biological parameters between first and second primary breast cancers // *Cancer*. 2011. Vol. 117 (5). P. 907–915. doi: 10.1002/cncr.25587.
9. Kheirleiseid E.A., Jumustafa H., Miller N., Curran C., Sweeney K., Malone C., McLaughlin R., Newell J., Kerin M.J. Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics // *Breast Cancer Res. Treat*. 2011. Vol. 126 (1). P. 131–140. doi: 10.1007/s10549-010-1057-y.
10. Londero A.P., Bernardi S., Bertozzi S., Angione V., Gentile G., Dri C., Minucci A., Caponnetto F., Petri R. Synchronous and metachronous breast malignancies: A cross-sectional retrospective study and review of the literature // *Biomed. Res. Int*. 2014; 2014: 250727. doi: 10.1155/2014/250727.
11. Narod S.A. Bilateral breast cancer // *Nat. Rev. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 11 (3). P. 157–166. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.3.

12. Schmid S.M., Pfefferkorn C., Myrick M.E., Viehl C.T., Obermann E., Schötzau A., Güth U. Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 37 (7). P. 623–628. doi: 10.1016/j.ejso.2011.05.006.

13. Wang T., Liu H., Chen K.X., Xun P., Li H.X., Tang S.C. The risk factors and prognosis of bilateral primary breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer // Oncol. Res. 2011. Vol. 19 (3–4). P. 171–178.

14. Xing Y., Meng Q., Sun L., Chen X., Cai L. Survival analysis of patients with unilateral and bilateral primary breast cancer in Northeast China // Breast Cancer. 2015. Vol. 22 (5). P. 536–543. doi: 10.1007/s12282-014-0517-3.

15. Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V., Denisov E.V., Litvyakov N.V., Slonimskaya E.M., Cherdyntseva N.V. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // Diagn. Cytopathol. 2013. Vol. 41 (3). P. 279–282. doi: 10.1002/dc.21852.

ABOUT THE AUTHORS

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

Krakhmal Nadezhda Valerievna, MD, postgraduate, lecturer of the Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University (Tomsk), Russia. E-mail: krakhmal@mail.ru. SPIN-code: 1543-6546.

Fesik Evgenia Anatolyevna, MD, PhD, pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: fesik-evgenija@rambler.ru. SPIN-code: 6622-7291.

Bondar Lyudmila Nikolaevna, MD, pathologist, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: bondaroncology@mail.ru. SPIN-code:

Slonimskaya Elena Mikhailovna, MD, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417

Vtorushin Sergey Vladimirovich, MD, Professor, Pathological Anatomy Department, Siberian State Medical University (Tomsk), Russia. E-mail: vtorushin@rambler.ru. SPIN-code: 2442-4720.

Perelmuter Vladimir Mikhailovich, MD, Professor, Head of Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: pvm@ngs.ru. SPIN-code: 6252-5319.

Savelyeva Olga Evgenievna, MD, DSc, Senior Researcher, Department of Pathological Anatomy and Cytology, Tomsk Cancer Research Institute, Russia. E-mail: olga.sav.1980@gmail.com. SPIN-code: 9633-9449.

УДК: 617.51/617.57-006.61:577.218

ЭКСПРЕССИОННЫЙ ПРОФИЛЬ МИКРОРНК ПРИ ПЛОСКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Ю.А. Веряскина¹, Г.В. Какурина², Е.С. Журавлев¹, С.Е. Титов^{1,3},
И.В. Кондакова², О.В. Черемисина², Д.А. Шишкин², И.Ф. Жимулев¹,
Е.Л. Чойнзонов^{2,4}, Н.Н. Колесников¹

Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН, г. Новосибирск¹

Томский НИИ онкологии, г. Томск²

ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск³

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск⁴

630090, г. Новосибирск, пр. Академика Лаврентьева, 8/2,

e-mail: fl-31@mail.ru¹

Аннотация

Плоскоклеточные карциномы головы и шеи (ПКГШ) отличаются высокой агрессивностью и длительным бессимптомным течением. Диагностика заболевания на ранних стадиях и оценка риска метастазирования, а также прогноза течения опухолевого процесса являются приоритетной задачей современной клинической онкологии, что требует поиска и разработки новых прогностических маркеров заболевания. Такими маркерами могут служить микроРНК (миРНК) – относительно недавно открытый класс малых некодирующих РНК. На основании литературных данных и собственных исследований мы выбрали 12 миРНК (миРНК-21, -221, -222, -155, -205, -20a, -125b, -146b, -181b, -200a, -126, -451), участвующих в процессе канцерогенеза ПКГШ. Методом ПЦР в реальном времени определены изменения уровня экспрессии выбранной группы миРНК в опухоли по сравнению с неизменной тканью. Установлено увеличение уровня экспрессии 5 миРНК: миРНК-21, -155, -181b, -126, -451 ($p < 0,05$) – непосредственно в опухоли по сравнению с окружающей неизменной тканью. Также в результате исследования получены данные, указывающие на различия в содержании миРНК-126 между опухолями с наличием и без метастазов в регионарные лимфоузлы ($p < 0,05$), что может быть важным аспектом в понимании процессов метастазирования и разработки нового прогностического маркера.

Ключевые слова: опухоли головы и шеи, микроРНК, метастазирование.

Клиническое течение плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) отличается высокой агрессивностью и длительным бессимптомным развитием, местные рецидивы ПКГШ и метастазы в лимфоузлы шеи сокращают 5-летнюю выживаемость пациентов практически вдвое [6]. Для улучшения результатов лечения важно определить риск развития рецидива опухоли и метастазов до их клинической реализации, что требует поиска и разработки новых прогностических маркеров заболевания. Предложено много новых белковых маркеров для прогнозирования течения ПКГШ: матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы, протеасомная и кальпаиновая системы [5, 14]. Активно ведется поиск новых биомаркеров ПКГШ с использованием протеомных [1, 2] и транскриптомных технологий [3]. Открытие нового класса малых некодирующих РНК – микроРНК (миРНК) (~22 нуклеотида) определило новое направление в онкологии. МиРНК, комплементарно связываясь с 3' концевым районом гена, модулируют экспрессию белок-кодирующих

генов, причем как одна миРНК имеет более десятка генов-мишеней, так и один ген может находиться под контролем нескольких миРНК. К настоящему времени показано, что миРНК не только ассоциированы с различными типами опухолей, но могут сами выступать в роли онкогенов и супрессоров новообразований, т.е. быть первопричиной злокачественных превращений наряду с соматическими мутациями в генах [10]. Анализ литературных данных о роли миРНК в канцерогенезе при ПКГШ показал, что для оценки возможности их использования в качестве маркеров или терапевтических мишеней необходимы дальнейшие исследования.

Цель исследования – поиск новых диагностических маркеров путем изучения профилирования экспрессии миРНК в образцах ткани пациентов с плоскоклеточными карциномами гортани на основе выявления ассоциативной связи между выбранными миРНК (миРНК-21, -221, -222, -155, -205, -20a, -125b, -146b, -181b, -200a, -126, -451) и клинико-морфологическими параметрами заболевания.

✉ Веряскина Юлия Андреевна, fl-31@mail.ru

Материал и методы

В работе представлены результаты исследования операционного и биопсийного материала, полученного от 60 пациентов с верифицированным диагнозом плоскоклеточной карциномы разной степени дифференцировки: T₁N₀M₀ (n=14), T₂N₀M₀ (n=14), T₃N₀M₀ (n=15), T₄N₀M₀ (n=8), T₃₋₄N₀₋₃M₀₋₁ (n=9), поступивших на лечение в отделение опухолей головы и шеи Томского НИИ онкологии. Средний возраст больных – 53 ± 5,3 года. Работа проведена с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ № 2288, от 24.12.93), получено разрешение этического комитета Томского НИИ онкологии.

Для хранения и транспортировки операционного материала использовался раствор для стабилизации РНК RNAlater, позволяющий выделять РНК из тканей и клеток без замораживания в жидком азоте. Выделение суммарного пула РНК проводили с помощью набора «РеалБест экстракция 100» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) в соответствии с инструкцией производителя. Концентрация и качество выделенной РНК оценивались на спектрофотометре NanoDrop 2000C (ThermoScientific, США). Чистоту препарата оценивали как отношение поглощения при длинах волн 260 нм/280 нм и 260 нм/230 нм. Для чистой РНК соотношение A_{260/280} – 2,8, A_{260/230} – 1,8–2,2. Обратная транскрипция была проведена при помощи специфичных праймеров к миРНК: hsa-miR-21, hsa-miR-221, hsa-miR-222, hsa-miR-155, hsa-miR-205, hsa-miR-20a, hsa-miR-125b, hsa-miR-146b, hsa-miR-181b, hsa-miR-200a, hsa-miR-126, hsa-miR451. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием готовой реакционной смеси «РеалБест Мастер микс ОТ» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Полученную кДНК, в объеме 3 мкл, сразу использовали в качестве матрицы для проведения ПЦР.

Измерение уровней экспрессии миРНК проводили методом ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad Laboratories, США) [8]. В качестве референсного гена использовали малую РНК U6. Реакцию ПЦР проводили в объеме 30 мкл с использованием готовой реакционной смеси «РеалБест Мастер микс» (ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск) и раствора прямого и обратного праймеров (5 мкМ) и зонда (2.5 мкМ). Статистическая обработка проводилась с применением непараметрического U-критерия Манна – Уитни в программе Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Профилирование экспрессии миРНК у больных ПКГШ T₁₋₄N₀M₀ стадии

Геном человека насчитывает около 1 900 генов миРНК. Для одной миРНК характерно более 100 генов-мишеней (Release 21, <http://www.mirbase.org/>). В зависимости от их роли в процессе канцерогенеза все миРНК разделены на онкогены и онкосупрессоры. В то же время одна миРНК может выступать как в роли онкогена, так и в роли опухолевого супрессора в зависимости от её генамишени и ткани, в которой она экспрессируется. На основе базы miRBase, анализа литературных и собственных экспериментальных данных выбраны миРНК, относящиеся к «онкомиру» и характерные для большинства видов карцином. Анализ уровня экспрессии выбранных 12 миРНК в опухолевых образцах, взятых у больных с плоскоклеточной карциномой гортани T₁₋₄N₀M₀ стадии, показал увеличение уровня экспрессии 9 миРНК: миРНК -21, -221, -22, -155, -205, -146b, -181b, -200a, -126, -451 – и снижение уровня экспрессии трех миРНК: миРНК -20a, -125b, -200a (рис. 1).

Мы полагаем, что выявленные незначительные различия уровней экспрессии миРНК -221, -222, -205, -20a, -125b, -146b, -200a в опухоли и прилежа-

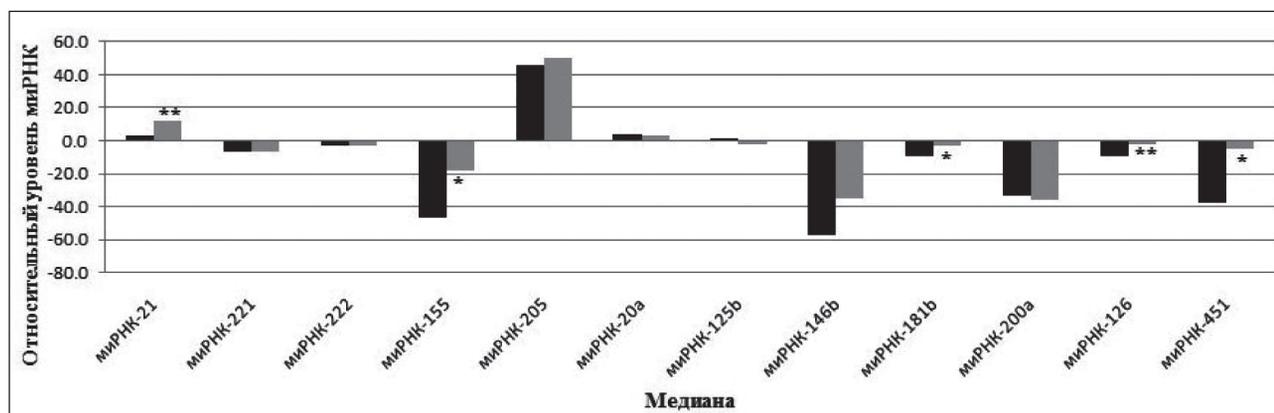


Рис. 1. Изменение экспрессии миРНК в образцах ПКГШ по сравнению с неизменной тканью: столбцы черного цвета обозначают медианное значение миРНК для группы неизменной ткани, столбцы серого цвета – медианное значение миРНК для группы опухолевой ткани. * – различия статистически значимы в опухолевой ткани по сравнению с неизменной тканью (p<0,05); ** – различия статистически значимы в опухолевой ткани по сравнению с неизменной тканью (p<0,001)

щей неизменённой ткани являются характерными для ПКГШ, в отличие от опухолей других локализаций [4]. Нами наблюдалось увеличение уровня экспрессии миРНК-21 в опухоли по сравнению с неизменённой тканью более чем в 3 раза ($p < 0,001$). МиРНК-21 является онкогеном с множеством доказанных мишеней-онкосупрессоров [16], и ее экспрессия повышена в различных злокачественных опухолях [4], в том числе и при ПКГШ [13]. Мы наблюдали увеличение уровня экспрессии миРНК-155 более чем в 2 раза в опухолевой ткани в сравнении с неизменённой тканью ($p < 0,05$). МиРНК-155 также является онкогеном, играет важную роль в различных биологических процессах, таких как гемопоэз, дифференцировка, воспаление, рак [15, 20]. Экспрессия миРНК-155 повышена практически во всех типах рака, включая ПКГШ [21]. Уровень миРНК-181b был увеличен почти в 3 раза в опухолевой ткани по сравнению с неизменённой тканью ($p < 0,001$). Согласно литературным данным, миРНК-181b обладает различными свойствами в зависимости от типа ткани, в которой она экспрессируется. Так, в клетках глиомы человека миРНК-181b является онкосупрессором и участвует в регуляции апоптоза опухолевых клеток [17]. В ПКГШ миРНК-181b является онкогеном и играет важную роль в злокачественной трансформации клеток [7, 18]. В представленной работе показано увеличение уровня миРНК-126 в опухолевой ткани более чем в 5 раз по сравнению с неизменённой тканью ($p < 0,001$). МиРНК-126 является онкосупрессором, а также участвует в процессах ангиогенеза [11]. X. Yang et al. показали, что экспрессия миРНК-126 *in vitro* значительно снижает пролиферацию клеток, прогрессию клеточного цикла и инвазию [19]. Кроме того, миРНК-126 регулирует многие аспекты эндотелиальной клеточной биологии, включая миграцию клеток, реорганизацию

цитоскелета, стабильность капиллярных сетей, и требуется для поддержания сосудистой системы [12]. Уровень миРНК-451 был увеличен более чем в 7 раз ($p < 0,05$) по сравнению с неизменённой тканью. Возможно, это связано с участием миРНК-451 в процессах инвазии [9].

Профилирование экспрессии миРНК у больных ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии

На втором этапе работы проводилось сравнение экспрессии выбранной группы миРНК у больных с ПКГШ $T_{3-4}N_0M_0$ ($n=23$) и $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ ($n=9$). Анализ профиля миРНК в сравнительных группах выявил тенденцию к увеличению уровня экспрессии всех исследуемых миРНК. Однако статистически значимое различие наблюдается только для миРНК-126 ($p < 0,05$) (рис. 2). Вероятно, повышение уровня миРНК-126 в образцах тканей больных с ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии по сравнению с $T_{3-4}N_0M_0$ связано со способностью регулировать процессы ангиогенеза и миграцию клеток. Полученные результаты говорят о перспективности использования миРНК-126 в качестве маркера метастазирования при ПКГШ.

Заключение

Выявленные изменения уровней экспрессии выбранной группы миРНК позволили сформировать профиль миРНК, характерный для ПКГШ, который может отражать процессы, происходящие в опухолевой ткани во время прогрессирования данного заболевания. Учитывая различия в содержании миРНК-126 в опухолях у больных с наличием и без метастазов в регионарные лимфоузлы ($p < 0,05$), мы полагаем, что этот показатель может быть важным для понимания процессов метастазирования и разработки нового прогностического маркера.

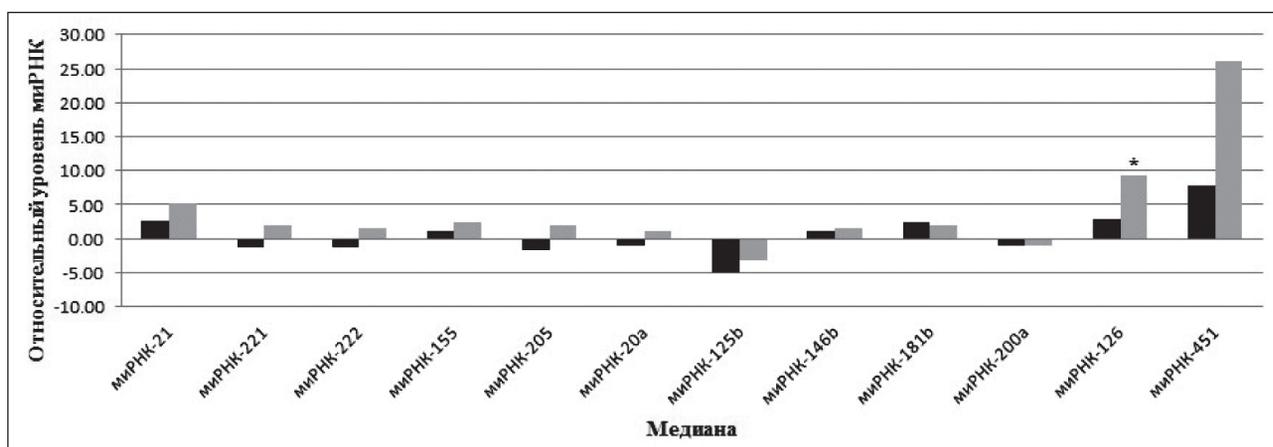


Рис. 2. Изменение экспрессии миРНК в образцах у больных с ПКГШ $T_{3-4}N_0M_0$ стадии по сравнению с больных с ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии:

столбцы черного цвета обозначают медианное значение миРНК для опухолевой ткани при ПКГШ $T_{3-4}N_0M_0$ стадии, столбцы серого цвета – медианное значение миРНК для опухолевой ткани при ПКГШ $T_{3-4}N_{0-3}M_{0-1}$ стадии; * – различия статистически значимы по сравнению с группой больных без метастазов ($p < 0,05$)

ЛИТЕРАТУРА

1. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Постгеномные технологии в прогнозе метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Российский биотерапевтический журнал. 2011. Т. 10, № 3. С. 31–36.
2. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В. Особенности протеома сыворотки крови больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 62–66.
3. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 1. С. 26–32.
4. Колесников Н.Н., Титов С.Е., Веряскина Ю.А., Карпинская Е.В., Шевченко С.П., Ахмерова Л.Г., Иванов М.К., Козлов В.В., Елисафенко Е.А., Гуляева Л.Ф., Жимулев И.Ф. МикроРНК, эволюция и рак // Цитология. 2013. Т. 55, № 3. С. 159–164.
5. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
6. Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н., Кицманюк З.Д., Мухамедов М.Р., Дубский С.В. Реабилитация больных опухолями головы и шеи. Томск, 2003. 296 с.
7. Cervigne N.K., Reis P.P., Machado J., Sadikovic B., Bradley G., Galloni N.N., Pintilie M., Jurisica I., Perez-Ordóñez B., Gilbert R., Gullane P., Irish J., Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18 (24). P. 4818–4829. doi: 10.1093/hmg/ddp446.
8. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T., Barbisin M., Xu N.L., Mahuvakar V.R., Andersen M.R., Lao K.Q., Livak K.J., Guegler K.J. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR // Nucleic Acids. Res. 2005. Vol. 33 (20):e179.
9. Chen D., Huang J., Zhang K., Pan B., Chen J., De W., Wang R., Chen L. MicroRNA-451 induces epithelial-mesenchymal transition in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells by targeting proto-oncogene c-Myc // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (17). P. 3050–3067. doi:10.1016/j.ejca.2014.09.008.
10. Croce C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10 (10). P. 704–714. doi: 10.1038/nrg2634.
11. Ebrahimi F., Gopalan V., Smith R.A., Lam A.K. MiR-126 in human cancers: clinical roles and current perspectives // Exp. Mol. Pathol. 2014. Vol. 96 (1). P. 98–107. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.12.004.
12. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U., Yu S., Yeh R.F., Wythe J.D., Ivey K.N., Bruneau B.G., Stainier D.Y., Srivastava D. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // Dev. Cell. 2008. Vol. 15 (2). P. 272–284. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
13. Jamali Z., Asl Aminabadi N., Attaran R., Pournagiazar F., Ghertasi Oskouei S., Ahmadpour F. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in human head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis // Oral. Oncol. 2015. Vol. 51 (4). P. 321–331. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.008.
14. Kondakova I.V., Klishe E.V., Savenkova O.V., Kakurina G.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Mukhamedov M.R. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as the factors of head and neck tumor metastases // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. 2008. Vol. 2, № 3. P. 298–301.
15. Lind E.F., Ohashi P.S. Mir-155, a central modulator of T-cell responses // Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44 (1). P. 11–15.
16. Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Ruge M., Mian C. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma // Hum. Pathol. 2015. Vol. 46 (1). P. 50–57. doi: 10.1016/j.humpath.2014.09.006.
17. Shi L., Cheng Z., Zhang J., Li R., Zhao P., Fu Z., You Y. Hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells // Brain Res. 2008. Vol. 1236. P. 185–193. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.085.
18. Yang C.C., Hung P.S., Wang P.W., Liu C.J., Chu T.H., Cheng H.W., Lin S.C. MiR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma // J. Oral Pathol. Med. 2011. Vol. 40 (5). P. 397–404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x.
19. Yang X., Wu H., Ling T. Suppressive effect of microRNA-126 on oral squamous cell carcinoma in vitro // Mol. Med. Rep. 2014. Vol. 10 (1). P. 125–130. doi: 10.3892/mmr.2014.2171.
20. Zeng H., Fang C., Nam S., Cai Q., Long X. The clinicopathological significance of microRNA-155 in breast cancer: a meta-analysis // Biomed. Res. Int. 2014. 2014: 724209. doi: 10.1155/2014/724209.
21. Zhang J., Cheng C., Yuan X., He J.T., Pan Q.H., Sun F.Y. MicroRNA-155 acts as an oncogene by targeting the tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in esophageal squamous cell carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014. Vol. 7 (2). P. 602–610. eCollection 2014.

Поступила 25.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

- Веряскина Юлия Андреевна**, старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: fl-31@mail.ru. SPIN-код: 7989-6099.
- Какурина Гелена Валерьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1896-3144.
- Журавлев Евгений Сергеевич**, старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: evgenijur@gmail.com. SPIN-код: 6760-3609.
- Титов Сергей Евгеньевич**, кандидат биологических наук, научный сотрудник ЗАО «Вектор Бест», старший лаборант-исследователь лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: titovse78@gmail.com. SPIN-код: 4924-8365
- Кондакова Ирина Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149.
- Черемисина Ольга Владимировна**, доктор медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9579-2691.
- Шишкин Дмитрий Александрович**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5793-2432.
- Жимулев Игорь Федорович**, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, директор Института молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: zhimulev@mcb.nsc.ru. SPIN-код: 5924-5307.
- Чойнзонов Евгений Лхаматренович**, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730.
- Колесников Николай Николаевич**, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной генетики, Институт молекулярной и клеточной биологии СО РАН (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: kollesnikovnn@mcb.nsc.ru. SPIN-код: 6236-1344.

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

EXPRESSION PROFILE OF MICRORNAS IN SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CARCINOMA

Yu.A. Veryaskina¹, G.V. Kakurina², E.S. Zhuravlev¹, S.E. Titov^{1,3}, I.V. Kondakova², O.V. Cheremisina², D.A. Shishkin², I.F. Zhimulev¹, E.L. Choyzonov^{2,4}, N.N. Kolesnikov¹

IMCB SB RAS, Novosibirsk¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²

Ltd «Vector-Best», Novosibirsk³

Siberian State Medical University, Tomsk⁴

8/2, Acad. Lavrentiev Ave., 630090-Novosibirsk, Russia, e-mail: fl-31@mail.ru¹

Abstract

Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) is a highly aggressive disease with long asymptomatic course. New molecular prognostic markers are urgently needed to identify patients at high risk for developing lymph node metastasis. MicroRNAs (miRNAs) are a recently discovered class of small non-coding RNAs. Based on literature and our data, we have chosen 12 miRNAs (miRNA-21, -221, -222, -155, -205, -20a, -125b, -146b, -181b, -200a, -126, -451), involved in HNSCC carcinogenesis. Using real-time quantitative polymerase chain reaction analysis, we have shown a change in the expression miRNA in tumor tissue compared to unmodified tissue. Significant upregulation of five miRNAs: miRNA-21, -155, -181b, -126, -451 ($p < 0.05$) has been shown in tumors. MiRNA-126 has been found to be highly expressed in metastasis tissue ($p < 0.05$), and can be an important factor in understanding the processes of metastasis and development of a new prognostic marker.

Key words: head and neck tumors, miRNA, metastasis.

REFERENCES

1. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choyzonov E.L. Postgenomic technologies in prediction of squamous cell head and neck cancer metastasis // Russian Journal of Biotherapy. 2011. Vol. 10 (3). P. 31–36. [in Russian]
2. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choyzonov E.L., Shishkin D.A. Assessment of blood serum proteome in patients with squamous cell head and neck carcinoma // Siberian Journal of Oncology. 2013. № 2. P. 62–66. [in Russian]
3. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Choyzonov E.L. Prognosis of metastasis in squamous carcinoma of the head and neck // Voprosy onkologii. 2012. Vol. 58 (1). P. 26–32. [in Russian]
4. Kolesnikov N.N., Titov S.E., Veryaskina Yu.A., Karpinskaya E.V., Shevchenko S.P., Akhmerova L.G., Ivanov M.K., Kozlov V.V., Elisafenko E.A., Gulyaeva L.F., Zhimulev I.F. MicroRNA, evolution and cancer // Tsitologiya. 2013. Vol. 55 (3). C. 159–164. [in Russian]
5. Spirina L.V., Kondakova I.V. The role of specific intracellular proteolysis in oncogenesis // Voprosy onkologii. 2008. Vol. 54 (6). C. 690–694. [in Russian]
6. Choyzonov E.L., Balatskaya L.N., Kitsmanyuk Z.D., Mukhamedov M.R., Dubsky S.V. Rehabilitation of patients with head and neck tumors // Tomsk, 2003. 296 p. [in Russian]
7. Cervigne N.K., Reis P.P., Machado J., Sadikovic B., Bradley G., Galloni N.N., Pintilie M., Jurisica I., Perez-Ordóñez B., Gilbert R., Gullane P., Irish J., Kamel-Reid S. Identification of a microRNA signature associated with progression of leukoplakia to oral carcinoma // Hum. Mol. Genet. 2009. Vol. 18 (24). P. 4818–4829. doi: 10.1093/hmg/ddp446.
8. Chen C., Ridzon D.A., Broomer A.J., Zhou Z., Lee D.H., Nguyen J.T., Barbisin M., Xu N.L., Mahuvakar V.R., Andersen M.R., Lao K.Q., Livak K.J., Guegler K.J. Real-time quantification of microRNAs by stem-loop RT-PCR // Nucleic Acids. Res. 2005. Vol. 33 (20): e179.
9. Chen D., Huang J., Zhang K., Pan B., Chen J., De W., Wang R., Chen L. MicroRNA-451 induces epithelial-mesenchymal transition in docetaxel-resistant lung adenocarcinoma cells by targeting proto-oncogene c-Myc // Eur. J. Cancer. 2014. Vol. 50 (17). P. 3050–3067. doi: 10.1016/j.ejca.2014.09.008.
10. Croce C.M. Causes and consequences of microRNA dysregulation in cancer // Nat. Rev. Genet. 2009. Vol. 10 (10). P. 704–714. doi: 10.1038/nrg2634.
11. Ebrahimi F., Gopalan V., Smith R.A., Lam A.K. MiR-126 in human cancers: clinical roles and current perspectives // Exp. Mol. Pathol. 2014. Vol. 96 (1). P. 98–107. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.12.004.
12. Fish J.E., Santoro M.M., Morton S.U., Yu S., Yeh R.F., Wythe J.D., Ivey K.N., Bruneau B.G., Stainier D.Y., Srivastava D. MiR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity // Dev. Cell. 2008. Vol. 15 (2). P. 272–284. doi: 10.1016/j.devcel.2008.07.008.
13. Jamali Z., Asl Aminabadi N., Attaran R., Pournagiazar F., Ghertasi Oskouei S., Ahmadpour F. MicroRNAs as prognostic molecular signatures in human head and neck squamous cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis // Oral. Oncol. 2015. Vol. 51 (4). P. 321–331. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.008.
14. Kondakova I.V., Klishe E.V., Savenkova O.V., Kakurina G.V., Choyzonov E.L., Shishkin D.A., Mukhamedov M.R. Matrix metalloproteinases 2 and 9 as the factors of head and neck tumor metastases // Biochemistry (Moscow) Suppl. Series B: Biomedical Chemistry. 2008. Vol. 2 (3). P. 298–301.
15. Lind E.F., Ohashi P.S. Mir-155, a central modulator of T-cell responses // Eur. J. Immunol. 2014. Vol. 44 (1). P. 11–15.
16. Pennelli G., Galuppini F., Barollo S., Cavedon E., Bertazza L., Fassan M., Guzzardo V., Pelizzo M.R., Ruggie M., Mian C. The PDCD4/miR-21 pathway in medullary thyroid carcinoma // Hum. Pathol. 2015. Vol. 46 (1). P. 50–57. doi: 10.1016/j.humpath.2014.09.006.
17. Shi L., Cheng Z., Zhang J., Li R., Zhao P., Fu Z., You Y. Hsa-mir-181a and hsa-mir-181b function as tumor suppressors in human glioma cells // Brain Res. 2008. Vol. 1236. P. 185–193. doi: 10.1016/j.brainres.2008.07.085.
18. Yang C.C., Hung P.S., Wang P.W., Liu C.J., Chu T.H., Cheng H.W., Lin S.C. MiR-181 as a putative biomarker for lymph-node metastasis of oral squamous cell carcinoma // J. Oral Pathol. Med. 2011. Vol. 40 (5). P. 397–404. doi: 10.1111/j.1600-0714.2010.01003.x.
19. Yang X., Wu H., Ling T. Suppressive effect of microRNA-126 on oral squamous cell carcinoma in vitro // Mol. Med. Rep. 2014. Vol. 10 (1). P. 125–130. doi: 10.3892/mmr.2014.2171.
20. Zeng H., Fang C., Nam S., Cai Q., Long X. The clinicopathological significance of microRNA-155 in breast cancer: a meta-analysis // Biomed. Res. Int. 2014. 2014: 724209. doi: 10.1155/2014/724209.
21. Zhang J., Cheng C., Yuan X., He J.T., Pan Q.H., Sun F.Y. MicroRNA-155 acts as an oncogene by targeting the tumor protein 53-induced nuclear protein 1 in esophageal squamous cell carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2014. Vol. 7 (2). P. 602–610. eCollection 2014.

ABOUT THE AUTHORS

Veryaskina Yuliya Andreevna, senior assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: fl-31@mail.ru. SPIN-code: 7989-6099.

Kakurina Gelena Valerevna, MD, Ph.D., Senior Researcher of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 51-25-29. E-mail: kakurinagv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1896-3144.

Zhuravlev Evgeniy Sergeevich, senior assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: evgenijur@gmail.com. SPIN-code: 6760-3609.

Titov Sergey Evgenevich, Ph.D., Researcher of Ltd «Vector-Best», Novosibirsk, senior assistant of the Laboratory of Molecular Genetics, Institute of Molecular and Cell Biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: titovse78@gmail.com. SPIN-code: 4924-8365.

Kondakova Irina Viktorovna, Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk), Russian Federation. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149.

Cheremisina Olga Vladimirovna, MD, DSc, Head of Endoscopy Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: CheremisinaOV@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9579-2691.

Shishkin Dmitriy Aleksandrovich, Ph.D., Senior Researcher of the laboratory of the department of head and neck tumors, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5793-2432.

Zhimulev Igor Fedorovich, DSc, Professor, Academician RAN, Director of Institute of molecular and cell biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: 8 (383) 363-90-41. E-mail: zhimulev@mcb.nsc.ru. SPIN-code: 5924-5307.

Choinzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Professor, Academician of RAS, Director of the Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 2240-8730.

Kolesnikov Nikolay Nikolaevich, DSc, Principal Investigator of the laboratory of molecular genetics, Institute of molecular and cell biology SB RAS (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: kolesnikovnn@mcb.nsc.ru. SPIN-code: 6236-1344.

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МИЕЛОФИБРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ МИЕЛОЛЕЙКОЗЕ

Т.Ю. Долгих, И.В. Качесов, А.А. Марченко, Н.П. Домникова

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт молекулярной патологии и патоморфологии», г. Новосибирск
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: pathol@inbox.ru

Аннотация

Проведено клиничко-морфологическое исследование пациентов с хроническим миелолейкозом. Распространенность миелофиброза в трепанобиоптатах изучена с помощью разработанной компьютерной программы анализа изображений. Установлено, что миелофиброз развивается у половины обследованных пациентов. Начальный и выраженный миелофиброз встречаются примерно с одинаковой частотой, а их сочетание наблюдается чаще. В фазе акселерации и фазе бластного криза миелофиброз встречается чаще, чем в хронической фазе. В хронической фазе обнаружена прямая корреляция между относительной площадью фиброзной ткани при начальном миелофиброзе и выраженном миелофиброзе и числом мегакариоцитов, числом карликовых мегакариоцитов в трепанобиоптате. В фазе акселерации и фазе бластного криза относительная площадь фиброзной ткани при начальном и выраженном миелофиброзе прямо коррелирует с процентным содержанием бластов в миелограмме, процентным содержанием бластов в трепанобиоптате подвздошной кости и процентным содержанием бластов в периферической крови. Вне зависимости от фазы хронического миелолейкоза распространенность как начального, так и выраженного миелофиброза прямо коррелирует с продолжительностью заболевания. Наличие выраженного миелофиброза вне зависимости от фазы хронического миелолейкоза ассоциировано с применением химиотерапии. Начальный миелофиброз с фактом применения химиотерапии не связан. Возраст и пол не являются факторами, взаимосвязанными с миелофиброзом.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, хроническая фаза, фаза акселерации и фаза бластного криза, миелофиброз, относительная площадь фиброзной ткани.

В настоящее время во всем мире сохраняется тенденция к увеличению заболеваемости гемобластозами, в том числе и хроническим миелолейкозом (ХМЛ). Ежегодная заболеваемость ХМЛ варьирует от 0,6 до 1,9 случая на 100 000 населения [1]. Важное значение для диагностики и установления клинической фазы ХМЛ имеет гистологическое исследование костного мозга, которое позволяет оценить степень выраженности фиброзной ткани и наличие скоплений бластных клеток, что может быть ранним проявлением прогрессирующей фазы заболевания и бластного криза [2]. Повышенное количество ретикулиновых волокон, выявляемых методом серебрения, в момент установления диагноза определяется у 40 % больных. Увеличение количества ретикулиновых волокон в костном мозге коррелирует с увеличением количества мегакариоцитов, выраженностью спленомегалии и анемии [10]. Однако морфологическое исследование костного мозга не включается в прогностическую систему, так как основное внимание сфокусировано на гематологических параметрах [11]. В то же время, как считают некоторые исследователи, гистологические характеристики являются важными прогностическими признаками в прогрессировании хронической фазы ХМЛ [12].

По одним данным, развитие миелофиброза (МФ) снижает риск развития бластного криза и ассоциировано с большей продолжительностью жизни [6]. Другие авторы считают, что у пациентов с большей плотностью ретикулиновых волокон восстановление кроветворения в период после трансплантации костного мозга протекает хуже, чем у больных с меньшим уровнем аналогичных показателей [12]. Таким образом, информация о прогностической значимости МФ противоречива. В частности, остается неясным: влияет ли объем опухолевой массы в костном мозге, гистологический подтип опухолевого поражения на распространенность МФ при ХМЛ. Вопрос о влиянии современной химиотерапии на МФ при этом заболевании также недостаточно освещен.

Цель исследования – изучить патоморфологические особенности МФ при ХМЛ и оценить влияние опухолевого поражения костного мозга и химиотерапии (ХТ) на его выраженность.

Материал и методы

Обследовано 88 больных ХМЛ, из них 52 мужчины и 36 женщин, в возрасте от 16 до 82 лет (средний возраст – $55,8 \pm 1,9$ года), находившихся на лечении в ГБУЗ НСО «Государственная Новоси-

бирская областная клиническая больница» с 2006 по 2013 г. Исследование проведено с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации».

Хроническая фаза ХМЛ встречалась в 60 % случаев. Фазу акселерации и фазу бластного криза рассматривали в совокупности, в эту группу были включены 40 % пациентов. Дебют заболевания наблюдался в 47 % случаев, ответ на химиотерапию (оптимальный или субоптимальный) – в 22 %, рецидив – в 31 %. Одну линию химиотерапии (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β) получили 55 % больных, две (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб) – 45 % пациентов. Верификацию диагноза ХМЛ, определение фазы заболевания, оценку результатов терапии осуществляли согласно стандартным критериям [4, 5].

Степень МФ устанавливалась согласно шкале Европейского консенсуса [12]. Автоматизированное морфометрическое исследование МФ проводили с использованием программы анализа изображений AxioVision 4.6, камеры Axio Cam, микроскопа Zeiss, компьютера. На парафиновых срезах трепанобиоптатов подвздошной кости, толщиной 4 мкм, импрегнированных серебром по методу Гомори и окрашенных по методу ван Гизона при ×200, измеряли абсолютную площадь фиброзной ткани. Абсолютную площадь гемопоэтической и опухолевой ткани измеряли в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Изучали все костномозговые полости одного среза, что соответствовало 5–7 полям зрения микроскопа и 20–30 полям зрения камеры (в зависимости от размера среза). Площадь одного поля зрения камеры составляла 364 000 мкм² (0,7 мм²). Подсчитывали суммарную абсолютную площадь фиброзной ткани в пределах одного среза, а также суммарную абсолютную площадь гемопоэтической и опухолевой ткани. Относительную площадь фиброзной и опухолевой ткани ($S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ и $S_{\text{отн.опух.тк.}}$) вычисляли по формулам, описанным ранее [3].

Материалом для цитологического исследования служили мазки периферической крови и аспиратов костного мозга, окрашенные по методу Романовского – Гимзы.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы SPSS (версия 17.0). Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. Проверку соответствия выборок анализируемых данных по $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ и $S_{\text{отн.опух.тк.}}$ нормальному закону распределения проводили по критерию Шапиро – Уилка. Сравнения средних значений различных выборок производили с помощью U-теста по методу Манна и Уитни (непараметрический тест). Связь между двумя переменными определяли с помощью коэффициентов корреля-

ции Пирсона и Спирмана. Для однофакторного и многофакторного анализа использовали модель логистической регрессии. Критериями достоверности считали значения вероятности ошибки $p < 0,05$ и отношения шансов (OR) $> 1,0$.

Результаты и обсуждение

Характеристика МФ в дебюте и рецидиве заболевания

Частота МФ при ХМЛ составила 50 %. При этом у пациентов в фазе акселерации и фазе бластного криза МФ встречался чаще, чем у пациентов в хронической фазе ХМЛ (соответственно в 79 и 46 %) (рис. 1). Как начальный, так и выраженный МФ в хронической фазе, а также в фазе акселерации и фазе бластного криза наблюдались практически с одинаковой частотой – 30 % (рис. 2). Чаще определялось сочетание начального и выраженного МФ: в 40 % случаев у пациентов в хронической фазе и в 46 % случаев у пациентов в фазе акселерации и фазе бластного криза. У пациентов как в хронической фазе, так и в фазе акселерации и фазе бластного криза $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ оказалась больше $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ ($p < 0,001$) (табл. 1). В фазе акселерации и фазе бластного криза $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ достоверно ($p_{1,2} < 0,001$) превысила аналогичный показатель в хронической фазе.

Проанализирована взаимосвязь МФ и опухолевой ткани. Относительная площадь опухолевой ткани у пациентов в хронической фазе МФ составила $60,7 \pm 18,8 \%$ и не отличалась от аналогичного показателя у пациентов в фазе акселерации и фазе бластного криза ($59,0 \pm 18,7 \%$). У пациентов в хронической фазе ХМЛ гранулоцитарный подтип опухолевой инфильтрации костного мозга наблюдался в 2 раза чаще, чем гранулоцитарно-мегакариоцитарный – 69 % против 31 %.

При гранулоцитарном подтипе опухолевой инфильтрации костного мозга у пациентов в хронической фазе заболевания $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ и $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ не различались, а при гранулоцитарно-мегакариоцитарном подтипе $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ превысила $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ ($p < 0,001$) (табл. 2). У пациентов

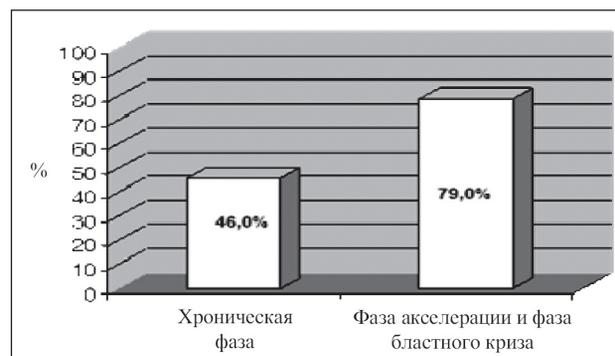


Рис. 1. Частота МФ при ХМЛ в хронической фазе, фазе акселерации и фазе бластного криза

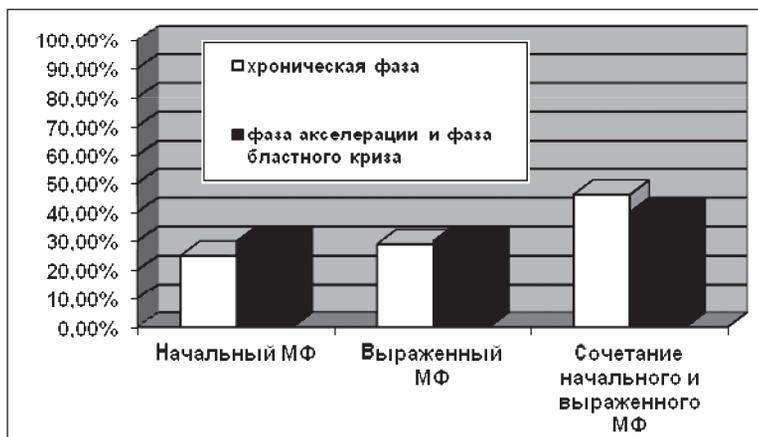


Рис. 2. Структура МФ в хронической фазе, а также фазе акселерации и фазе бластного криза

с гранулоцитарно-мегакариоцитарным подтипом $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ превысила аналогичный показатель у больных гранулоцитарным подтипом ($p=0,006$ и $p=0,017$ соответственно).

В хроническую фазу ХМЛ, независимо от подтипа опухолевой инфильтрации костного мозга, обнаружена прямая корреляция между $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптате подвздошной кости ($r=0,619$, $p=0,032$), между $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ и числом карликовых мегакариоцитов в трепано-

биоптате подвздошной кости ($r=0,703$, $p=0,016$), между $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптате подвздошной кости ($r=0,517$, $p=0,006$), между $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ и числом карликовых мегакариоцитов ($r=0,643$, $p=0,014$) в трепанобиоптате подвздошной кости.

В хронической фазе ХМЛ, независимо от подтипа опухолевой инфильтрации костного мозга у пациентов с дизмегакариоцитопозом, $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ и $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ

Таблица 1

Относительная площадь фиброзной ткани в трепанобиоптатах в хронической фазе, фазе акселерации и фазе бластного криза у пациентов с ХМЛ

Фаза	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Хроническая (n=28)	17,7 ± 22,9	30,7 ± 32,6*
Акселерации и бластного криза (n=11)	18,8 ± 28,7	39,2 ± 40,5#
p	$p_{1,2}=0,650$	$p_{1,2}<0,001$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателем в хронической фазе при начальном МФ ($p<0,001$); # – различия статистически значимы по сравнению с показателем в фазе акселерации и фазе бластного криза при начальном МФ ($p<0,001$).

Таблица 2

Относительная площадь фиброзной ткани в трепанобиоптатах при гранулоцитарном и гранулоцитарно-мегакариоцитарном подтипах ХМЛ в хронической фазе заболевания

Тип ХМЛ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Гранулоцитарный (n=31)	5,8 ± 14,2	5,9 ± 15,2
Гранулоцитарно-мегакариоцитарный (n=14)	11,3 ± 24,4	30,5 ± 41,5*
p	$p_{1,2}=0,310$	$p_{1,2}=0,006$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателем при начальном МФ при гранулоцитарно-мегакариоцитарном типе ($p<0,001$).

Таблица 3

Относительная площадь фиброзной ткани в трепанобиоптатах при наличии и отсутствии дизмегакариоцитопоза у пациентов в хронической фазе ХМЛ

Дизмегакариоцитопоз	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Присутствует (n=15)	8,1 ± 18,1	17,8 ± 31,5
Отсутствует (n=16)	7,8 ± 31,5	13,2 ± 26,3
p	$p_{1,2}=0,018$	$p_{1,2}=0,005$

оказались достоверно больше, чем аналогичные показатели у пациентов без дизмегакариоцитопоза ($p=0,018$ и $p=0,005$ соответственно) (табл. 3).

В фазе акселерации и фазе бластного криза $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ ($21,4 \pm 32,1$ %) значимо больше ($p=0,006$), чем при начальном МФ ($13,0 \pm 23,4$ %). При выраженном и при начальном МФ уровни $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ прямо коррелировали с процентным содержанием бластов в миелограмме ($r=0,414$, $p=0,014$ и $r=0,314$, $p=0,040$ соответственно), в трепанобиоптатах подвздошной кости ($r=0,311$, $p=0,046$ и $r=0,531$, $p=0,021$ соответственно) и в периферической крови ($r=0,437$, $p=0,025$ и $r=0,697$, $p=0,007$).

Продолжительность заболевания с момента появления первых симптомов до момента постановки диагноза составила $7,5 \pm 3,2$ мес. Независимо от фазы ХМЛ обнаружена прямая корреляция между продолжительностью заболевания с момента появления первых жалоб до момента постановки диагноза и $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ ($p=0,009$, $r=0,873$), а также продолжительностью заболевания и $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ ($p=0,015$, $r=0,702$). Начальный МФ ассоциирован с продолжительностью болезни более 4 мес ($p=0,018$, OR 59,13, 95 % CI 7,58 – 274,15), выраженный МФ – с продолжительностью ХМЛ более 7 мес ($p=0,008$, OR 85,09, 95 % CI 10,19 – 379,72).

Характеристика МФ у пациентов, ответивших на химиотерапию (оптимальный или субоптимальный ответ)

Группу пациентов, ответивших на лечение (оптимальный, субоптимальный ответ), составили 19 человек. Все пациенты получили две линии химиотерапии: гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб.

Семь (54 %) человек из группы больных, у которых МФ отсутствовал на фоне проведенного лечения, не имели МФ изначально до химиотерапии. У 5 (38 %) человек присутствовал начальный МФ, у 1 (8 %) больного – выраженный (МФ-2). У пациентов, ответивших на химиотерапию, $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ ($20,1 \pm 33,6$ %) оказалась значимо больше, чем при начальном МФ ($3,5 \pm 8,6$ %). У

13 (68 %) больных МФ отсутствовал. Наличие МФ отмечено у 6 (32 %) пациентов. Сочетание начального и выраженного МФ наблюдалось в 4 (21 %), только выраженный МФ – в 2 (11 %) случаях.

У пациентов, ответивших на ХТ, $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ оценена в сравнении с $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ у пациентов в дебюте и рецидиве заболевания. Обнаружено, что самый большой уровень $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ отмечался у пациентов с рецидивом ХМЛ (табл. 4). Значения $S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ у пациентов с рецидивом ХМЛ и у больных, ответивших на химиотерапию, значимо выше, чем у пациентов в дебюте заболевания.

Многофакторный анализ показал ассоциацию начального МФ в хронической фазе ХМЛ с такими факторами, как дизмегакариоцитопоз ($p=0,032$, OR 69,43, 95 % CI 2,18 – 306,40) и гранулоцитарно-мегакариоцитарный тип опухолевого поражения костного мозга ($p=0,046$, OR 70,42, 95 % CI 3,99 – 215,18), выраженного МФ, с аналогичными факторами ($p=0,006$, OR 50,13, 95 % CI 4,85 – 372,10 и $p=0,002$, OR 16,32, 95 % CI 5,12 – 118,12 соответственно), а также с проводимой химиотерапией (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб).

Проведение многофакторного анализа обнаружило ассоциацию в фазе акселерации и фазе бластного криза начального МФ с числом незрелых клеток миелоидного ряда в трепанобиоптате подвздошной кости – 30 % и более, выраженного МФ – с числом незрелых клеток миелоидного ряда – 55 % и более.

Частота МФ при ХМЛ в нашем исследовании оказалась выше, чем в других работах [10]. Это связано с тем, что мы применяли иную методику оценки МФ. Помимо общепринятой шкалы Европейского консенсуса нами использована программа для морфометрического анализа изображений. Во внимание принимались не только срезы трепанобиоптатов, по всей площади представленные фиброзными волокнами, но и те срезы, в которых наряду с участками, занятыми фиброзной тканью, отмечались поля костного мозга, свободные от ретикулиновых и коллагеновых волокон.

Таблица 4

Относительная площадь опухолевой и фиброзной ткани у пациентов в дебюте, рецидиве ХМЛ и при ответе на химиотерапию

Фаза заболевания	$S_{\text{отн.опух.тк.}}$	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при начальном МФ	$S_{\text{отн.фибр.тк.}}$ при выраженном МФ
Дебют (n=50)	$62,2 \pm 15,8$	$7,1 \pm 15,4$	$14,8 \pm 27,4^*$
Ответ на ХТ (n=13)	0	$3,5 \pm 8,6$	$20,1 \pm 33,6^{**}$
Рецидив (n=19)	$54,4 \pm 25,8$	$19,0 \pm 30,8$	$22,6 \pm 35,7$
p		$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$ $p_{2,3} < 0,001$	$p_{1,2} < 0,001$ $p_{1,3} < 0,001$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных ХМЛ с дебютом заболевания при начальном МФ ($p < 0,001$); ** – различия статистически значимы по сравнению с показателями у пациентов с ответом на ХТ при МФ-2 ($p < 0,001$).

Заключение

При ХМЛ миелофиброз встречается чаще в фазе акселерации и фазе бластного криза, чем в хронической фазе заболевания. В фазе акселерации и фазе бластного криза распространенность как начального, так и выраженного МФ прямо коррелирует с числом бластов как в костном мозге, так и в периферической крови. Проведение многофакторного анализа обнаружило ассоциацию в фазе акселерации и фазе бластного криза начального МФ с числом незрелых клеток миелоидного ряда в трепанобиоптате подвздошной кости – 30 % и более, выраженного МФ – с числом незрелых клеток миелоидного ряда – 55 % и более. Независимо от фазы ХМЛ распространенность как начального, так и выраженного МФ прямо коррелирует с продолжительностью заболевания. Эти факты объясняются тем, что естественное течение ХМЛ сопровождается увеличением содержания фиброзных волокон в костном мозге. Степень МФ отражает один из этапов развития, на котором было выявлено заболевание [8].

Распространенность выраженного МФ при гранулоцитарно-мегакариоцитарном подтипе выше, чем при гранулоцитарном подтипе. Независимо от подтипа опухолевого поражения костного мозга имеется прямая корреляция между распространенностью как начального, так и выраженного МФ и числом мегакариоцитов в трепанобиоптате подвздошной кости. При гранулоцитарном подтипе прямая корреляция наблюдается между распространенностью как начального, так и выраженного МФ и числом карликовых мегакариоцитов. Распространенность начального и выраженного МФ у па-

циентов с дизмегакариоцитопозом больше, чем у пациентов без дизмегакариоцитопоза. Многофакторный анализ выявил ассоциацию в хронической фазе ХМЛ как начального, так и выраженного МФ с такими факторами, как дизмегакариоцитопоз и гранулоцитарно-мегакариоцитарный тип опухолевого поражения костного мозга.

Полученные результаты вписываются в концепцию, согласно которой мегакариоцитарная линия патогенетически важна в развитии МФ. Основными звеньями патогенеза являются: 1) дисплазия мегакариоцитов и их тесная связь с фиброзной тканью; 2) повышенное число мегакариоцитов и их предшественников [7]. Впервые у пациентов с хронической фазой ХМЛ, достигших оптимального или субоптимального ответа, на фоне 2 линий химиотерапии (гидроксикарбамид + интерферон альфа-2β, иматиниб) показана эволюция МФ. Регрессия МФ, по-видимому, связана с сокращением числа мегакариоцитов в результате лечения. В структуре МФ, сохранявшегося на фоне лечения, доминировал выраженный МФ. При этом распространенность выраженного МФ у пациентов, ответивших на химиотерапию, достоверно больше, чем у больных в дебюте заболевания. Вероятно, это связано с использованием интерферона, который вызывает развитие МФ [9].

Наибольшая распространенность начального и выраженного МФ отмечена при рецидиве заболевания, что, возможно, связано с одновременным воздействием как опухоли, так и химиотерапии. Отсутствие взаимосвязи МФ с возрастом и полом пациента еще раз подтверждает патологический характер данного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдулкадыров К.М., Ломаца И.Г., Шуваев В.А., Абдулкадырова А.С., Лазорко Н.С., Мартынкевич И.С., Никулина Т.С., Удальева В.Ю., Усачева Е.И., Зотова И.И., Головченко Р.А., Фоминых М.С., Иванова М.О., Мачолайтене Е.Р., Позняк Е.И., Ильина Н.В., Карягина Е.В., Романова Е.Г., Холопова И.В., Сбитякова Е.Г., Шнейдер Т.В., Зарицкий А.Ю. Заболеваемость и распространенность хроническим миелолейкозом за 2006–2011 в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Вестник гематологии. 2013. Т. IX, № 2. С. 7–8.
2. Домникова Н.П., Непомнящих Г.И., Айдагулова С.В., Бакарев М.А., Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Петрусенко Е.Е. Морфометрический анализ трепанобиоптатов при агрессивных и индолентных неходжкинских лимфомах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2011. Т. 151, № 6. С. 713–717.
3. Дьячкова Ю.А., Долгих Т.Ю., Домникова Н.П. Клинико-патоморфологическое исследование миелофиброза при множественной миеломе // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 34–38.
4. Программное лечение заболеваний системы крови / Под ред. В.Г. Савченко. М., 2012. Т. II. 1056 с.
5. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A., Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsson B., Silver R.T., Goldman J., Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (35). P. 6041–6051. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
6. Burkhardt R., Jaeger K., Kettner J., Helmer G. Chronic myeloproliferative disorders: prognostic importance of new working classification // J. Clin. Pathol. 1990. Vol. 43 (5). P. 357–364.
7. Castro-Malaspina H. Pathogenesis of myelofibrosis: role of ineffective megakaryopoiesis and megakaryocyte components // Prog. Clin. Biol. Res. 1984. Vol. 154. P. 427–454.
8. Clough V., Geary G.C., Hashmi K., Davson J., Knowlson T. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia // Br. J. Haematol. 1979. Vol. 42. P. 515–526.
9. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluin-Nelemans J.C., Alimena G., Steegmann J.L., Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa: Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group // J. Natl. Cancer Inst. 1998. Vol. 90 (11). P. 850–858.
10. Lazzarino M., Morra E., Castello A., Inverardi D., Coci A., Pagnucco G., Magrini U., Zei G., Bernasconi C. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia: clinicopathological correlation and prognostic significance // Br. J. Haematol. 1986. Vol. 64 (2). P. 227–240.
11. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Confirmation and improvement of Sokal's prognostic classification of Ph+ chronic myeloid leukemia: The value of early evaluation of the course of the disease // Ann. Hematol. 1991. Vol. 63 (6). P. 307–314.
12. Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A., Spohr M., Diehl V., Zankovich R., Niederle N., Leder L.D. Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: A comparative retrospective multicentre histological and clinical study // Br. J. Haematol. 2000. Vol. 108 (1). P. 64–71.

Поступила 12.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Долгих Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-код: 5896-2991

Качесов Игорь Викторович, научный сотрудник лаборатории общей патологической анатомии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru

Марченко Андрей Анатольевич, научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru

Домникова Наталья Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярно-клеточных и иммуноморфологических основ онкогематологии, ФГБНУ «Институт молекулярной патологии и патоморфологии» (г. Новосибирск), Российская Федерация. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-код: 7107-6405

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

CLINICAL AND PATHOMORPHOLOGICAL EXAMINATION OF MYELOFIBROSIS IN CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

T.Yu. Dolgikh, I.V. Kachesov, A.A. Marchenko, N.P. Domnikova

Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Novosibirsk
2, Timakov's Str., Novosibirsk-630117, Russia, e-mail: pathol@inbox.ru

Abstract

Pathomorphology study of marrow fibrosis in patients with chronic myeloid leukemia was carried out using morphometric image analysis software. It was revealed that every second patient had myelofibrosis. The initial and expressed myelofibrosis occur at approximately the same frequency, and their combination is observed more often. Myelofibrosis is more common in the accelerated-phase and blast crisis than in the chronic-phase. It was found a direct correlation between the relative area of fibrous tissue in initial and expression myelofibrosis and the number of megakaryocytes, the number of dwarf megakaryocytes in the bone marrow trephine biopsy. The relative area of fibrous tissue in initial and expression myelofibrosis directly correlates with the percentage of blasts in myelogram, the percentage of blasts in the bone marrow trephine biopsy and the percentage of blasts in the peripheral blood in the accelerated phase and blast crisis. The prevalence of both initial and expressed myelofibrosis regardless of the phase of chronic myeloid leukemia directly correlated with the duration of the disease. Expressed myelofibrosis associates with the chemotherapy regardless of the phase of chronic myeloid leukemia. Initial myelofibrosis with the chemotherapy is not connected. Gender and age of the patients are not associated with marrow fibrosis

Key words: chronic myeloid leukemia, chronic phase, accelerated phase and blast crisis, myelofibrosis, relative area of fibrous tissue.

REFERENCES

1. Abdulkadyrov K.M., Loman I.G., Shuvaev V.A., Abdulkadyrova A.S., Lazorko N.S., Martynkevich I.S., Nikulina T.S., Udaleva V.Yu., Usacheva E.I., Zotova I.I., Golovchenko R.A., Fominykh M.S., Ivanova M.O., Machulaitene E.R., Poznyak E.I., Ilina N.G., Karyagina E.V., Romanova E.G., Kholopova I.V., Sbitaykova E.G., Shneider T.V., Zaritsky A.Yu. The incidence and prevalence of chronic myeloid leukemia for 2006–2011 in Saint-Petersburg and Leningrad region // *Vestnik gematologii*. 2013. Vol. IX (2). P. 7–8. [in Russian]
2. Domnikova N.P., Nepomnyashchikh G.I., Aidagulova S.V., Bakarev M.A., Dolgikh T.Yu., Kachesov I.V., Petrusenko E.E. Morphometric study of trephine biopsy specimens in aggressive and indolent non-Hodgkin's lymphomas // *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2011. Vol. 151 (6). P. 713–717. [in Russian]
3. D'yachkova Yu.F., Dolgikh T.Yu., Domnikova N.P. Clinico-pathological examination of myelofibrosis in multiple myeloma // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 34–38. [in Russian]
4. *Software for treatment of diseases of the blood system: Collection of diagnostic and treatment protocols for diseases of the blood* / Ed. by V.G. Savchenko. M., 2012. Vol. II. 1056 p. [in Russian]
5. Baccarani M., Cortes J., Pane F., Niederwieser D., Saglio G., Apperley J., Cervantes F., Deininger M., Gratwohl A., Guilhot F., Hochhaus A.,

- Horowitz M., Hughes T., Kantarjian H., Larson R., Radich J., Simonsen B., Silver R.T., Goldman J., Hehlmann R.; *European LeukemiaNet*. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (35). P. 6041–6051. doi: 10.1200/JCO.2009.25.0779.
6. Burkhardt R., Jaeger K., Kettner J., Helmer G. Chronic myeloproliferative disorders: prognostic importance of new working classification // *J. Clin. Pathol.* 1990. Vol. 43 (5). P. 357–364.
7. Castro-Malaspina H. Pathogenesis of myelofibrosis: role of ineffective megakaryopoiesis and megakaryocyte components // *Prog. Clin. Biol. Res.* 1984. Vol. 154. P. 427–454.
8. Clough V., Geary G.C., Hashmi K., Davson J., Knowlson T. Myelofibrosis in chronic granulocytic leukemia // *Br. J. Haematol.* 1979. Vol. 42. P. 515–526.
9. Hasford J., Pffirmann M., Hehlmann R., Allan N.C., Baccarani M., Kluijn-Nelemans J.C., Alimena G., Steegmann J.L., Ansari H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa: Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90 (11). P. 850–858.
10. Lazzarino M., Morra E., Castello A., Inverardi D., Coci A., Pagnucco G., Magrini U., Zei G., Bernasconi C. Myelofibrosis in chronic

granulocytic leukemia: clinicopathological correlation and prognostic significance // Br. J. Haematol. 1986. Vol. 64 (2). P. 227–240.

11. *The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia*. Confirmation and improvement of Sokal's prognostic classification of Ph+ chronic myeloid leukemia: The value of early evaluation of the course of the disease // Ann. Hematol. 1991. Vol. 63 (6). P. 307–314.

12. *Thiele J., Kvasnicka H.M., Schmitt-Graeff A., Spohr M., Diehl V., Zankovich R., Niederle N., Leder L.D.* Effects of interferon and hydroxyurea on bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukaemia: A comparative retrospective multicentre histological and clinical study // Br. J. Haematol. 2000. Vol. 108 (1). P. 64–71.

ABOUT THE AUTHORS

Dolgikh Tatiana Yurievna, MD, PhD, senior researcher, Laboratory of Molecular-Cellular and Immunomorphological Basis of Hematologic Oncology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-code: 5896-2991.

Kachesov Igor Viktorovich, researcher, Laboratory of General Pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru.

Marchenko Andrey Anatolievich, researcher, Laboratory of Molecular-Cellular and Immunomorphological Basis of Hematologic Oncology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru.

Domnikova Natalia Petrovna, Head of Laboratory of Molecular-Cellular and Immunomorphological Basis of Hematologic Oncology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology (Novosibirsk), Russian Federation. E-mail: pathol@inbox.ru. SPIN-code: 7107-6405.

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ФИЛГРАСТИМОМ ПРОЦЕССОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО РОСТКА ГЕМОПОЭЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ХИМИОТЕРАПИИ ПО СХЕМЕ ДОКСОРУБИЦИН/ДОЦЕТАКСЕЛ

Т.Ю. Хричкова¹, В.Е. Гольдберг², Н.О. Попова², Е.И. Симолина²,
Ю.В. Белевич², В.В. Жданов¹, Л.А. Мирошниченко¹, Е.В. Удут¹,
Е.В. Симанина¹

НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга,
г. Томск¹
Томский НИИ онкологии, г. Томск²
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3, e-mail: tasha93@mail.ru

Аннотация

Исследованы стимулирующие эффекты препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (филграстима) в отношении гранулоцитарного роста гемопоэза. В исследование включены 77 больных раком молочной железы III–IV стадий, которым проводилась химиотерапия по схеме доксорубицин/доцетаксел. В перерывах между курсами химиотерапии 30 пациенткам назначался филграстим. Препарат вводился подкожно в дозе 300 мкг, двукратно на 8-й и 12-й дни от последнего введения доцетаксела. Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии. Показано, что под действием филграстима происходит активация костномозгового гранулоцитопоэза, подавленного цитостатиками. Эффект реализуется на уровне коммитированных предшественников, морфологически дифференцируемых элементов костного мозга и периферической крови, что является следствием стимуляции пролиферативной активности кроветворных клеток-предшественников гранулоцитопоэза под действием гуморальных факторов, выделяемых клетками микроокружения, а также, в значительной степени, ускорением созревания указанных клеток.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, гранулоцитопоэз, доцетаксел, филграстим.

Схемы химиотерапии, включающие антрациклины и таксаны, часто используются для лечения больных раком молочной железы (РМЖ) III–IV стадий [3, 11, 12]. При этом эффективность сочетания доцетаксела с доксорубицином в качестве I линии химиотерапии составляет 55–94 %, в качестве II линии – 36–59 %, и демонстрирует наиболее высокие показатели выживаемости [3, 8]. Однако частым осложнением при использовании как доцетаксела, так и доксорубицина является угнетение костномозгового кроветворения, в большей степени гранулоцитарного роста, что проявляется развитием лейкопении с преимущественным снижением в периферической крови количества нейтрофильных гранулоцитов. Нейтропения III–IV степени развивается у 85–100 %, фебрильная нейтропения – у 30–40 % больных, получавших цитостатическую терапию данными препаратами [9].

В тех ситуациях, когда необходимо быстро увеличить количество гранулоцитов в крови, используют преимущественно препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), в

частности филграстим [5, 10, 13]. Вместе с тем становятся известными новые эффекты Г-КСФ в отношении кроветворения, которые требуют дальнейшего изучения механизмов действия этих препаратов. Кроме того, в большом количестве экспериментальных работ показано, что реализация гемостимулирующих эффектов Г-КСФ на фоне различных режимов цитостатической терапии происходит через воздействие на совершенно разные звенья регуляции системы крови [4, 6, 7].

Целью исследования явилась оценка эффективности филграстима в качестве корректора нарушений, возникающих в системе крови у больных раком молочной железы III–IV стадий в процессе химиотерапии по схеме доксорубицин/доцетаксел, и изучение механизмов, лежащих в основе гемостимулирующего эффекта препарата.

Материал и методы

Было обследовано 77 больных с морфологически верифицированным раком молочной железы III–IV стадий. Все пациентки получали химиотерапию (ХТ) по схеме, включающей внутривенное введение

50 мг/м² доксорубицина (адриабластин, Фармация и Апджон С.п.А., Италия) в 1-й день и 75 мг/м² доцетаксела (таксотер, Авентис Фарма, С.А., Франция) – во 2-й день. Длительность цикла составляла два дня, интервал между курсами – 3 нед. Из представленной группы больных 30 пациенток в перерывах между курсами ХТ получали филграстим подкожно в дозе 300 мкг, который вводился на 8-й и 12-й дни от последнего введения доцетаксела.

Показатели системы крови оценивали на протяжении 3 курсов химиотерапии. Капиллярную кровь для исследования забирали до и после каждого цикла цитостатического лечения. Проведение стерильных пункций осуществляли до начала лечения, а также после I и II курсов химиотерапии. Определение показателей периферической крови (лейкоциты, гемограмма) и дифференциальный подсчет миелограмм в стерильном пунктате производили стандартными гематологическими методами [4].

Клонирование клеток-предшественников гранулоцитопоза (КОЕ-Г) из неприлипающих кариоцитов костного мозга и периферической крови больных, выделенных на градиенте плотности Histopaque-1077 (Sigma, США) (концентрация клеток $2,0 \times 10^5$ мл), осуществляли в полувязкой питательной среде на основе метилцеллюлозы. Интенсивность дифференцировки гемопоэтических предшественников определяли по величине индекса созревания (соотношение колоний к кластерам). Пролиферативную активность КОЕ изучали методом клеточного самоубийства с использованием гидроксимочевины. Колониестимулирующую (КСА) активность супернатантов от прилипающей и неприлипающей фракций костного мозга тестировали микрометодом в 96-луночных планшетах, КСА выражали количеством выросших гранулоцито-макрофагальных колоний (на 10^5 миелокариоцитов) [2, 4]. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Томского НИИ онкологии.

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

Результаты и обсуждение

Химиотерапия больных раком молочной железы приводила к статистически значимому снижению количества лейкоцитов после завершения 1, 2 и 3-го курсов. Со стороны показателей периферической крови гемостимулирующий эффект препарата Г-КСФ проявлялся в выраженном увеличении общего количества лейкоцитов на всех этапах исследования, причем не только за счет сегментоядерных нейтрофилов, но и за счет лимфоцитов, моноцитов и палочкоядерных форм нейтрофильных лейкоцитов (рис. 1А, Б).

Картина периферической крови пациентов в целом соответствовала изменениям со стороны ми-

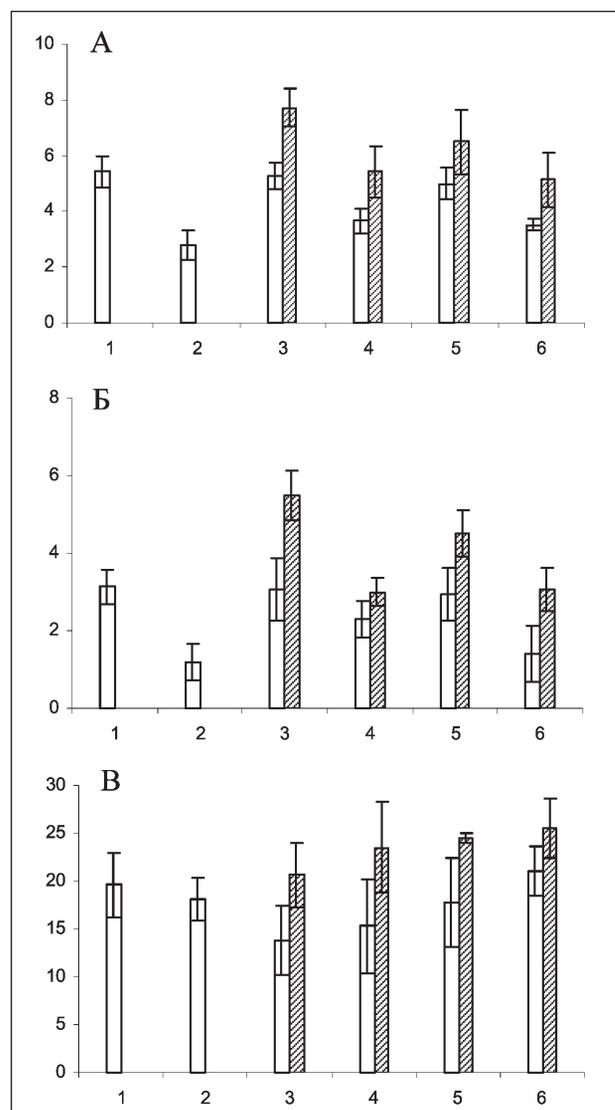


Рис. 1. Изменения общего количества лейкоцитов (А); содержания сегментоядерных нейтрофилов (Б) в периферической крови и уровня КСА (В) в сыворотке крови больных РМЖ в процессе химиотерапии с использованием доксорубицина и доцетаксела (прозрачные столбики), либо их комбинации с филграстимом (заштрихованные столбики). По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – после первого курса, 3 – перед вторым курсом, 4 – после второго курса, 5 – перед третьим курсом, 6 – после третьего курса), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при $p < 0,05$

елоидного ростка кроветворения. Применение филграстима в комбинации с режимом доксорубицин/доцетаксел вызывало значительное возрастание количества зрелых нейтрофильных гранулоцитов на всех этапах (в 1,1–1,2 раза) и достоверный рост числа активно пролиферирующих морфологически идентифицируемых элементов гранулоцитарного ростка гемопоэза перед 2-м курсом химиотерапии (в 1,14 раза) по сравнению с контрольной группой больных (рис. 2А, Б). Данный факт позволяет говорить о том, что введение цитокина приводит к выраженной активации не только процессов

дифференцировки, но и пролиферации в отделе морфологически дифференцируемых элементов нейтрофильного ростка кроветворения.

Как известно, состояние костномозгового кроветворения во многом зависит от функциональной активности пула кроветворных клеток-предшественников, способных давать начало определенному числу зрелых специализированных клеток крови [1, 2]. Нами установлено, что число КОЕ-Г в костном мозге больных РМЖ при лечении по схеме доксорубин/доцетаксел достоверно возрастало лишь перед вторым курсом ХТ – на 47,1 %. Введение филграстима демонстрировало значительно больший рост числа гранулоцитарных клеток-предшественников в костном мозге больных. Этот показатель в основной группе

больных перед вторым курсом ХТ был на 114 % выше, перед третьим курсом ХТ – на 156,6 %, чем у пациентов, получавших химиотерапию без введения гемостимулятора (рис. 2В). Поскольку количественное состояние пула любых незрелых клеток определяется интенсивностью пролиферации и дифференцировки составляющих его элементов, мы обратили особое внимание на изучение этих процессов в отделе прекурсоров грануломоноцитопоза [1].

Вызванное цитостатическим лечением снижение пролиферативной активности гранулоцитарно-макрофагальных предшественников в последний срок исследования полностью нивелировалось под влиянием препарата Г-КСФ. Более того, он вызывал повышение содержания в костном мозге

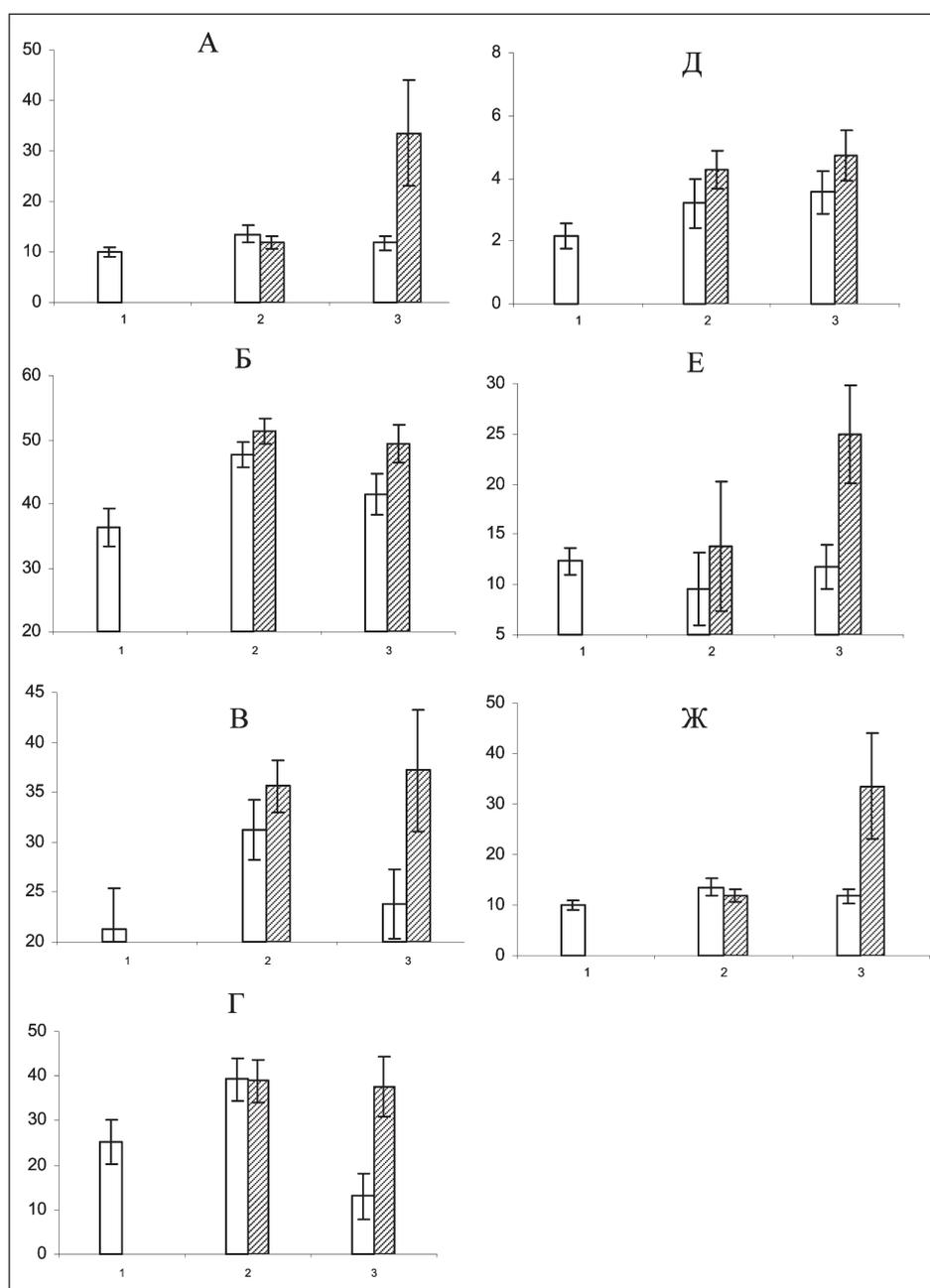


Рис. 2. Изменения содержания незрелых (А) и зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов (Б), количество КОЕ-Г (В), доля КОЕ-Г в S-фазе митотического цикла (Г), интенсивность созревания КОЕ-Г (Д), уровень КСА в супернатантах от адгезирующих (Е) и неадгезирующих (Ж) миелокариоцитов в костном мозге больных РМЖ в процессе химиотерапии с использованием доксорубина и доцетаксела (прозрачные столбики), либо их комбинации с филграстимом (заштрихованные столбики). По оси абсцисс – сроки исследования (1 – до лечения, 2 – перед вторым курсом, 3 – перед третьим курсом), по оси ординат – значения показателя; доверительные интервалы при $p < 0,05$

больных данной группы КОЕ-ГМ, находящихся в S-фазе митотического цикла, до 288,8 % от уровня данного показателя в группе без филграстима. Одновременно с этим в группе пациенток, которым вводили филграстим на фоне таксан-содержащей схемы химиотерапии, как и в группе без стимулятора, наблюдалось ускорение созревания КОЕ-ГМ. Однако интенсивность этого процесса значительно возростала как перед вторым (в 1,34 раза), так и перед третьим (в 1,33 раза) курсами ХТ по сравнению с контрольной группой (рис. 2Г, Д).

Традиционное мнение о том, что гемостимулирующее действие Г-КСФ обусловлено непосредственным его эффектом в отношении кроветворных клеток, не исключает возможности изменения под его влиянием функции добавочных клеток, формирующих микросреду в гемопоэтической ткани. В связи с этим нами были исследованы уровни КСА супернатантов костномозговых нуклеаров в процессе химиотерапии. Введение препарата Г-КСФ большим РМЖ, леченным по схеме доксорубинин/доцетаксел, вызывало достоверный рост уровня КСА от прилипающих и неприлипающих миелокариоцитов к началу третьего курса ХТ (рис. 2Е, Ж).

Назначение филграстима в перерывах между курсами ХТ вызывало значимое повышение КСА

сыворотки крови (на всех этапах лечения), являющейся интегративным показателем, характеризующим суммарный эффект всех содержащихся в ней биологически активных веществ, влияющих на грануломоноцитопоз. Выявленное участие секреторных продуктов клеток микроокружения в активации процессов кроветворения под действием Г-КСФ на фоне цитостатической терапии свидетельствует о наличии опосредованного пути реализации гемостимулирующей активности его препарата. Возрастание КСА сыворотки крови под действием рекомбинантного цитокина подтверждает системный характер стимулирующего эффекта филграстима в отношении секреторной активности аксессуарных клеток (рис. 1 В).

Таким образом, на фоне химиотерапии по схеме доксорубинин/доцетаксел у больных раком молочной железы наблюдается существенная активация процессов кроветворения под действием препарата Г-КСФ. Данный феномен обусловлен стимуляцией пролиферативной активности кроветворных клеток-предшественников, в том числе под действием гуморальных факторов, выделяемых клетками микроокружения, а также, в значительной степени, ускорением созревания указанных клеток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999. 128 с.
2. Дыгай А.М., Артамонов А.В., Бекарев А.А., Верещагин Е.И., Жданов В.В., Зюзов Г.Н., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Мирошниченко Л.А., Чайковский А.В., Мадонов П.Г. Гемостимулирующие эффекты иммобилизированной гиалуронидазы и механизмы их развития при цитостатической миелосупрессии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 149, № 5. С. 528–531.
3. Манзюк Л.В., Артамонова Е.В. Таксотер в химиотерапии рака молочной железы // Русский медицинский журнал (Онкология). 2006. Т. 14, № 24. С. 1753–1757.
4. Мирошниченко Л.А., Жданов В.В., Зюзов Г.Н., Симанина Е.В., Ставрова Л.А., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Минакова М.Ю., Гольдберг В.Е., Дыгай А.М. Механизмы гемостимулирующих эффектов гранулоцитарного КСФ и пантогемагогена в условиях цитостатической миелосупрессии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2010. Т. 150, № 12. С. 645–649.
5. Anderlini P., Champlin R.E. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals: recent findings and current challenges // Blood. 2008. Vol. 111 (4). P. 1767–1772.
6. Barrios L., Poletti O.H. Effects of filgrastim on granulopoietic cells of mice pretreated with methotrexate // Biocell. 2005. Vol. 29 (1). P. 7–14.
7. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyuz'kov G.N., Udui E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopoiesis stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. Vol. 155 (5). P. 631–635.
8. Herceg D., Vrbanec D. The role of taxanes in breast cancer chemotherapy: what's new 15 years after? // Lijec. Vjesn. 2009. Vol. 131 (5–6). P. 133–141.
9. Ishikawa T., Shimizu S., Momiyama N., Ichikawa Y., Shimada H. Advanced in breast cancer chemotherapy // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64. P. 529–535.
10. Lyman G.H., Reiner M., Morrow P.K., Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26 (7). P. 1452–1458. doi: 10.1093/annonc/mdv174.
11. Nabholz J.M., Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? // Oncologist. 2001. Vol. 6. Suppl. 3. P. 5–12.
12. Pronzato P. New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones // Drugs. 2008. Vol. 68 (2). P. 139–146.
13. Uddin S., Russell P., Farrell M., Davy B., Taylor J., Agrawal S.G. Use of biosimilar filgrastim compared with lenograstim in autologous haematopoietic stem-cell transplant and in sibling allogeneic transplant // Ther. Adv. Hematol. 2015. Vol. 6 (2). P. 53–60. doi: 10.1177/2040620714565962.

Поступила 1.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хричкова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-код: 7866-4221.

Гольдберг Виктор Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной и лечебной работе Томского НИИ онкологии. E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-код: 7587-0560.

Попова Наталья Олеговна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии. E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Симоллина Елена Ивановна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии. E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

Белевич Юлия Викторовна, младший научный сотрудник отделения химиотерапии Томского НИИ онкологии. E-mail: Belevich-Julia@sibmail.com. SPIN-код:

Жданов Вадим Вадимович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-код:

Мирошниченко Лариса Аркадьевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-код: 3115-3442.

Удут Елена Владимировна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-код: 1713-8040.

Симанина Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (г. Томск). E-mail: Elena_simanina@mail.ru. SPIN-код:

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

MECHANISMS OF ACTIVATION OF HEMATOPOIETIC RECOVERY DUE TO FILGRASTRIM IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY WITH DOXORUBICIN/DOCETAXEL

T.Yu. Khrichkova¹, V.E. Goldberg², N.O. Popova², E.I. Simolina², Yu.V. Belevich², V.V. Zhdanov¹, L.A. Miroshnichenko¹, E.V. Udut¹, E.V. Simanina¹

E.D. Research Institute of Pharmacology Regenerative Medicine, Tomsk¹
Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk²
3, Lenin Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: tasha93@mail.ru¹

Abstract

The effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on hematopoietic recovery was studied. The study included 77 patients with stage III–IV breast cancer who received chemotherapy with oxorubicin/docetaxel. Filgrastim was administered to 30 patients in the intervals between chemotherapy courses. The drug was injected subcutaneously at a dose of 300 mg, twice, on days 8 and 12 days from the last administration of docetaxel. Blood parameters were assessed within 3 cycles of chemotherapy. Filgrastim was shown to stimulate bone marrow granulocytopoiesis depressed by cytostatic drugs. The effect was realized on the level of committed precursors, morphologically differentiated bone marrow and peripheral blood cell elements, being the result of stimulation of the proliferative activity of hematopoietic progenitor cells of granulocytopoiesis under the influence of humoral factors released by cells of the microenvironment, as well as, to a large extent, the acceleration of the maturation of these cells.

Key words: breast cancer, chemotherapy, granulocytopoiesis, docetaxel, filgrastim.

REFERENCES

1. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. The role of the hemopoiesis-inducing microenvironment in the mechanisms of the regeneration of hemopoiesis after cytostatic exposure. Tomsk: STT, 1999. 128 p. [in Russian]
2. Dygai A.M., Bekarev A.A., Vereschagin E.I., Zhdanov V.V., Zyužkov G.N., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Simanina E.V., Stavrova L.A., Miroshnichenko L.A., Chaikovskiy A.V., Madonov P.G., Artamonov A.V. Hemostimulating effects of immobilized hyaluronidase and their mechanisms during cytostatic-induced myelosuppression // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 149 (5). P. 528–531. [in Russian]
3. Manzjuk L.V., Artamonova E.V. The Taxotere in breast cancer chemotherapy // Russkij medicinskij zhurnal (Onkologija). 2006. Vol. 14 (24). P. 1753–1757. [in Russian]
4. Miroshnichenko L.A., Zhdanov V.V., Zyužkov G.N., Simanina E.V., Stavrova L.A., Udut E.V., Khrichkova T.Yu., Minakova M.Yu., Goldberg V.E., Dygai A.M. Mechanisms of hemostimulating effects of granulocytic colony-stimulating factor and pantothenatogen in cytostatic myelosuppression // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 150 (12). P. 645–649. [in Russian]
5. Anderlini P., Champlin R.E. Biologic and molecular effects of granulocyte colony-stimulating factor in normal individuals: recent findings and current challenges // Blood. 2008. Vol. 111 (4). P. 1767–1772.
6. Barrios L., Poletti O.H. Effects of filgrastim on granulopoietic cells of mice pretreated with methotrexate // Biocell. 2005. Vol. 29 (1). P. 7–14.
7. Dygai A.M., Zhdanov V.V., Miroshnichenko L.A., Zyužkov G.N., Udut E.V., Simanina E.V., Stavrova L.A., Khrichkova T.Y., Agafonov V.I. Comparison of specific activity of granulocytopoiesis stimulators after treatment with cytostatics with different mechanisms of action // Bull. Exp. Biol. Med. 2013. Vol. 155 (5). P. 631–635.
8. Herceg D., Vrbanc D. The role of taxanes in breast cancer chemotherapy: what's new 15 years after? // Lijec. Vjesn. 2009. Vol. 131 (5–6). P. 133–141.
9. Ishikawa T., Shimizu S., Momiyama N., Ichikawa Y., Shimada H. Advanced in breast cancer chemotherapy // Nippon Rinsho. 2006. Vol. 64. P. 529–535.
10. Lyman G.H., Reiner M., Morrow P.K., Crawford J. The effect of filgrastim or pegfilgrastim on survival outcomes of patients with cancer receiving myelosuppressive chemotherapy // Ann. Oncol. 2015. Vol. 26 (7). P. 1452–1458. doi: 10.1093/annonc/mdv174.

11. Nabholz J.M., Riva A. Taxane/anthracycline combinations: setting a new standard in breast cancer? // *Oncologist*. 2001. Vol. 6. Suppl. 3. P. 5–12.

12. Pronzato P. New therapeutic options for chemotherapy-resistant metastatic breast cancer: the epothilones // *Drugs*. 2008. Vol. 68 (2). P. 139–146.

13. Uddin S., Russell P., Farrell M., Davy B., Taylor J., Agrawal S.G. Use of biosimilar filgrastim compared with lenograstim in autologous haematopoietic stem-cell transplant and in sibling allogeneic transplant // *Ther. Adv. Hematol.* 2015. Vol. 6 (2). P. 53–60. doi: 10.1177/2040620714565962.

ABOUT THE AUTHORS

Khrichkova Tatiana Yurievna, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: tasha93@mail.ru. SPIN-code: 7866-4221.

Goldberg Viktor Evgenievich, MD, Professor, Head of Chemotherapy Department, Deputy Director for Science and Treatment, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: goldbergve@mail.ru. SPIN-code: 7587-0560.

Popova Natalia Olegovna, MD, PhD, Senior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: popova75tomsk@mail.ru. SPIN-код: 7672-1029.

Simolina Elena Ivanovna, MD, PhD, Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: simolin12@sibmail.com. SPIN-код: 9579-0549.

Belevich Yulia Viktorovna, MD, Junior Researcher, Chemotherapy Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: Belevich-Yulia@sibmail.com. SPIN-code:

Zhdanov Vadim Vadimovich, MD, Professor, Deputy Director for Science, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: zvv@pharm.tsu.ru. SPIN-code:

Miroshnichenko Larisa Arkadievna, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: laarmi@yandex.ru. SPIN-code: 3115-3442.

Udut Elena Vladimirovna, MD, DSc, Principal Investigator, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: evu8@mail.ru. SPIN-код: 1713-8040.

Simanina Elena Vladislavovna, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Pathophysiology and Experimental Therapy, E.D.Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine (Tomsk). E-mail: Elena_simanina@mail.ru. SPIN-code:

УДК: 616.24-006.6-059: 615.832

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЛОКАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ ОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ

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

Томский НИИ онкологии¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения РФ, г. Томск²

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

Представлен первый опыт комбинированного лечения 5 больных немелкоклеточным раком легких II–III стадий, включающего предоперационную лучевую терапию в режиме гиперфракционирования, СОД 40 Гр параллельно с 2 курсами химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин на фоне локальной гипертермии (10 сеансов) и радикальную операцию. Непосредственная общая эффективность предоперационного лечения составила 80 %. Переносимость химиолучевой терапии была удовлетворительная, локальная гипертермия не вызывала негативных реакций. Хирургическое лечение проведено у всех больных в объеме – лобэктомии (n=4) и пневмонэктомии (n=1). Послеоперационный период протекал без особенностей. Интервал наблюдения за больными составил 6–20 мес, в течение которого признаков прогрессирования заболевания, а также лучевых повреждений не выявлено.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, предоперационная химиолучевая терапия, локальная гипертермия.

Рак легкого на протяжении последних десятилетий в России занимает ведущее место в структуре онкологической заболеваемости и смертности [6]. Основным и единственно радикальным методом лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) остается хирургический, который максимально эффективен на ранних стадиях заболевания. Однако большинство пациентов (60–70 %) на момент установления диагноза имеют местнораспространенный опухолевый процесс, что требует применения комбинированных методов лечения, включающих рациональное сочетание хирургического, лучевого и/или лекарственного противоопухолевого воздействия [2, 3, 5, 9, 15].

Лучевая терапия (ЛТ) на предоперационном этапе позволяет перевести местнораспространенную опухоль в резектабельное состояние, а также уменьшить риск имплантационного, лимфогенного и гематогенного метастазирования при операционном воздействии. Необходимо отметить, что с помощью традиционных методик облучения, в частности дистанционной лучевой терапии в режиме обычного фракционирования, в большинстве случаев нельзя добиться эрадикации болезни и прироста выживаемости больных НМРЛ [4].

В связи с этим в последние годы активно проводится изучение нестандартных режимов фрак-

ционирования дозы облучения, учитывающих клеточную кинетику. При лучевой терапии НМРЛ режимы гиперфракционирования с дневным дроблением дозы значительно превосходят традиционное фракционирование по показателям частоты полных регрессий и выживаемости, а также позволяют сократить сроки облучения и снизить частоту поздних лучевых осложнений [1, 8]. Обнадешивающие результаты получены в крупном рандомизированном исследовании, в котором было показано преимущество предоперационной лучевой терапии в режиме гипер- и динамического фракционирования по сравнению с послеоперационной ЛТ и хирургическим лечением: 3-летняя общая выживаемость составила 45 % против 34 % и 37 % соответственно [13].

При проведении предоперационной лучевой терапии использование цитостатиков в качестве индукционной химиотерапии позволяет достичь более высоких показателей объективного ответа (55,2–76,9 %), в том числе по лимфоузлам средостения (45 %), включая полную патоморфологическую регрессию опухолевого процесса (27–34,6 %) [11, 18], не увеличивая при этом уровень послеоперационной летальности (3,4 %) [14]. Однако при назначении предоперационной лучевой терапии до настоящего времени не существует еди-

ного мнения о режиме фракционирования и дозе облучения, которая значительно варьирует – от 42 до 60 Гр, а химиотерапия, состоящая в основном из дуплетов на основе препаратов платины, демонстрирует различную эффективность.

В связи с этим в последние годы для повышения эффективности как лучевой терапии, так и химиотерапии широко используется общепризнанный модификатор биологических реакций – локальная гипертермия [4, 7]. По данным многочисленных рандомизированных исследований [10, 12, 16], сочетанное применение химиолучевой терапии и гипертермии у больных неоперабельным НМРЛ позволило добиться статистически значимого увеличения объективного ответа и общей выживаемости. Однако в мировой литературе отсутствуют данные об использовании предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии в рамках комбинированного лечения операбельного НМРЛ.

Целью исследования явился предварительный анализ результатов комбинированного лечения операбельного НМРЛ, включающего предоперационную химиолучевую терапию на фоне локальной гипертермии и радикальную операцию.

Материал и методы

В торакоабдоминальном отделении Томского НИИ онкологии с 2014 г. начато исследование по использованию локальной гипертермии в сочетании с предоперационной химиолучевой терапией у операбельных больных НМРЛ II–III стадий. В рамках клинической апробации комбинированное лечение проведено 5 больным с морфологически верифицированным диагнозом НМРЛ. Распределение больных по полу: мужчины – 4 (80 %), женщина – 1 (20 %). Средний возраст составил 57,3 года. Во всех случаях наблюдался периферический рак. Плоскоклеточный рак диагностирован у 3 (60 %), аденокарцинома – у 2 (40 %) больных. Распределение по системе TNM (7-е издание, 2009): IIIA стадия ($T_2N_2M_0$, $T_3N_{1-2}M_0$) – 4 (80 %), IIIB стадия ($T_4N_1M_0$) – 1 (20 %).

На первом этапе комбинированного лечения больным проводилась предоперационная лучевая терапия на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ (Канада) в режиме гиперфракционирования 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, 3 недели до суммарной очаговой дозы 40 Гр параллельно с двумя курсами химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день, карбоплатин – расчет дозы по AUC 6 в/в 1-й день (интервал между курсами химиотерапии – 3 нед). Сеансы локальной гипертермии проводились на аппарате Celsius TCS (Германия), 2 раза в неделю, всего 10 сеансов, за 2 ч до облучения или непосредственно сразу после введения химиопрепаратов в течение 45–60 мин при температуре 41–43°C.

Непосредственная эффективность предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии оценивалась с помощью шкалы RECIST. Токсичность химиотерапии изучалась по шкале NCI CTC, лучевой терапии – по шкале RTOG/EORTC (1995).

Через 3 нед после окончания предоперационной химиолучевой терапии вторым этапом комбинированного лечения выполнялась радикальная операция. Объем оперативных вмешательств: лобэктомии – 4 (80 %), пневмонэктомия – 1 (20 %).

После удаления макропрепарата материал подвергался стандартному гистологическому исследованию и морфологической оценке степени лечебного патоморфоза (ЛП). Степень ЛП оценивалась согласно общепринятой классификации ВОЗ.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медицинской статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 6.0).

Результаты и обсуждение

Непосредственная общая эффективность предоперационной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии была достаточно высокой и составила 80 %, включая частичную регрессию – 3 (60 %) и полную регрессию – 1 (20 %) наблюдение. Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована в 1 (20 %) случае, прогрессирования не было.

Основными видами токсичности проводимой химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин явились артралгия/миалгия и алопеция, которые развились у 3 (60 %) больных. Гематологическая токсичность в основном проявлялась лейкопенией – 2 (40 %) и тромбоцитопенией – 1 (20 %). Во всех случаях развившихся осложнений выраженность симптомов соответствовала I степени. Необходимо отметить, что осложнения химиотерапии носили кратковременный, нестойкий характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии.

Лучевую терапию больные переносили удовлетворительно. Из числа общих лучевых реакций и осложнений наиболее часто встречалась слабость и снижение аппетита – по 1 (20 %) случаю. Эти явления купировались самостоятельно без назначения специального лечения. Проявлений лучевого пневмонита, эзофагита, а также лучевых реакций со стороны сердечно-сосудистой системы зафиксировано не было.

В целом анализ результатов одновременной химиолучевой терапии на фоне локальной гипертермии показал высокую непосредственную эффективность при отсутствии негативных побочных реакций по сравнению с показателями предоперационной химиотерапии [17]. При проведении локальной гипертермии ни в одном случае не было

отмечено непереносимости или дискомфорта в зоне теплового воздействия, а также увеличения сроков предоперационного лечения.

В связи с тем, что на предоперационном этапе проводилась одновременная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии, особое внимание уделялось особенностям течения интра- и послеоперационного периода. Несмотря на многокомпонентное предоперационное лечение, радикальные операции в запланированном объеме удалось провести всем больным, при этом интраоперационных осложнений зафиксировано не было. При анализе послеоперационного периода установлено, что в случае резекции легкого экссудация из плевральной полости наблюдалась, как правило, в течение 3 сут. Клеточный состав экссудата после пневмонэктомии на протяжении 3 нед имел геморрагический характер, снижение числа лейкоцитов с 10–30 клеток в поле зрения до нормальных показателей происходило к концу 2-й нед. В анализах крови и мочи особенностей не отмечено. Из осложнений хирургического лечения в 1 случае выявлена послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого, которая развилась у больного с исходной хронической обструктивной болезнью легких II степени. На фоне проводимой консервативной терапии воспалительные явления в легком были купированы. Послеоперационной летальности не было.

По данным гистологического исследования операционного материала у 2 больных зафиксирован лечебный патоморфоз III степени, у 2 – II степени и у одного больного – I степени. Период

наблюдения за больными составил 6–20 мес. По результатам контрольных обследований признаков прогрессирования заболевания и поздних лучевых повреждений не выявлено.

Таким образом, предоперационная химиолучевая терапия на фоне локальной гипертермии в рамках комбинированного лечения НМРЛ оказывает выраженное повреждающее действие на первичную опухоль, что подтверждается результатами инструментальных и патоморфологических исследований, а также демонстрирует удовлетворительную переносимость проводимого лечения и обнадеживающие результаты. В связи с этим клинические исследования по использованию локальной гипертермии в сочетании с предоперационной химиолучевой терапией у больных НМРЛ продолжаются.

Заключение

Предварительный анализ комбинированного лечения НМРЛ, включающий предоперационную химиолучевую терапию на фоне локальной гипертермии и радикальную операцию, показал удовлетворительные результаты и позволяет говорить о перспективности нового метода лечения. Эффективный нагрев глубоко расположенных опухолей при помощи современных гипертермических аппаратов обеспечивает повышение чувствительности злокачественных новообразований к химиолучевой терапии и улучшает выживаемость больных НМРЛ, что служит основанием для продолжения данной работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимов А.А., Ильин Н.В. Возможность фракционирования дозы в повышении эффективности лучевой терапии опухолей // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 6. С. 647–655.
2. Арсеньев А.И. Адывантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака лёгкого // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 154–160.
3. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Пчелин Ю.Ю. Прогресс в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 51–54.
4. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей // Российский онкологический журнал. 2000. № 1. С. 48–55.
5. Завьялов А.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Чойнзонов Е.Л., Новиков В.А., Коломиец Л.А., Тузиков С.А., Афанасьев С.Г., Дубский С.В., Анисеня И.И., Тюкалов Ю.И., Миллер С.В., Добродеев А.Ю., Чивчиш Л.Н., Нечитайло М.Н., Жеравин А.А. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. № 2–3 (10–11). С. 75–84.
6. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2013. 289 с.
7. Малюта С., Даль Оглюо 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. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Роль времени задержки лучевой терапии в химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 4. С. 27–33.
9. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.R., Turrisi A.T. 3rd, Shepherd F.A., Smith C., Chen Y., Livingston R.B., Feins R.H., Gandara D.R., Fry W.A., Darling G., Johnson D.H., Green M.R., Miller R.C., Ley J., Sause W.T., Cox J.D. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical re-

section for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374 (9687). P. 379–386. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.

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. Chen F., Okubo K., Sonobe M., Shibuya K., Matsuo Y., Kim Y.H., Yanagihara K., Bando T., Date H. Hyperfractionated Irradiation with 3 Cycles of Induction Chemotherapy in Stage IIIA-N2 Lung Cancer // World J. Surg. 2012. Vol. 36 (12). P. 2858–2864. doi: 10.1007/s00268-012-1747-1.

12. 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. 247–250. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.05.023.

13. Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Impact of neoadjuvant radiation on survival in stage III non-small-cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2011. Vol. 79 (5). P. 1388–1394. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.066. E

14. Krasna M.J., Gamliel Z., Burrows W.M., Sonett J.R., Kwong K.F., Edelman M.J., Hausner P.F., Doyle L.A., DeYoung C., Suntharalingam M. Pneumonectomy for lung cancer after preoperative concurrent chemotherapy and high-dose radiation // Ann. Thorac. Surg. 2010. Vol. 89 (1). P. 200–206. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.069.

15. 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.2007.174342.

16. 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. 338–343. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.007.

17. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orlovski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschinger M., Visseren-Grul C., Torri V. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to

IIA Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. 2012. Vol. 30 (2). P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

18. Shaikh A.Y., Haraf D.J., Salama J.K., Salgia R., Hoffman P.C., Ferguson M.K., Connell P.P. Chemotherapy and high dose radiotherapy followed by resection for locally advanced non-small cell lung cancers // Am. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 30 (3). P. 258–263.

Поступила 1.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Добродеев Алексей Юрьевич, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник торакоабдоминального отделения, Томский НИИ онкологии. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043.

Завьялов Александр Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отделения, Томский НИИ онкологии. E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5510-4043.

Тузиков Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакоабдоминальным отделением, Томский НИИ онкологии. E-mail: TuzikovSA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5662-6431.

Старцева Жанна Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением радиологии, Томский НИИ онкологии. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-код: 8121-0310.

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

THE FIRST EXPERIENCE OF USING LOCAL HYPERTHERMIA IN COMBINED MODALITY TREATMENT OF OPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

A.Yu. Dobrodeev¹, A.A. Zavyalov^{1,2}, S.A. Tuzikov^{1,2}, Zh.A. Startseva¹

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The paper presents the first experience in treating 5 patients with stage II–III non-small cell lung cancer using combined modality treatment including 40 Gy preoperative hyperfractionated radiotherapy with concurrent 2 cycles of paclitaxel/carboplatin chemotherapy and local hyperthermia (10 sessions) followed by radical surgery. The overall response rate to preoperative treatment was 80 %. Chemotherapy was well tolerated and hyperthermia resulted in no adverse effects. All patients underwent surgery (4 lobectomies and 1 pneumonectomy). No complications were observed in the postoperative period. The follow-up period ranged from 6 to 20 months. No evidence of disease progression and radiation-induced damages were observed.

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

REFERENCES

1. Akimov A.A., Il'in N.V. Features dose fractionation to improve the effectiveness of radiation therapy of tumors // Voprosy onkologii. 2005. Vol. 51 (6). P. 647–655. [in Russian]
2. Arsen'ev A.I. Adjuvant chemotherapy and radiation therapy for resectable non-small cell lung cancer // Prakticheskaja onkologija. 2006. Vol. 7 (3). P. 154–160. [in Russian]
3. Gorbunova V.A., Marenich A.F., Pchelina Yu. Progress in the drug treatment of nonsmall-cell carcinoma of the lung // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 1. P. 51–54. [in Russian]
4. Dar'jalova S.L., Bojko A.V., Chernichenko A.V. Modern possibilities radiation therapy of malignant tumors // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2000. № 1. P. 48–55. [in Russian]
5. Zav'jalov A.A., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Chojnzonov E.L., Novikov V.A., Kolomic L.A., Tuzikov S.A., Afanas'ev S.G., Dubskij S.V., Anisenja I.I., Tjukalov Ju.I., Miller S.V., Dobrodeev A.Ju., Chivchish L.N., Nechitajlo M.N., Zheravin A.A. A 15-year experience in using intraoperative radiation therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2004. № 2–3. P. 75–84. [in Russian]
6. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissoy, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2013. 289 p. [in Russian]
7. Maljuta S., Dall'Oglio S., Palacci M. Hyperthermia in combination with radiotherapy and chemotherapy in the treatment of cancer. New promising therapy. Materialy XIV Rossijskogo onkologicheskogo kongressa. M., 2010. P. 7–18. [in Russian]
8. Solov'eva E.P., Asakhin S.M., Val'kov M.Ju. The role of radiotherapy delay in the chemoradiation treatment for stage III inoperable non-small cell lung cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2015. № 4. P. 27–33. [in Russian]
9. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.R., Turrisi A.T. 3rd, Shepherd F.A., Smith C., Chen Y., Livingston R.B., Feins R.H., Gandara D.R., Fry W.A., Darling G., Johnson D.H., Green M.R., Miller R.C., Ley J., Sause W.T., Cox J.D. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 374 (9687). P. 379–386. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60737-6.
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. Chen F., Okubo K., Sonobe M., Shibuya K., Matsuo Y., Kim Y.H., Yanagihara K., Bando T., Date H. Hyperfractionated Irradiation with 3 Cycles of Induction Chemotherapy in Stage IIIA–N2 Lung Cancer // World J. Surg. 2012. Vol. 36 (12). P. 2858–2864. doi: 10.1007/s00268-012-1747-1.

12. 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. 247–250. doi: 10.1016/j.lungcan.2008.05.023.

13. Koshy M., Goloubeva O., Suntharalingam M. Impact of neoadjuvant radiation on survival in stage III non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011. Vol. 79 (5). P. 1388–1394. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.066. E

14. Krasna M.J., Gamliel Z., Burrows W.M., Sonett J.R., Kwong K.F., Edelman M.J., Hausner P.F., Doyle L.A., DeYoung C., Suntharalingam M. Pneumonectomy for lung cancer after preoperative concurrent chemotherapy and high-dose radiation // *Ann. Thorac. Surg.* 2010. Vol. 89 (1). P. 200–206. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.08.069.

15. 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.2007.174342.

16. 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. 338–343. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.007.

17. Scagliotti G.V., Pastorino U., Vansteenkiste J.F., Spaggiari L., Facciolo F., Orlovski T.M., Maiorino L., Hetzel M., Leschinger M., Visseren-Grul C., Torri V. Randomized Phase III Study of Surgery Alone or Surgery Plus Preoperative Cisplatin and Gemcitabine in Stages IB to IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2012. Vol. 30 (2). P. 172–178. doi: 10.1200/JCO.2010.33.7089.

18. Shaikh A.Y., Haraf D.J., Salama J.K., Salgia R., Hoffman P.C., Ferguson M.K., Connell P.P. Chemotherapy and high dose radiotherapy followed by resection for locally advanced non-small cell lung cancers // *Am. J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 30 (3). P. 258–263.

ABOUT THE AUTHORS

Dobrodeev Alexei Yuryevich, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5510-4043.

Zavyalov Aleksandr Aleksandrovich, MD, DSc, Senior Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5087-2394.

Tuzikov Sergey Aleksandrovich, MD, DSc., Professor, Head of The Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: TuzikovSA@oncology. SPIN-code: 5662-6431.

Startseva Zhanna Alexandrovna, MD, DSc, Head, Radiology Department, Tomsk Cancer research Institute. E-mail: zhanna.alex@rambler.ru. SPIN-code: 8121-0310.

ОСОБЕННОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКИЕ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Т.М. Гелиашвили, А.В. Важенин, Е.Б. Васильева, Н.Г. Афанасьева

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

Аннотация

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности различных методов диагностики в выявлении метастазов в легкие дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ). Проведен ретроспективный анализ результатов обследования 36 больных. Установлено, что наибольшей чувствительностью обладают МСКТ органов грудной клетки (95,5 %), ПЭТ/КТ с 18-ФДГ (100 %, за счет наличия режима КТ) и СВТ с ^{131}I (66,7 %).

Ключевые слова: дифференцированный рак щитовидной железы, метастазы в легкие, ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, МСКТ органов грудной клетки, сцинтиграфия всего тела с ^{131}I .

В Российской Федерации в 2012 г. доля рака щитовидной железы в структуре всех злокачественных новообразований составила 1,87 % (в 2002 г. – 1,82 %) [1]. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ), включающий папиллярный, фолликулярный и гюртле-клеточный подтипы, составляет более 90 % от всех случаев рака щитовидной железы [12]. Заболеваемость РЩЖ увеличивается во всем мире, в основном за счет роста основной формы ДРЩЖ – папиллярного рака [14]. При этом общая смертность от РЩЖ остается стабильной на протяжении многих лет [3]. Большинство больных с ДРЩЖ имеют хороший прогноз, общая 10-летняя выживаемость достигает 85 % [6]. Однако у 10–15 % больных с ДРЩЖ встречаются отдаленные метастазы, что снижает общую 10-летнюю выживаемость в этой группе до 40 % [9]. При этом легкие являются самой частой мишенью отдаленного метастазирования, составляя 70 % случаев метастатического поражения [5]. Несмотря на то, что ДРЩЖ обладает благоприятным прогнозом, отдаленные метастазы остаются основной причиной смерти у больных с генерализованной формой заболевания [4].

Метастазирование рака щитовидной железы в легкие имеет свои особенности, которые часто затрудняют диагностику. В современной клинической практике для диагностики метастазов в легкие, наряду со стандартными методами обследования – рентгенографией и МСКТ грудной клетки – применяются сцинтиграфия всего тела (СВТ) с ^{131}I , ПЭТ/КТ с 18-ФДГ. Каждый из этих методов имеет разную чувствительность и специфичность и позволяет выявлять метастазы разных размеров.

Несмотря на большой арсенал методов, диагностика метастазов в легкие сложна и часто требует мультидисциплинарного подхода.

Цель исследования – оценить эффективность СВТ с ^{131}I и ПЭТ/КТ в комплексной диагностике метастазов в легкие ДРЩЖ.

Материал и методы

В исследование включено 36 больных ДРЩЖ с метастазами в легкие, находившихся на лечении в радиотерапевтическом отделении системной терапии ГБУЗ «ЧОКОД» с 2011 по 2014 г. Среди больных преобладали женщины – 33 (92 %), мужчин – 3 (8 %). Возраст больных колебался от 23 до 80 лет, средний возраст – 53 года; старше 45 лет – 25 (69 %), моложе 45 лет – 11 (31 %) пациентов. Наибольшее число больных имели папиллярный рак – 29 (81 %), фолликулярная карцинома диагностирована в 7 (19 %) случаях.

С установленным диагнозом метастазов в легкие были госпитализированы 17 (47,2 %) больных, у 19 (52,8 %) пациентов поражение легочной паренхимы выявлено во время курсов радиойодтерапии, из них у 14 (38,9 %) – при проведении послеоперационной радиойодабляции, у 2 (5,6 %) – при дообследовании по поводу метастазов в кости и мягкие ткани, у 3 (8,3 %) – при подозрении на локо-регионарный рецидив заболевания. Гистологическая верификация метастазов в легкие получена у 2 (5,5 %) больных. В качестве инструментальной верификации рассматривалась МСКТ органов грудной клетки.

Подготовка к проведению и процедура радиойодтерапии проводилась по стандартной методике, которая включала отмену L-тироксина за 30 дней до

госпитализации; безйодовую диету в течение 2 нед. Необходимая активность ^{131}I вводилась пациентам в виде раствора per os, после чего они находились в «закрытом» режиме в палатах, оборудованных автономной вентиляцией и канализацией. Супрессивную гормонотерапию возобновляли через 72 ч. При снижении мощности дозы излучения до 20 мкЗв/ч на расстоянии 1 м от пациента больным проводили сцинтиграфию всего тела для выявления патологических очагов накопления радиофармпрепарата (РФП). Исследование осуществлялось на томографической цифровой гамма-камере Nucline X-Ring (Mediso Ltd., Венгрия).

Уровень тиреотропного гормона перед лечением у всех больных составил более 30 мкМЕ/мл. Всем пациентам на догоспитальном этапе проводилась стандартная рентгенография органов грудной клетки. Также непосредственно перед госпитализацией исследовался уровень тиреоглобулина в крови и антител к тиреоглобулину.

ПЭТ/КТ с 18-ФДГ и МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением проводились не позднее, чем за 3 мес до радиойодтерапии. ПЭТ/КТ исследование с 18-ФДГ проводилось на сканерах последнего поколения «Biograph-40» и «Biograph-64». МСКТ грудной клетки в ГБУЗ «ЧОКОД» проводилась на томографе «Aquilion 64» («Toshiba», Япония).

Результаты и обсуждение

При рентгенографии органов грудной клетки метастазы в легкие выявлены у 13 (36,1 %) больных, в 23 (63,9 %) случаях патологические очаги в легких не были обнаружены. При анализе размеров выявляемых очагов установлено, что при рентгенографии грудной клетки метастазы в легкие более 1 см были диагностированы во всех случаях, очаги менее 1 см – лишь у 11,5 % больных (очаги менее 5 мм – ни у одного из больных). Таким образом, несмотря на то, что рентгенография органов грудной клетки является наиболее доступным методом диагностики, методика не позволяет эффективно выявлять метастазы в легкие менее 1 см, которые часто встречаются при ДРЦЖ.

Методика СВТ с ^{131}I считается одним из важных диагностических инструментов при динамическом наблюдении больных ДРЦЖ. По данным проведенного исследования, этот метод оказался информативным у 24 (66,7 %) больных с метастазами в легкие и не выявил повышенного накопления РФП в легких в 12 (33,3 %) случаях. Из них у 4 пациентов последующее сканирование всего тела позволило обнаружить очаги в легких при очередных курсах радиойодтерапии, лишь после полного устранения остаточной ткани щитовидной железы. Следовательно, метаболически активная остаточная ткань щитовидной железы может полностью захватить введенный ^{131}I , что не позволяет обнаружить метастатические очаги.

По данным литературы, у большинства пациентов метастазы в легкие выявляются одновременно как при рентгенографии органов грудной клетки, так и при СВТ с ^{131}I [2, 10]. Однако примерно в 30–50 % случаев легочные метастазы, выявляемые при СВТ, являются рентгенонегативными [11]. В нашем исследовании из 24 больных с СВТ-положительными метастазами в легкие, у 14 (58,3 %) пациентов очаги оказались рентгенонегативными. Таким образом, при правильном выполнении низкая чувствительность метода СВТ ^{131}I хорошо компенсируется высокой специфичностью метода.

МСКТ грудной клетки проведена 22 (61 %) больным, при этом очаги в легких размерами от 1,4 до 20 мм выявлены в 21 (95,5 %) случае. У 2 больных, получавших обследование по месту жительства, метастазы в легкие выявлены после повторной МСКТ органов грудной клетки в нашем учреждении. При анализе этих случаев установлено, что при МСКТ по месту жительства толщина срезов составила 5 мм. В нашем учреждении применялась методика с толщиной срезов 2 мм. Следовательно, учитывая, что ДРЦЖ метастазирует в легкие мелкими очагами по типу милиарного туберкулеза, толщина срезов МСКТ органов грудной клетки при данной локализации не должна превышать 2 мм.

Роль ПЭТ/КТ с 18-ФДГ у больных с ДРЦЖ все чаще обсуждается в литературе. Учитывая ограниченную доступность метода, дороговизну исследования и особенности метаболизма 18-ФДГ ДРЦЖ, важно правильно определять показания для ПЭТ/КТ. В проведенном исследовании ПЭТ/КТ с 18-ФДГ выполнена 18 из 36 больных, при этом патологические очаги в легких от 3 мм до 26 мм диагностированы во всех 18 случаях. При сопоставлении режимов моноПЭТ и КТ установлено, что при моноПЭТ патологические очаги в легких более 1 см визуализировались у 2 (11,1 %) больных, у 16 (88,9 %) пациентов метастазы в легких были выявлены в режиме КТ. В настоящее время применяется гибридный метод ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, который позволяет выявить мелкие очаги в режиме КТ, остающиеся негативными при исследовании в режиме моноПЭТ. Поэтому для оценки динамики метастатического процесса в легких целесообразно назначать дорогое и не всегда доступное обследование ПЭТ/КТ с 18-ФДГ, а достаточно выполнения МСКТ грудной клетки.

По данным литературы, единственным стандартизированным показанием для проведения ПЭТ/КТ с 18-ФДГ является подозрение на рецидив ДРЦЖ при СВТ-негативном скане и высоком уровне тиреоглобулина. Однако известно, что даже в этом случае примерно у 25 % пациентов с СВТ-негативными и тиреоглобулин-позитивными изменениями имеются ПЭТ-негативные очаги [7, 8, 15]. При анализе роли ПЭТ в монорежиме в группе больных с СВТ-позитивным сканом

было установлено, что чувствительность метода составляет 20 %, что соответствует данным зарубежных публикаций [10]. В группе больных с СВТ-негативным сканом ни у одного пациента не выявлено ПЭТ-позитивных очагов в легких, чувствительность метода составила 0 %. В литературе имеются данные о том, что по мере утраты способности опухоли накапливать радиоактивный йод чувствительность режима моноПЭТ с 18-ФДГ повышается, достигая 80 % у пациентов с СВТ-негативным сканом [10]. Низкую чувствительность моноПЭТ в нашем исследовании у СВТ-негативных больных, можно объяснить малым количеством выборки (n=8), а также ограниченной разрешающей способностью этого режима исследования, не позволяющего распознавать очаги в легких, диаметром менее 6 мм. Мы полагаем, что при прогрессировании заболевания, а также при проведении ПЭТ/КТ

с 18-ФДГ в динамике, данные очаги могут быть визуализированы в режиме моноПЭТ.

Заключение

По результатам проведенного исследования установлено, что СВТ с ^{131}I обладает низкой чувствительностью при выявлении метастазов ДРЩЖ в легкие, однако этот недостаток метода компенсируется его высокой специфичностью. Наибольшей информативностью обладают СВТ с ^{131}I , проведенные после радиойодаблации остаточной ткани щитовидной железы. У больных ДРЩЖ с сохранившейся функцией накопления ^{131}I , а также при метастазах в легкие менее 1 см ПЭТ/КТ с 18-ФДГ не должна применяться в рутинной практике для выявления метастазов в легкие, поскольку эта методика является дорогостоящей и не дает дополнительную диагностическую информацию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность). М., 2014. 250 с.
2. Casara D., Rubello D., Saladini G., Masarotto G., Favero A., Girelli M.E., Busnardo B. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables // J. Nucl. Med. 1993. Vol. 34 (11). P. 1626–1631.
3. Davies L., Welch H.G. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973–2002 // JAMA. 2006. Vol. 295 (18). P. 2164–2167.
4. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstrahl E.J., Goellner J.R., Gorman C.A., Hay I.D. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1995. Vol. 80 (7). P. 2041–2045.
5. Durante C., Haddy N., Baudin E., Lebouilleux S., Hartl D., Travaglini J.P., Caillou B., Ricard M., Lombroso J.D., De Vathaire F., Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2006. Vol. 91 (8). P. 2892–2899.
6. Eustatia-Rutten C.F., Corsmit E.P., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Smit J.W. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2006. Vol. 91 (1). P. 313–319.
7. Hoof L., Hoekstra O.S., Devillé W., Lips P., Teule G.J., Boers M., van Tulder M.W. Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 2001. Vol. 86 (8). P. 3779–3786.
8. Khan N., Oriuchi N., Higuchi T., Zhang H., Endo K. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer // Br. J. Radiol. 2003. Vol. 76 (10). P. 690–695.
9. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer // Oncologist. 2010. Vol. 15 (2). P. 146–156. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0190.
10. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status // J. Endocrinol. Investig. 1999. Vol. 22 (11). Suppl. P. 3–7.
11. Schlumberger M.J., Arcangioli O., Piekarski J.D., Tubiana M., Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays // J. Nucl. Med. 1988. Vol. 29 (11). P. 1790–1794.
12. Sherman S.I. Thyroid carcinoma // Lancet. 2003. Vol. 361 (9356). P. 501–511.
13. Sipos J.A., Mazzaferri E.L. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables // Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.). 2010. Vol. 22 (6). P. 395–404. doi: 10.1016/j.clon.2010.05.004.
14. Sisson J.C., Ackerman R.J., Meyer M.A., Wahl R.L. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy // J. Clin. Endocrinol. Metabol. 1993. Vol. 77 (4). P. 1090–1094.
15. Wang H., Fu H.L., Li J.N., Zhou R.J., Hui G.Z., Wu J.C., Huang G. Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer // Clin. Imaging. 2008. Vol. 32 (1). P. 32–37. doi: 10.1016/j.clinimag.2007.07.010.

Поступила 24.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гелиашвили Тамара Мамуковна, врач-радиолог, радиотерапевтическое отделения системной терапии, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: geliashvili_tata@mail.ru. SPIN-код:

Важенин Андрей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заслуженный врач Российской Федерации; заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, Южно-Уральский государственный медицинский университет; главный врач ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: roc_chel@mail.ru. SPIN-код: 1350-9411.

Васильева Екатерина Борисовна, кандидат медицинских наук, заведующая радиотерапевтическим отделением системной терапии, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: v_kat@rambler.ru. SPIN-код:

Афанасьева Надежда Геннадьевна, кандидат медицинских наук, заведующая центром позитронной эмиссионной томографии, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». E-mail: afanas_ng@mail.ru. SPIN-код:

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

DIAGNOSTIC IMAGING MODALITIES FOR DETECTION OF LUNG METASTASES IN PATIENTS WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

T.M. Geliashvili, A.V. Vazhenin, E.B. Vasilyeva, N.G. Afanasyeva

Chelyabinsk Regional Oncology Center, Chelyabinsk
42, Blukher Street, 454087-Chelyabinsk, Russia, e-mail: geliashvili_tata@mail.ru

Abstract

The aim of the study was to comparatively assess the efficacy of various diagnostic imaging modalities in detection of lung metastases of differentiated thyroid cancer. A retrospective analysis of the results of examination of 36 patients was carried out. Positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) with [F-18] fluorodeoxyglucose (FDG) was found to have the highest sensitivity for detection of lung metastases of differentiated thyroid cancer (100 %) followed by CT of the chest (95.5 %) and whole body scintigraphy (WBS) with 131I (66.7 %).

Key words: differentiated thyroid cancer, lung metastases, 18F-FDG PET-CT, CT of the chest, whole body scintigraphy with 131I.

REFERENCES

1. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2012 (morbidity and mortality). Moscow, 2014. 250 p. [in Russian]
2. Casara D., Rubello D., Saladini G., Masarotto G., Favero A., Girelli M.E., Busnardo B. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate analysis of prognostic variables // *J. Nucl. Med.* 1993. Vol. 34 (11). P. 1626–1631.
3. Davies L., Welch H.G. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973–2002 // *JAMA.* 2006. Vol. 295 (18). P. 2164–2167.
4. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Gorman C.A., Hay I.D. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1995. Vol. 80 (7). P. 2041–2045.
5. Durante C., Haddy N., Baudin E., Leboulleux S., Hartl D., Travagli J.P., Caillou B., Ricard M., Lombroso J.D., De Vathaire F., Schlumberger M. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: Benefits and limits of radioiodine therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2006. Vol. 91 (8). P. 2892–2899.
6. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Smit J.W. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2006. Vol. 91 (1). P. 313–319.
7. Hooft L., Hoekstra O.S., Devillé W., Lips P., Teule G.J., Boers M., van Tulder M.W. Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 2001. Vol. 86 (8). P. 3779–3786.
8. Khan N., Oriuchi N., Higuchi T., Zhang H., Endo K. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer // *Br. J. Radiol.* 2003. Vol. 76 (10). P. 690–695.
9. O'Neill C.J., Oucharek J., Learoyd D., Sidhu S.B. Standard and emerging therapies for metastatic differentiated thyroid cancer // *Oncologist.* 2010. Vol. 15 (2). P. 146–156. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0190.
10. Schlumberger M.J. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: Historical perspective and current status // *J. Endocrinol. Investig.* 1999. Vol. 22 (11). Suppl. P. 3–7.
11. Schlumberger M.J., Arcangioli O., Piekarski J.D., Tubiana M., Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays // *J. Nucl. Med.* 1988. Vol. 29 (11). P. 1790–1794.
12. Sherman S.I. Thyroid carcinoma // *Lancet.* 2003. Vol. 361 (9356). P. 501–511.
13. Sipos J.A., Mazzaferri E.L. Thyroid Cancer Epidemiology and Prognostic Variables // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)* 2010. Vol. 22 (6). P. 395–404. doi: 10.1016/j.clon.2010.05.004.
14. Sisson J.C., Ackerman R.J., Meyer M.A., Wahl R.L. Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1993. Vol. 77 (4). P. 1090–1094.
15. Wang H., Fu H.L., Li J.N., Zhou R.J., Hui G.Z., Wu J.C., Huang G. Comparison of whole-body 18F-FDG SPECT and posttherapeutic 131I scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer // *Clin. Imaging.* 2008. Vol. 32 (1). P. 32–37. doi: 10.1016/j.clinimag.2007.07.010.

ABOUT THE AUTHORS

Geliashvili Tamara Mamukovna, MD, radiologist, Radiation Therapy Department, Chelyabinsk Regional Oncology Center. E-mail: geliashvili_tata@mail.ru. SPIN-code:

Vazhenin Andrey Vladimirovich, MD, Professor, Corresponding Member of RAS, Honored physician of RF, Head of Department of Oncology, Radiation Therapy and Diagnostic Imaging, South-Ural State Medical University, Head Physician of Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center. E-mail: roc_chel@mail.ru. SPIN-code: 1350-9411.

Vasilyeva Ekaterina Borisovna, MD, PhD, Head of Radiation Therapy Department, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center. E-mail: v_kat@rambler.ru. SPIN-code:

Afanasyeva Nadezhda Gennadiyevna, MD, PhD, Head of Positron Emission Tomography Center, Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center. E-mail: afanas_ng@mail.ru. SPIN-code:

АНАЛИЗ ГОСПИТАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ТЕРРИТОРИИ КРАСНОЯРСКОГО КРАЯ

Е.В. Окладникова, Т.Г. Рукша

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого», г. Красноярск
660022, г. Красноярск, ул. П. Железняка, 1, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Аннотация

Дана характеристика госпитальной заболеваемости раком поджелудочной железы населения Красноярского края в период с 2009 по 2013 г. У преобладающего числа больных (82,16 %) был диагностирован распространенный рак поджелудочной железы. Отмечено преобладание среди больных лиц от 51 до 60 лет с примерно равным соотношением мужчин и женщин. Основными факторами риска являлись избыточная масса тела – у 67,66 % и сахарный диабет – у 21,99 % пациентов. Не установлена роль наследственной предрасположенности в развитии рака поджелудочной железы.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, Красноярский край, заболеваемость.

На протяжении последних десятилетий во всем мире рак поджелудочной железы (РПЖ) входит в число злокачественных опухолей с поздним выявлением, агрессивным течением и низкой выживаемостью [8, 9, 11, 12]. В России заболеваемость РПЖ продолжает расти, в 2013 г. среди всех зарегистрированных злокачественных новообразований удельный вес пациентов с РПЖ составил 2,9 %, что, казалось бы, не определяет высокой актуальности данного заболевания [1, 2]. Однако позднее выявление РПЖ (среднероссийский показатель – 59,4 %, по некоторым регионам – до 80 %), малая (4–12 мес) продолжительность жизни у больных, не получавших специфическую терапию, высокая одногодичная летальность (42,8 %) определяют актуальность проблемы своевременной диагностики и лечения этой патологии [4]. В Красноярском крае число больных РПЖ, состоящих на учете, в 2013 г. составило 12,3 на 100 тыс. населения (в России – 10,8) [4]. При этом за последние 10 лет не проводилась детальная оценка заболеваемости РПЖ на территории Красноярского края.

Цель исследования – провести комплексную оценку госпитальной заболеваемости РПЖ в Красноярском крае в период с 2009 по 2013 г.

Материал и методы

Исследование утверждено этической комиссией КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (КККОД) 23.01.2014. В работе проведен анализ данных историй болезни пациентов, проходивших лечение в КККОД в период с 2009 по 2013 г. с диагнозом рак поджелудочной железы. Определялась динамика заболеваемости по годам,

возрастно-половая и социальная структура больных, клинические особенности заболеваемости РПЖ, включающие стадию заболевания, гистотип опухоли, объем проведенного лечения.

Результаты исследования обрабатывались с помощью программного пакета для статистического анализа SPSS Statistics 21. Отношение шансов рассчитывалось по формуле $(ad)/(bc)$, где *a* и *b* – наличие или отсутствие фактора риска в исследуемой группе соответственно; *c* и *d* – наличие или отсутствие фактора риска в контрольной группе соответственно.

Результаты и обсуждение

За период с 2009 по 2013 г. в КККОД получали лечение по поводу рака поджелудочной железы 241 больной, из них 115 (47,72 %) женщин и 126 (52,28 %) мужчин. Анализ погодовой заболеваемости РПЖ по данным госпитального регистра показывает, что в 2009 г. она составила 38 человек, к 2011 г. этот показатель возрос до 55, в 2012 и 2013 г. он составил 60 и 52 пациента соответственно. Средний возраст больных, поступивших в стационар, составил $58,21 \pm 0,6$ года, у мужчин – $57,98 \pm 0,74$ года, у женщин – $58,46 \pm 0,95$ года. Анализ распределения больных РПЖ по возрасту (рис. 1), показал, что наиболее часто РПЖ встречается в возрастной категории 51–60 лет (43,15 %), причем число мужчин и женщин было примерно одинаковым. Полученные результаты несколько отличаются от данных литературы, показывающих преобладающее число больных РПЖ в возрасте от 60 лет и старше [1, 2, 11] или моложе 50 лет [3].

Тревожным фактом является то, что среди больных доля лиц трудоспособного возраста составляет



Рис. 1. Заболеваемость раком поджелудочной железы в Красноярском крае в зависимости от пола и возраста

45,23 % (109 человек). Анализ социального статуса пациентов, проведенный на основании «Общероссийского классификатора профессий рабочих, должностей служащих и тарифных разрядов» (Постановление Госстандарта РФ № 3367, от 26.12.94), показал, что рабочих и служащих было 50 и 51 человек соответственно, из них 34 человека были пенсионерами. Неработающих пенсионеров (по возрасту или профессиональным вредностям) – 111 человек, 12,03 % (29 человек) определяли свой статус как неработающие.

В Красноярском крае проживает 2,8 млн человек, имеется 5 основных групп районов с населением, сосредоточенном в основном в городах, – 76,45 %, в том числе в Красноярске, Норильске и Ачинске 1 млн, 176 тыс. и 107 тыс. человек соответственно. Численность населения самой большой по площади северной группы районов составляет 286 тыс. человек. На территории западной, восточной и южной групп районов Красноярского края проживает 275 тыс., 397 тыс. и 238 тыс. человек соответственно. В центральной группе районов, за исключением Красноярска, насчитывается 309 тыс. человек. Распределение больных РПЖ, проходивших лечение в период с 2009 по 2013 г. в КККОД, было следующим: Красноярск – 67, Ачинск – 12, Норильск – 2 человека. Небольшой поступление

пациентов из Норильска может быть обусловлено значительной удаленностью от краевого центра и оказанием медицинской помощи по месту проживания. При анализе количества пациентов, поступающих из 5 основных групп районов Красноярского края, значимых различий не выявлено (рис. 2).

Среди факторов риска развития РПЖ выделяют такие, как курение, хронический алкоголизм и употребление в пищу избыточного количества животных жиров [7, 9, 12]. В несколько раз повышают риск развития РПЖ наличие хронического панкреатита, сахарного диабета II типа или повышение уровня сахара в крови [2, 9, 10, 11]. В частности, рекомендуется лиц с впервые выявленным сахарным диабетом относить к группе риска по РПЖ и активно наблюдать их в течение первых 24 мес после установления диагноза [1]. В анализируемой выборке хронический панкреатит в анамнезе имелся у 20 (8,3 %), сахарный диабет II типа – у 52 (21,58 %) пациентов, причем у 17 из них стаж заболевания превышал 5 лет, у 28 – диабет был впервые выявленный или его давность не превышала 1 года. Сахарный диабет I типа был отмечен у 1 пациента. У 7 человек сахарный диабет сочетался с хроническим панкреатитом. Нарушение углеводного обмена, проявляющееся повышением уровня

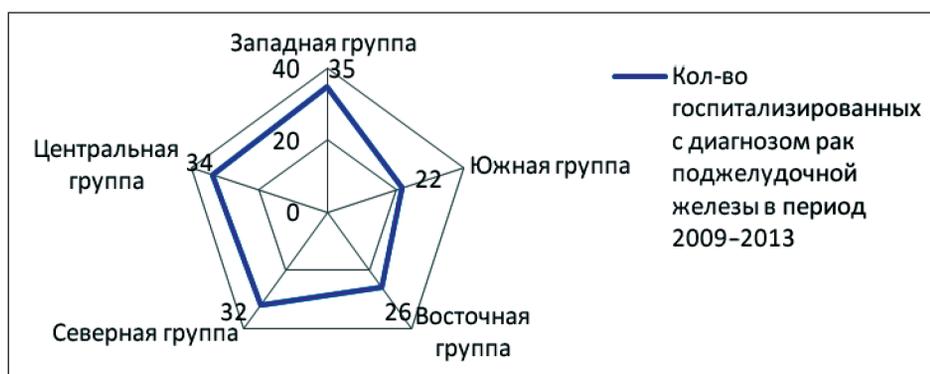


Рис. 2. Распределение численности больных раком поджелудочной железы, госпитализированных в Красноярский краевой клинический онкологический диспансер по основным группам районов Красноярского края (за исключением крупных промышленных городов)

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от ИМТ до выявления у них РПЖ

Характеристика массы тела	ИМТ, кг/м ²	Число больных (n=201)
Дефицит массы тела	<18,5	2 (1,00 %)
Нормальная масса	18,5–24,9	63 (31,34 %)
Избыточная масса тела (предожирение)	25–29,9	72 (35,82 %)
Ожирение I степени	30–34,9	38 (18,91 %)
Ожирение II степени	35–39,9	20 (9,95 %)
Ожирение III степени	>40	6 (2,98 %)

Таблица 2

Отношение шансов развития РПЖ в зависимости от факторов риска (с 95 % доверительным интервалом)

Фактор риска	Показатель отношения шансов	95 % доверительный интервал	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Сахарный диабет	2,549	1,515	4,289
Хронический панкреатит	0,591	0,328	1,066
Отягощенная наследственность	0,371	0,152	0,904
Избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м ²)	0,702	0,470	1,049
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²)	1,459	0,942	2,260

сахара в венозной крови свыше 6,1 ммоль/л, было выявлено у 53 (21,99 %) больных РПЖ, не страдающих сопутствующим хроническим панкреатитом или сахарным диабетом. Это подтверждает мнение ряда исследователей, что диабет не только является фактором риска развития онкопатологии в поджелудочной железе, но и нарушение углеводного обмена может являться следствием РПЖ [13].

В последние годы активно обсуждается роль избыточной массы тела в развитии различных заболеваний, в том числе и РПЖ. Изучение распространенности ожирения среди взрослого неорганизованного населения г. Красноярска показало, что 50 % мужчин и 55,3 % женщин имеют индекс массы тела (ИМТ) >25 [6]. В ряде исследований установлена корреляция между уровнем заболеваемости РПЖ и питанием с избыточным содержанием жиров [7, 9, 11]. Для оценки достоверности этих данных, применительно к группе больных, включенных в исследование, производился расчет ИМТ (табл. 1). Преобладающая часть больных имели избыточную массу тела (35,82 %) или страдали ожирением различной степени (31,84 %).

Несмотря на то, что многими исследователями установлена роль генетической предрасположенности как фактор риска развития РПЖ, изучение наследственного анамнеза показало, что только у 7 (2,9 %) больных близкие родственники страдали онкологическими заболеваниями, причем случаев РПЖ среди них не было.

Для выявления наиболее значимых факторов, повышающих риск развития РПЖ, был проведен расчет отношения шансов с определением доверительных интервалов. Группа сравнения была

сформирована методом случайной выборки из числа лиц, не страдающих РПЖ, и была равнозначна группе больных по полу и возрасту. Анализ отношения шансов показал, что для развития РПЖ значимыми (показатель отношения шансов больше 1,0) являются такие факторы риска, как сахарный диабет и ожирение с ИМТ >30 кг/м² (табл. 2).

Эффективность лечения любой патологии связана с ранней диагностикой. Для больных со злокачественными новообразованиями распространенность опухоли на момент установки диагноза является одним из основных показателей, определяющих прогноз. Однако, по данным литературы, только у 2,5 % больных по России и 1,7 % по Красноярскому краю в 2013 г. был выявлен РПЖ I стадии. Низкая выявляемость РПЖ на ранних стадиях обусловлена поздним появлением клинических симптомов, малой информативностью лабораторных данных, сложностями интерпретации изменений в поджелудочной железе при выполнении общедоступных диагностических методов, таких как УЗИ. Это приводит к тому, что в нашей стране РПЖ III стадии выявляется в 21,8 %, РПЖ IV стадии – в 59,4 % первичных случаев [4].

По нашим данным, большинство больных, проходивших лечение в КККОД в период с 2009 по 2013 г., имело распространенные формы РПЖ (табл. 3). При анализе причин поздней диагностики РПЖ в большинстве случаев отмечалось отсутствие жалоб у пациента, в 48,55 % случаев дебютом заболевания стало развитие желтухи. Болевой синдром, заставивший обращаться за медицинской помощью, отмечен у 45,64 %. Подавляющее число больных (65,15 %) обращалось за медицинской помощью

Таблица 3

Распределение больных РПЖ в зависимости от стадии заболевания

Стадия заболевания	Стадия по TNM	Число больных (n=241)
IA	T ₁ N ₀ M ₀	2 (0,83 %)
IB	T ₂ N ₀ M ₀	4 (1,66 %)
IIA	T ₃ N ₀ M ₀	18 (7,47 %)
IIB	T ₂ N ₁ M ₀	2 (0,83 %)
	T ₃ N ₁ M ₀	3 (1,24 %)
III	T ₄ N ₁ M ₀	79 (32,78 %)
IV	T _{Any} N _{Any} M ₁	119 (49,38 %)
Стадия не установлена		14 (5,81 %)

Таблица 4

Клинические проявления РПЖ в зависимости от локализации опухоли

Симптомы	Локализация опухоли в поджелудочной железе		
	Головка ПЖ (n=210)	Тело ПЖ (n=12)	Хвост ПЖ (n=4)
Желтуха	161 (76,67 %)	2 (16,67 %)	2 (50 %)
Боли, в т.ч.	183 (87,14 %)	12 (100 %)	4 (100 %)
в эпигастрии	106 (57,92 %)	5 (41,67 %)	1 (25 %)
в мезогастррии	10 (5,46 %)	1 (8,34 %)	2 (50 %)
опоясывающие боли	2 (1,09 %)	2 (16,67 %)	-
в левом подреберье	4 (2,18 %)	1 (8,34 %)	1 (25 %)
в правом подреберье	9 (4,92 %)	1 (8,34 %)	-
смешанного характера	52 (28,43 %)	2 (16,67 %)	-
Астенический синдром	192 (91,43 %)	10 (83,33 %)	4 (100 %)
Снижение массы тела	154 (73,33 %)	10 (83,33 %)	3 (75 %)
<10 кг	90 (42,86 %)	7 (58,33 %)	3 (75 %)
от 11 до 20 кг	52 (24,76 %)	3 (25 %)	-
>20 кг	12 (5,71 %)	-	-
Тошнота, рвота	38 (18,09 %)	1 (8,343 %)	1 (25 %)
Диарея	7 (3,33 %)	-	-
Запоры	5 (2,38 %)	2 (16,67 %)	-
Лихорадка	7 (3,33 %)	-	-

сразу после возникновения у них тех или иных симптомов, 22,41 % пациентов – в течение 1–3 мес, 5,39 % – в течение 4–6 мес от начала клинических проявлений заболевания, 4,98 % – в сроки от 6 мес до 1 года, 8 человек обратились за помощью через 12 мес от начала появления симптомов.

Однако раннее обращение за медицинской помощью не всегда являлось залогом своевременной диагностики РПЖ. У 26 (10,79 %) больных РПЖ установка правильного диагноза вызвала трудности, что привело к выявлению злокачественного новообразования на поздних стадиях. В частности, 5 пациентов, обратившиеся с болями в эпигастриальной области, наблюдались с диагнозами гастрит, язвенная болезнь желудка; боли опоясывающего характера и боли в поясничной области расценивались врачами как проявления остеохондроза (1 человек) или хронического пиелонефрита (1 человек), 2 человека, госпитализированные с желтухой,

получали лечение по поводу гепатита и желчно-каменной болезни. Диагностически неясные боли, по поводу которых 7 больных наблюдались по месту жительства у терапевта, привели к выявлению РПЖ спустя 2–10 мес от начала заболевания, что объяснялось как недостаточным объемом обследования, так и отсутствием патогномоничных инструментально-лабораторных изменений. Известную трудность представляет дифференциация РПЖ с хроническим индуративным панкреатитом [11, 12]. В нашем исследовании число пациентов, наблюдавшихся с диагнозом хронический и хронический индуративный панкреатит в течение от 2 до 7 мес, составило 38,46 % (n=10) от всех больных с неясным диагнозом. У этих пациентов при УЗИ были диагностированы либо диффузные изменения в поджелудочной железе, либо патологии не было обнаружено вовсе. К сожалению, несвоевременная диагностика привела к тому, что в группе

диагностически неясных пациентов РПЖ III и IV стадий был диагностирован в 15,38 % и 80,77 % случаев соответственно.

Среди пациентов, госпитализированных с диагнозом РПЖ, имело место и случайное выявление заболевания при УЗИ или профилактическом медицинском осмотре. Таких пациентов было 9 (3,73 %), однако у 6 из них был диагностирован запущенный РПЖ.

Основными клиническими проявлениями РПЖ являлись желтуха, боли различной локализации, снижение массы тела, астенический синдром (табл. 4). Развитие желтухи было характерным признаком для рака головки поджелудочной железы. Частым симптомом являлись боли в животе, отмеченные у 199 (82,57 %) пациентов. Астенический синдром отмечался у 206 (85,48 %) больных. Снижение массы тела, наряду с астеническим синдромом, является одним из важных симптомов РПЖ. Симптомы кишечной диспепсии (запоры, поносы) отмечались в 5,81 % случаев. Анализ использования инструментальных методов показал, что в условиях КККОД всем больным РПЖ были проведены ЭГДС, ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов брюшной полости.

Важным аспектом, определяющим тактику лечения и прогноз заболевания, является морфологическая характеристика опухолей поджелудочной железы. В России удельный вес морфологически верифицированного диагноза РПЖ на протяжении последних лет остается низким, в 2011 г. этот показатель составил 47,1 %, в 2013 г. – 48,8 % [4]. По нашим данным, диагноз РПЖ был морфологически подтвержден в 85,06 % случаев. Верификация процесса не проводилась при терминальном состоянии пациентов, неоперабельности опухоли или невозможности проведения пункционной биопсии. Самым частым гистотипом РПЖ являлась протоковая аденокарцинома, диагностированная у 185 (90,24 %) больных из числа пациентов с определенными гистологическими формами рака. Отмечалось преобладание умереннодифференцированной (30,81 %) и высокодифференцированной форм РПЖ. Другие гистологические варианты протокового рака встречались крайне редко, в 2 случаях – железисто-плоскоклеточный, в 1 случае – недифференцированный рак. Злокачественные опухоли экзокринной части поджелудочной железы встречались также редко, было диагностировано по 2 случая муцинозной цистаденокарциномы и ацинарно-клеточной карциномы. У 10 (4,88 %)

больных была выявлена нейроэндокринная опухоль, подтвержденная при иммуногистохимическом исследовании.

Оказание медицинской помощи можно было разделить на следующие этапы: при обращении пациентов с желтухой проводилась их госпитализация в стационары различного профиля, где после выявления РПЖ использовали различные методы желчеотведения. Чрескожное чреспеченочное дренирование желчевыводящей системы выполнено у 36 (14,94 %), эндоскопическое дренирование желчевыводящей системы – у 5 (2,07 %), наложение билиодигестивных анастомозов – у 100 (41,49 %) больных. На втором этапе пациенты поступали в КККОД, где проводилось специальное хирургическое лечение. Радикальные операции были выполнены в 30,71 % случаев, в том числе в 62 случаях гастропанкреатодуоденальные резекции, в 11 – дистальные субтотальные резекции поджелудочной железы, в 1 – панкреатэктомия. У 64 (26,56 %) больных, в связи с распространенностью процесса, выполнена эксплоративная лапаротомия с формированием билиодигестивных анастомозов по показаниям. Среднее количество дней пребывания больного в стационаре при гастропанкреатодуоденальной резекции составило $26,25 \pm 1,37$, при субтотальной резекции поджелудочной железы – $32,05 \pm 3,31$, при эксплоративной лапаротомии – $26,25 \pm 1,34$ койко-дней. После окончания хирургического этапа лечения 118 (48,96 %) пациентам была рекомендована химиотерапия, 25 (10,37 %) больным – радиотерапия. К сожалению, не применялся такой современный метод лечения РПЖ, как таргетная терапия, которая, по данным литературы, позволяет увеличить продолжительность жизни больных [5], что указывает на необходимость расширения спектра терапевтических подходов при РПЖ.

Заключение

Клинические особенности больных РПЖ, получавших лечение в КККОД, соответствуют литературным данным. Наибольшую долю среди заболевших представляют лица в возрасте 51–60 лет, без наличия различий по полу. Основными клиническими проявлениями РПЖ являются развитие механической желтухи, снижение массы тела, боли в эпигастральной области, астенический синдром. Патоморфологическая верификация диагноза была получена в 85 % случаев, среди морфологических форм РПЖ превалировала умереннодифференцированная протоковая аденокарцинома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кашинцев А.А., Янус Г.А., Коханенко Н.Ю., Моисеенко В.М., Ханевич М.Д., Роман Л.Д., Ивлева А.Г., Соколенко А.П., Суслицин Е.Н., Будовский А.И., Того А.В., Волков Н.М., Фадеев Р.В., Диникин М.С., Иванова А.К., Шостко К.Г., Имяитов Е.Н. Встречаемость мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком поджелудочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 39–44.
2. Лазебник Л.Б., Винокурова Л.В., Яшина Н.И., Быстровская Е.В., Бордин Д.С., Дубцова Е.А., Орлова Ю.Н. Хронический панкреатит

у лиц пожилого возраста – риск рака поджелудочной железы // Клиническая геронтология. 2013. № 3–4. С. 14–22.

3. Свидинская М.В., Веракшич Н.А. Рак поджелудочной железы и современные методы хирургического лечения // Сибирский онкологический журнал. 2013. Прил. № 1. С. 84–85.

4. Состояние онкологической помощи населению России в 2013 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 235 с.

5. Царева Е.В., Базин И.С. Современное состояние проблемы лечения диссеминированного рака поджелудочной железы и возможные перспективы // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 24. С. 20–29.

6. Штарик С.Ю., Петрова М.М., Барон И.И., Грушклина О.С., Любченко О.Ф., Романова И.В. Проблема ожирения у взрослого населения г. Красноярск (популяционное исследование) // Сибирское медицинское обозрение. 2010. № 2. С. 53–56.

7. Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E., Bernstein L., van den Brandt P.A., Calle E.E., English D.R., Folsom A.R., Freudenheim J.L., Fuchs C.S., Giles G.G., Giovannucci E., Horn-Ross P.L., Larsson S.C., Leitzmann M., Männistö S., Marshall J.R., Miller A.B., Patel A.V., Rohan T.E., Stolzenberg-Solomon R.Z., Verhage B.A., Virtamo J., Willcox B.J., Wolk A., Ziegler R.G., Smith-Warner S.A. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 129 (7). P. 1708–1717. doi: 10.1002/ijc.25794.

8. Klint A., Engholm G., Storm H.H., Tryggvadóttir L., Gislum M., Hakulinen T., Bray F. Trends in survival of patients diagnosed with cancer of the digestive organs in the Nordic countries 1964–2003 followed

up to the end of 2006 // Acta Oncol. 2010. Vol. 49 (5). P. 578–607. doi: 10.3109/02841861003739330.

9. Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an update // Dig. Dis. 2010. Vol. 28 (4–5). P. 645–656. doi: 10.1159/000320068.

10. Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2010. Vol. 24 (3). P. 349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.

11. Rückert F., Brussig T., Matthias K., Kersting S., Bunk A., Hunger M., Saeger H.-D., Niedergethmann M., Post S., Grützmann R. Malignancy in chronic pancreatitis: Analysis of diagnostic procedures and proposal of a clinical algorithm // Pancreatol. 2013. Vol. 13 (3). P. 243–249. doi: 10.1016/j.pan.2013.03.014.

12. Tingstedt B., Weikämper C., Andersson R. Early onset pancreatic cancer: a controlled trial // Ann. Gastroenterol. 2011. Vol. 24 (3). P. 206–212.

13. Wang F., Herrington M., Jörgen L., Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer // Mol. Cancer. 2003. Vol. 6. P. 2–4. Поступила 20.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рукша Татьяна Геннадьевна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой патофизиологии, «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru. SPIN-код: 5412-2148.

Окладникова Евгения Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии и фармацевтической технологии, «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого». E-mail: farmasis@yandex.ru. SPIN-код: 1220-9302.

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

ANALYSIS OF HOSPITAL MORBIDITY FOR PANCREATIC CANCER IN KRASNOYARSK KRAI

E.V. Okladnikova, T.G. Ruksha

Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk
1, Zheleznyak Street, 660022-Krasnoyarsk, Russia, e-mail: tatyana_ruksha@mail.ru

Abstract

Characteristics of hospital morbidity for pancreatic cancer among the population of Krasnoyarsky Krai between 2009 and 2013 were studied. The majority of patients (82.16 %) were diagnosed with advanced pancreatic cancer, with the incidence peak at 51–60 years and approximately equal male to female ratio. The main risk factors were overweight (in 67.66 % of patients) and diabetes (in 21.99 % of patients). The role of hereditary predisposition to the development of pancreatic cancer was not established.

Key words: pancreatic cancer, Krasnoyarsky Krai, morbidity.

REFERENCES

1. Kashincev A.A., Janus G.A., Kohanenko N.Ju., Moiseenko V.M., Hanevich M.D., Roman L.D., Ievleva A.G., Sokolenko A.P., Suspicion E.N., Budovskij A.I., Togo A.V., Volkov N.M., Fadeev R.V., Dinikin M.S., Ivanova A.K., Shostko K.G., Imjanitov E.N. Occurrence of BRCA1 and BRCA2 mutation in pancreatic cancer patients / Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2013. № 5. P. 39–44. [in Russian]

2. Lazebnik L.B., Vinokurova L.V., Yashina N.I., Bystrovskaya Y.V., Boridin D.S., Dubitsova Y.A., Orlova Y.N. Chronic pancreatitis in the elderly – risk of pancreatic cancer // Klinicheskaja gerontologija. 2013. № 3–4. P. 14–22. [in Russian]

3. Svidinskaja M.V., Veraksich N.A. Pancreatic cancer and modern methods of surgical treatment // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2013. Suppl. № 1. P. 84–85. [in Russian]

4. Status of cancer care in Russia in 2013 / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2014. 235 p. [in Russian]

5. Tsaryova Ye.V., Bazin I.S. Disseminated pancreatic cancer: current treatments and new horizons // Jeffektivnaja farmakoterapija. 2013. № 24. P. 20–29. [in Russian]

6. Shtarik S.Yu., Petrova M.M., Baron I.I. Grushkлина O.S., Ljubchenko O.F., Romanova I.V. Problem of obesity in adults in Krasnoyarsk (populational study) // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2010. № 2. P. 53–56. [in Russian]

7. Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E., Bernstein L., van den Brandt P.A., Calle E.E., English D.R., Folsom A.R., Freudenheim J.L., Fuchs C.S., Giles G.G., Giovannucci E., Horn-Ross P.L., Larsson S.C., Leitzmann M., Männistö S., Marshall J.R., Miller A.B., Patel A.V., Rohan T.E., Stolzenberg-Solomon R.Z., Verhage B.A., Virtamo J., Willcox B.J., Wolk A., Ziegler R.G., Smith-Warner S.A. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk // Int. J. Cancer. 2011. Vol. 129 (7). P. 1708–1717. doi: 10.1002/ijc.25794.

8. Klint A., Engholm G., Storm H.H., Tryggvadóttir L., Gislum M., Hakulinen T., Bray F. Trends in survival of patients diagnosed with cancer of the digestive organs in the Nordic countries 1964–2003 followed up to the end of 2006 // Acta Oncol. 2010. Vol. 49 (5). P. 578–607. doi: 10.3109/02841861003739330.

9. Maisonneuve P., Lowenfels A.B. Epidemiology of pancreatic cancer: an update // Dig. Dis. 2010. Vol. 28 (4–5). P. 645–656. doi: 10.1159/000320068.

10. Raimondi S., Lowenfels A.B., Morselli-Labate A.M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010. Vol. 24 (3). P. 349–358. doi: 10.1016/j.bpg.2010.02.007.

11. Rückert F., Brüssig T., Matthias K., Kersting S., Bunk A., Hunger M., Saeger H.-D., Niedgerthmann M., Post S., Grützmann R. Malignancy in chronic pancreatitis: Analysis of diagnostic procedures and proposal

of a clinical algorithm // *Pancreatol.* 2013. Vol. 13 (3). P. 243–249. doi: 10.1016/j.pan.2013.03.014.

12. Tingstedt B., Weitkämper C., Andersson R. Early onset pancreatic cancer: a controlled trial // *Ann. Gastroenterol.* 2011. Vol. 24 (3). P. 206–212.

13. Wang F., Herrington M., Jörgen L., Permert J. The relationship between diabetes and pancreatic cancer // *Mol. Cancer.* 2003. Vol. 6. P. 2–4.

ABOUT THE AUTHORS

Ruksha Tatiana Gennadievna, MD, DSc, Head of Pathophysiology Department, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: tatyana_ruksha@mail.ru. SPIN-код: 5412-2148.

Okladnikova Evgenia Vladimirovna, MD, PhD, Associate Professor, Pharmacology Department, Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University. E-mail: farmasis@yandex.ru. SPIN-code: 1220-9302.

УДК: 618.11-006.6-08:615.03

ДИССЕМИНИРОВАННЫЙ РАК ЯИЧНИКОВ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

С.В. Молчанов¹, Л.А. Коломиец^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com¹

Аннотация

В обзоре представлены данные литературы по вопросам лекарственной терапии рака яичников, в том числе неоадъювантной, интраперитонеальной, гипертермической интраперитонеальной химиотерапии. Обсуждаются перспективы использования таргетной терапии при данной патологии.

Ключевые слова: рак яичников, неоадъювантная химиотерапия, интраперитонеальная химиотерапия, гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия, таргетная терапия.

Рак яичников (РЯ) является наиболее частой причиной карциноматоза брюшины среди онкогинекологической патологии [4]. В 2009 г. в Российской Федерации зарегистрировано 12843 вновь заболевших раком яичников, 7759 женщин умерло от данной патологии, стандартизированный показатель заболеваемости в России составляет 10,76 на 100 тыс населения, средний возраст заболевших – 56,7 года. В большинстве случаев выявляется рак яичников III–IV стадий, удельный вес III стадии составляет 40,5 %, IV стадии – 22,2 %, при этом летальность на первом году после постановки диагноза достигает 26,4 % [2]. Основным методом лечения рака яичников является хирургическое вмешательство в сочетании с химиотерапией [3]. Несмотря на то, что в большинстве случаев при первичном лечении диссеминированного рака яичников (ДРЯ) удается достичь полной или частичной регрессии, более чем у половины пациенток в первые 2 года наблюдается рецидив заболевания [44]. По данным ряда авторов, медиана до прогрессирования при данной патологии составляет 18 мес [13, 38].

Для повышения эффективности лечения рака яичников используются различные варианты лекарственной терапии: неоадъювантная химиотерапия (НАХТ), интраперитонеальная химиотерапия, в том числе гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy, HIPEC), таргетная терапия.

Неоадъювантная химиотерапия

Концепция неоадъювантной химиотерапии заключается в проведении предоперационной химиотерапии (ХТ), последующей циторедуктивной операции (промежуточной циторедукции) с назна-

чением в дальнейшем адъювантной ХТ. Мнения специалистов о целесообразности НАХТ неоднозначны. Ряд авторов видят преимущества данного вида лечения в том, что оно обеспечивает большее число оптимальных циторедуктивных операций по сравнению с первичной циторедукцией, меньший объем оперативного вмешательства, соответственно, и меньший объем кровопотери, меньшее количество послеоперационных осложнений, более короткий период госпитализации, лучшее качество жизни у этих больных [28, 47].

По мнению других исследователей, НАХТ не приносит положительного результата при лечении распространенного рака яичников. Метаанализ, включающий результаты лечения 835 больных РЯ III–IV стадий, показал худшие результаты у пациенток, получивших НАХТ [7]. Возможно, это было обусловлено большим распространением опухолевого процесса при IIIc стадии РЯ, более тяжелым общим состоянием пациенток, получавших неоадъювантную химиотерапию по сравнению с больными, подвергшимися первичному циторедуктивному вмешательству, а также включением в группу сравнения пациенток РЯ IIIa–IIIb стадий, позволяющих в большинстве случаев выполнить первичную оптимальную циторедукцию [31].

По результатам крупного рандомизированного исследования, опубликованного в 2010 г. и включающего анализ результатов лечения 718 больных раком яичников IIIc–IV стадий, не было получено статистически значимых различий в показателях общей выживаемости. Медиана общей выживаемости у пациенток, подвергавшихся первичной циторедуктивной операции, составила 29 мес, в то время как у пациенток, получавших

Таблица 1

Результаты лечения больных диссеминированным раком яичников

Авторы	Кол-во больных	Стадия	Оптимальная циторедукция		Медиана выживаемости, мес	
			НАХТ	ПЦ	НАХТ	ПЦ
Steed H. et al., 2006 [40]	116	IIIb–IV	48 %	14 %	-	-
Giannopoulos T. et al., 2006 [17]	64	IIIc–IV	82,9 %	62,1 %	-	-
Kumar L. et al., 2006 [24]	128	IIIc–IV	83 %	13 %	41	42
Hou J.Y. et al., 2007 [22]	172	IV	95 %	71 %	31	20
Vergote I. et al., 2010 [45]	670	IIIc–IV	82 %	46 %	30	29

Примечание: ПЦ – первичная циторедукция.

НАХТ, этот показатель составил 30 мес [45]. Эти результаты сопоставимы с данными метаанализа 21 нерандомизированного исследования, в котором установлено, что НАХТ не показана пациенткам с IIIb или меньшей стадией рака яичников, в то время как неoadъювантная химиотерапия может быть рассмотрена как вариант терапии больных РЯ IIIc–IV стадий [23].

Результаты анализа эффективности неoadъювантной химиотерапии представлены в табл. 1. При проведении НАХТ отмечается большая частота оптимальных циторедуктивных вмешательств (82–95 %), по сравнению с первичной циторедукцией (13–71 %), при этом практически нет различий в медиане выживаемости – 30–41 мес и 20–42 мес соответственно. Таким образом, вопрос о применении неoadъювантной химиотерапии остается предметом активной дискуссии, до конца не определены показания к ее применению, однозначно не доказана ее эффективность.

Интраперитонеальная химиотерапия

Учитывая имплантационный путь метастазирования рака яичников, перспективным направлением лечения ДРЯ является внутрибрюшинная химиотерапия. Основной идеей метода является достижение максимальной концентрации противоопухолевых препаратов в брюшной полости. Использование внутрибрюшинной химиотерапии лимитировано размером очагов остаточной опухоли, поскольку метод является локальным, при этом происходит непосредственный контакт опухоли и препарата, глубина проникновения которого в опухолевую ткань соответствует нескольким миллиметрам [15]. Ряд исследований показал, что при применении карбоплатина в качестве интраперитонеального агента в сыворотке крови наблюдается его концентрация, аналогичная таковой при внутривенном введении, в то время как в брюшной полости концентрация химиопрепарата в 17 раз выше, чем при внутривенном введении [30]. Таким образом, предполагается, что при интраперитонеальном введении карбоплатин оказывает не только локальное, но и системное воздействие. На данный момент продолжает-

ся крупное рандомизированное исследование, изучающее данный феномен у пациенток, подвергшихся субоптимальному циторедуктивному вмешательству [15].

В исследовании, проведенном в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, показано, что оптимальная циторедуктивная операция в сочетании с внутрибрюшинной химиотерапией по схеме пакситаксел + цисплатин позволила у всех больных (n=8) достичь полного эффекта. При медиане времени наблюдения 18,5 (10,3–32,9) мес медиана времени до прогрессирования составила 26,5 мес, при удовлетворительной переносимости лечения, отсутствии побочных эффектов III–IV степени [5].

Метаанализ 7 рандомизированных исследований, проведенный National Cancer Institute (NCI) и Gynecologic Oncology Group (GOG) в 2006 г., показал увеличение показателей выживаемости у пациенток группы внутрибрюшной химиотерапии с использованием цисплатина по сравнению с традиционным внутривенным введением. На основании этих данных NCI рекомендует применение интраперитонеальной химиотерапии у больных РЯ с остаточной опухолью менее 10 мм после циторедуктивной операции. Однако на данный момент имеется ряд нерешенных вопросов в отношении использования данного метода лечения. У части больных при интраперитонеальной химиотерапии отмечается высокий уровень токсичности: болевой синдром, гематологические, желудочно-кишечные, неврологические побочные эффекты. Важной проблемой является инфекция, которая может быть вызвана установкой и длительным использованием внутрибрюшинного порта либо его окклюзией [43]. В исследовании GOG из 172 пациенток, получавших внутрибрюшинную химиотерапию, все 6 курсов завершило лишь 42 % больных, при этом 19 % пациенток получили только 1 курс лечения в связи с явлениями токсичности. Несмотря на то, что большинство больных не завершили планируемый объем лечения, общая выживаемость и медиана до прогрессирования были статистически значимо выше, чем в группе сравнения, получавшей внутривенную ХТ [6, 46]. В связи с этим до конца неясным остается вопрос

Эффективность HIPEC в терапии рака яичников

Авторы	Кол-во больных	III стадия	IV стадия	CC0	5-летняя ОВ	МВ, мес	МВ (CC0), мес
Rufián S. et al., 2006 [36]	19	100 %	-	47 %	37 %	38	-
Helm C.W. et al., 2010 [21]	26	96 %	4 %	58 %	60,3 %	-	-
Roviello F. et al., 2010 [35]	14	100 %	-	79 %	55 %	-	-
Parson E.N. et al., 2011 [32]	51	100 %		40 %	28 %	28,5	47

Примечание: CC0 – максимальная циторедукция, ОВ – общая выживаемость, МВ – медиана выживаемости.

о необходимом количестве курсов внутрибрюшинной химиотерапии.

Таким образом, просматривается перспективность использования внутрибрюшинной химиотерапии. В то же время ряд вопросов – количество курсов, токсичность, возможность использования в неoadъювантном режиме – остается до конца не решенным.

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

Идеологией данного вида лечения больных ДРЯ является синергизм эффектов от использования гипертермии и внутрибрюшинной химиотерапии. Это может быть обусловлено рядом факторов: повышенным «захватом» химиопрепарата и, соответственно, повышенным повреждающим действием на опухолевые клетки, увеличением пенетрации лекарственных средств клетками, снижением репаративных процессов опухоли, обусловленным высокой температурой (39–42°C) [41]. Данный метод применяется интраоперационно после завершения циторедукции. Необходимым условием для его проведения является размер остаточных опухолевых узлов, а также специальное оборудование. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия не показана при размере остаточных опухолевых узлов более 5 мм, что лимитируется глубиной проникновения цитостатиков [12].

Проводится поиск наиболее эффективных препаратов для гипертермической химиотерапии. В условиях гипертермии показано повышение эффективности действия алкилирующих агентов (циклофосфан, ифосфамид), в то же время отмечено антагонистическое действие высокой температуры и паклитаксела [12, 42].

В 2004 г. K.S. Ryu et al. опубликовали результаты ретроспективного исследования, включающего 57 больных РЯ Ic–III стадий, которым во время второй циторедуктивной операции или операции second-look была проведена HIPEC. Показатель общей 5-летней выживаемости у больных с HIPEC был значительно выше, чем в контрольной группе, – 63,4 и 52,8 % соответственно ($p=0,0078$). Особенно отмечено увеличение выживаемости у пациенток с III стадией РЯ – 53,8 и 33,3 % соответственно ($p=0,0015$), в то время как у пациенток с Ic стадией значимых различий не получено [37].

В исследовании, проведенном J. Gori et al. (2005) [18], отмечалось повышение показателей общей и безрецидивной выживаемости у больных РЯ IIIb–IIIc стадий, получивших HIPEC, по сравнению с контрольной группой, однако различия не были статистически значимыми, что, возможно, связано с малым количеством пациенток, включенных в исследование.

Результаты исследований, оценивающих эффективность применения HIPEC, представлены в табл. 2. При гипертермической химиотерапии, несмотря на невысокий уровень выполнения оптимальных циторедукций (40–79 %), наблюдаются удовлетворительные результаты общей выживаемости – 28–60,3 % и медианы выживаемости – 28,5–38 мес, при этом отмечено, что у пациенток с отсутствием остаточной опухоли в результате оперативного вмешательства, медиана выживаемости достигала 47 мес.

Таким образом, использование гипертермической интраперитонеальной химиотерапии является перспективным методом лечения больных распространенным раком яичников, но отсутствие крупных рандомизированных исследований требует дальнейших исследований в этом направлении. Кроме того, необходимость специального оборудования ограничивает широкое использование данного метода в лечебной практике.

Таргетная терапия

Под таргетной терапией подразумевается метод лечения, направленный против обозначенных молекулярных мишеней, вовлеченных в процесс неопластической трансформации [10]. Ангиогенез является центральным звеном в развитии и прогрессировании рака яичников. Основным и наиболее информативным медиатором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов VEGF – эндогенный цитокин, индуцирующий пролиферацию и миграцию клеток эндотелия сосудов для формирования новых капилляров. Высокая экспрессия VEGF в микроокружении опухоли коррелируется с прогрессированием заболевания, экстраорганный инвазией, метастазированием, более низкой дифференцировкой и, соответственно, худшими показателями выживаемости [39]. Кроме того, у больных раком яичников отмечается повышение VEGF при формировании асцита [10].

Таблица 3

Эффективность бевацизумаба при лечении рака яичников

Исследование	Показания	Режим	Результаты	Токсичность
GOG 170D [9]	Рецидив	BV 15 мг/кг	ПР – 3 %; ЧР – 18 %; МВ – 16,9 мес; МП – 4,7 мес	ЖКТ III–IV ст. – 6,5 %; ПЖКТ – 0; гипертензия III ст. – 9,7 %; протеинурия IV ст. – 1 %
AVF 2949g [11]	Рецидив	BV 15 мг/кг	ЧР – 24%; СП – 61,4 %; МВ – 10,7 мес; МП – 4,4 мес	ПЖКТ – 11 %; ТЭ – 6,8 %; гипертензия III ст. – 9,1 %
TEACO [34]	Первичное лечение	BV 15 мг/кг + доцетаксел 75 мг/м ² + оксалиплатин 85 мг/м ²	ПР – 34,6 %; ЧР – 40 %; СП – 14 %; МП – 69,1 нед	Нейтропения III–IV ст. – 39 %; ПЖКТ – 0; гипертензия III–IV ст. – 8,2 %
Micha J.P. et al., [29]	Первичное лечение	BV 15 мг/кг + паклитаксел 75 мг/м ² + карбоплатин AUC 5	ПР – 30 %; ЧР – 50 %	Нейтропения III–IV ст. – 48,3 %; ПЖКТ – 1,1 %; гипертензия III–IV ст. – 8,2 %; флеботромбоз – 11 %

Примечание: ПР – полная регрессия; ЧР – частичная регрессия; СП – стабилизация процесса; МВ – медиана выживаемости; МП – медиана до прогрессирования; ЖКТ – осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта; ПЖКТ – перфорация желудочно-кишечного тракта; ТЭ – артериальная тромбоземболия.

Наиболее таргетным препаратом, действие которого связано с ангиогенезом, является бевацизумаб (Авастин) – анти-VEGF моноклональное антитело, нейтрализующее цитокин во внеклеточном пространстве. FDA одобрило использование данного препарата в комбинации с химиотерапией в лечении метастатического колоректального рака, немелкоклеточного рака легкого и почечноклеточного рака, а также в качестве самостоятельной терапии рецидивной глиобластомы [1].

Проводятся исследования о возможности использования бевацизумаба в лечении ДРЯ. В 2010 г. были опубликованы первые результаты III фазы рандомизированных исследований применения Авастина в лечении первичного рака яичников: GOG 0218 и ICON-7. В исследовании GOG 0218 включено 1873 больных распространенным эпителиальным раком яичников, первичным раком брюшины или раком маточных труб III–IV стадий, которые были разделены на 3 группы. I группу составили пациентки, получившие 6 курсов стандартной химиотерапии, II группу – 6 курсов стандартной химиотерапии и бевацизумаба (BV), III группу – 6 курсов стандартной химиотерапии + BV и 16 курсов поддерживающей терапии BV. Медиана до прогрессирования у пациенток III группы была значимо выше по сравнению с I группой – 14,1 и 10,3 мес соответственно, в то время как у пациенток II группы отмечалось незначимое повышение данного показателя. Также не было получено значимых различий при анализе уровня общей выживаемости у пациенток II и III групп по сравнению с I группой [8].

В исследовании ICON-7 вошло более 1500 больных раком яичников, которые были разделены на 2 группы. Пациентки I группы получали 6 курсов стандартной химиотерапии и плацебо, II группы – 6 курсов стандартной химиотерапии + BV с последующими 12 курсами поддерживающей терапии бевацизумабом. Показано увеличение ме-

дианы до прогрессирования на 1,7 мес у больных, получавших таргетную терапию, по сравнению со стандартной терапией – 19 и 17,3 мес соответственно ($p=0,0041$) [33].

Данные исследований, в которых изучалась эффективность применения бевацизумаба при раке яичников, представлены в табл. 3. Показаны удовлетворительные результаты при использовании BV в комбинации со стандартной химиотерапией по поводу первичного рака яичников, частичная регрессия опухоли получена в 40–50 %, полная регрессия – в 30–34,6%, при этом медиана до прогрессирования составила 69,1 нед при удовлетворительной переносимости. Отмечается возможность использования бевацизумаба в монорежиме при рецидивах рака яичников. При этом частичная регрессия достигнута в 18–24 %, медиана до прогрессирования составила 4,4–4,7 мес, медиана выживаемости – 10,7–16,9 мес. В одном исследовании при анализе осложнений отмечалась высокая частота перфорации ЖКТ – 11 %, в остальных показана удовлетворительная переносимость.

Еще одним таргетным препаратом, относительно которого проводятся клинические исследования среди больных раком яичников, является сорафениб (нексавар) – ингибитор VEGFR (рецепторов VEGF) и Raf-киназы. Препарат зарегистрирован FDA для лечения почечноклеточного рака, гепатоцеллюлярного рака и желудочно-кишечных стромальных опухолей. В эксперименте сорафениб показал свою активность в отношении модели рака яичников у мышей (SK-OV-3), индуцированного человеческой клеточной линией РЯ [43]. Ведутся клинические исследования II фазы препарата у больных раком яичников [19].

Показана эффективность ингибиторов PARP (олапариб) при лечении яичников. Ингибирование PARP (полиаденозин-5-дифосфорибозы) является новым подходом к терапии опухолей с дефицитом механизмов репарации ДНК. Ферменты PARP не-

обходимы для репарации однократных разрывов спирали ДНК. Опухоли с дефектом BRCA1 и BRCA2 по своей природе чувствительны к ингибиторам PARP. Механизм действия олапариба основан на захвате неактивного PARP в однократные разрывы спирали, предотвращающем их восстановление [20]. Ряд исследователей отмечают и значимое повышение беспрогрессивной выживаемости у пациенток, получавших олапариб, по сравнению с контрольной группой – 8,4 и 4,8 мес соответственно, при этом не выявлено значимых различий в показателях общей выживаемости [25]. При анализе статуса BRCA было отмечено, что у 22 % пациенток отмечалась мутация BRCA1/2, у 64 % – статус BRCA неизвестен. При анализе эффективности терапии олапарибом в зависимости от наличия либо отсутствия мутации BRCA показано,

что у пациенток с мутацией BRCA1/2 объективный ответ получен в 41 % случаев, при его отсутствии – в 24 % [16]. В связи с этим предполагается, что наибольшая эффективность олапариба должна быть у пациенток с мутацией BRCA1/2. Кроме того, у больных раком яичников проводятся клинические исследования ряда других таргетных препаратов, таких как седирианиб (рецептин), пазопаниб (вотриент), BIBF 1120 (варгатеф) [14, 26, 27].

Таким образом, несмотря на большое количество исследований, направленных на улучшение результатов терапии диссеминированного рака яичников, эта проблема остается актуальной. Значение новых подходов к терапии этой патологии до конца не определено и требует проведения дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гервас П.А., Литвяков Н.В., Попова Н.О., Добродеев А.Ю., Тарасова А.С., Юмов Е.Л., Иванова Ф.Г., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г., Гольдберг В.Е., Чердынцева Н.В. Проблемы и перспективы совершенствования молекулярно-генетической диагностики для назначения таргетных препаратов в онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 2. С. 46–55.
2. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2011. 260 с.
3. Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Диссеминированный рак яичников: возможности хирургического лечения (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 54–59.
4. Молчанов С.В., Коломиец Л.А., Фролова И.Г., Вяткина Н.В., Бакланова Н.С. Перитонеальный канцероматоз при раке яичников: эхоэмиотика, классификация // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2014. Т. 25, № 1–2. С. 14–20.
5. Тюляндин С.А., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Кузнецов В.В., Жордания К.И., Стенина М.Б. Лечение распространенного рака яичников: Итоги работы отделения клинической фармакологии и химиотерапии РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН за 1999–2010 гг. // Вестник Российской академии медицинских наук. 2011. № 12. С. 4–9.
6. Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354 (1). P. 34–43.
7. 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 (3). P. 1070–1076.
8. Burger R.A., Brady M.F., Rhee J., Sovak M.A., Kong G., Nguyen H.P., Bookman M.A. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131 (1). P. 21–26. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.100.
9. Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., Greer B.E., Sorosky J.I. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5165–5171.
10. Byrne A.T., Ross L., Holash J., Nakanishi M., Hu L., Hofmann J.I., Yancopoulos G.D., Jaffe R.B. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9 (15). P. 5721–5728.
11. Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., Hambleton J., Dupont J., Mackey H., Douglas J., Burger R.A., Armstrong D., Wenham R., McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5180–5186.
12. de Bree E., Tsiftsis D.D. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: From laboratory bench to bedside // Recent Results Cancer Res. 2007. Vol. 169. P. 53–73.
13. Diaz-Montes T.P., Bristow R.E. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer // Curr. Oncol. Rep. 2005. Vol. 7 (6). P. 451–458.
14. Friedlander M., Hancock K.C., Rischin D., Messing M.J., Stringer C.A., Matthys G.M., Ma B., Hodge J.P., Lager J.J. A phase II

open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 119 (1). P. 32–37. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.05.033.

15. Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.

16. Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H., Swenerton K., Robidoux A., Tonkin K., Hirte H., Huntsman D., Clemons M., Gilks B., Yerushalmi R., Macpherson E., Carmichael J., Oza A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // Lancet Oncology. 2011. Vol. 12 (9). P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.

17. Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A., Ngeh N., Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma // Eur. J. Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 27 (1). P. 25–28.

18. Gori J., Castano R., Toziano M., Häbich D., Staringer J., De Quirós D.G., Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15 (2). P. 233–239.

19. Hainsworth J.D., Numnum T.M., Rao G.G. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. Suppl. 15s. Abs. TPS257.

20. Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings // Mol. Oncol. 2011. Vol. 5 (4). P. 387–393. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.

21. Helm C.W., Richard S.D., Pan J., Bartlett D., Goodman M.D., Hoefer R., Lentz S.S., Levine E.A., Loggie B.W., Metzinger D.S., Miller B., Parker L., Spellman J.E., Sugarbaker P.H., Edwards R.P., Rai S.N. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20 (1). P. 61–69. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c50cde.

22. Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H., McAlpine J.N., Azodi M., Rutherford T.J., Schwartz P.E. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 105 (1). P. 211–217.

23. Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol. 16 (8). P. 2315–2320. doi: 10.1245/s10434-009-0558-6.

24. Kumar L., Hari Prasad R., Kumar S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): a Phase III randomized study // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2006. Vol. 24. Suppl. 18. Abs. 15000.

25. Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366 (15). P. 1382–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1105535.

26. Ledermann J.A., Rustin G.J., Hackshaw A. et al. A randomized phase II placebo controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. Suppl. 15s. Abs. 5501.

27. Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P., Tyburski K., Krasner C., Zarwan C., Berkenblit A., Campos S., Horowitz N., Cannistra S.A., Lee H., Lee J., Roche M., Hill M., Whalen C., Sullivan L., Tran C., Humphreys B.D., Penson R.T. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27 (33). P. 5601–5606. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
28. Menczer J., Usviatzov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? // *J. Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 22 (3). P. 183–187. doi: 10.3802/jgo.2011.22.3.183.
29. Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A., Genesen M., Graham C., Bader K., Lopez K.L., Nickle M., Brown J.V. 3rd. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2007. Vol. 17 (4). P. 771–776.
30. Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E., Terakawa N., Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study // *J. Gynecol. Oncol.* 2005. Vol. 99 (3). P. 591–596.
31. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11 (7). P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.
32. Parson E.N., Lentz S., Russell G., Shen P., Levine E.A., Stewart J.H. 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian neoplasms // *Am. J. Surg.* 2011. Vol. 202 (4). P. 481–486. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.02.004.
33. Perren T., Swart A.M., Pfisterer J. et al. ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with new diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. LBA4.
34. Rose P.G., Drake R., Braly P.S. et al. Preliminary results of a phase II study of oxaliplatin, docetaxel, and bevacizumab as first-line therapy of advanced cancer of the ovary, peritoneum, and fallopian tube // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting.* 2009. Vol. 27. Abs. 5546.
35. Roviello F., Pinto E., Corso G., Pedrazzani C., Caruso S., Filip-peschi M., Petrioli R., Marsili S., Mazzei M.A., Marrelli D. Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102 (6). P. 663–670. doi: 10.1002/jso.21682.
36. Rufán S., Muñoz-Casares F.C., Briceño J., Díaz C.J., Rubio M.J., Ortega R., Ciria R., Morillo M., Aranda E., Muntané J., Pera C. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94 (4). P. 316–324.
37. Ryu K.S., Kim J.H., Ko H.S., Kim J.W., Ahn W.S., Park Y.G., Kim S.J., Lee J.M. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94 (2). P. 325–332.
38. Santillan A., Karam A.K., Li A.J., Giuntoli R. 2nd, Gardner G.J., Cass I., Karlan B.Y., Bristow R.E. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 104 (3). P. 686–690.
39. Shen G.H., Ghazizadeh M., Kawanami O., Shimizu H., Jin E., Araki T., Sugisaki Y. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 83 (2). P. 196–203.
40. Steed H., Oza A.M., Murphy J., Laframboise S., Lockwood G., Petrillo D.E., Sturgeon J., Rosen B. A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. Vol. 16. Suppl. 1. P. 47–53.
41. Sticca R.P., Dach B.W. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. Vol. 12 (3). P. 689–701.
42. Takemoto M., Kuroda M., Urano M., Nishimura Y., Kawasaki S., Kato H., Okumura Y., Akaki S., Kanazawa S., Asaumi J., Joja I., Hiraki Y. The effect of various chemotherapeutic agents given at mild hyperthermia on different types of tumors // *Int. J. Hyperthermia.* 2003. Vol. 19 (2). P. 193–203.
43. Trimble E.L., Christian M.C. National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008. Vol. 18. Suppl. 1. P. 26–28. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01100.x.
44. Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., Gabra H., Coleman R., Atkinson R., Parkin D., Paul J., Hay A., Kaye S.B. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96 (22). P. 1682–1691.
45. Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Lerley L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S. European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363 (10). P. 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
46. Walker J.L., Armstrong D.K., Huang H.Q., Fowler J., Webster K., Burger R.A., Clarke-Pearson D. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100 (1). P. 27–32.
47. 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 (4). P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

Поступила 27.04.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Молчанов Сергей Валериевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. E-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com. SPIN-код 2719-3289.

Коломиец Лариса Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, заведующая отделением гинекологии с группой профилактики, Томский НИИ онкологии. E-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6316-1146.

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

DISSEMINATED OVARIAN CANCER: MODERN APPROACH TO DRUG THERAPY (REVIEW OF PUBLISHED LITERATURE)

S.V. Molchanov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: SergeyMolchanov1980@gmail.com¹

Abstract

The review presents data on drug therapy for ovarian cancer including neoadjuvant and intraperitoneal chemotherapy. The prospects of using targeted therapy for ovarian cancer are discussed.

Key words: ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, intraperitoneal chemotherapy, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, targeted therapy.

REFERENCES

- Gervas P.A., Litviakov N.V., Popova N.O., Dobrodeev A.Yu., Tarasova A.S., Yumov E.L., Ivanova F.G., Cheremisina O.V., Afanasyev S.G., Goldberg V.E., Cherdyntseva N.V. Problem and perspective to improve molecular testing to choose appropriate target therapy // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 2. P. 46–55. [in Russian]
- Malignant neoplasms in Russia in 2009 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2011. 260 p. [in Russian]
- Molchanov S.V., Kolomiets L.A. Disseminated ovarian cancer: surgical treatment (Literature review) // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2014. № 5. P. 54–59. [in Russian]
- Molchanov S.V., Kolomyets L.A., Frolova I.G., Vyatkin N.V., Baklanova N.S. Peritoneal carcinomatosis in patients with ovarian cancer: echosonography and classification // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN. 2014. Vol. 25 (1–2). P. 14–20. [in Russian]
- Tjulandin S.A., Pokataev I.A., Tjulandina A.S., Kuznetsov V.V., Zhordania K.I., Stenina M.B. Treatment of advanced ovarian cancer: results of the department of clinical pharmacology and chemotherapy, N.N. Blokhin PORG in 1999–2010 // Vestnik Rossijskoj akademii medicinskij nauk. 2011. № 12. P. 4–9. [in Russian]
- Armstrong D.K., Bundy B., Wenzel L., Huang H.Q., Baergen R., Lele S., Copeland L.J., Walker J.L., Burger R.A. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354 (1). P. 34–43.
- 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 (3). P. 1070–1076.
- Burger R.A., Brady M.F., Rhee J., Sovak M.A., Kong G., Nguyen H.P., Bookman M.A. Independent radiologic review of the Gynecologic Oncology Group Study 0218, a phase III trial of bevacizumab in the primary treatment of advanced epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer // Gynecol. Oncol. 2013. Vol. 131 (1). P. 21–26. doi: 10.1016/j.ygyno.2013.07.100.
- Burger R.A., Sill M.W., Monk B.J., Greer B.E., Sorosky J.I. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5165–5171.
- Byrne A.T., Ross L., Holash J., Nakanishi M., Hu L., Hofmann J.I., Yancopoulos G.D., Jaffe R.B. Vascular endothelial growth factor-trap decreases tumor burden, inhibits ascites, and causes dramatic vascular remodeling in an ovarian cancer model // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9 (15). P. 5721–5728.
- Cannistra S.A., Matulonis U.A., Penson R.T., Hambleton J., Dupont J., Mackey H., Douglas J., Burger R.A., Armstrong D., Wenham R., McGuire W. Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer // J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 25 (33). P. 5180–5186.
- de Bree E., Tsiftsis D.D. Experimental and pharmacokinetic studies in intraperitoneal chemotherapy: From laboratory bench to bedside // Recent Results Cancer Res. 2007. Vol. 169. P. 53–73.
- Diaz-Montes T.P., Bristow R.E. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer // Curr. Oncol. Rep. 2005. Vol. 7 (6). P. 451–458.
- Friedlander M., Hancock K.C., Rischin D., Messing M.J., Stringer C.A., Mathys G.M., Ma B., Hodge J.P., Lager J.J. A phase II open-label study evaluating pazopanib in patients with recurrent ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2010. Vol. 119 (1). P. 32–37. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.05.033.
- Fujiwara K., Armstrong D., Morgan M., Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (1). P. 1–20.
- Gelmon K.A., Tischkowitz M., Mackay H., Swenerton K., Robidoux A., Tonkin K., Hirte H., Huntsman D., Clemons M., Gilks B., Yerushalmi R., Macpherson E., Carmichael J., Oza A. Olaparib in patients with recurrent high-grade serous or poorly differentiated ovarian carcinoma or triple-negative breast cancer: a phase 2, multicentre, open-label, non-randomised study // Lancet Oncology. 2011. Vol. 12 (9). P. 852–861. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70214-5.
- Giannopoulos T., Butler-Manuel S., Taylor A., Ngeh N., Thomas H. Clinical outcomes of neoadjuvant chemotherapy and primary debulking surgery in advanced ovarian carcinoma // Eur. J. Gynecol. Oncol. 2006. Vol. 27 (1). P. 25–28.
- Gori J., Castano R., Toziano M., Häbich D., Staringer J., De Quirós D.G., Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2005. Vol. 15 (2). P. 233–239.
- Hainsworth J.D., Numnum T.M., Rao G.G. A randomized phase II study of paclitaxel/carboplatin with or without sorafenib in the first-line treatment of patients with stage III/IV epithelial ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28. Suppl. 15s. Abs. TPS257.
- Hellday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings // Mol. Oncol. 2011. Vol. 5 (4). P. 387–393. doi: 10.1016/j.molonc.2011.07.001.
- Helm C.W., Richard S.D., Pan J., Bartlett D., Goodman M.D., Hoefer R., Lentz S.S., Levine E.A., Loggie B.W., Metzinger D.S., Miller B., Parker L., Spellman J.E., Sugarbaker P.H., Edwards R.P., Rai S.N. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: first report of the HYPER-O registry // Int. J. Gynecol. Cancer. 2010. Vol. 20 (1). P. 61–69. doi: 10.1111/IGC.0b013e3181c50cde.
- Hou J.Y., Kelly M.G., Yu H., McAlpine J.N., Azodi M., Rutherford T.J., Schwartz P.E. Neoadjuvant chemotherapy lessens surgical morbidity in advanced ovarian cancer and leads to improved survival in stage IV disease // Gynecol. Oncol. 2007. Vol. 105 (1). P. 211–217.
- Kang S., Nam B.H. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies // Ann. Surg. Oncol. 2009. Vol. 16 (8). P. 2315–2320. doi: 10.1245/s10434-009-0558-6.
- Kumar L., Hariprasad R., Kumar S. et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC): a Phase III randomized study // J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts). 2006. Vol. 24. Suppl. 18. Abs. 15000.
- Ledermann J.A., Harter P., Gourley C., Friedlander M., Vergote I., Rustin G., Scott C., Meier W., Shapira-Frommer R., Safra T., Matei D., Macpherson E., Watkins C., Carmichael J., Matulonis U. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366 (15). P. 1382–1392. doi: 10.1056/NEJMoa1105535.
- Ledermann J.A., Rustin G.J., Hackshaw A. et al. A randomized phase II placebo controlled trial using maintenance therapy to evaluate the vascular targeting agent BIBF 1120 following treatment of relapsed ovarian cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. Suppl. 15s. Abs. 5501.
- Matulonis U.A., Berlin S., Ivy P., Tyburski K., Krasner C., Zarwan C., Berkenblit A., Campos S., Horowitz N., Cannistra S.A., Lee H., Lee J., Roche M., Hill M., Whalen C., Sullivan L., Tran C., Humphreys B.D., Penson R.T. Cediranib, an oral inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor kinases, is an active drug in recurrent epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (33). P. 5601–5606. doi: 10.1200/JCO.2009.23.2777.
- Menzeszer J., Usviatzov I., Ben-Shem E., Golan A., Levy T. Neoadjuvant chemotherapy in ovarian, primary peritoneal and tubal carcinoma: can imaging results prior to interval debulking predict survival? // J. Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 22 (3). P. 183–187. doi: 10.3802/jgo.2011.22.3.183.
- Micha J.P., Goldstein B.H., Rettenmaier M.A., Genesen M., Graham C., Bader K., Lopez K.L., Nickle M., Brown J.V. 3rd. A phase II study of outpatient first-line paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced-stage epithelial ovarian, peritoneal, and fallopian tube cancer // Int. J. Gynecol. Cancer. 2007. Vol. 17 (4). P. 771–776.
- Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J., Itamochi H., Nagao S., Aotani E., Terakawa N., Kohno I. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy: a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs intravenous infusion of carboplatin – a Sankai Gynecology Study Group (SGSG) study // Gynecol. Oncol. 2005. Vol. 99 (3). P. 591–596.
- Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // Exp. Rev. Anticancer Ther. 2011. Vol. 11 (7). P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.
- Parson E.N., Lentz S., Russell G., Shen P., Levine E.A., Stewart J.H. 4th. Outcomes after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface dissemination from ovarian

- neoplasms // *Am. J. Surg.* 2011. Vol. 202 (4). P. 481–486. doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.02.004.
33. *Perren T., Swart A.M., Pfisterer J. et al.* ICON7: A phase III randomized gynecologic cancer intergroup trial of concurrent bevacizumab and chemotherapy followed by maintenance bevacizumab versus chemotherapy alone in women with new diagnosed epithelial ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer // *Ann. Oncol.* 2010. Vol. 21. Suppl. 8. P. LBA4.
34. *Rose P.G., Drake R., Braly P.S. et al.* Preliminary results of a phase II study of oxaliplatin, docetaxel, and bevacizumab as first-line therapy of advanced cancer of the ovary, peritoneum, and fallopian tube // *J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting.* 2009. Vol. 27. Abs. 5546.
35. *Roviello F., Pinto E., Corso G., Pedrazzani C., Caruso S., Filip-peschi M., Petrioli R., Marsili S., Mazzei M.A., Marrelli D.* Safety and potential benefit of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in peritoneal carcinomatosis from primary or recurrent ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 102 (6). P. 663–670. doi: 10.1002/jso.21682.
36. *Rufián S., Muñoz-Casares F.C., Briceño J., Díaz C.J., Rubio M.J., Ortega R., Ciria R., Morillo M., Aranda E., Muntané J., Pera C.* Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2006. Vol. 94 (4). P. 316–324.
37. *Ryu K.S., Kim J.H., Ko H.S., Kim J.W., Ahn W.S., Park Y.G., Kim S.J., Lee J.M.* Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2004. Vol. 94 (2). P. 325–332.
38. *Santillan A., Karam A.K., Li A.J., Giuntoli R. 2nd, Gardner G.J., Cass I., Karlan B.Y., Bristow R.E.* Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 104 (3). P. 686–690.
39. *Shen G.H., Ghazizadeh M., Kawanami O., Shimizu H., Jin E., Araki T., Sugisaki Y.* Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian carcinoma // *Br. J. Cancer.* 2000. Vol. 83 (2). P. 196–203.
40. *Steed H., Oza A.M., Murphy J., Laframboise S., Lockwood G., Petrillo D.E., Sturgeon J., Rosen B.* A retrospective analysis of neoadjuvant platinum-based chemotherapy versus up-front surgery in advanced ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. Vol. 16. Suppl. 1. P. 47–53.
41. *Sticca R.P., Dach B.W.* Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2003. Vol. 12 (3). P. 689–701.
42. *Takemoto M., Kuroda M., Urano M., Nishimura Y., Kawasaki S., Kato H., Okumura Y., Akaki S., Kanazawa S., Asaumi J., Joja I., Hiraki Y.* The effect of various chemotherapeutic agents given at mild hyperthermia on different types of tumors // *Int. J. Hyperthermia.* 2003. Vol. 19 (2). P. 193–203.
43. *Trimble E.L., Christian M.C.* National Cancer Institute – United States strategy regarding intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008. Vol. 18. Suppl. 1. P. 26–28. doi: 10.1111/j.1525-1438.2007.01100.x.
44. *Vasey P.A., Jayson G.C., Gordon A., Gabra H., Coleman R., Atkinson R., Parkin D., Paul J., Hay A., Kaye S.B.* Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma // *J. Natl. Cancer Inst.* 2004. Vol. 96 (22). P. 1682–1691.
45. *Vergote I., Tropé C.G., Amant F., Kristensen G.B., Ehlen T., Johnson N., Verheijen R.H., van der Burg M.E., Lacave A.J., Panici P.B., Kenter G.G., Casado A., Mendiola C., Coens C., Verleye L., Stuart G.C., Pecorelli S., Reed N.S.* European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363 (10). P. 943–953. doi: 10.1056/NEJMoa0908806.
46. *Walker J.L., Armstrong D.K., Huang H.Q., Fowler J., Webster K., Burger R.A., Clarke-Pearson D.* Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 100 (1). P. 27–32.
47. *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 (4). P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

ABOUT THE AUTHORS

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

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

ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЙ И ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПУЛЫ ПРОТЕАСОМ: ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ РАЗЛИЧНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ

Е.Е. Шашова¹, Е.С. Колегова^{1,2}, И.В. Кондакова¹, А.А. Завьялов^{1,2}

Томский НИИ онкологии, г. Томск¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

Аннотация

В обзоре представлены данные о строении протеасомной системы, обсуждается ее участие в патогенезе многочисленных онкологических заболеваний, включая процесс метастазирования. Описываются отличительные структурные особенности внутри- и внеклеточных пулов протеасом, рассматриваются возможные пути их выхода во внеклеточное пространство и формы существования вне клетки. Кроме того, обсуждается значение циркулирующих протеасом для прогноза течения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: протеасомная система, внеклеточные формы протеасом, злокачественные новообразования, метастазирование.

Протеасомная система является внутриклеточным мультикаталитическим мультисубъединичным комплексом, обладает тремя основными протеолитическими активностями: химотрипсин-подобной, трипсин-подобной и каспаза-подобной – и осуществляет в клетке протеолиз цитозольных, ядерных белков (ненормальные белки, короткоживущие белки, поврежденные белки, долгоживущие белки); превращение неактивных белков-предшественников в активные белки; презентацию комплекса гистосовместимости I типа; регуляцию транскрипции генов и др. [50].

Каталитические комплексы протеасомной системы представлены двумя пулами: 20S- и 26S-протеасомы. Непосредственно протеолиз происходит в каталитическом комплексе, ядре (20S протеасоме, молекулярная масса около 700 кДа), состоящем из четырех колец, расположенных друг над другом (α 1-7; β 1-7; β 1-7; α 1-7). В полости, образованной β -субъединицами, осуществляется сам процесс деградации белков: протеолитические сайты сосредоточены на N-конце субъединиц β 1, β 2 и β 5 каждого β -кольца. N-концевые домены α -субъединиц формируют своеобразные ворота (пору), открывающие или закрывающие доступ для поступления в каталитическую полость субстрата. Альфа-субъединицы также отвечают за узнавание субстрата [10]. В физиологических условиях без регуляторной субъединицы ворота закрыты. Связывание α -колец с регуляторной частицей (11S, 19S, PA200) контролирует состояние ворот и способствует многократному увеличению протеасомной активности. Кроме того, активаторами протеасом способны выступать и их субстраты.

При этом малые олигопептиды могут подвергаться деградации вне зависимости от состояния ворот, в то время как для расщепления более крупных пептидов и белков функционирование и состояние α -колец является ключевым регуляторным фактором [26]. Также может произойти формирование модифицированных форм протеасом благодаря замене конститутивных субъединиц на иммунные или присоединению альтернативных регуляторов, что может сопровождаться изменением активности протеасом [32].

Протеолитические системы вовлечены в патогенез ряда злокачественных новообразований. Продемонстрирована важная роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе опухолей различных локализаций, таких как плоскоклеточный рак головы и шеи, рак щитовидной железы, эндометрия, яичников, почки, мочевого пузыря, желудка, толстой кишки, легкого и молочной железы [3, 4, 7–9, 12, 14, 27, 28, 52].

Актуальной проблемой онкологии является поиск маркеров метастазирования злокачественных новообразований различными высокотехнологичными методами, и зачастую кандидатными маркерами выступают показатели внутри- и внеклеточного протеолиза [5, 6, 11, 18]. Показана взаимосвязь показателей протеасомной системы с распространенностью опухолевого процесса и обсуждается их важная роль в процессах метастазирования. Так, при раке молочной железы (РМЖ) выявлено достоверное повышение как химотрипсин-подобной (ХТП), так и каспаза-подобной активности протеасом при местнораспространенных РМЖ (T₃₋₄) по сравнению с опухолями меньшего размера. В то же

время при обширном лимфогенном метастазировании РМЖ наблюдается значительное угнетение активности протеасом, что может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического признака [14]. В карциномах щитовидной и молочной желез обнаружен удивительный факт сходства характера изменения ХТП активности в зависимости от распространенности опухоли. Степень изменения ХТП активности в карциноме щитовидной железы значительно выше, чем при РМЖ [43]. При раке яичника выявлено значительное повышение химотрипсинподобной активности протеасом в метастатических очагах большого сальника, по сравнению с тканью первичной опухоли [17]. Кроме того, доказательством роли протеолитических систем в процессах метастазирования является подтвержденная взаимосвязь химотрипсинподобной активности протеасом с локомоторными белками в ткани рака яичников [4]. При некоторых локализациях дисбаланс в функционировании протеолитических систем, в частности протеасомной системы, способствует прогрессированию заболевания в отдаленные сроки [6, 11]. Кроме того, при сопоставлении уровня рецепторов женских половых гормонов в тканях молочной железы выявлено, что не всегда рецепторный статус первичной опухоли совпадает с аналогичными показателями в метастатической и неизменной тканях. Конверсию рецепторов эстрогенов с положительных в первичных опухолях на отрицательные в метастазах можно рассматривать как один из путей прогрессирования и формирования резистентности метастатических клеток к адьювантной гормонотерапии [15]. Описано участие протеасом в регуляции доступности эстрогеновых рецепторов, и, кроме того, в разрушении рецепторов прогестерона, в снижении экспрессии рецепторов EGFR и HER-2/neu, участие в деградации рецепторов инсулиноподобных факторов роста гормонов [20, 35, 36]. Для РМЖ характерно значительное изменение субъединичного состава протеасом в зависимости от выраженности экспрессии рецепторов эстрогенов. При этом содержание практически всех субъединиц выше при меньшем показателе экспрессии рецепторов эстрогена. Для рака эндометрия (РЭ) характерно выраженное изменение активности 26S пула протеасом в зависимости от экспрессии рецепторов эстрогенов, кроме того, при РЭ наблюдаются значимые изменения тотального пула протеасом в зависимости от выраженности экспрессии рецепторов прогестерона [13].

Протеасомы в клетке могут находиться в ядре, в цитоплазме и быть связаны с фосфолипидным слоем мембран [34, 39]. У больших инвазивным протоковым раком молочной железы обнаружено, что опухолевые клетки содержат иммунные протеасомы, а также активаторы PA700 и PA28 $\alpha\beta$. Активатор PA28 $\alpha\beta$ и иммунные протеасомы лока-

лизированы в цитоплазме опухолевых клеток, тогда как субъединицы тотального пула протеасом $\alpha 1, 2, 3, 5, 6, 7$, а также активатор PA700 обнаружены в цитоплазме и в ядрах опухолевых клеток. Кроме того, протеасомы обнаруживаются и в стромальном компоненте РМЖ. Клетки стромы характеризуются более высоким отношением субъединиц $\alpha 1, 2, 3, 5, 6, 7$ к иммунной субъединице LMP2 по сравнению с клетками инвазивного протокового рака. Это означает, что пул протеасом в опухолевых клетках инвазивного протокового рака молочной железы обогащен иммунными протеасомами по сравнению с клетками стромы. Наличие протеасом в стромальном компоненте свидетельствует о том, что в микроокружении опухоли также идут активные процессы протеолиза с участием протеасомной системы, и, вероятно процессы, происходящие в стромальном компоненте, способствуют выходу протеасом во внеклеточное пространство [42].

Активно изучается проблема внеклеточных форм протеасом, циркулирующих в различных биологических жидкостях организма. Обсуждаются пути выхода протеасом во внеклеточное пространство, их биологическое значение, патогенетическая и прогностическая значимость. Установлено, что внеклеточные протеасомы присутствуют во внеклеточных жидкостях и плазме крови как здоровых, так и больных людей [41]. Данные масс-спектрометрического анализа показали, что в составе внеклеточной популяции протеасом присутствуют все субъединицы 20S протеасом и субъединицы 19S регуляторного комплекса [1]. Кроме того, циркулирующие 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 [45, 54]. Очищенные внеклеточные протеасомы способны расщеплять специфичные для протеасом флуорогенные олигопептиды, и эта активность подавляется ингибиторами протеасом [2, 45].

Учитывая значимую роль протеасомной системы в патогенезе злокачественных новообразований, можно предположить, что при опухолевых процессах раковые клетки могут секретировать протеасомы во внеклеточное пространство либо протеасомы могут выходить в циркуляцию при распаде опухолевых клеток [49]. Кроме того, внеклеточные протеасомы могут появляться при разрушении микрочастиц, образованных в результате мембранного блеббинга – процесса, при котором содержимое цитоплазматической мембраны попадает в мембранные выступы и затем из активированных клеток формирует везикулы – микрочастицы гетерогенного размера от 0,1–1 мкм с соответствующим содержимым. Эти структуры могут выполнять роль мессенджеров между клетками, транспортируя различные молекулы [48, 51]. Показано, что бактериальная сфингомиелиназа спо-

собна к явной деградации микрочастиц и к высвобождению протеолитически активных протеасом [21]. С другой стороны, подобные микрочастицы могут быть мощным источником аутоантигенов и вызвать иммунные реакции, потому что аутоантигена к субъединицам протеасом обнаружены в плазме крови людей с аутоиммунными нарушениями [44].

Циркулирующие протеасомы могут существовать в свободной, невезикулярной форме. Одним из вариантов существования протеасом во внеклеточном пространстве может быть выход из экзосом. Экзосомы представляют собой микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм, секретируемые различными клетками и способные нести белковые маркеры и генетическую информацию, таким образом, они участвуют в межклеточной коммуникации [18]. 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 развитием злокачественных опухолей [16, 29, 37]. Показано, что экзосомы, выделенные из мезенхимальных стволовых клеток, содержат протеолитически активные 20S протеасомы, и предполагается, что эти экзосомы обладают кардиопротективным эффектом [31].

Существование везикулярного и экзосомального пути выхода в циркуляцию протеасом может объяснить наличие протеасом в плазме здоровых доноров. М. Wada et al. методом ИФА измеряли содержание циркулирующих протеасом в сыворотке от пациентов с гематологическими злокачественными новообразованиями, с различными заболеваниями печени и обнаружили, что они были существенно выше, чем циркулирующие протеасомы в плазме здоровых людей [49]. При лейкозе протеасомы обнаружены на поверхности клеточных мембран лейкоцитов у больных, а также эти результаты подтверждены данными на клеточных линиях [22], что подтверждается данными других исследователей о существовании циркулирующих пулов протеасом, а также их дальнейшем участии в диссеминации опухоли [1, 2, 21, 24]. Увеличенные концентрации циркулирующих протеасом также были обнаружены в плазме пациентов с солидными опухолями, миелопролиферативным и миелодиспластическим синдромами [30, 33], при аутоиммунных заболеваниях [23], метастатической малигнизированной меланоме [47], саркоидозе [40], легочном альвеолярном протеинозе [19], при сепсисе и травмах [38, 46].

ЛИТЕРАТУРА

1. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Боттрилл А., Барлев Н.А., Цимоха А.С. Характеристика внеклеточных протеасом и ассоциированных с ними белков методом iTRAQ-масс-спектрометрии // Цитология. 2013. № 2. С. 111–122.
2. Зайкова Ю.Я., Куличкова В.А., Ермолаева Ю.Б., Гаузе Л.Н., Цимоха А.С. Сравнительный анализ вне- и внутриклеточных

Химиотерапия у больных острым лейкозом уменьшала, в некоторых случаях нормализовала концентрацию циркулирующих протеасом [49]. Таким образом, циркулирующие протеасомы – конститутивные компоненты человеческой сыворотки, и их концентрация может отражать состояние здоровья. В работе А. Zoeger et al. были изучены специфичные различия в спектрах подтипа циркулирующих протеасом в 4 больших популяциях клеток крови, полученных от здоровых доноров и от больных аутоиммунными заболеваниями. Показано, что циркулирующие протеасомы являются интактными (неповрежденными) комплексами, а не фрагментами, и обладают протеолитической активностью [54]. Кроме того, протеасомы, выделенные из плазмы крови как здоровых доноров, так и больных аутоиммунными заболеваниями содержали набор конститутивных и иммунных субъединиц, в то время как протеасомы, выделенные из эритроцитов, содержали набор только конститутивных субъединиц. Также показаны структурные различия в протеасомах, выделенных из плазмы крови, от протеасом, выделенных из моноцитов и Т-лимфоцитов [21].

Обсуждается значение циркулирующих протеасом для прогноза течения онкологических заболеваний. О. Hoffmann et al. изучали концентрацию ц-протеасом в плазме крови при нематастатическом РМЖ в сравнении со здоровыми донорами, этот показатель был выше в группе больных РМЖ [24]. Кроме того, несмотря на наличие взаимосвязи между активностью и содержанием протеасом в опухоли с такими важными прогностическими параметрами, как размер опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона, экспрессия рецептора Her2neu [3, 13, 14, 20, 36, 53], уровень плазменной концентрация циркулирующих протеасом не коррелировал с этими маркерами [24]. При эпителиальном раке яичников концентрация циркулирующих протеасом до лечения была выше, чем у здоровых доноров, а после завершения лечения выше, чем до лечения, и ассоциировалась с объемом остаточной опухоли и общей выживаемостью [25].

Таким образом, значение и биологическая роль циркулирующих протеасом остаются до конца неизвестными, однако показана их взаимосвязь с процессами метастазирования и результатами лечения. Результаты исследования возможности определения циркулирующих протеасом как маркеров прогноза метастазирования и эффективности лечения представляются неоднозначными и требуют дальнейшего изучения.

протеасом клеток человека линии K562 // Цитология. 2011. № 6. С. 459–465.

3. Иванова Э.В., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Афанасьев С.Г. Роль убиквитин-протеасомной системы в патогенезе рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 64–71.

4. Кондакова И.В., Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б. Связь активности внутриклеточных протеиназ с со-

- держания локомоторных белков в тканях первичных опухолей и метастазах при раке яичников // Биоорганическая химия. 2014. Т. 40, № 6. С. 735–742.
5. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Спирина Л.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 45–50.
 6. Какурина Г.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 1. С. 26–32.
 7. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
 8. 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.
 9. 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.
 10. Сорokin А.В., Kim E.P., Овчинников Л.П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биологической химии. 2009. Т. 49. С. 3–76.
 11. Чойнзонов Е.Л., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Чижевская С.Ю., Шишкин Д.А., Кульбакин Д.Е. Прогностическая значимость определения активности протеасом в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи // Сибирский научный медицинский журнал. 2014. Т. 34, № 4. С. 103–108.
 12. Шарова Н.П., Сумеди И.Р., Астахова Т.М., Плеханова А.С., Люпина Ю.В., Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Родман Г.В. Диагностика рака щитовидной железы: ограничения существующих методов и перспективы будущих разработок // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014. № 4. С. 348–354.
 13. Шашова Е.Е., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Глуценко С.А., Савенкова О.В. Связь активности и субъединичного состава протеасом с уровнем рецепторов эстрогенов и прогестерона при раке молочной железы и раке эндометрия // Молекулярная медицина. 2014. № 3. С. 51–56.
 14. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А., Колегова Е.С. Изменение химотрипсинподобной и каспазоподобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 5. С. 45–49.
 15. Шашова Е.Е., Кондакова И.В., Слонимская Е.М., Глуценко С.А. Сравнительное изучение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона в неизмененной, опухолевой и метастатической тканях при раке молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 4. С. 42–45.
 16. Штамм Т.А., Нарыжный С.Н., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Артамонова Т.О., Филатов М.В. Получение и анализ экзосом, секретируемых злокачественно трансформированными клетками человека в системах *in vitro* // Цитология. 2012. Т. 54, № 5. С. 430–438.
 17. Юнусова Н.В., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Виллерт А.Б., Шпилева О.В. Экспрессия и активность протеаз при метастазировании рака яичников // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. 2014. № 5. С. 448–455.
 18. 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 // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 4. С. 53–59.
 19. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis // Immunobiology. 2015. Vol. 220 (3). P. 382–388. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.010.
 20. Broussas M., Dupont J., Gonzalez A., Blaecke A., Fournier M., Corvaia N., Goetsch L. Molecular mechanisms, involved in activity of h7C10, a humanized monoclonal antibody, to IGF-1 receptor // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (10). P. 2281–2293. doi: 10.1002/ijc.24186.
 21. Bochman I., Ebstein F., Lehman A., Wohlschlaeger J., Sixt S.U., Kloetzel P.-M., Dahlman B. T lymphocytes export proteasomes by way of microparticles: a possible mechanism for generation of extracellular proteasomes // J. Cell. Mol. Med. 2014. Vol. 18 (1). P. 59–68. doi: 10.1111/jcmm.12160.
 22. Bureau J.P., Olink-Coux M., Brouard N., Bayle-Julien S., Huesca M., Herzberg M., Scherrer K. Characterization of prosomes in human lymphocyte subpopulations and their presence as surface antigens // Exp. Cell Res. 1997. Vol. 231 (1). P. 50–60.
 23. Egerer K., Kuckelkorn U., Rudolph P.E., Ruckert J.C., Dorner T., Burmester G.-R., Kloetzel P.-M., Feist E. Circulating proteasomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune diseases // J. Rheumatol. 2002. Vol. 29 (10). P. 2045–2052.
 24. 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.
 25. 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.
 26. Jung T., Grune T. Structure of the proteasome // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2012. Vol. 109. P. 1–39. doi: 10.1016/B978-0-12-397863-9.00001-8.
 27. Kitagawa K., Kotake Y., Kitagawa M. Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products // Cancer Science. 2009. Vol. 100 (8). P. 1374–1381. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01196.x.
 28. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choinzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaya E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // Mol. Biol. 2014. Vol. 48 (3). P. 384–389.
 29. 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 (1). P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
 30. Lavabre-Bertrand T., Henry L., Carillo S., Guiraud L., Quali A., Dutaud D., Laurent Aubry L., Jean-François Rossi J.-F., Bureau J.P. Plasma proteasome level is a potential marker in patients with solid tumors and hemopoietic malignancies // Cancer. 2001. Vol. 92 (10). P. 2493–2500.
 31. 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: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome // Int. J. Proteomics. 2012;2012:971907. doi: 10.1155/2012/971907.
 32. Mani A., Gelmann E.P. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23 (21). P. 4776–4789.
 33. Ma W., Kantarjian H., Bekele B., Donahue A.C., Zhang X., Zhang Z.J., O'Brien S., Elihu Estey E., Estrov Z., Cortes J., Keating M., Giles F., Albitar M. Proteasome enzymatic activities in plasma as risk stratification of patients with acute myeloid leukemia and advanced-stage myelodysplastic syndrome // Clin. Cancer Res. 2009. Vol. 15 (11). P. 3820–3826. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3034.
 34. Newman R.H., Whitehead P., Lally J., Coffey A., Freemont P. 20S human proteasomes bind with a specific orientation to lipid monolayers *in vitro* // Biochim. Biophys. Acta. 1996. Vol. 1281 (1). P. 111–116.
 35. Ogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., Koeffler H.P., Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (15). P. 3825–3831. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2341.
 36. Powers G.L., Ellison-Zelski S.J., Casa A.J., Lee A.V., Alarid E.T. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer // Oncogene. 2010. Vol. 29 (10). P. 1509–1518. doi: 10.1038/onc.2009.434.
 37. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Siltmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // Gynecol. Oncol. 2011. Vol. 122 (2). P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.
 38. Roth G.A., Moser B., Krenn C., Roth-Walter F., Hetz H., Richter S., Brunner M., Jensen-Jarolim E., Wolner E., Hoetzenecker K., Boltz-Nitulescu G., Ankersmit H.J. Heightened levels of circulating 20 S proteasome in critically ill patients // Eur. J. Clin. Invest. 2005. Vol. 35 (6). P. 399–403.
 39. Rivett A.J., Palmer A., Knecht E. Electron microscopic localization of the multicatalytic proteinase complex in rat liver and in cultured cells // J. Histochem. Cytochem. 1992. Vol. 40 (8). P. 1165–1172.
 40. Sixt S.U., Costabel U., Bonella F., Grunert K., Alami R., Hakenbeck J., Bauer P., Dahlmann B., Schmid K.W., Peters J., Wohlschlaeger J. Alveolar and intraparenchymal proteasome in sarcoidosis // Respir. Med. 2014. Vol. 108 (10). P. 1534–1541. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.004.
 41. Schliessmann S.S., Cicko S., Thomassen J., Anlasik T., Müller T., Idzko M., Zissel G., Sixt S.U. Acute smoke exposure decreases bronchial extracellular proteasome concentration // Eur. Respir. J. 2011. Vol. 38. P. 737.
 42. Shashova E.E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., Slonimskaya E.M., Savenkova O.V., Kulikov A.M., Gornostayev N.G., Kondakova I.V., Sharova N. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors // PLoS ONE. 2014. Vol. 9 (10). E. 109933. doi: 10.1371/journal.pone.0109933.
 43. Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Bogomyagkova Y.V., Lyupina Y.V., Sumedi I.R., Slonimskaya E.M., Erokhov P.A., Abramova E.B.,

Rodoman G.V., Kuznetsov N.A., Kondakova I.V., Sharova N.P., Choinzov E.L. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas // *Bull Exp Biol Med.* 2013. Vol. 156 (2). P. 242–244.

44. Scheffler S., Kuckelkorn U., Egerer K., Dörner T., Reiter K., Soza A., Burmester G.R., Feist E. Autoimmune reactivity against the 20S-proteasome includes immunosubunits LMP2 (beta1i), MECL1 (beta2i) and LMP7 (beta5i) // *Rheumatology.* 2008. Vol. 47 (5). P. 622–626. doi: 10.1093/rheumatology/ken042.

45. Sixt S.U., Beiderlinden M., Jennissen H.P., Peters J. Extracellular proteasome in the human alveolar space: a new housekeeping enzyme? // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007. 292 (2). L. 1280–1288.

46. Sixt S.U., Alami R., Hakenbeck J., Adamzik M., Kloß A., Costabel U., Jungblut P.R., Dahlmann B., Peters J. Distinct proteasome subpopulations in the alveolar space of patients with the acute respiratory distress syndrome // *Mediators Inflamm.* 2012;2012:204250. doi: 10.1155/2012/204250.

47. Stoebner P.E., Lavabre-Bertrand T., Henry L., Guiraud I., Carillo S., Dandurand M. High plasma proteasome levels are detected in patients with metastatic malignant melanoma // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152 (5). P. 948–953.

48. Tang K., Liu J., Yang Z., Zhang B., Zhang H., Huang C., Ma J., Shen G.X., Ye D., Huang B. Microparticles mediate enzyme transfer from platelets to mast cells: a new pathway for lipoxin A4 biosynthesis //

Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 400 (3). P. 432–436 doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095.

49. Wada M., Kosaka M., Saito S., Sano T., Tanaka K., Ichihara A. Serum concentration and localization in tumor cells of proteasomes in patients with hematologic malignancy and their pathophysiologic significance // *J. Lab. Clin. Med.* 1993. Vol. 121 (2). P. 215–223.

50. Xie Y. Structure, Assembly and Homeostatic Regulation of the 26S Proteasome // *J. Mol. Cell. Biol.* 2010. Vol. 2 (6). P. 308–317. doi: 10.1093/jmcb/mjq030.

51. Yuan A., Farber E.L., Rapoport A.L., Tejada D., Deniskin R., Akhmedov N.B., Farber D.B. Transfer of microRNAs by embryonic stem cell microvesicles // *PLoS One.* 2009. Vol. 4 (3). E. 4722. doi: 10.1371/journal.pone.0004722.

52. Zhang J., Wu P., Hu Y. Clinical and marketed proteasome inhibitors for cancer treatment // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20 (20). P. 2537–2551.

53. Zhang P.J., Zhao J., Li H.Y., Man J.H., He K., Zhou T., Pan X., Li A.L., Gong W.L., Jin B.F., Xia Q., Yu M., Shen B.F., Zhang X.M. CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome // *EMBO J.* 2007. Vol. 26 (7). P. 1831–1842.

54. 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.

Получена 7.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шашова Елена Евгеньевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии. E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5079-8784.

Колегова Елена Сергеевна, лаборант-исследователь лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии. E-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5865-1264.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149.

Завьялов Александр Александрович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник торакоабдоминального отделения, Томский НИИ онкологии. E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5087-2394.

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

THE INTRACELLULAR AND CIRCULATING POOLS OF PROTEASOMES: THE VALUE AT CANCER IN DIFFERENT LOCATIONS

E.E. Shashova¹, E.S. Kolegova^{1,2}, I.V. Kondakova¹, A.A. Zavyalov^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634009-Tomsk, Russia, e-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

This review presents the structure of the proteasome system, discusses its involvement in the pathogenesis of many cancers, including the process of metastasis. It describes the distinctive structural characteristics of intra- and extracellular pools of proteasomes, possible ways of their exit into the extracellular space and their forms of existence outside the cell. Also in the present review discusses the importance of circulating proteasomes for prognosis course of the cancer.

Key words: proteasome system, the extracellular forms of the proteasomes, cancer, metastasis.

REFERENCES

1. Zaikova Y.Y., Kulichkova V.A., Ermolaeva Y.B., Barlev N.A., Tsimokha A.S., Bottrill A. Characterisation of extracellular proteasomes and its interacting proteins by ITRAQ – massspectrometry // *Citologija.* 2013. № 3. P. 111–122. [in Russian]

2. Zajkova Ju.Ja., Kulichkova V.A., Ermolaeva Ju.B., Gauze L.N., Cimoha A.S. The comparative analysis of extra- and intracellular proteasomes from K562 cell line // *Citologija.* 2011. № 6. P. 459–465. [in Russian]

3. Ivanova Je.V., Kondakova I.V., Cheremisina O.V., Afanas'ev S.G. Role of ubiquitin proteasome system in gastric cancer pathogenesis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2014. № 5. P. 64–71. [in Russian]

4. Kondakova I.V., Junusova N.V., Spirina L.V., Kolomic L.A., Villert A.B. Association between intracellular proteinase activities and the content of locomotor proteins in tissues of primary tumors and metastases of ovarian cancer // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2014. Vol. 40 (6). P. 735–742. [in Russian]

5. Kondakova I.V., Kakurina G.V., Spirina L.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Men'shikov K.Ju. Assessment of extracellular and intracellular proteolysis in pretumor and tumor diseases of the larynx // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 3. P. 45–50. [in Russian]
6. Kakurina G.V., Kondakova I.V., Chojnzonov E.L. Prognosis for the metastasis of squamous cell carcinoma of the head and neck // *Voprosy onkologii*. 2012. Vol. 58 (1). P. 26–32. [in Russian]
7. Spirina L.V., Kondakova I.V. The role of specific intracellular proteolysis in oncogenesis // *Voprosy onkologii*. 2008. Vol. 54 (6). P. 690–694. [in Russian]
8. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin Y.A., Kolomiets L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V. Proteasome activity and growth factors expression in kidney, bladder and endometrial cancers // *Rossiyskij onkologicheskij zhurnal*. № 1. P. 23–25. [in Russian]
9. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomiec L.A., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome activity in cancer tissues // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]
10. Sorokin A.V., Kim E.R., Ovchinnikov L.P. Proteasome system of protein degradation and processing // *Uspehi biologicheskoy khimii*. Vol. 49. P. 3–76. [in Russian]
11. Chojnzonov E.L., Spirina L.V., Kondakova I.V., Chizhevskaja S.Ju., Shishkin D.A., Kul'bakin D.E. Prognostic value of proteasome activity determination in squamous cell carcinomas of head and neck // *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal*. 2014. Vol. 34 (4). P. 103–108. [in Russian]
12. Sharova N.P., Sumedi I.R., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Liupina Iu.V., Shashova E.E., Kondakova I.V., Rodoman G.V. Diagnostics of thyroid cancer: limitations of the existing methods and perspectives for future developments // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol*. 2014. № 4. P. 348–354. [in Russian]
13. Shashova E.E., Spirina L.V., Kondakova I.V., Slonimskaja E.M., Kolomiec L.A., Chernyshova A.L., Glushhenko S.A., Savenkova O.V. The association of proteasome activity and subunits composition with estrogen and progesterone receptors expression in breast and endometrial cancers // *Molekuljarnaja medicina*. 2014. № 3. P. 51–56. [in Russian]
14. Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaja E.M., Glushhenko S.A., Kolegova E.S. Chymotrypsin-like and caspase-like proteasome activities in breast cancer // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2013. № 5. P. 45–49. [in Russian]
15. Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonimskaja E.M., Glushhenko S.A. Comparative study of the levels of estrogen and progesterone receptors in normal, tumor and metastatic tissues of breast cancer patients // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 4. P. 42–45. [in Russian]
16. 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]
17. Junusova N.V., Spirina L.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Vil'ert A.B., Shpileva O.V. Expression and activity of proteases in metastasis of ovarian cancer // *Izv. Akad. Nauk. Ser. Biol*. 2014. № 5. P. 448–455. [in Russian]
18. Junusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiec L.A., Molchanov S.V. Proteasomes and exosomes in ovarian cancer: relation with disease prognosis and clinical outcome // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 4. P. 53–59. [in Russian]
19. Bonella F., Sixt S.U., Thomassen J., Schmidt M., Cai M., Mori T., Guzman J., Costabel U. Extracellular 20S proteasome in BAL and serum of patients with alveolar proteinosis // *Immunobiology*. 2015. Vol. 220 (3). P. 382–388. doi: 10.1016/j.imbio.2014.10.010.
20. Broussas M., Dupont J., Gonzalez A., Blaecke A., Fournier M., Corvaia N., Goetsch L. Molecular mechanisms, involved in activity of h7C10, a humanized monoclonal antibody, to IGF-1 receptor // *Int. J. Cancer*. 2009. Vol. 124 (10). P. 2281–2293. doi: 10.1002/ijc.24186.
21. Bochman I., Ebstein F., Lehman A., Wohlschlaeger J., Sixt S.U., Kloetzel P.-M., Dahlmann B. T lymphocytes export proteasomes by way of microparticles: a possible mechanism for generation of extracellular proteasomes // *J. Cell. Mol. Med*. 2014. Vol. 18 (1). P. 59–68. doi: 10.1111/jcmm.12160.
22. Bureau J.P., Olink-Coux M., Brouard N., Bayle-Julien S., Huesca M., Herzberg M., Scherrer K. Characterization of prosomes in human lymphocyte subpopulations and their presence as surface antigens // *Exp. Cell Res*. 1997. Vol. 231 (1). P. 50–60.
23. Egerer K., Kuckelkorn U., Rudolph P.E., Ruckert J.C., Dorner T., Burmester G.-R., Kloetzel P.-M., Feist E. Circulating proteasomes are markers of cell damage and immunologic activity in autoimmune diseases // *J. Rheumatol*. 2002. Vol. 29 (10). P. 2045–2052.
24. 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.
25. 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.
26. Jung T., Grune T. Structure of the proteasome // *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci*. 2012. Vol. 109. P. 1–39. doi: 10.1016/B978-0-12-397863-9.00001-8.
27. Kitagawa K., Kotake Y., Kitagawa M. Ubiquitin-mediated control of oncogene and tumor suppressor gene products // *Cancer Science*. 2009. Vol. 100 (8). P. 1374–1381. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01196.x.
28. Kondakova I.V., Spirina L.V., Koval V.D., Shashova E.E., Choinzonov E.L., Ivanova E.V., Kolomiets L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M., Usynin E.A., Afanas'ev S.G. Chymotrypsin-like activity and subunit composition of proteasomes in human cancers // *Mol. Biol*. 2014. Vol. 48 (3). P. 384–389.
29. 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 (1). P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
30. Lavabre-Bertrand T., Henry L., Carillo S., Guiraud I., Quali A., Dutaud D., Laurent Aubry L., Jean-François Rossi J.-F., Bureau J.P. Plasma proteasome level is a potential marker in patients with solid tumors and hemopoietic malignancies // *Cancer*. 2001. Vol. 92 (10). P. 2493–2500.
31. 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: implications for an exosome-mediated delivery of therapeutic proteasome // *Int. J. Proteomics*. 2012;2012:971907. doi: 10.1155/2012/971907.
32. Mani A., Gelmann E.P. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23 (21). P. 4776–4789.
33. Ma W., Kantarjian H., Bekele B., Donahue A.C., Zhang X., Zhang Z.J., O'Brien S., Elihu Estey E., Estrov Z., Cortes J., Keating M., Giles F., Albitar M. Proteasome enzymatic activities in plasma as risk stratification of patients with acute myeloid leukemia and advanced-stage myelodysplastic syndrome // *Clin. Cancer Res*. 2009. Vol. 15 (11). P. 3820–3826. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-3034.
34. Newman R.H., Whitehead P., Lally J., Coffey A., Freemont P. 20S human proteasomes bind with a specific orientation to lipid monolayers in vitro // *Biochim. Biophys. Acta*. 1996. Vol. 1281 (1). P. 111–116.
35. Ogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., Koeffler H.P., Sanada M. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms // *Clin. Cancer Res*. 2010. Vol. 16 (15). P. 3825–3831. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2341.
36. Powers G.L., Ellison-Zelski S.J., Casa A.J., Lee A.V., Alarid E.T. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer // *Oncogene*. 2010. Vol. 29 (10). P. 1509–1518. doi: 10.1038/ncr.2009.434.
37. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Stilmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // *Gynecol. Oncol*. 2011. Vol. 122 (2). P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.
38. Roth G.A., Moser B., Krenn C., Roth-Walter F., Hetz H., Richter S., Brunner M., Jensen-Jarolim E., Wolner E., Hoetzenecker K., Boltz-Nitulescu G., Ankersmit H.J. Heightened levels of circulating 20 S proteasome in critically ill patients // *Eur. J. Clin. Invest*. 2005. Vol. 35 (6). P. 399–403.
39. Rivett A.J., Palmer A., Knecht E. Electron microscopic localization of the multicatalytic proteinase complex in rat liver and in cultured cells // *J. Histochem. Cytochem*. 1992. Vol. 40 (8). P. 1165–1172.
40. Sixt S.U., Costabel U., Bonella F., Grunert K., Alami R., Hakenbeck J., Bauer P., Dahlmann B., Schmid K.W., Peters J., Wohlschlaeger J. Alveolar and intraparenchymal proteasome in sarcoidosis // *Respir. Med*. 2014. Vol. 108 (10). P. 1534–1541. doi: 10.1016/j.rmed.2014.09.004.
41. Schliessmann S.S., Cicko S., Thomassen J., Anlasik T., Müller T., Idzko M., Zissel G., Sixt S.U. Acute smoke exposure decreases bronchial extracellular proteasome concentration // *Eur. Respir. J*. 2011. Vol. 38. P. 737.
42. Shashova E.E., Lyupina Yu.V., Glushchenko S.A., Slonimskaja E.M., Savenkova O.V., Kulikov A.M., Gornostaev N.G., Kondakova I.V., Sharova N. Proteasome functioning in breast cancer: connection with clinical-pathological factors // *PLoS ONE*. 2014. Vol. 9 (10). E. 109933. doi: 10.1371/journal.pone.0109933.
43. Shashova E.E., Astakhova T.M., Plekhanova A.S., Bogomyagkova Y.V., Lyupina Y.V., Sumedi I.R., Slonimskaja E.M., Erokhov P.A., Abramova E.B., Rodoman G.V., Kuznetsov N.A., Kondakova I.V., Sharova N.P., Choinzonov E.L. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas // *Bull Exp Biol Med*. 2013. Vol. 156 (2). P. 242–244.
44. Scheffler S., Kuckelkorn U., Egerer K., Dörner T., Reiter K., Soza A., Burmester G.R., Feist E. Autoimmune reactivity against the 20S-proteas-

ome includes immunosubunits LMP2 (beta1i), MECL1 (beta2i) and LMP7 (beta5i) // *Rheumatology*. 2008. Vol. 47 (5). P. 622–626. doi: 10.1093/rheumatology/ken042.

45. *Sixt S.U., Beiderlinden M., Jennissen H.P., Peters J.* Extracellular proteasome in the human alveolar space: a new housekeeping enzyme? // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2007. 292 (2). L. 1280–1288.

46. *Sixt S.U., Alami R., Hakenbeck J., Adamzik M., Kloß A., Costabel U., Jungblut P. R., Dahlmann B., Peters J.* Distinct proteasome subpopulations in the alveolar space of patients with the acute respiratory distress syndrome // *Mediators Inflamm.* 2012;2012:204250. doi: 10.1155/2012/204250.

47. *Stoebner P.E., Lavabre-Bertrand T., Henry L., Guiraud I., Carillo S., Dandurand M.* High plasma proteasome levels are detected in patients with metastatic malignant melanoma // *Br. J. Dermatol.* 2005. Vol. 152 (5). P. 948–953.

48. *Tang K., Liu J., Yang Z., Zhang B., Zhang H., Huang C., Ma J., Shen G.X., Ye D., Huang B.* Microparticles mediate enzyme transfer from platelets to mast cells: a new pathway for lipoxin A4 biosynthesis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. Vol. 400 (3). P. 432–436 doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.095.

49. *Wada M., Kosaka M., Saito S., Sano T., Tanaka K., Ichihara A.* Serum concentration and localization in tumor cells of proteasomes in

patients with hematologic malignancy and their pathophysiologic significance // *J. Lab. Clin. Med.* 1993. Vol. 121 (2). P. 215–223.

50. *Xie Y.* Structure, Assembly and Homeostatic Regulation of the 26S Proteasome // *J. Mol. Cell Biol.* 2010. Vol. 2 (6). P. 308–317. doi: 10.1093/jmcb/mjq030.

51. *Yuan A., Farber E.L., Rapoport A.L., Tejada D., Deniskin R., Akhmedov N.B., Farber D.B.* Transfer of microRNAs by embryonic stem cell microvesicles // *PLoS One*. 2009. Vol. 4 (3). E. 4722. doi: 10.1371/journal.pone.0004722.

52. *Zhang J., Wu P., Hu Y.* Clinical and marketed proteasome inhibitors for cancer treatment // *Curr. Med. Chem.* 2013. Vol. 20 (20). P. 2537–2551.

53. *Zhang P.J., Zhao J., Li H.Y., Man J.H., He K., Zhou T., Pan X., Li A.L., Gong W.L., Jin B.F., Xia Q., Yu M., Shen B.F., Zhang X.M.* CUE domain containing 2 regulates degradation of progesterone receptor by ubiquitin-proteasome // *EMBO J.* 2007. Vol. 26 (7). P. 1831–1842.

54. *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.

ABOUT THE AUTHORS

Shashova Elena Evgenievna, MD, PhD, Senior Researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: SchaschovaEE@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5079-8784.

Kolegova Elena Sergeevna, assistant researcher, Tumor Biochemistry Laboratory, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: elena-kolegova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5865-1264.

Kondakova Irina Viktorovna, MD, Professor, Tumor Biochemistry Laboratory, Tomsk Cancer Research Center, phone: +7 3822 51-25-29. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149

Zavyalov Alexandr Alexandrovich, MD, DSc, Principal Researcher, Thoracic and Abdominal Department, Tomsk Cancer Research Institute. E-mail: ZavyalovAA@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5087-2394.

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ОПОСРЕДУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ ХОЛАНГИОКАРЦИНОМЫ В ХОДЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИНВАЗИИ ПЕЧЕНОЧНЫМИ СОСАЛЬЩИКАМИ

А.О. Богданов, Д.В. Прокудина, А.Н. Байков, И.В. Салтыкова

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: AхеBogdanov@gmail.com

Аннотация

Холангиокарцинома характеризуется неблагоприятным прогнозом и низкой пятилетней выживаемостью. Прослеживается связь между заболеваемостью описторхозом и высокой частотой возникновения холангиокарциномы в странах Юго-Восточной Азии. Печеночные сосальщики *Clonorchis Sinensis* и *Opisthorchis viverrini* являются канцерогенами I класса. Известно, что в Российской Федерации также существует несколько эндемических очагов заболеваемости описторхозом. Важнейшим фактором, который обуславливает канцерогенез при описторхозной инвазии, является хроническое воспаление. В обзорной статье основное внимание уделено связи хронического воспаления, вызванного инвазией печеночных сосальщиков, и холангиокарциномы. Обобщены имеющиеся знания о факторах риска развития холангиокарциномы, а также данные о молекулярных аспектах индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками.

Ключевые слова: холангиокарцинома, печеночные сосальщики, хроническое воспаление, канцерогенез.

В Российской Федерации в 2013 г. было выявлено свыше 535 000 новых случаев заболевания раком, что на 15,0 % больше, чем в 2003 г. Злокачественные новообразования устойчиво занимают второе место среди причин смертности населения России. Их удельный вес в общей структуре смертности составляет около 14 % [7]. Холангиокарцинома (ХК) является сравнительно редкой формой рака и составляет менее 1 % от общего объема злокачественных новообразований. Тем не менее ХК является второй по распространенности формой первичного рака печени в некоторых регионах Америки, Европы и Азии. Первичный рак желчных протоков характеризуется неблагоприятным прогнозом, низкой эффективностью применяемых методов лечения, а также низким уровнем пятилетней выживаемости, не превышающим 5 %, что во многом обусловлено поздней диагностикой, до 60 % случаев ХК диагностируются на III–IV стадиях [8, 9].

Показана связь между высокой частотой возникновения ХК и заболеваемостью описторхозом и клонорхозом в странах с эндемическими очагами инвазии *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* [10]. По данным международных эпидемиологических исследований, заболеваемость ХК в европейских странах варьирует от 2 до 8 на 100 тыс. В регионах Китая и Республики Корея, являющихся эндемическими очагами инвазии *C. sinensis*, заболеваемость ХК составляет 32 случая на 100 тыс. В

Северных регионах Тайланда, которые являются эндемическими очагами инвазии *O. viverrini*, заболеваемость ХК достигает 96 случаев на 100 тыс. [3]. В Российской Федерации также существует несколько эндемических очагов заболеваемости описторхозом (*O. felinus*). Из них самые крупные находятся на территории Ханты-Мансийского и Ямало-Ненецкого автономных округов, а также Тюменской, Томской, Омской и Новосибирской областей [2].

Фундаментальных исследований, построенных на принципах доказательной медицины, о связи инвазии *O. felinus* и ХК в России не проводилось. Согласно госпитальным регистрам у больных описторхозом в 8–13 % случаев выявляется рак желчных протоков различных видов [4]. В эндемических очагах рак печени и внутривнутрипеченочных желчных протоков встречается в 3–9 раз, а внепеченочных желчных протоков – в 13 раз чаще, чем на остальных территориях [5]. Канцерогенный потенциал *O. felinus* показан на экспериментальных моделях: мариты *O. felinus* способствуют возникновению у золотистых хомяков таких патологических изменений желчных протоков, как гиперплазия эпителия и перидуктальный фиброз, которые являются состоянием, предшествующим ХК [27].

Взаимосвязь между инвазией печеночными сосальщиками и ХК активно исследуется. Понимание этиологии ХК и молекулярных механизмов канце-

рогенеза позволит разработать новые методы ранней диагностики ХК с помощью молекул-маркеров. Кроме того, изучение молекулярных аспектов канцерогенеза при описторхозе в перспективе может привести к обнаружению новых терапевтических мишеней при ХК, а также существенно увеличить эффективность методов химиотерапии.

Факторы риска развития холангиокарциномы

В настоящее время определены основные факторы риска формирования холангиокарциномы, к которым, в первую очередь, относятся такие заболевания, как первичный склерозирующий холангит, цирроз печени, кисты желчных протоков, желчнокаменная болезнь, гепатит В и С, алкоголизм, воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона и язвенный колит). Кроме того, риск развития ХК зависит от генетических особенностей организма и особенностей диеты (канцерогены, которые содержатся в пище или образуются в ходе ее приготовления) [43]. Могут увеличивать риск развития холангиокарциномы различные виды бактерий *Helicobacter* (*H. pylori*, *H. bilis*, *H. Hepaticus*, *H. ganmani*) [50] и инвазия печеночными сосальщиками. В ряде исследований доказана канцерогенность некоторых печеночных сосальщиков [10, 22]. В 2012 г. Международным агентством по изучению рака (МАИР) *O. viverrini* и *C. sinensis* были признаны канцерогенами 1 класса. Кроме того, развитие внутривисцеральной ХК может быть индуцировано инвазией *Fasciola gigantica* или *F. hepatica* [26]. По данным ВОЗ, по меньшей мере 56 млн человек в мире страдают от одной или более трематодных инфекций пищевого происхождения. Случаи подобных инфекций зарегистрированы более чем в 70 странах мира; однако наиболее высокая заболеваемость отмечается в странах Юго-Восточной Азии и Южной Америки [1].

Механизмы индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками

Установлено, что хроническая инвазия *C. sinensis* или *O. viverrini* может инициировать или способствовать канцерогенезу тремя путями [37]:

1. Иммуновоспалительный путь. В эксперименте с инвазией *O. viverrini* показано, что в ответ на антигены описторхов развивается воспалительный иммунный ответ организма хозяина. Иммунный ответ направлен на устранение патогена и его элиминацию из организма, однако в случае инвазии печеночными сосальщиками элиминации гельминта не происходит и в результате развивается вторично-хроническое воспаление [29]. Хроническое воспаление характеризуется длительной стимуляцией клеток иммунной системы, изменением профиля продуцируемых ими цитокинов, а также миграцией активированных макрофагов

и полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в очаг воспаления. Активированные макрофаги и ПЯЛ продуцируют активные формы кислорода, протеолитические ферменты, цитокины с провоспалительным эффектом и ростовые факторы. Наличие этих продуктов в очаге воспаления приводит к параллельному развитию двух процессов: альтерации окружающих клеток и в то же время активной регенерации поврежденных тканей [30]. Известно, что наличие длительного повреждения холангиоцитов и митогенное действие ростовых факторов являются промежуточными звеньями формирования таких гепатобилиарных патологий при описторхозе, как перидуктальный фиброз, стриктуры и кисты желчных протоков с развитием холестаза, а также приводят к развитию холангиокарциномы [38].

2. Механический путь. Альтерация и воспаление желчных протоков происходят за счет механического воздействия сосальщиками в процессе питания и передвижения. Обе, ротовая и вентральная, присоски паразита присасываются к стенке желчного протока и нарушают целостность холангиоцитов, что способствует поддержанию хронического воспаления [37]. Помимо повреждения эпителия желчных протоков присосками, мариты описторхов механически препятствуют нормальному оттоку желчи. Есть данные о том, что компоненты застоявшейся желчи могут взаимодействовать друг с другом, а также с активными формами кислорода в очаге воспаления, в результате чего образуются эндогенные канцерогены, которые оказывают мутагенное воздействие на ДНК холангиоцитов [20, 47]. Со временем повреждение стенок желчных протоков становятся более выраженными, происходит изъязвление в местах присасывания паразитов. Яйца описторхов могут проникать в перидуктальные ткани через язвы и вызывать гранулематозное воспаление, что приводит к развитию перидуктального фиброза [22]. Кроме того, показано, что паразиты увеличивают восприимчивость холангиоцитов к эндогенным и экзогенным канцерогенам и ускоряют канцерогенез за счет хронического раздражения [31].

3. Воздействие секреторных и экскреторных продуктов описторхов на эпителиальные клетки желчных протоков. Паразиты экскретируют низкомолекулярные продукты метаболизма, которые сами по себе или после взаимодействия с компонентами желчи или с активными формами кислорода могут проникать через мембраны клеток эпителия желчных протоков и оказывать свое токсическое и канцерогенное воздействие [42]. Кроме того, в процессе жизнедеятельности описторхи секретируют множество белковых продуктов, которые выполняют функции защиты паразита от иммунной системы хозяина, участвуют в поглощении пищи, облегчают внедрение паразита в ткани хозяина [29]. Секреторные продукты

описторхов также могут способствовать созданию онкогенной среды в организме. Установлено, что некоторые из этих продуктов являются митогенами и способны нарушать регуляцию клеток организма хозяина. Например, в эксперименте на мышинных фибробластах клетки, которые культивировали с маридами *O. viverrini* пролиферировали в 4 раза быстрее, чем в культуре без марида. Доказано, что *O. viverrini* выделяет в желчь гранулиноподобный фактор роста-1 (Ov-GRN-1), который стимулирует пролиферацию клеток хозяина, препятствует апоптозу, вызывает гиперплазию и метаплазию эпителия желчных протоков [35]. Помимо этого установлено, что цистеиновые протеиназы (катепсин F и катепсин B), секретлируемые *O. viverrini* способствуют возникновению ХК в результате повреждения желчных протоков [40]. Естественно, что все секреторные белковые продукты паразитов являются иммуногенными и способствуют поддержанию хронического воспаления.

Согласно последним данным, существует еще один путь индукции канцерогенеза печеночными сосальщиками. Мариты *O. viverrini* являются переносчиками онкогенной микробиоты, в частности бактерий рода *Helicobacter*. Известно, что *H. hepaticus* и *H. bilis* являются факторами развития заболеваний гепатобилиарной системы, а также способствуют возникновению колоректального рака и опухолей желчных протоков [12]. Таким образом, паразиты могут способствовать возникновению ХК за счет переноса в организм хозяина онкогенной микрофлоры или создания условий для ее существования.

Таким образом, несмотря на то, что механизмы взаимоотношений в системе паразит – хозяин пока досконально не изучены, можно утверждать, что инвазия печеночных сосальщиков существенно увеличивает риск возникновения холангиокарциномы, главным образом путем модуляции воспалительного иммунного ответа организма хозяина.

Хроническое воспаление и холангиокарцинома

Важнейшим фактором, который обуславливает формирование ХК при описторхозной инвазии, является хроническое воспаление. Эти молекулярные процессы основываются на нескольких основных механизмах. В первую очередь, хроническое воспаление при описторхозной инвазии приводит к активации ядерного фактора транскрипции каппа б (NF-κB) различными путями, а также индуцирует продукцию провоспалительных интерлейкинов (IL) [30]. Этот фактор контролирует экспрессию генов, участвующих в регуляции воспаления, апоптоза и клеточного цикла. Известно, что изменение регуляции этого транскрипционного фактора способствует развитию инфекционно-воспалительных и аутоиммунных заболеваний, а также раковых опухолей. NF-κB может быть активирован раз-

личными стимулами, такими как цитокины (IL-1, TNF), лиганды толл-подобных рецепторов, активные формы кислорода [19].

Роль IL-6 в канцерогенезе

Цитокины и факторы роста, обладающие провоспалительным и пролиферативным действием, такие как IL-6, IL-8, IL-12, фактор некроза опухоли (TNF-α), фактор роста гепатоцитов (HGF), трансформирующие факторы роста альфа и бета (TGF-α и TGF-β), эпидермальный фактор роста (EGF), а также фактор роста фибробластов (FGF) участвуют в патогенезе ХК [28]. Исследователи отмечают, что IL-6 играет центральную роль в малигнизации холангиоцитов [39, 41]. Установлено, что ответ на стимуляцию IL-6 различается у нормальных и злокачественных клеток. В клетках ХК наблюдается гиперэкспрессия гена, кодирующего интерлейкин 6, и гена, кодирующего рецептор к IL-6, а также высокое содержание митоген-активируемой протеинкиназы p38 (p38 MAPK). IL-6 способствует канцерогенезу эпителия желчных протоков несколькими путями [8]. Одним из таких механизмов является изменение экспрессии микроРНК, что приводит к нарушению клеточного цикла и препятствует апоптозу аномальных клеток. Показано, что активация p38 MAPK посредством IL-6 приводит к снижению экспрессии микроРНК-373, а также есть сведения о значительном снижении уровня экспрессии микроРНК-214 [11, 24]. Результаты других исследований свидетельствуют об увеличении экспрессии микроРНК-21 [44]. IL-6 также может изменять статус метилирования ДНК в холангиоцитах путем увеличения экспрессии гена ДНК метилтрансферазы-1 (DNMT-1). Активация DNMT-1 приводит к метилированию генов-онкосупрессоров (*p14(ARF)*, *DAPK*, *ASC*), что способствует накоплению онкогенных мутаций с последующей бесконтрольной пролиферацией аномальных клеток [45]. Кроме того, IL-6 способствует выживанию клеток с поврежденной ДНК, за счет увеличения содержания антиапоптотического белка Mcl-1 в результате активации p38 MAPK и белка STAT3. Таким образом, активация рецептора IL-6, приводит к запуску нескольких молекулярных путей, которые опосредуют развитие рака: JAK/STAT3, p38MAPK, ERK1/2 и PI3K/Akt [18].

Роль оксидативного стресса в формировании рака желчных протоков

При воспалении происходит цитокинзависимая активация эффекторных клеток иммунной системы. Активированные макрофаги и ПЯЛ продуцируют активные формы кислорода и азота (АФК), вызывая окислительный стресс клеток желчных протоков [32]. В экспериментах было показано, что антигены паразитов могут стимулировать экспрессию индуцибельной NO-синтазы не только в клетках иммунной системы, но и в самих

клетках эпителия желчных протоков, что также приводит к окислительным модификациям ДНК холангиоцитов. Избыточные концентрации NO и других активных форм кислорода оказывают прямой цитотоксический и мутагенный эффект, могут приводить к нарушению клеточного цикла. АФК также могут способствовать формированию холангиокарциномы путем активации NF-κB и угнетения апоптоза поврежденных клеток, например в результате нитрозирования каспазы 9 [33]. В эксперименте было показано, что инвазия *O. viverrini* у хомяков приводит к накоплению в клетках эпителия желчных протоков 8-нитрогуанина и 8-оксо-7,8-дигидрокси-2-дезоксигуанина, которые являются маркерами окислительного повреждения ДНК [34]. К тому же окислительный стресс приводит к запуску перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ также могут повреждать ДНК, что приводит к возникновению онкогенных мутаций [13].

Помимо этого, АФК могут вызывать дуктальный холестаз путем ингибирования ионных транспортеров желчевыводящих клеток [36]. Известно, что в желчи пациентов с воспалительными заболеваниями печени, сопровождающимися холестазом, содержатся оксистеролы в высоких концентрациях: 7-α-гидроксихолестерол, 7-β-гидроксихолестерол, холестантриол и 7-кетохолестерол, а также повышенные концентрации желчных кислот [21]. Оксистеролы способствуют возникновению рака желчных протоков путем угнетения антиоксидантных механизмов защиты клеток и непосредственного окислительного повреждения ДНК [25]. Желчные кислоты вызывают гиперэкспрессию гена циклооксигеназы-2 (COX-2), подавляют экспрессию гена E-кадгерина, а также активируют рецептор к эпидермальному фактору роста, что приводит к нарушению деградации антиапоптотического белка Mcl-1. Тем самым желчные кислоты способствуют формированию ХК, путем выживания поврежденных клеток и стимуляции их пролиферации [14, 46, 48]. Описан еще один путь, благодаря которому воспаление может привести к развитию рака. Запуск NF-κB АФК и провоспалительными цитокинами может привести к избыточной активации цитидин-деаминазы, которая оказывает прямое мутагенное действие на ДНК холангиоцитов [23].

Роль рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) в канцерогенезе холангиокарциномы

В эксперименте показано, что в ходе воспаления активируется рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE) и увеличивается экспрессия гена, кодирующего этот белок. RAGE является мультилигандным паттерн-распознающим рецептором и может быть активирован конечными продуктами гликирования, молекулами семейства S100 или

молекулой белка B1 высокомолекулярной группы (HMGB1). Взаимодействие RAGE с лигандом приводит к активации NF-κB с помощью белка MyD88, а также активирует сигнальные пути, опосредованные p38 MAPK, ERK 1/2, JNK, JAK, STAT и Rac-Cdc42. Массовая активация сигнальных путей приводит к генерации активных форм кислорода и синтезу провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8. Таким образом, RAGE замыкает «порочный круг» и способствует поддержанию хронического воспаления [16].

Роль матриксных металлопротеиназ в формировании ХК

Матриксные металлопротеиназы (ММП) представляют собой семейство цинк- и кальцийзависимых эндопептидаз, которые играют важную роль в развитии различных заболеваний, в том числе злокачественных новообразований [6]. Воспаление может приводить к увеличению экспрессии генов некоторых ММП, таких как ММП-2, ММП-7 и ММП-9 [49]. Установлено, что ММП-7 может способствовать развитию ХК, за счет индукции пролиферации клеток путем активации рецептора к эпидермальному фактору роста (EGFR). Кроме того, матриксные металлопротеиназы (ММП) участвуют в метастазировании раковых клеток. Показано, что в сформировавшейся ХК матриксные металлопротеиназы ММП-7, ММП-9 способствуют пролиферации и метастазированию клеток опухоли за счет деградации коллагена IV типа, фибронектина и ламинина [15]. По результатам других исследований установлено, что активация RAGE приводит к увеличению экспрессии гена, кодирующего фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и гена, кодирующего ММП-2. VEGF и ММП-2 способствуют формированию капилляров в растущей опухоли [17].

Заключение

Инвазия печеночными сосальщиками является одним из факторов, способствующих развитию рака желчных протоков. Выделяют три основных пути, способствующих канцерогенезу желчных протоков при хронической описторхозной инвазии: иммуновоспалительный механизм, механическое воздействие, а также влияние экскреторных и секреторных продуктов паразитов на клетки желчных протоков. Кроме того, изучается возможность переноса паразитами в организм хозяина онкогенной микрофлоры.

Важными молекулярными звеньями и механизмами, которые обуславливают развитие ХК в результате хронического воспаления, вызванного описторхозной инвазией, являются запуск сигнального пути, опосредованного NF-κB, дисбаланс продукции провоспалительных цитокинов, в частности, центральная роль отводится IL-6, активация рецептора для конечных продуктов гликирования

RAGE, который способствует поддержанию хронического воспаления, и экспрессия матричных металлопротеиназ (ММП-7 и ММП-9), которые обладают митогенным эффектом. Помимо этого, известно, что важным фактором в формировании ХК при описторхозе является окислительный стресс. Генерация АФК, оксида азота II (NO) и продукция оксистеролов играют решающую роль в формировании онкогенных мутаций в ДНК клеток печени.

Современные исследования молекулярных основ формирования ХК на фоне описторхоза

ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт Всемирной организации здравоохранения (URL: <http://www.who.int> 25.04.2015)
2. Официальный сайт Роспотребнадзора (URL: <http://77.rosptrebnadzor.ru> 30.04.2015)
3. Официальный сайт Европейского общества медицинской онкологии (URL: <http://www.esmo.org> 27.06.2015)
4. Базин И.С., Гарин А.М. Лечение холангиоцеллюлярного рака желчных протоков, рака желчного пузыря и рака Фатерова сосочка // Русский медицинский журнал. 2002. № 24. С. 1103–1108.
5. Бражникова Н.А., Толкаева М.В. Рак печени, желчных путей и поджелудочной железы при хроническом описторхозе // Бюллетень сибирской медицины. 2002. № 2. С. 71–77.
6. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л., Шишкин Д.А., Черемисина О.В., Чижжевская С.Ю. Роль матричных металлопротеиназ в развитии и прогнозе плоскоклеточных карцином головы и шеи // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6. С. 48–53.
7. Старинский В.В., Каприн А.Д., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015. С. 4–8.
8. Braconi C., Patel T. Cholangiocarcinoma: new insights into disease pathogenesis and biology // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010. Vol. 24 (4). P. 871–884. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.006.
9. Cardinale V., Wang Y., Carpino G., Reid L.M., Gaudio E., Avaro D. Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (6). P. 2041–2042. doi: 10.1002/hep.25587.
10. Choi B.I., Han J.K., Hong S.T., Lee K.H. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 17 (3). P. 540–552.
11. Chen Y.J., Luo J., Yang G.Y., Yang K., Wen S.Q., Zou S.Q. Mutual regulation between microRNA-373 and methyl-CpG-binding domain protein 2 in hilar cholangiocarcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (29). P. 3849–3861. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3849.
12. Deenonpoe R., Chomvarin C., Pairojkul C., Chamgramol Y., Loukas A., Brindley P.J., Sripa B. The Carcinogenic Liver Fluke *Opisthorchis viverrini* is a Reservoir for Species of *Helicobacter* // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (5). P. 1751–1758.
13. Dechakhamphu S., Pinlaor S., Sithithaworn P., Nair J., Bartsch H., Yongvanit P. Lipid peroxidation and etheno DNA adducts in white blood cells of liver fluke-infected patients: protection by plasma alpha-tocopherol and praziquantel // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19 (1). P. 310–318. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0849.
14. Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., Ii T., Mutoh M., Katayose Y., Rikiyama T., Oikawa M., Motoi F., Egawa S., Abe T., Unno M. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma // *Cancer Sci.* 2008. Vol. 99 (9). P. 1785–1792. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00898.x.
15. Hirashita T., Iwashita Y., Ohta M., Komori Y., Eguchi H., Yada K., Kitano S. Expression of Matrix Metalloproteinase-7 is an Unfavorable Prognostic Factor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16 (4). P. 842–848. doi: 10.1007/s11605-011-1813-2.
16. Hirata K., Takada M., Suzuki Y., Kuroda Y. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in human biliary cancer cells // *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50 (53). P. 1200–1207.
17. Hoffmann S., Friedrichs U., Eichler W., Rosenthal A., Wiedemann P. Advanced glycation end products induce choroidal endothelial cell proliferation, matrix metalloproteinase-2 and VEGF upregulation in vitro // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002. Vol. 240 (12). P. 996–1002.
18. Isomoto H., Kobayashi S., Werneburg N.W., Bronk S.F., Guicciardi M.E., Frank D.A., Gores G.J. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells // *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (6). P. 1329–1338.
19. Jing H., Lee S. NF- κ B in cellular senescence and cancer treatment // *Mol. Cells*. 2014. Vol. 37 (3). P. 189–195. doi: 10.14348/molcells.2014.2353.
20. Jusakul A., Loilome W., Namwat N., Haigh W.G., Kuver R., Dechakhamphu S., Sukontawarin P., Pinlaor S., Lee S.P., Yongvanit P. Liver fluke-induced hepatic oxysterols stimulate DNA damage and apoptosis in cultured human cholangiocytes // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 731 (1–2). P. 48–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.009.
21. Jusakul A., Yongvanit P., Loilome W., Namwat N., Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced carcinogenesis // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 1–8. doi: 10.1186/1476-511X-10-44.
22. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S.J., Pengsaa P., Sripa B. *Opisthorchis viverrini*: the carcinogenic human liver fluke // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (5). P. 666–674.
23. Komori J., Marusawa H., Machimoto T., Endo Y., Kinoshita K., Kou T., Haga H., Imai I., Uemoto S., Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 47 (3). P. 888–896. doi: 10.1002/hep.22125.
24. Li B., Han Q., Zhu Y., Yu Y., Wang J., Jiang X. Down-regulation of miR-214 contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by targeting Twist // *FEBS J.* 2012. Vol. 79 (13). P. 2393–2398. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08618.x.
25. Lizard G., Gueldry S., Sordet O., Monier S., Athias A., Miguet C., Bessede G., Lemaire S., Solary E., Gambert P. Glutathione is implied in the control of 7-ketocholesterol-induced apoptosis, which is associated with radical oxygen species production // *Faseb J.* 1998. Vol. 12 (15). P. 1651–1663.
26. Losada H., Hirsch M., Guzmán P., Fonseca F., Hofmann E., Alanis M. Fascioliasis simulating an intrahepatic cholangiocarcinoma-Case report with imaging and pathology correlation // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2015. Vol. 4 (1). E. 1–7. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.15.
27. Maksimova G.A., Zhukova N.A., Kashina E.V., Lvova M.N., Katokhin A.V., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A. Role of *Opisthorchis felinus* on induction of bile duct cancer // *Parazitologiya*. 2015. Vol. 49 (1). P. 3–11.
28. Mathema V.B., Na-Bangchang K. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (4). P. 1307–1313.
29. Ninlawan K., O'Hara S.P., Splinter P.L., Yongvanit P., Kaewkes S., Surapaatoo A., LaRusso N.F., Sripa B. *Opisthorchis viverrini* excretory/secretory products induce toll-like receptor 4 upregulation and production of interleukin 6 and 8 in cholangiocyte // *Parasitol. Int.* 2010. Vol. 59 (4). P.616–621. doi: 10.1016/j.parint.2010.09.008.
30. Pal S., Bhattacharjee A., Ali A., Mandal N.C., Mandal S.C., Pal M. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism // *J. Inflamm. (Lond)*. 2014. Vol. 11. P. 1–28. doi: 10.1186/1476-9255-11-23. eCollection 2014.
31. Patel T. Cholangiocarcinoma // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3 (1). P. 33–42.
32. Pinlaor S., Hiraku Y., Ma N., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Mechanism of NO-mediated oxidative and nitrate DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis // *Nitric Oxide*. 2004. Vol. 11 (2). P. 175–183.
33. Pinlaor S., Hiraku Y., Yongvanit P., Tada-Oikawa S., Ma N., Pinlaor P., Sithithaworn P., Sripa B., Murata M., Oikawa S., Kawanishi S. iNOS-dependent DNA damage via NF- κ B expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel // *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119 (5). P. 1067–1072.
34. Pinlaor S., Ma N., Hiraku Y., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-

7,8-dihydro-20-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25 (8). P. 1535–1542.

35. Smout M.J., Laha T., Mulvenna J., Srija B., Suttiprapa S., Jones A., Brindley P.J., Loukas A. A Granulin-Like Growth Factor Secreted by the Carcinogenic Liver Fluke, *Opisthorchis viverrini*, Promotes Proliferation of Host Cells // *PLoS Pathogens*. 2009. Vol. 5 (10). P. 3–13. doi: 10.1371/journal.ppat.1000611.

36. Spirli C., Fabris L., Duner E., Fiorotto R., Ballardini G., Roskams T., Larusso N.F., Sonzogni A., Okolicsanyi L., Strazzabosco M. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124 (3). P. 737–753.

37. Srija B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., Bethony J.M., Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* - multiple pathways to cancer // *Trends Parasitol.* 2012. Vol. 28 (10). P. 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006.

38. Srija B., Kaewkes S., Sithithaworn P., Mairiang E., Laha T., Smout M., Pairojkul C., Bhudhisawasdi V., Tesana S., Thinkamrop B., Bethony J.M., Loukas A., Brindley P.J. Liver Fluke Induces Cholangiocarcinoma // *PLoS Medicine*. 2007. Vol. 4 (7). P. 1148–1155.

39. Srija B., Thinkamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., Periago M.V., Bhudhisawasdi V., Yonglithitpagon P., Mulvenna J., Brindley P.J., Loukas A., Bethony J.M. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. Vol. 6 (5). P. 1–9. doi: 10.1371/journal.pntd.0001654.

40. Srija J., Laha T., To J., Brindley P.J., Srija B., Kaewkes S., Dalton J.P., Robinson M.W. Secreted cysteine proteases of the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*: regulation of cathepsin F activation by autocatalysis and trans-processing by cathepsin B // *Cell Microbiol.* 2010. Vol. 12 (6). P. 781–795. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01433.x.

41. Sugawara H., Yasoshima M., Katayanagi K., Kono N., Watanabe Y., Harada K., Nakamura Y. Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma // *Histopathology*. 1998. Vol. 33 (2). P. 145–153.

42. Tielens A.G., van den Heuvel J.M., van den Bergh S.G. The energy metabolism of *Fasciola hepatica* during its development in the final host // *Mol. Biochem. Parasitol.* 1984. Vol. 13 (3). P. 301–307.

43. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2011. Vol. 54 (1). P. 173–184. doi: 10.1002/hep.24351.

44. Wang L.J., He C.C., Sui X., Cai M.J., Zhou C.Y., Ma J.L., Wu L., Wang H., Han S.X., Zhu Q. MiR-21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth in vitro and in vivo by targeting PTPN14 and PTEN // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6 (8). P. 5932–5946.

45. Wehbe H., Henson R., Meng F., Mize-Berge J., Patel T. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (21). P. 10517–10524.

46. Werneburg N.W., Yoon J.H., Higuchi H., Gores G.J. Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. Vol. 285 (1). P. 31–36.

47. Wonkchalee O., Boonmars T., Kaewkes S., Chamgramol Y., Pairojkul C., Wu Z., Juasook A., Sudsarn P., Boonjaraspinyo S. *Opisthorchis viverrini* infection causes liver and biliary cirrhosis in gerbils // *Parasitol. Res.* 2011. Vol. 109 (3). P. 545–551. doi: 10.1007/s00436-011-2282-y.

48. Yoon J.H., Werneburg N.W., Higuchi H., Canbay A.E., Kaufmann S.H., Akgul C., Edwards S.W., Gores G.J. Bile acids inhibit Mcl-1 protein turnover via an epidermal growth factor receptor/Raf-1-dependent mechanism // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62 (22). P. 6500–6505.

49. Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14 (2). P. 163–176.

50. Zhou D., Wang J.D., Weng M.Z., Zhang Y., Wang X.F., Gong W., Quan Z.W. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25 (4). P. 447–454. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362.

Поступила 27.07.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Богданов Александр Олегович, студент медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». E-mail: AxeBogdanov@gmail.com. SPIN-код: 7566-5860.

Прокудина Дарья Владимировна, студентка медико-биологического факультета ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». E-mail: dariya1992@mail.ru. SPIN-код: 7768-5902.

Байков Александр Николаевич, доктор медицинских наук, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». SPIN-код: 3510-4400.

Салтыкова Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет». E-mail: ira.saltikova@mail.ru. SPIN-код: 9432-3873.

MOLECULAR MECHANISMS THAT LEAD TO CHOLANGIOCARCINOMA, DURING CHRONIC INFECTION OF LIVER FLUKES

A.O. Bogdanov, D.V. Prokudina, A.N. Baykov, I.V. Saltykova

Siberian State Medical University, Tomsk
2, Moskovskiy Tract, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: AxeBogdanov@gmail.com

Abstract

Cholangiocarcinoma is a malignant tumor, characterized by poor prognosis and a low five-year survival rate. There is a clear correlation between the incidence of opisthorchiasis and high incidence of cholangiocarcinoma in South-East Asia. Liver flukes *Clonorchis sinensis* and *Opisthorchis viverrini* are I class carcinogens. There are some endemic regions of opisthorchiasis in the Russian Federation. The most important factor that leads to carcinogenesis during liver fluke infection is chronic inflammation. This review article focuses on the communication of chronic inflammation caused by invasion of liver flukes and cholangiocarcinoma. This paper summarizes the current knowledge about the risk factors for cholangiocarcinoma, as well as knowledge about the molecular aspects of the induction of carcinogenesis by liver flukes.

Key words: cholangiocarcinoma, liver flukes, chronic inflammation, carcinogenesis.

REFERENCES

1. The official website of the World Health Organization (URL: <http://www.who.int> 25.04.2015)
2. The official website of Rospotrebnadzor (URL: <http://77.rospotreb-nadzor.ru> 30.04.2015)
3. The official website of European Society for Medical Oncology (URL: <http://www.esmo.org> 27.06.2015)
4. Bazin I.S., Garin A.M. Treatment of cholangiocellular bile duct-cancer, gallbladder cancer and cancer of the papilla of Vater // *Russkij medicinskij zhurnal*. 2002. № 24. P. 1103–1108. [in Russian]
5. Brazhnikova N.A., Tolkaeva M.V. Cancer of liver, biliary tracts and pancreas at chronic opisthorchosis // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2002. № 2. P. 71–77. [in Russian]
6. Klisho E.V., Kondakova I.V., Choinzonov E.L., Shishkin D.A., Cheremisina O.V., Chizhevskaya S.Yu. Role of MMP-2 and MMP-9 in the development and prognosis of squamous cell head and neck carcinoma // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 6. P. 48–53. [in Russian]
7. Starinskij V.V., Kaprin A.D., Petrova G.V. Malignancies in Russia in 2013 (morbidity and mortality). M., 2015. P. 4–8. [in Russian]
8. Braconi C., Patel T. Cholangiocarcinoma: new insights into disease pathogenesis and biology // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 2010. Vol. 24 (4). P. 871–884. doi: 10.1016/j.idc.2010.07.006.
9. Cardinale V., Wang Y., Carpino G., Reid L.M., Gaudio E., Alvaro D. Mucin-producing cholangiocarcinoma might derive from biliary tree stem/progenitor cells located in peribiliary glands // *Hepatology*. 2012. Vol. 55 (6). P. 2041–2042. doi: 10.1002/hep.25587.
10. Choi B.L., Han J.K., Hong S.T., Lee K.H. Clonorchiasis and cholangiocarcinoma: etiologic relationship and imaging diagnosis // *Clin. Microbiol. Rev.* 2004. Vol. 17 (3). P. 540–552.
11. Chen Y.J., Luo J., Yang G.Y., Yang K., Wen S.Q., Zou S.Q. Mutual regulation between microRNA-373 and methyl-CpG-binding domain protein 2 in hilar cholangiocarcinoma // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18 (29). P. 3849–3861. doi: 10.3748/wjg.v18.i29.3849.
12. Deenonpoe R., Chomvarin C., Pairojkul C., Chamgramol Y., Loukas A., Brindley P.J., Sripa B. The Carcinogenic Liver Fluke *Opisthorchis viverrini* is a Reservoir for Species of *Helicobacter* // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (5). P. 1751–1758.
13. Dechakhamphu S., Pinlaor S., Sithithaworn P., Nair J., Bartsch H., Yongvanit P. Lipid peroxidation and etheno DNA adducts in white blood cells of liver fluke-infected patients: protection by plasma alpha-tocopherol and praziquantel // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010. Vol. 19 (1). P. 310–318. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0849.
14. Fukase K., Ohtsuka H., Onogawa T., Oshio H., Ii T., Mutoh M., Katayose Y., Rikiyama T., Oikawa M., Motoi F., Egawa S., Abe T., Unno M. Bile acids repress E-cadherin through the induction of Snail and increase cancer invasiveness in human hepatobiliary carcinoma // *Cancer Sci.* 2008. Vol. 99 (9). P. 1785–1792. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00898.x.
15. Hirashita T., Iwashita Y., Ohta M., Komori Y., Eguchi H., Yada K., Kitano S. Expression of Matrix Metalloproteinase-7 is an Unfavorable Prognostic Factor in Intrahepatic Cholangiocarcinoma // *J. Gastrointest. Surg.* 2012. Vol. 16 (4). P. 842–848. doi: 10.1007/s11605-011-1813-2.
16. Hirata K., Takada M., Suzuki Y., Kuroda Y. Expression of receptor for advanced glycation end products (RAGE) in human biliary cancer cells // *Hepatogastroenterology*. 2003. Vol. 50 (53). P. 1200–1207.
17. Hoffmann S., Friedrichs U., Eichler W., Rosenthal A., Wiedemann P. Advanced glycation end products induce choroidal endothelial cell proliferation, matrix metalloproteinase-2 and VEGF upregulation in vitro // *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2002. Vol. 240 (12). P. 996–1002.
18. Isomoto H., Kobayashi S., Werneburg N.W., Bronk S.F., Guicciardi M.E., Frank D.A., Gores G.J. Interleukin 6 upregulates myeloid cell leukemia-1 expression through a STAT3 pathway in cholangiocarcinoma cells // *Hepatology*. 2005. Vol. 42 (6). P. 1329–1338.
19. Jing H., Lee S. NF- κ B in cellular senescence and cancer treatment // *Mol. Cells*. 2014. Vol. 37 (3). P. 189–195. doi: 10.14348/molcells.2014.2353.
20. Jusakul A., Loilome W., Namwat N., Haigh W.G., Kuver R., Dechakhamphu S., Sukontawarin P., Pinlaor S., Lee S.P., Yongvanit P. Liver fluke-induced hepatic oxysterols stimulate DNA damage and apoptosis in cultured human cholangiocytes // *Mutat. Res.* 2012. Vol. 731 (1–2). P. 48–57. doi: 10.1016/j.mrfmmm.2011.10.009.
21. Jusakul A., Yongvanit P., Loilome W., Namwat N., Kuver R. Mechanisms of oxysterol-induced carcinogenesis // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 1–8. doi: 10.1186/1476-511X-10-44.
22. Kaewpitoon N., Kaewpitoon S.J., Pengsaa P., Sripa B. Opisthorchis viverrini: the carcinogenic human liver fluke // *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14 (5). P. 666–674.
23. Komori J., Marusawa H., Machimoto T., Endo Y., Kinoshita K., Kou T., Haga H., Ikai I., Uemoto S., Chiba T. Activation-induced cytidine deaminase links bile duct inflammation to human cholangiocarcinoma // *Hepatology*. 2008. Vol. 47 (3). P. 888–896. doi: 10.1002/hep.22125.
24. Li B., Han Q., Zhu Y., Yu Y., Wang J., Jiang X. Down-regulation of miR-214 contributes to intrahepatic cholangiocarcinoma metastasis by targeting Twist // *FEBS J.* 2012. Vol. 79 (13). P. 2393–2398. doi: 10.1111/j.1742-4658.2012.08618.x.
25. Lizard G., Gueldry S., Sordet O., Monier S., Athias A., Miguet C., Bessede G., Lemaire S., Solary E., Gambert P. Glutathione is implied in the control of 7-ketocholesterol-induced apoptosis, which is associated with radical oxygen species production // *Faseb J.* 1998. Vol. 12 (15). P. 1651–1663.
26. Losada H., Hirsch M., Guzmán P., Fonseca F., Hofmann E., Alanís M. Fascioliasis simulating an intrahepatic cholangiocarcinoma—Case report with imaging and pathology correlation // *Hepatobiliary Surg. Nutr.* 2015. Vol. 4 (1). E. 1–7. doi: 10.3978/j.issn.2304-3881.2014.09.15.
27. Maksimova G.A., Zhukova N.A., Kashina E.V., Lvova M.N., Katokhin A.V., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A. Role of opisthorchis felineus on induction of bile duct cancer // *Parazitologiya*. 2015. Vol. 49 (1). P. 3–11.
28. Mathema V.B., Na-Bangchang K. Current insights on cholangiocarcinoma research: a brief review // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16 (4). P. 1307–1313.
29. Ninlawan K., O'Hara S.P., Splinter P.L., Yongvanit P., Kaewkes S., Surapaitoon A., Larusso N.F., Sripa B. Opisthorchis viverrini excretory/secretory products induce toll-like receptor 4 upregulation and production of interleukin 6 and 8 in cholangiocyte // *Parasitol. Int.* 2010. Vol. 59 (4). P. 616–621. doi: 10.1016/j.parint.2010.09.008.
30. Pal S., Bhattacharjee A., Ali A., Mandal N.C., Mandal S.C., Pal M. Chronic inflammation and cancer: potential chemoprevention through nuclear factor kappa B and p53 mutual antagonism // *J. Inflamm. (Lond)*. 2014. Vol. 11. P. 1–28. doi: 10.1186/1476-9255-11-23. eCollection 2014.
31. Patel T. Cholangiocarcinoma // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 3 (1). P. 33–42.
32. Pinlaor S., Hiraku Y., Ma N., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Mechanism of NO-mediated oxidative and nitrate DNA damage in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini*: a model of inflammation-mediated carcinogenesis // *Nitric Oxide*. 2004. Vol. 11 (2). P. 175–183.
33. Pinlaor S., Hiraku Y., Yongvanit P., Tada-Oikawa S., Ma N., Pinlaor P., Sithithaworn P., Sripa B., Murata M., Oikawa S., Kawanishi S. iNOS-dependent DNA damage via NF-kappaB expression in hamsters infected with *Opisthorchis viverrini* and its suppression by the antihelminthic drug praziquantel // *Int. J. Cancer*. 2006. Vol. 119 (5). P. 1067–1072.
34. Pinlaor S., Ma N., Hiraku Y., Yongvanit P., Semba R., Oikawa S., Murata M., Sripa B., Sithithaworn P., Kawanishi S. Repeated infection with *Opisthorchis viverrini* induces accumulation of 8-nitroguanine and 8-oxo-7,8-dihydro-20-deoxyguanine in the bile duct of hamsters via inducible nitric oxide synthase // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25 (8). P. 1535–1542.
35. Smout M.J., Laha T., Mulvenna J., Sripa B., Suttiprapa S., Jones A., Brindley P.J., Loukas A. A Granulin-Like Growth Factor Secreted by the Carcinogenic Liver Fluke, *Opisthorchis viverrini*, Promotes Proliferation of Host Cells // *PLoS Pathogens*. 2009. Vol. 5 (10). P. 3–13. doi: 10.1371/journal.ppat.1000611.
36. Spirli C., Fabris L., Duner E., Fiorotto R., Ballardini G., Roskams T., Larusso N.F., Sonzogni A., Okolicsanyi L., Strazzabosco M. Cytokine-stimulated nitric oxide production inhibits adenylyl cyclase and cAMP-dependent secretion in cholangiocytes // *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124 (3). P. 737–753.
37. Sripa B., Brindley P.J., Mulvenna J., Laha T., Smout M.J., Mairiang E., Bethony J.M., Loukas A. The tumorigenic liver fluke *Opisthorchis viverrini* - multiple pathways to cancer // *Trends Parasitol.* 2012. Vol. 28 (10). P. 395–407. doi: 10.1016/j.pt.2012.07.006.
38. Sripa B., Kaewkes S., Sithithaworn P., Mairiang E., Laha T., Smout M., Pairojkul C., Bhudhisawasdi V., Tesana S., Thinkamrop B., Bethony J.M., Loukas A., Brindley P.J. Liver Fluke Induces Cholangiocarcinoma // *PLoS Medicine*. 2007. Vol. 4 (7). P. 1148–1155.
39. Sripa B., Thinkamrop B., Mairiang E., Laha T., Kaewkes S., Sithithaworn P., Periago M.V., Bhudhisawasdi V., Yonglithipagon P., Mulvenna J., Brindley P.J., Loukas A., Bethony J.M. Elevated plasma IL-6 associates with increased risk of advanced fibrosis and cholangiocarcinoma in individuals infected by *Opisthorchis viverrini* // *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2012. Vol. 6 (5). P. 1–9. doi: 10.1371/journal.pntd.0001654.
40. Sripa J., Laha T., To J., Brindley P.J., Sripa B., Kaewkes S., Dalton J.P., Robinson M.W. Secreted cysteine proteases of the carcinogenic liver fluke, *Opisthorchis viverrini*: regulation of cathepsin F activation by autocatalysis and trans-processing by cathepsin B // *Cell Microbiol.* 2010. Vol. 12 (6). P. 781–795. doi: 10.1111/j.1462-5822.2010.01433.x.
41. Sugawara H., Yasoshima M., Katayanagi K., Kono N., Watanabe Y., Harada K., Nakanuma Y. Relationship between interleukin-6 and proliferation and differentiation in cholangiocarcinoma // *Histopathology*. 1998. Vol. 33 (2). P. 145–153.

42. Tielens A.G., van den Heuvel J.M., van den Bergh S.G. The energy metabolism of *Fasciola hepatica* during its development in the final host // *Mol. Biochem. Parasitol.* 1984. Vol. 13 (3). P. 301–307.

43. Tyson G.L., El-Serag H.B. Risk factors for cholangiocarcinoma // *Hepatology.* 2011. Vol. 54 (1). P. 173–184. doi: 10.1002/hep.24351.

44. Wang L.J., He C.C., Sui X., Cai M.J., Zhou C.Y., Ma J.L., Wu L., Wang H., Han S.X., Zhu Q. MiR-21 promotes intrahepatic cholangiocarcinoma proliferation and growth in vitro and in vivo by targeting PTPN14 and PTEN // *Oncotarget.* 2015. Vol. 6 (8). P. 5932–5946.

45. Wehbe H., Henson R., Meng F., Mize-Berge J., Patel T. Interleukin-6 contributes to growth in cholangiocarcinoma cells by aberrant promoter methylation and gene expression // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66 (21). P. 10517–10524.

46. Werneburg N.W., Yoon J.H., Higuchi H., Gores G.J. Bile acids activate EGF receptor via a TGF- α -dependent mechanism in human cholangiocyte cell lines // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2003. Vol. 285 (1). P. 31–36.

47. Wonkchalee O., Boonmars T., Kaewkes S., Chamgramol Y., Pairojkul C., Wu Z., Juasook A., Sudsarn P., Boonjaraspinyo S. *Opisthorchis viverrini* infection causes liver and biliary cirrhosis in gerbils // *Parasitol. Res.* 2011. Vol. 109 (3). P. 545–551. doi: 10.1007/s00436-011-2282-y.

48. Yoon J.H., Werneburg N.W., Higuchi H., Canbay A.E., Kaufmann S.H., Akgul C., Edwards S.W., Gores G.J. Bile acids inhibit Mcl-1 protein turnover via an epidermal growth factor receptor/Raf-1-dependent mechanism // *Cancer Res.* 2002. Vol. 62 (22). P. 6500–6505.

49. Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis // *Genes Dev.* 2000. Vol. 14 (2). P. 163–176.

50. Zhou D., Wang J.D., Weng M.Z., Zhang Y., Wang X.F., Gong W., Quan Z.W. Infections of *Helicobacter* spp. in the biliary system are associated with biliary tract cancer: a meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013. Vol. 25 (4). P. 447–454. doi: 10.1097/MEG.0b013e32835c0362.

ABOUT THE AUTHORS

Bogdanov Alexandr Olegovich, student, Medical-Biological Faculty, Siberian State Medical University. E-mail: AxeBogdanov@gmail.com. SPIN-code: 7566-5860.

Prokudina Daria Vladimirovna, student, Medical-Biological Faculty, Siberian State Medical University. E-mail: dariya1992@mail.ru. SPIN-code: 7768-5902.

Baikov Alexandr Nikolaevich, MD, DSc, Head of Central Research Laboratory, Siberian State Medical University. SPIN-code: 3510-4400.

Saltykova Irina Vladimirovna, MD, PhD, Researcher, Central Research Laboratory, Siberian State Medical University. E-mail: ira.saltykova@mail.ru. SPIN-code: 9432-3873.

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНЫЙ РАК: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ПРОВЕДЕНИЮ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

О.П. Боброва^{1,2}, Р.А. Зуков^{1,2}, Ю.А. Дыхно^{1,2}, А.А. Модестов^{1,2}

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ, г. Красноярск¹
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск²
660133, г. Красноярск, ул. 1-я Смоленская, 16, e-mail: BOP_351971@mail.ru¹

Аннотация

Обзор посвящен клинико-патогенетическим механизмам нарушения трофологического статуса у пациентов с гастроэзофагеальным раком (ГЭР). Представлены современные принципы нутритивной поддержки в периоперационном периоде больных ГЭР.

Ключевые слова: нутритивная поддержка, гастроэзофагеальный рак, периоперационный период.

Рак пищевода-желудочного перехода занимает 6-е место среди причин смертности от злокачественных новообразований (ЗНО) во всем мире и 9-е место в структуре общей смертности [13, 19, 25]. Сравнительно труднодоступная анатомическая локализация (расположение в трех областях: шея, грудная клетка, брюшная полость), близость других внутренних органов и крупных сосудов обуславливают технические сложности в хирургии гастроэзофагеального рака (ГЭР). Несмотря на совершенствование методов диагностики ГЭР, в 80–85 % случаев выявляется распространенный опухолевый процесс, что определяет спектр хирургических и фармаконутритивных особенностей ведения данной категории больных [18].

Высокая частота нутритивной недостаточности (НН) при ЗНО желудка и пищевода предопределяется анатомо-патогенетическими факторами, а также размерами и стадией опухолевого процесса, достигая 75–80 % [16, 26]. Почти у 80 % пациентов с ГЭР регистрируется отрицательный основной баланс из-за пониженного поступления энергетических субстратов и активации метаболических, что, в конечном итоге, приводит к формированию синдрома анорексии/кахексии, характеризующегося прогрессирующей трофологической недостаточностью (ТН) и нарастающей потерей массы тела [11]. Проблема недостаточности питания является актуальной у больных с предстоящей операцией по поводу опухолей желудочно-кишечного тракта [5]. Нутритивная недостаточность из-за ослабления защитных сил и функциональных резервов организма влечет за собой увеличение продолжительности го-

спитализации и более частое развитие послеоперационных осложнений, таких как несостоятельность анастомозов, нозокомиальная пневмония, сепсис и др. [28]. Проведенные исследования продемонстрировали, что недостаточность питания – независимый фактор увеличения послеоперационной летальности (до 30 %) и стоимости лечения [11]. В настоящее время в мире и в РФ отмечается тенденция к более частому выполнению расширенных и комбинированных операций по поводу ГЭР [1], в связи с чем нутритивная поддержка (НП) в периоперационном периоде имеет определяющее значение для предупреждения осложнений, ассоциированных с недостаточностью питания [7, 8]. Послеоперационная тактика ведения подобных больных должна быть направлена на уменьшение послеоперационных осложнений.

В настоящее время хирургическая патология органов ЖКТ рассматривается с точки зрения синдрома кишечной недостаточности, который предопределяет послеоперационные полиорганные нарушения за счет нарушений двигательной, секреторной, всасывательной и барьерной функций кишечника [22]. В онкологии НП должна осуществляться на всех этапах лечения, однако особое значение она приобретает в предоперационном периоде, так как число больных с потерей массы тела >10 % от исходной при раке пищевода достигает 66 %, при раке желудка – 57 % [21]. После резекции желудка у части больных возникают структурные изменения тонкой кишки, являющиеся морфологической основой энтеральной недостаточности. В этой связи важнейшее значение должно отводиться

своевременной оценке белково-энергетической недостаточности (БЭН) на основании антропометрических и лабораторных маркеров, которые могут помочь в ее диагностике задолго до клинических проявлений [3, 12]. Однако необходимо учитывать, что у пациентов с ожирением также может развиваться нарушение белкового питания, и, несмотря на избыточную массу тела, у них может быть дефицит тощей массы, что обозначается как «саркопеническое ожирение» [11]. Важным моментом перед оперативным вмешательством является анализ скорости снижения массы тела, дифференцированная оценка антропометрических и лабораторных показателей. Гипоальбуминемия чаще свидетельствует о метаболических нарушениях, а трансферрин – о состоянии питания, имея прямую связь с уровнем содержания железа [3, 24]. Дисбаланс между выраженным дефицитом массы тела и незначительными трофологическими нарушениями (гипопротеинемия, гипоальбуминемия) на фоне дисфагии III–IV степени у ряда больных свидетельствует о компенсаторно-адаптивных возможностях организма, что диктует комплексный подход к оценке показателей трофологического статуса для расчета энергетических затрат. Для оценки степени гиперметаболизма и гиперкатаболизма могут использоваться различные методики. Наиболее распространены методы непрямой калориметрии и расчетных уравнений, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки. Мониторинг истинной энергопотребности и пластической потребности является обязательным условием рациональной НП. Пациенты, поступающие на плановое оперативное вмешательство, в большинстве случаев являются соматически компенсированными. Однако операция и связанный с ней хирургический стресс вызывают функциональную перестройку всех систем организма, особенно при комбинированных вмешательствах, что приводит к значительному усилению катаболических процессов, которое отмечается на 5–7-е сут послеоперационного периода [9]. Важнейшее значение приобретает динамический мониторинг показателей БЭН в периоперационном периоде, учитывая возможность ее развития у пациентов с различными вариантами трофологического статуса (эйтрофия, гипотрофия, ожирение) в интра- и раннем послеоперационном периодах, что в целом отражает вопросы организации и проведения НП в стационаре [23]. Таким образом, независимо от того, имеет пациент или нет проявления трофологической недостаточности на момент операции, определение маркеров нарушения питания должно осуществляться на всем протяжении стационарного и амбулаторного лечения с кратностью 2–3 нед [16]. Прогрессирующая потеря массы скелетных мышц вызывает наиболее значимые отрицательные клинические последствия снижения мышечной силы, прежде всего, дыхательной му-

скулатуры, что является фактором риска развития послеоперационных пневмоний и дыхательной недостаточности [17].

Особую группу риска по развитию НН составляют пациенты с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде в условиях хирургического эндотоксикоза (ХЭТ), что диктует проведение нутритивной поддержки. Выявлено, что ХЭТ усугубляет уже имеющуюся дистрофию внутренних органов, синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма, вызывает инфекционные осложнения [4]. Послеоперационный парез кишечника, сопровождающий ХЭТ, нарушает барьерную функцию тонкой кишки, способствуя транслокации токсинов и микроорганизмов в кровоток и в просвет брюшной полости, превращая кишечную трубку в источник бактериальной и дисметаболической эндогенной интоксикации [29]. К сожалению, при оценке роли факторов, влияющих на развитие БЭН, возникает недопонимание важности динамического контроля за нутритивным статусом (НС). Целью оценки НС должно быть выявление пациентов, как относящихся к группе риска по развитию БЭН до операции, так и с развившейся белково-энергетической недостаточностью в периоперационном периоде. Результаты мониторинга показателей нутритивного статуса должны послужить основой для планирования мероприятий по профилактике инфекционных и неинфекционных осложнений, сопровождающих оперативное лечение. У пациентов, перенесших гастрэктомию, резекцию желудка, выделен самостоятельный пострезекционный (постгастрэктомический) синдром дистрофии, который диктует необходимость проведения амбулаторной нутритивной поддержки в отдаленные сроки после операции [6, 7].

Большой клинической проблемой является организация адекватной НП у больных пожилого и старческого возраста в периоперационном периоде. К сожалению, у пациентов старше 60 лет БЭН ухудшается пропорционально продолжительности пребывания в клинике, что необходимо учитывать при планировании оперативного лечения [2]. Развитие БЭН в отдаленном послеоперационном периоде у данных больных рассматривается как неблагоприятный прогностический фактор [5].

Послеоперационная белково-энергетическая недостаточность у больных преклонного возраста во многом связана с развитием гипоксии и антиоксидантных расстройств в слизистой оболочке тонкой кишки [8, 14]. Эти патофизиологические нарушения могут усиливаться в рамках имеющейся соматической патологии, приводя к взаимному отягощению на фоне возрастных морфо-функциональных изменений ЖКТ. Все это является дополнительным фактором риска и без того высокого уровня летальности при операциях у больных старшей возрастной категории.

Практика показывает, что пациенты старше 80 лет получают в стационаре в 5 раз менее адекватную нутритивную поддержку, чем пациенты в возрасте до 50 лет [27].

Важное клиническое значение имеет выбор оптимального метода НП и его компонентов. Алгоритм проведения НП включает несколько этапов: скрининг при поступлении больного в стационар, исследование нутриционного риска; постановка диагноза и определение механизмов, ответственных за развитие недостаточности питания; выявление типа и степени выраженности трофологических нарушений; определение потребностей организма в энергии и основных нутриентах, исходя из общепринятых расчетов (1 г белка содержит 4 ккал, 1 г углеводов – 4 ккал, 1 г жиров – 9 ккал) с учетом поправочных коэффициентов; выбор вида и метода НП. Определяя тактику нутритивной терапии при оперативном лечении ГЭР, целесообразно ориентироваться на степень тяжести состояния больных, выраженность синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, степень кишечной недостаточности и такие клинические синдромы, как диарея или констипация.

В настоящее время значительное внимание уделяют НП в виде раннего энтерального питания [10, 11]. Раннее поступление питательных веществ в тонкую кишку предотвращает развитие функциональной неполноценности энтероцитов, позволяет в более ранние сроки перейти на пероральный прием пищи, предотвратить бактериальную транслокацию токсинов из просвета кишки в кровоток и, следовательно, вероятность бактериальных осложнений. Раннее энтеральное питание препятствует развитию пареза кишечника, более раннему восстановлению его моторики, что приводит к снижению летальности в стационаре на 56,5 %, в

отделениях реанимации и интенсивной терапии – на 58,5 % по сравнению с поздним энтеральным питанием [15].

Несмотря на преимущества энтерального питания, парентеральное питание также сохраняет свою значимость при НП в раннем послеоперационном периоде. При выраженном угнетении пищеварительно-транспортных процессов нутритивную коррекцию начинают с сочетанной парентерально-энтеральной терапии. Перспективным является использование систем для парентерального питания «все в одном», позволяющих адекватно восполнить энергетические и пластические потери, а также минимизировать фармакозатраты. Применение иммунного питания в периоперационном периоде, согласно метаанализу данных 14 исследований, снижает риск развития несостоятельности кишечных анастомозов на 48 %, абдоминальных абсцессов – на 57 %, раневых инфекций – на 39 % [15]. Однако учитывая возможность аргинина вызывать гемодинамические нарушения за счет выработки оксида азота, данный вид НП не рекомендован пациентам на искусственной вентиляции легких, находящимся в критическом состоянии, оцененном по шкале APACHE II >15 [20].

Заключение

Современное многообразие фармаконутриентов обеспечивает возможность выбора оптимальной нутритивной поддержки конкретного пациента с ГЭР. Качественное нутритивное обеспечение больных гастроэзофагеальным раком включает в себя комплексную оценку и коррекцию белково-энергетического статуса на всем протяжении периоперационного периода с учетом возрастных, функциональных и метаболических резервов организма.

ЛИТЕРАТУРА

- Афанасьев С.Г., Августинович А.В., Тузиков С.А., Пак А.В., Волков М.Ю., Савельев И.Н., Фролова И.Г. Результаты комбинированных операций при местнораспространенном раке желудка // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013. № 2. С. 12–15.
- Барановский А., Протопопова О. Белково-энергетическая недостаточность у пожилых больных после операции на желудке // *Врач*. 2014. № 9. С. 46–49.
- Гириш А.О., Мальков О.А., Хорова Е.Ю., Куракин В.И. Информативность отдельных показателей нутритивного статуса у онкохирургических больных // *Омский научный вестник*. 2012. № 2 (114). С. 103–107.
- Емельянов С.И., Брискин Б.С., Демидов Д.А., Костюченко М.В., Демидова Т.И. Хирургический эндотоксикоз как проблема клинической гастроэнтерологии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 7. С. 67–73.
- Клиническая нутрициология* / Под ред. А.В. Шаброва. СПб., 2009. 279 с.
- Корыстина Е.М., Фролова Е.В. Риск развития белково-энергетической недостаточности и информированность о рациональном питании пациентов пожилого и старческого возраста // *Российский семейный врач*. 2013. Т. 17, № 2. С. 21–28.
- Костюченко Л.Н. Нутриционная поддержка в гастроэнтерологии. М., 2012. 496 с.
- Кузьмина Т.Н., Сильвестрова С.Ю., Костюченко Л.Н., Ручкина И.Н., Петраков А.В. Метаболическая активность кишечной микрофлоры и ее роль в определении тактики нутриционной поддержки в отдаленном периоде после гастрэктомии // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 6. С. 35–41.
- Луфт В.М., Багненко С.Ф., Щербук Ю.А., Луфт А.В. Энтеральное питание больных в интенсивной медицине. СПб., 2010. 180 с.
- Лященко Ю.Н. Анализ международных рекомендаций по парентеральному и энтеральному питанию при критических состояниях на основе доказательной медицины // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2012. № 2. С. 106–115.
- Парентеральное и энтеральное питание*. Национальное руководство / Под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. М., 2014. 800 с.
- Свиридов С.В., Розумейко В.П., Алиева Т.У., Федоров С.В., Шодиев И.А. Предоперационная оценка белково-энергетической недостаточности и иммунного статуса у хирургических больных // *Трудный пациент*. 2010. Т. 8, № 11. С. 47–51.
- Федеральная служба государственной статистики РФ* [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.fedstat.ru/indicator/data>.
- Фролова Е.В., Корыстина Е.М. Основные характеристики пожилых пациентов с белково-энергетической недостаточностью и риском ее развития // *Российский семейный врач*. 2011. Т. 15, № 4. С. 17–24.
- Artinian V, Krayem H, DiGiovine B. Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients // *Chest*. 2006. Vol. 129 (4). P. 960–967. doi:10.1378/chest.129.4.960.
- Bozzetti F, Arends J, Lundholm K, Micklewright A, Zurcher G, Muscaritoli M. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology // *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28 (4). P. 445–454. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.011.
- Costelli P, Baccino F.M. Mechanisms of skeletal muscle depletion in wasting syndromes: role of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2003. Vol. 6 (4). P. 407–412.

18. DeMeester S.R. Epidemiology and Biology of Esophageal Cancer // *Gastrointest. Cancer Res.* 2009. Vol. 3 (2 Suppl. 1): S2–S5.

19. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.

20. Kao C.C., Bandi V., Guntupalli K.K., Wu M., Castillo L., Jahoor F. Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2009. Vol. 117 (1). P. 23–30. doi: 10.1042/CS20080444.

21. Mariani L., Lo Vullo S., SCRINIO Working Group. Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue // *Support. Care Cancer*. 2012. Vol. 20 (2). P. 301–309.

22. Melton S.D., Genta R.M., Souza R.F. Biomarkers and molecular diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neoplasms // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7 (11). P. 620–628. doi: 10.1038/nrgastro.2010.153.

23. Norman K., Pichard C., Loch H., Pirlich M. Prognostic impact of disease-related malnutrition // *Clin. Nutrition*. 2008. Vol. 27 (1). P. 5–15.

24. Robinson M.K., Trujillo E.B., Mogensen K.M., Rounds J., McManus K., Jacobs D.O. Improving nutritional screening of hospital-

ized patients: the role of prealbumin // *J. Parenter. Enteral Nutr.* 2003. Vol. 27 (6). P. 389–395.

25. Sehdev A., Catenacci D.V.T. Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification and staging // *Discov. Med.* 2013. Vol. 16 (87). P. 103–111.

26. Sehdev A., Catenacci D.V. Perioperative therapy for locally advanced gastroesophageal cancer: current controversies and consensus of care // *J. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 6: 66. doi: 10.1186/1756-8722-6-66.

27. Stratton R.J., King C.L., Stroud M.A., Jackson A.A., Elia M. 'Malnutrition Universal Screening Tool' predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol. 95 (2). P. 325–330.

28. Waitzberg D.L., Saito H., Plank L.D., Jamieson G.G., Jagannath P., Hwang T.L., Mijares J.M., Bihari D. Postsurgical infections are reduced with Specialized Nutrition Support // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30 (8). P. 1592–1604.

29. Zoetendal E.G., Cheng B., Koike S., Mackie R.L. Molecular microbial ecology of the gastrointestinal tract: from phylogeny to function // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2004. Vol. 5 (2). P. 31–45.

Поступила 18.06.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Боброва Ольга Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии с курсами клинической фармакологии, фармтехнологии и курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ; врач-клинический фармаколог, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» (г. Красноярск), Российская Федерация. E-mail: BOP_351971@mail.ru. SPIN-код: 3525-8218.

Зуков Руслан Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (г. Красноярск). E-mail: zukov.ra@krasgmu.ru. SPIN-код: 3632-8415.

Модестов Андрей Арсеньевич, кандидат медицинских наук, главный врач, КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»; ассистент кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (г. Красноярск), Российская Федерация. E-mail: andremo@yandex.ru. SPIN-код: 3744-7101.

Дыхно Юрий Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО, ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ (г. Красноярск). E-mail: onko@krasgma.ru. SPIN-код: 2505-2322.

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

GASTROESOPHAGEAL CANCER: CLINICAL PATHOGENETIC APPROACHES TO NUTRITIVE SUPPORT IN THE PERIOPERATIVE PERIOD

O.P. Bobrova^{1,2}, R.A. Zukov^{1,2}, Yu.A. Dikhno^{1,2}, A.A. Modestov^{1,2}

V.F. Voyno-Yasenetsky State Medical University, Krasnoyarsk¹
Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovsky, Krasnoyarsk²
16, The 1-st Smolenskaya Str., 660133-Krasnoyarsk, Russian Federation, e-mail: BOP_351971@mail.ru¹

Abstract

The review is devoted to clinical pathogenetic mechanisms of the trofologic status disorder in patients with gastroesophageal cancer (GEC). The current approaches to nutritive support in the perioperative period for patients with GEC have been presented.

Key words: nutritive support, gastroesophageal cancer, perioperative period.

REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Avgustinovich A.V., Tuzikov S.A., Pak A.V., Volkov M.Yu., Savel'ev I.N., Frolova I.G. Results of combined operations for locally advanced gastric cancer // *Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena*. 2013. № 2. P. 12–15. [in Russian]

2. Baranovsky A., Protopopova O. Protein-energy malnutrition in elderly patients after gastric surgery // *Vrach*. 2014. № 9. P. 46–49. [in Russian]

3. Girsh A.O., Malkov O.A., Khorova E.Yu., Kurakin V.I. Informative value of nutritional status parameters in cancer patients // *Omskij nauchnyj vestnik*. 2012. № 2 (114). P. 103–107. [in Russian]

4. Emelyanov S.I., Briskin B.S., Demidov D.A., Kostyuchenko M.V., Demidova T.I. Surgical endotoxemia as a problem of clinical gastroenterology // *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2010. № 7. P. 67–73. [in Russian]

5. *Clinical nutrition* / Ed. by A.V. Shabrov. Spb., 2009. 279 p. [in Russian]

6. *Korystina E.M., Frolova E.V.* Risk of protein-energy malnutrition and awareness of the importance of rational nutrition of elderly patients // *Rossijskij semejnyj vrach.* 2013. Vol. 2. P. 21–28. [in Russian]
7. *Kostyuchenko L.N.* Nutrition support in gastroenterology. M., 2012. 496 p. [in Russian]
8. *Kuzmina T.N., Silvestrova S.Yu., Kostyuchenko L.N., Ruchkina I.N., Petrakov A.V.* The metabolic activity of the intestinal microflora and its role in determining the tactics of nutrition support in long-term period after gastrectomy // *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2009. № 6. P. 35–41. [in Russian]
9. *Luft V.M., Bagnenko S.F., Shcherbuk Yu.A., Luft A.V.* Enteral nutrition of patients in intensive care patients. Spb., 2010. 180 p. [in Russian]
10. *Lyashchenko Yu.N.* Analysis of the international recommendations for parenteral and enteral nutrition in critical conditions on the basis of evidence-based medicine. // *Exp. Clin. Gastroenterol.* 2012. № 2. P. 106–116. [in Russian]
11. *Parenteral and enteral nutrition. National guidelines / Ed. by M.Sh. Khubutiya, T.S. Popova, A.I. Saltanov.* M., 2014. 800 p. [in Russian]
12. *Sviridov S.V., Rozumeyko V.P., Alieva T.U., Fedorov S.V., Shadiev I.A.* Preoperative assessment of protein-energy malnutrition and immune status in surgical patients // *Trudnyj pacient.* 2010. Vol. 8 (11). P. 47–51. [in Russian]
13. *Federal State Statistics Service of the Russian Federation:* <http://www.fedstat.ru/indicator/data>. [in Russian]
14. *Frolova E.V., Korystina E.M.* The main characteristics of elderly patients with protein-energy malnutrition and risk of its development // *Rossijskij semejnyj vrach.* 2011. Vol. 15 (4). P. 17–24. [in Russian]
15. *Artinian V., Krayem H., DiGiovine B.* Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients // *Chest.* 2006. Vol. 129 (4). P. 960–967. doi:10.1378/chest.129.4.960.
16. *Bozzetti F., Arends J., Lundholm K., Micklewright A., Zurcher G., Muscaritoli M.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: non-surgical oncology // *Clin. Nutr.* 2009. Vol. 28 (4). P. 445–454. doi: 10.1016/j.clnu.2009.04.011.
17. *Costelli P., Baccino F.M.* Mechanisms of skeletal muscle depletion in wasting syndromes: role of ATP-ubiquitin-dependent proteolysis // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2003. Vol. 6 (4). P. 407–412.
18. *DeMeester S.R.* Epidemiology and Biology of Esophageal Cancer // *Gastrointest. Cancer Res.* 2009. Vol. 3 (2 Suppl 1): S2–S5.
19. *Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D.* Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90. doi: 10.3322/caac.20107.
20. *Kao C.C., Bandi V., Guntupalli K.K., Wu M., Castillo L., Jahoor F.* Arginine, citrulline and nitric oxide metabolism in sepsis // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2009. Vol. 117 (1). P. 23–30. doi: 10.1042/CS20080444.
21. *Mariani L., Lo Vullo S., SCRINIO Working Group.* Weight loss in cancer patients: a plea for a better awareness of the issue // *Support. Care Cancer.* 2012. Vol. 20 (2). P. 301–309.
22. *Melton S.D., Genta R.M., Souza R.F.* Biomarkers and molecular diagnosis of gastrointestinal and pancreatic neoplasms // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 7 (11). P. 620–628. doi: 10.1038/ngastro.2010.153.
23. *Norman K., Pichard C., Loch H., Pirlich M.* Prognostic impact of disease-related malnutrition // *Clin. Nutrition.* 2008. Vol. 27 (1). P. 5–15.
24. *Robinson M.K., Trujillo E.B., Mogensen K.M., Rounds J., McManus K., Jacobs D.O.* Improving nutritional screening of hospitalized patients: the role of prealbumin // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2003. Vol. 27 (6). P. 389–395.
25. *Sehdav A., Catenacci D.V.T.* Gastroesophageal cancer: focus on epidemiology, classification and staging // *Discov. Med.* 2013. Vol. 16 (87). P. 103–111.
26. *Sehdav A., Catenacci D.V.* Perioperative therapy for locally advanced gastroesophageal cancer: current controversies and consensus of care // *J. Hematol. Oncol.* 2013. Vol. 6: 66. doi: 10.1186/1756-8722-6-66.
27. *Stratton R.J., King C.L., Stroud M.A., Jackson A.A., Elia M.* ‘Malnutrition Universal Screening Tool’ predicts mortality and length of hospital stay in acutely ill elderly // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol. 95 (2). P. 325–330.
28. *Waizberg D.L., Saito H., Plank L.D., Jamieson G.G., Jagannath P., Hwang T.L., Mijares J.M., Bihari D.* Postsurgical infections are reduced with Specialized Nutrition Support // *World J. Surg.* 2006. Vol. 30 (8). P. 1592–1604.
29. *Zoetendal E.G., Cheng B., Koike S., Mackie R.L.* Molecular microbiology of the gastrointestinal tract: from phylogeny to function // *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2004. Vol. 5 (2). P. 31–45.

ABOUT THE AUTHORS

Bobrova Olga Petrovna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacology with the Courses of Clinical Pharmacology, Pharmaceutical Technology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation; Clinical Pharmacologist, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy (Krasnoyarsk), Russian Federation. E-mail: BOP_351971@mail.ru. SPIN-code: 3525-8218.

Zukov Ruslan Alexandrovich, MD, PhD, DSc, Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk), Russian Federation. E-mail: zukov.ra@krasgmu.ru. SPIN-code: 3632-8415.

Modestov Andrey Arsenijevich, MD, PhD, Head Physician, Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Centre named after A.I. Kryzhanovskiy; Assistant Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk), Russian Federation.. E-mail: andremo@yandex.ru. SPIN-code: 3744-7101.

Dihno Yuri Alexandrovich, MD, Professor, Department of Oncology and Radiation Therapy, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Ministry of Health of the Russian Federation (Krasnoyarsk), Russian Federation.. E-mail: onko@krasgma.ru. SPIN-код: 2505-2322.

УДК: 616-006.364.04+616-006.39

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ СОЛИТАРНОЙ ФИБРОЗНОЙ ОПУХОЛИ И ПЛЕОМОРФНОЙ РАБДОМИОСАРКОМЫ ПОЛОСТИ НОСА И ОКОЛОНОСОВЫХ ПАЗУХ

М.В. Набока¹, В.К. Косёнок¹, В.А. Водолазский¹, С.В. Масленникова¹,
С.П. Попов¹, В.П. Казаковцев², И.В. Рябец²

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск¹
БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова, г. Омск²
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: nabokamax@mail.ru¹

Аннотация

Солидарная фиброзная опухоль – редкое новообразование с пограничной биологической природой и склонностью к местнодеструктивному росту. Наиболее частая локализация – плевра, однако встречается поражение и других органов. Чрезвычайно редко опухоль встречается в ЛОР-органах. В мировой литературе описаны единичные случаи поражения полости носа и околоносовых пазух. Плеоморфная рабдомиосаркома также крайне редко встречается в данной анатомической локализации. Представлен случай рецидивирующей солидарной фиброзной опухоли и плеоморфной рабдомиосаркомы полости носа и околоносовых пазух, манифестировавших у одного пациента с интервалом в 3 года. Рабдомиосаркома имела фатальное течение.

Ключевые слова: солидарная фиброзная опухоль, плеоморфная рабдомиосаркома, околоносовые пазухи, полость носа.

Солидарная фиброзная опухоль – редкое мезенхимальное новообразование, которое встречается в клинической практике с частотой 2 первичных случая на 1 миллион населения [1]. Морфологическим субстратом опухоли являются мезенхимальные фибробластоподобные веретеновидные клетки с экспрессией маркера CD34 [6, 10]. Данное новообразование является опухолью с пограничным злокачественным потенциалом, обладающей местнодеструктивным ростом и склонностью к развитию рецидивов и метастазов в 15–20 % случаев [7]. Впервые эта нозология была описана как опухоль плевры, но в настоящее время установлено, что она может возникать как в субмезотелиальных тканях, так и в других анатомических образованиях, в том числе в органах головы и шеи [2, 5, 7, 8].

Рабдомиосаркома (РМ) у взрослых лиц встречается редко, наиболее распространённой формой, наблюдаемой у таких пациентов является плеоморфная РМ [3, 4]. Органы головы и шеи – чрезвычайно редкая локализация РМ у взрослых, при этом не более 10–15 % случаев рабдомиосарком поражают придаточные пазухи носа. Как правило, такие опухоли достигают больших размеров, распространяясь в орбиту и переднюю черепную ямку. Опухоли отличаются плохим прогнозом, 5-летняя выживаемость не превышает 8 % [9, 11].

Представляем редкое клиническое наблюдение метакронно-синхронной солидарной фиброзной опухоли и плеоморфной рабдомиосаркомы полости носа и околоносовых пазух.

Пациент Б., 53 лет, обратился к оториноларингологу в сентябре 2011 г., с жалобами на заложенность правой половины носа, которая появились 3 месяца назад. Объективный статус: преддверие носа свободное, носовое дыхание отсутствует справа, при передней риноскопии слизистая оболочка носа гиперемирована, правый носовой ход заполнен экзофитной тканью, серо-розового цвета, пёстрой, с бугристой поверхностью. Со стороны лабораторных исследований отклонений от норм не выявлено.

МСКТ придаточных пазух носа (26.09.2011): признаки полипозных разрастаний с неоднородной структурой в правом носовом ходе, носоглотке, в правых отделах решётчатой лобной пазух, с истончением и пролабированием медиальной стенки верхнечелюстной пазухи (рис. 1).

Была выполнена инцизионная биопсия новообразования. Операционный материал фиксировался в 10 % нейтральном формалине, проводка осуществлялась по стандартной методике. Срезы окрашивали водным раствором гематоксилина и эозина. Для проведения иммуногистохимического исследования использовались антитела AE1/AE3

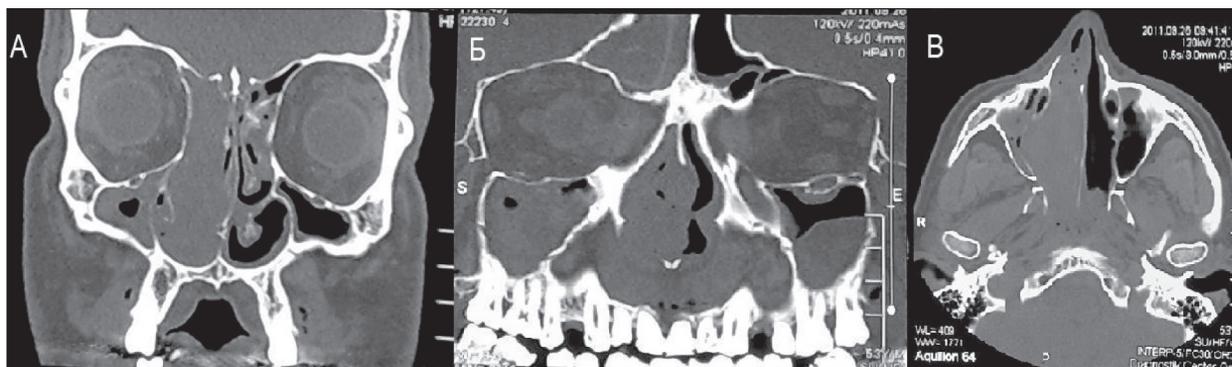


Рис. 1. Больной Б., 53 года, 2011 г. МСКТ лицевого черепа и околоносовых пазух. А (фронтальная проекция), В (аксиальная проекция) – объемное образование носового хода и решетчатой пазухи справа с истончением и пролабиранием медиальной стенки правой верхнечелюстной пазухи, орбита интактна; Б – распространение опухоли на правую лобную пазуху

(clone AE1/AE3, Dako), Desmin (clone D33, Dako), Muscle Actin (clone HHF35, Dako), Myogenin (clone F5D, Dako), MyoD1 (clone 5.8A, Dako), CD99 (clone 12E7, Dako), Vimentin (clone V9, Dako), S-100 (поликлональное, Dako), CD34 (clone QBEnd 10, Dako), Chromogranin A (clone DAK-A3, Dako), к синаптофизину (clone SY 38, Dako).

При микроскопии опухоль представлена веретенообразными клетками с незначительным количеством цитоплазмы, маленькими вытянутыми ядрами, без клеточного полиморфизма. Клеточные скопления разделены утолщёнными гиалинизированными пучками коллагена. Иммуногистохимическое заключение: клетки опухоли показали выраженную положительную экспрессию CD34, CD99. В опухолевой ткани отсутствовала экспрессия AE1/AE3, виментина, S-100, миогенина, актина, десмина, MyoD1, хромогранина А, синаптофизина. По совокупности гистологических и иммуногистохимических данных установлен диагноз: внеплевральная солитарная фиброзная опухоль полости носа и околоносовых пазух.

В отделении опухолей головы и шеи клинического онкологического диспансера 08.11.2011 выполнена операция в объеме правосторонней

фронтотомоидогайморотомии, удалении опухоли. Послеоперационный период протекал без осложнений. При гистологической проводке операционного материала диагноз солитарной фиброзной опухоли подтвердился.

С сентября 2014 г. у больного появились жалобы на давящую боль в области правого носового хода, отсутствие носового дыхания справа, выстояние правого глаза вперед, диплопию.

МСКТ черепа (29.10.2014): состояние после правосторонней фронтотомоидогайморотомии, визуализируется объемное образование с чёткими бугристыми контурами, распространяющееся в правую орбиту, правую лобную пазуху с деструкцией медиальной стенки правой орбиты, задней и передней стенок лобной пазухи, размерами 40×26×80 мм. Ретробульбарное пространство справа деформировано, с оттеснением медиальной группы мышц правого глаза и глазного нерва образованием. Экзофтальм (рис. 2).

Пациент госпитализирован для проведения специального лечения. Объективный статус при поступлении: носовое дыхание справа отсутствует за счет обтурации полости носа новообразованием серо-розового цвета, с бугристой поверхностью.

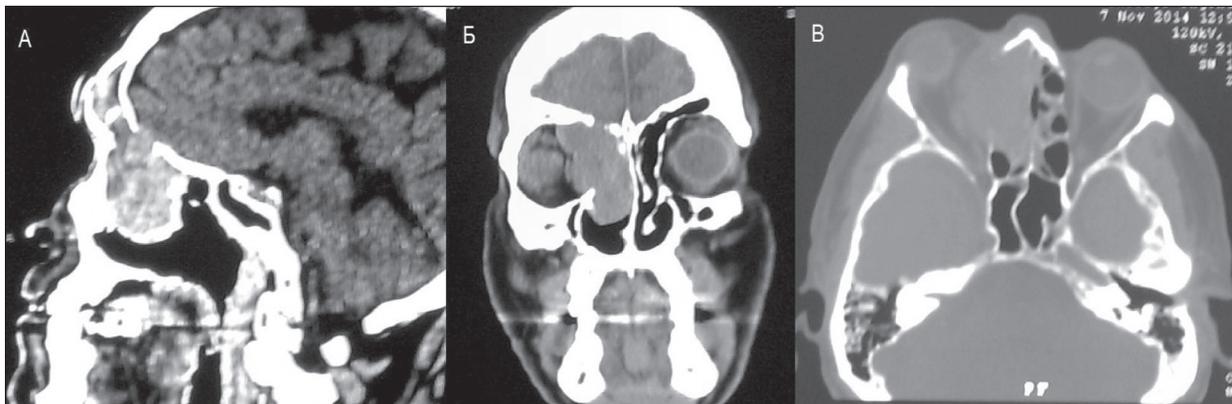


Рис. 2. Больного Б., 56 лет, 2014 г. МСКТ лицевого черепа и околоносовых пазух. А (сагиттальная проекция) – объемное образование правой половины носа, распространяющееся на носоглотку, ячейки решетчатой кости и лобную пазуху справа; Б (фронтальная проекция) – распространение опухоли в правую орбиту; В (аксиальная проекция) – экзофтальм, деформация ретробульбарного пространства справа, смещение медиальной группы глазодвигательных мышц

13.11.2014 выполнена операция Денкера на околоносовых пазухах справа с ревизией правой орбиты.

Для гистологического исследования биоптаты окрашивались водными растворами гематоксилина и эозина. Гистологическое заключение: в биоптате выявлено две чётко отграниченные друг от друга опухоли, одна из них представлена мономорфными веретенообразными клетками без атипичии; вторая – округлыми и веретенообразными полиморфными, резко атипичными клетками, с большим количеством цитоплазмы, крупными гиперхромными ядрами. Встречаются гигантские многоядерные клетки причудливой формы. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела AE1/AE3 (clone AE1/AE3, Dako), Desmin (clone D33, Dako), Muscle Actin (clone HNF35, Dako), Myogenin (clone F5D, Dako), MyoD1 (clone 5.8A, Dako), CD99 (clone 12E7, Dako), Vimentin (clone V9, Dako), S-100 (поликлональное, Dako), CD34 (clone QBEnd 10, Dako), Chromogranin A (clone DAK-A3, Dako), к синаптофизину (clone SY 38, Dako). Иммуногистохимическое заключение: клетки одной опухоли показали выраженную положительную экспрессию CD34, CD99; опухолевые клетки другой опухоли показали резко положительную экспрессию десмина, миогенина, MyoD1; около 50 % клеток имеют слабую экспрессию мышечного актина. Остальные маркёры не экспрессируются. Гистологическая и иммуногистохимическая картина опухоли, представленной мономорфными веретенообразными клетками с экспрессией CD34 и CD99, расценена как солитарная фиброзная опухоль. Злокачественная

опухоль с резко атипичными клетками и экспрессией мышечных маркёров интерпретирована как плеоморфная рабдомиосаркома.

Таким образом, окончательный диагноз с учётом комплексного морфологического исследования: злокачественное новообразование правых верхнечелюстной, решётчатой, лобной пазух с распространением в полость носа, правую орбиту (гистологически – плеоморфная рабдомиосаркома) IV стадии ($T_{4a}N_0M_0$). Рецидив солитарной фиброзной опухоли.

Решением консилиума (19.12.2014) пациенту назначена химиотерапия по схеме MAID (Ифосфамид, Месна, Доксорубицин, Дакарбазин), однако вследствие продолженного роста рабдомиосаркомы были произведены смены курсов химиотерапии на СуVADIC (Циклофосфан, Винкристин, Доксорубицин, Дакарбазин), а затем на SAPO (Цисплатин, Доксорубицин, Винкристин, Циклофосфан). В итоге проведено 3 курса химиотерапии (с 22.12.2014 по 16.02.2015) с эффектом прогрессирования, на фоне лечения наблюдался быстрый рост опухоли, рецидивирующие носовые кровотечения. 21.02.2015 пациент погиб от массивного носового кровотечения, осложнившегося геморрагическим шоком.

Таким образом, данное клиническое наблюдение показывает возможность метакронно-синхронного возникновения двух редких опухолей различного гистогенеза одной локализации, а также склонность солитарной фиброзной опухоли к рецидивам и высокий злокачественный потенциал рабдомиосарком носа и околоносовых пазух.

ЛИТЕРАТУРА

1. Baldi G.G., Stacchiotti S., Mauro V., Dei Tos A.P., Gronchi A., Pastorino U., Duranti L., Provenzano S., Marrari A., Libertini M., Pilotti S., Casali P.G. Solitary fibrous tumor of all sites: outcome of late recurrences in 14 patients // Clin. Sarcoma Res. 2013. Vol. 3. P. 4. doi: 10.1186/2045-3329-3-4.
2. Brunnemann R.B., Ro J.Y., Ordonez N.G., Mooney J., El-Naggar A.K., Ayala A.G. Extrapleural solitary fibrous tumor: a clinicopathologic study of 24 cases // Mod. Pathol. 1999. Vol. 12 (11). P. 1034–1042.
3. Furlong M.A., Mentzel T., Fanburg-Smith J.C. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers // Mod. Pathol. 2001. Vol. 14 (6). P. 595–603.
4. Hollowood K., Fletcher C.D.M. Rhabdomyosarcoma in adults // Semin. Diag. Pathol. 1994. Vol. 11. P. 47–57.
5. Kohmura T., Nakashima T., Hasegawa Y., Matsuura H. Solitary fibrous tumor of the paranasal sinuses // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1999. Vol. 256 (5). P. 233–236.
6. Langman G. Solitary fibrous tumor: a pathological enigma and clinical dilemma // J. Thorac. Dis. 2011. Vol. 3 (2). P. 86–87. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.03.04.
7. Levard A., Derbel O., Méeus P., Ranchère D., Ray-Coquard I., Blay J.Y., Cassier P.A. Outcome of patients with advanced solitary fibrous tumors: the Centre Léon Bérard experience // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. P. 109. doi: 10.1186/1471-2407-13-109.
8. Nai G.A., Ramalho Neto G.C. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2009. Vol. 75 (5). P. 769.
9. Nayar R.C., Prudhomme F., Parise O. Jr., Gandia D., Luboinski B., Schwaab G. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: a study of 26 patients // Laryngoscope. 1993. Vol. 103 (12). P. 1362–1366.
10. Robinson L.A. Solitary fibrous tumor of the pleura // Cancer Control. 2006. Vol. 13 (4). P. 264–269.
11. Wu T.H., Huang J.S., Wang H.M., Wang C.H., Yeh K.Y. Long-term survivors of adult rhabdomyosarcoma of maxillary sinus following multimodal therapy: case reports and literature reviews // Chang Gung Med. J. 2010. Vol. 33 (4). P. 466–471.

Поступила 6.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Набока Максим Владимирович, ассистент кафедры онкологии с курсом лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: nabokamax@mail.ru.

Косёнок Виктор Константинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии с курсом лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: osmaoncology@gmail.com. SPIN-код: 4578-1551.

Водолазский Владислав Анатольевич, студент лечебного факультета ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: vod_vlad@mail.ru.

Масленникова Светлана Вячеславовна, студентка лечебного факультета ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: svetic_m@mail.ru.

Попов Сергей Петрович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсом лучевой терапии ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: osmaoncology@gmail.com.

Казаковцев Виталий Поликарпович, кандидат медицинских наук, заведующий оториноларингологическим отделением БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: ogkb-1@mail.ru. SPIN-код: 6680-8601.

Рябец Ирина Валерьевна, врач оториноларингологического отделения БУЗОО «Городская клиническая больница № 1 им. А.Н. Кабанова». E-mail: Ryabetsarina@yandex.ru.

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

A RARE CASE OF SOLITARY FIBROUS TUMOR AND PLEOMORPHIC RHABDOMYOSARCOMA OF THE NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES

M.V. Naboka¹, V.K. Kossenok¹, V.A. Vodolazskiy¹, C.V. Maslennikova¹, S.P. Popov¹, V.P. Kazakovtsev², I.V. Ryabets²

Omsk State Medical University, Omsk¹

Omsk State Clinical Hospital № 1 named after A.N. Kabanov, Omsk²

12, Lenina Street, 644099-Omsk, Russia, e-mail: nabokamax@mail.ru¹

Abstract

Solitary fibrous tumor is a rare neoplasm with the borderline biological nature and a tendency to the locally destructive growth. The most common site of the tumor is the pleura but other sites do occur. The ENT-organs are affected extremely rarely. A few cases of the nasal cavity and paranasal sinuses as the primary sites of this neoplasm have been described. Pleomorphic rhabdomyosarcoma occurs at these anatomic sites rarely as well. In the article a case of solitary fibrous tumor and pleomorphic rhabdomyosarcoma of the nasal cavity and paranasal sinuses manifested within 3 years is presented. Rhabdomyosarcoma had a fatal clinical course.

Key words: solitary fibrous tumor, pleomorphic rhabdomyosarcoma, paranasal sinuses, nasal cavity.

REFERENCES

1. Baldi G.G., Stacchiotti S., Mauro V., Dei Tos A.P., Gronchi A., Pastorino U., Duranti L., Provenzano S., Marrari A., Libertini M., Piliotti S., Casali P.G. Solitary fibrous tumor of all sites: outcome of late recurrences in 14 patients // Clin. Sarcoma Res. 2013. Vol. 3. P. 4. doi: 10.1186/2045-3329-3-4.
2. Brunnemann R.B., Ro J.Y., Ordonez N.G., Mooney J., El-Naggar A.K., Ayala A.G. Extrapleural solitary fibrous tumor: a clinicopathologic study of 24 cases // Mod. Pathol. 1999. Vol. 12 (11). P. 1034-1042.
3. Furlong M.A., Mentzel T., Fanburg-Smith J.C. Pleomorphic rhabdomyosarcoma in adults: a clinicopathologic study of 38 cases with emphasis on morphologic variants and recent skeletal muscle-specific markers // Mod. Pathol. 2001. Vol. 14 (6). P. 595-603.
4. Hollowood K., Fletcher C.D.M. Rhabdomyosarcoma in adults // Semin. Diag. Pathol. 1994. Vol. 11. P. 47-57.
5. Kohmura T., Nakashima T., Hasegawa Y., Matsuura H. Solitary fibrous tumor of the paranasal sinuses // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 1999. Vol. 256 (5). P. 233-236.
6. Langman G. Solitary fibrous tumor: a pathological enigma and clinical dilemma // J. Thorac. Dis. 2011. Vol. 3 (2). P. 86-87. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2011.03.04.
7. Levard A., Derbel O., Mééus P., Ranchère D., Ray-Coquard I., Blay J.Y., Cassier P.A. Outcome of patients with advanced solitary fibrous tumors: the Centre Léon Bérard experience // BMC Cancer. 2013. Vol. 13. P. 109. doi: 10.1186/1471-2407-13-109.
8. Nai G.A., Ramalho Neto G.C. Solitary fibrous tumor of the nasal cavity // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2009. Vol. 75 (5). P. 769.
9. Nayar R.C., Prudhomme F., Parise O. Jr., Gandia D., Luboinski B., Schwaab G. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in adults: a study of 26 patients // Laryngoscope. 1993. Vol. 103 (12). P. 1362-1366.
10. Robinson L.A. Solitary fibrous tumor of the pleura // Cancer Control. 2006. Vol. 13 (4). P. 264-269.
11. Wu T.H., Huang J.S., Wang H.M., Wang C.H., Yeh K.Y. Long-term survivors of adult rhabdomyosarcoma of maxillary sinus following multimodal therapy: case reports and literature reviews // Chang Gung Med. J. 2010. Vol. 33 (4). P. 466-471.

ABOUT THE AUTHORS

Naboka Maxim Vladimirovich, MD, assistant, Department of Oncology and Radiation Oncology, Omsk State Medical University. E-mail: nabokamax@mail.ru.

Kossenok Victor Konstantinovich, MD, DSc., The Head Of Department of Oncology and Radiation Oncology, Omsk State Medical University. E-mail: osmaoncology@gmail.com. SPIN-code: 4578-1551.

Vodolazskiy Vladislav Anatolyevich, student, Omsk State Medical University. E-mail: vod_vlad@mail.ru.

Maslennikova Svetlana Vyacheslavovna, student, Omsk State Medical University. E-mail: svetic_m@mail.ru.

Popov Sergey Petrovich, MD, PhD, docent, Department of Oncology and Radiation Oncology, Omsk State Medical University. E-mail: osmaoncology@gmail.com.

Kazakovtsev Vitaliy Policarpovich, MD, PhD, Head of ENT Department, Omsk State Clinical Hospital № 1 n.a. Kabanov A.N. E-mail: ogkb-1@mail.ru. SPIN-code: 6680-8601.

Ryabets Irina Valeryevna, MD, physician, ENT Department, Omsk State Clinical Hospital № 1 n.a. Kabanov A.N. E-mail: Ryabetsarina@yandex.ru.

ЮБИЛЕИ

ДАВИД ГЕОРГИЕВИЧ ЗАРИДЗЕ (к 75-летию со дня рождения)



9 декабря 2015 года исполнилось 75 лет дня рождения Давида Георгиевича Заридзе, члена-корреспондента РАН, заслуженного деятеля науки РФ, лауреата премии Правительства РФ, заместителя директора и заведующего отделом эпидемиологии и профилактики РОНЦ им. Н.Н. Блохина, президента Противоракового общества России.

Профессор Д.Г. Заридзе внес значительный вклад в изучение эпидемиологии неинфекционных болезней. Результаты его исследований являются определяющими для улучшения демографической ситуации в нашей стране. Профилактические меры, основанные на результатах научных исследований Д.Г. Заридзе, привели к снижению заболеваемости и смертности от рака и других неинфекционных болезней в России.

Особенного внимания заслуживают работы Д.Г. Заридзе в области табачного канцерогенеза. Исследования, проведенные под его руководством, выявили связь между концентрацией в табачном дыме смолы и заболеваемостью раком легкого. На основании рекомендаций профессора Д.Г. Заридзе Санэпиднадзором СССР в 1988 г. были приняты гигиенические нормативы по содержанию в табачном дыме смолы. Эти меры привели к значительному снижению заболеваемости раком легкого и сохранили жизнь многим сотням тысяч россиян.

Д.Г. Заридзе впервые в мире описал профилактический эффект приема аспирина против развития рака желудка. В настоящее время профилактиче-

ский эффект аспирина и других НСПВП апробируется в клинических исследованиях.

Эпидемиологические исследования, проведенные на территориях, прилегающих к Семипалатинскому ядерному полигону, выявили повышенный риск развития лейкозов у детей. Эти исследования были основополагающими для дальнейшего изучения последствий испытания атомного оружия в Семипалатинской области на здоровье населения.

Работы Д.Г. Заридзе внесли значительный вклад в процесс экспертной оценки канцерогенности профессиональных факторов и способствовали включению ряда производств в перечень факторов, канцерогенных для человека. Особенно хотелось бы подчеркнуть значение популяционных исследований, проводимых под руководством и при непосредственном участии профессора Д.Г. Заридзе в Сибири. Обследование огромных выборок практически здоровых людей (220 000 человек) и наблюдение за ними позволили заключить, что основной причиной высокой смертности у них является опасное потребление алкоголя. В частности, 59 % мужчин и 26 % женщин трудоспособного возраста в этой популяции умерли от причин, связанных с потреблением алкоголя. Результаты, полученные Д.Г. Заридзе, способствовали разработке государственных мер по ограничению потребления алкоголя, которые уже привели к снижению потребления алкоголя и, соответственно, к снижению смертности.

Д.Г. Заридзе разработаны рекомендации по скринингу злокачественных опухолей, которые освещались как в научных журналах, так и в средствах массовой информации. Эти рекомендации были учтены при пересмотре программы диспансеризации населения.

Профессор Д.Г. Заридзе – член международных консорциумов по изучению генома злокачественных опухолей. Он является координатором многоцентровых проектов по изучению молекулярной эпидемиологии рака. В результате этих научных программ идентифицированы маркеры генетической предрасположенности к раку легкого, почки и верхних дыхательных органов и желудочно-кишечного тракта. Выявлено 20 наиболее часто встречающихся и специфических для светлоклеточного рака почки соматических мутаций. Эти маркеры могут быть в дальнейшем использованы для молекулярной дифференциальной диагностики и выбора методов терапии.

Научная деятельность Д.Г. Заридзе получила международное признание. Он является приглашенным профессором Оксфордского университета, ведущим научным сотрудником международного института профилактики (Лион), научным координатором Европейской школы онкологии.

Профессор Д.Г. Заридзе – автор десятка монографий, посвященных эпидемиологии и профилактике рака, вопросам канцерогенеза. Им опубликованы более 400 статей в рецензируемых научных журналах, включая «Nature», «Nature Genetics», «Lancet». Индекс цитирования работ Д.Г. Заридзе один из самых высоких среди российских ученых (4150 цитирований за последние 7 лет, индекс Хирша – 41).

Редакция «Сибирского онкологического журнала» поздравляет Д.Г. Заридзе с юбилеем и желает ему творческого долголетия и активной работы на благо российской онкологии.

ПРОФЕССОР БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ БЕРДОВ (к 80-летию со дня рождения)



26 ноября 2015 г. исполнилось 80 лет со дня рождения и 53 года научной деятельности Бориса Александровича Бердова – крупного онколога и хирурга, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, заместителя директора по науке Медицинского радиологического научного центра им. А.Ф.Цыба – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Борис Александрович Бердов родился 26 ноября 1935 года в городе Рыбинске Ярославской области. В 1960 г. с отличием окончил Ярославский государственный медицинский институт, после чего поступил в клиническую ординатуру Института медицинской радиологии АМН СССР г. Обнинска, которую проходил на базе Института хирургии им. А.В. Вишневского. По окончании ординатуры был направлен на научную работу в НИИ медицинской радиологии АМН СССР в должности младшего научного сотрудника. В дальнейшем судьба, вся творческая и научная деятельность Бориса Александровича Бердова связаны с Медицинским радиологическим научным центром.

Хирургией Б.А. Бердов увлекся ещё в студенческом научном кружке, где была выполнена первая научная работа «Топография диафрагмального нерва». Свою первую монографию Борис Александрович написал, будучи младшим научным сотрудником. В 1964 г. Б.А. Бердов защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Функции органов пищеварения в отдаленные сроки после гастрэктомии и резекции желудка с еюнопластикой». Научные исследования по разработке новых методик

диагностики, хирургического и консервативного лечения больных с заболеваниями оперированного желудка были положены в основу докторской диссертации на тему: «Демпинг-синдром (Клиника, патогенез, лечение и профилактика)», которую он защитил в 1971 г. по специальности «хирургия». В 1981 году ему было присвоено ученое звание профессор по специальности «онкология».

Б.А. Бердов стоял у истоков создания Медицинского радиологического научного центра, он организовал и возглавил отделение лечения заболеваний абдоминальной области отдела радиоизотопной диагностики. С 1974 г. и по настоящее время Борис Александрович Бердов является бессменным заместителем директора по научной работе, возглавляет отдел лучевых и хирургических методов лечения и абдоминальное отделение.

За годы исследовательской работы Б.А. Бердов стал известным ученым в области онкохирургии и внес значительный вклад в решение вопросов разработки и изучения клинической эффективности различных методов комбинированного лечения опухолей брюшной полости. Среди них значительное место занимает исследование возможностей лучевой терапии в повышении эффективности радикальных оперативных вмешательств. Его научные интересы охватывают такие крупные разделы радиационной онкологии, как лучевая диагностика, лучевая терапия и проблемы повышения её эффективности при лечении местнораспространенных форм опухолей; изучение патогенеза, диагностики, консервативного и оперативного лечения местных лучевых повреждений кишечника; разработка и усовершенствование методик комбинированного лечения опухолей желудочно-кишечного

тракта, включающих пред- и интраоперационное облучение, терморрадиотерапию в сочетании с радикальными, в том числе комбинированными, вмешательствами на пораженном органе; изучение вопросов совместимости этих воздействий с различными по объему операциями, влияние их на непосредственные и отдаленные результаты лечения. Профессор Б.А. Бердов уделяет большое внимание проблеме органосберегающего лечения, максимальному сохранению функции оперированного органа и, тем самым, улучшению качества жизни больных.

Борис Александрович Бердов является автором более 500 научных работ, в том числе 8 монографий. В опубликованной в 2009 г. монографии «Комбинированное лечение рака желудка с пред- и интраоперационным облучением» был проанализирован 35-летний опыт Центра в лечении больных раком желудка, что позволило дать объективную оценку результатам и обосновать необходимость комбинированных подходов в лечении. В работе был представлен уникальный материал по техническому обеспечению и клинической реализации нового направления в радионкологии – интраоперационной лучевой терапии и её влиянию на функциональное состояние органов и систем в различные сроки после лечения.

В 1998 г. за работу «Радиомодификаторы как главный способ повышения эффективности лучевой терапии злокачественных опухолей (клинико-экспериментальные исследования)» в составе авторского коллектива Б.А. Бердов стал лауреатом премии Правительства РФ в области науки и техники. Значительные организаторские способности, которые Б.А. Бердов проявил, возглавляя в течение 40 лет научные исследования в клиническом секторе Медицинского радиологического научного центра, позволили ему создать новое научное направление по разработке методов лучевого и хирургического лечения опухолей и получить известность среди медицинской общест-венности, работающей в этом направлении. Под его руководством успешно разрабатываются и реализуются планы научных исследований в клиническом секторе Центра, проводятся научные

и научно-практические конференции, работает проблемная комиссия по клиническим аспектам медицинской радиологии.

Научно-организационную и исследовательскую деятельность профессор Б.А. Бердов успешно сочетает с работой по воспитанию и подготовке кадров высшей квалификации. Им создана научная школа специалистов, разрабатывающих в настоящее время вопросы комбинированного лечения опухолей желудочно-кишечного тракта. Под руководством Б.А. Бердова защищены 7 докторских и 31 кандидатская диссертация.

Большое внимание Б.А. Бердов уделяет работе в Научном совете по медицинской радиологии и радиационной медицине; он является членом Президиума Правления Всероссийского общества онкологов; председателем проблемной комиссии Центра «Медицинская радиология и рентгенология»; членом редколлегии журналов «Онкология. Журнал им. П.А. Герцена» и «Радиация и риск».

В 1996 г. Б.А. Бердову было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки РФ». За заслуги перед государством и успехи в плодотворной научной и лечебной работе в 2002 г. он был награжден Орденом Дружбы народов. Губернатором Калужской области Б.А. Бердов награжден региональной медалью «За особые заслуги перед Калужской областью» за высокие личные достижения, способствующие социально-экономическому и научному развитию области.

Борис Александрович Бердов является признанным лидером клинического радиологического сектора Медицинского радиологического научного центра, непререкаемым авторитетом для всех сотрудников.

В день 80-летия, коллектив МРНЦ им. А.Ф. Цыба сердечно поздравляет его с юбилейной датой. Такой значимый рубеж Борис Александрович переходит в расцвете творческих сил, полный планов и идей. В знаменательный день юбилея коллектив Центра желает Борису Александровичу Бердову крепкого здоровья, плодотворной деятельности в науке, дальнейших творческих поисков, несокрушимого оптимизма и достойных учеников.

СОДЕРЖАНИЕ

«СИБИРСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЖУРНАЛА»

ЗА 2015 ГОД

ЛЕКЦИИ

5. *Wagner F.M., Specht H., Loeper-Kabasakal B., Breikreutz H.* Современное состояние терапии быстрыми нейтронами. № 6. С. 5–12.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. *Мерабишвили В.М., Мерабишвили Э.Н., Чепик О.Ф.* Эпидемиология рака печени. Заболеваемость, смертность, динамика гистологической структуры. № 2. С. 5–14.

2. *Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н.* Динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных первичным раком печени на популяционном уровне с учетом стадии заболевания и гистологической структуры. № 4. С. 5–11.

3. *Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н.* Злокачественные новообразования костей. Заболеваемость, смертность, достоверность учета, выживаемость больных с учетом гистологических форм. № 3. С. 13–19.

4. *Мерабишвили В.М., Чепик О.Ф., Мерабишвили Э.Н.* Эпидемиология и выживаемость больных злокачественными новообразованиями соединительной и мягких тканей. № 3. С. 5–12.

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

6. *Авдеев С.В., Афанасьев С.Г., Савосина С.И., Фальтин В.В., Гердт Л.В., Стахеева М.Н., Тузиков С.А.* Оценка эффективности эпидуральной анестезии при комбинированном и хирургическом лечении рака прямой кишки. № 2. С. 39–45.

7. *Афанасьев С.Г., Добродеев А.Ю., Волков М.Ю.* Опыт лечения неорганных забрюшинных новообразований. № 3. С. 51–54.

8. *Васильев А.Н., Красильников С.Э., Войццкий В.Е., Герасимов А.В., Кулиджанян А.П., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Г., Крыльшкин М.И., Афанасьева Н.А., Мансурова А.С.* Онкомаркеры СА 125, НЕ 4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников. № 4. С. 39–44.

9. *Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Семилетова Ю.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л., Новик А.В., Мяснянкин М.Ю.* Клинико-иммунологическая оценка эффективности неoadьювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении первичной меланомы кожи. № 2. С. 31–38.

10. *Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю., Гафтон И.Г., Розенгард С.А., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Семилетова Ю.В., Зиновьев Г.В.* Осложнения изолированной регионарной химиоперфузии конечностей. № 1. С. 13–18.

11. *Глушков Е.А., Кисличко А.Г., Рамазанова М.С.* Эффективность ОФЭКТ/КТ в обнаружении костных метастазов при раке молочной железы и простаты. № 6. С. 19–25.

12. *Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В.* Стратегия лечения инфекций, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами синегнойной палочки, у онкологических больных. № 4. С. 34–38.

13. *Гулидов И.А., Иванова И.Н., Гоголин Д.В., Горский А.И., Курсова Л.В., Букиа А.Ю., Рагулин Ю.А.* Сравнительный анализ лучевой нагрузки на мишень и критические органы при 2D и 3D планировании лучевой терапии рака легкого. № 5. С. 14–20.

14. *Державин В.А., Карпенко В.Ю., Бухаров А.В.* Реконструкция тазового кольца у пациентов с опухолевым поражением крестцово-подвздошного сочленения. № 3. С. 38–44.

15. *Жеравин А.А., Гюнтер В.Э., Анисеня И.И., Гарбуков Е.Ю., Жамгарян Г.С., Богоутдинова А.В.* Реконструкция грудной стенки с использованием никелида титана у онкологических больных. № 3. С. 31–37.

16. *Завьялова М.В., Крахмаль Н.В., Фесик Е.А., Бондарь Л.Н., Слонимская Е.М., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Савельева О.Е.* Клинико-морфологическая характеристика билатерального рака молочных желез. № 6. С. 26–32.

17. *Зубарев А.Л., Курильчик А.А., Курпешев О.К., Стародубцев А.Л., Иванов В.Е., Локальная гипертермия в комбинированном лечении местно-распространенных сарком мягких тканей. № 3. С. 55–60.*

18. *Куражов А.П., Завадовская В.Д., Чойнзонов Е.Л., Зоркальцев М.А., Килина О.Ю., Слонимская Е.М., Тюкалов Ю.И.* Перспективы использования сцинтиграфии ¹⁹⁹Tl-хлоридом и ^{99m}Tc-МИБИ в индикации сарком костей и мягких тканей. № 3. С. 20–25.

19. *Литинский С.С., Ружникова А.А., Асахин С.М., Ружников А.О., Вальков М.Ю.* Ускоренное гиперфракционирование дозы в лучевом лечении неоперабельного местно-распространенного рака желудка. № 2. С. 23–30.

20. *Раджапова М.У., Гулидов И.А., Мардынский Ю.С., Семин Д.Ю.* Ускоренное гиперфракционирование дневной дозы облучения в схеме химиолучевого лечения больных раком ротоглотки и полости рта. № 4. С. 19–26.

21. *Сапунова Л.С., Фролова И.Г., Величко С.А., Богоутдинова А.В., Котова О.В., Боберь Е.Е.* Комплексная диагностика сарком костей тазового кольца. № 3. С. 26–30.

22. *Сергеев Н.И.* Методика «двойного построения» при МРТ с динамическим контрастным усилением применяемая для контроля химио-лучевого лечения вторичного поражения костей. № 1. С. 26–32.

23. *Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Скоропад В.Ю., Гришина О.Г.* Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике. № 5. С. 5–13.

24. *Смоленов Е.И., Рагулин Ю.А., Стародубцев А.Л., Курильчик А.А., Иванов В.Е., Зубарев А.Л.* Хирургический метод в лечении множественных метастазов в легких при саркомах костей и мягких тканей. № 3. С. 45–50.

25. *Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю.* Роль времени задержки лучевой терапии в химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии. № 4. С. 27–33.

26. *Ульянин М.Ю., Басиаишвили Г.Т., Хасанов Р.Ш., Бурмистров М.В., Гатауллин И.Г.* Трансуретральная резекция стенки мочевого пузыря с опухолью единым блоком. № 5. С. 30–36.

27. *Чайка А.В., Хомяков В.М., Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Рябов А.Б.* Опыт хирургического лечения рецидивов рака желудка. № 4. С. 12–18.

28. *Черниковский И.Л.* Ручной колоанальный или аппаратный колоректальный анастомоз? Сравнительный анализ лапароскопических низких резекций прямой кишки. № 5. С. 21–29.

29. Чернов В.И., Кравчук Т.Л., Зельчан Р.В., Подоплекин Д.М., Гольдберг В.Е. Возможности медикаментозной профилактики антрациклин-индуцированной кардиотоксичности. № 1. С. 19–25.

30. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Шаншавили Е.В. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. № 1. С. 5–12.

31. Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Балацкая Л.Н. Качество жизни больных раком гортани и гортаноглотки на этапах комбинированного лечения и в отдаленные сроки. № 2. С. 15–22.

32. Чойнзонов Е.Л., Мухамедов М.Р., Старцева Ж.А., Спивакова И.Ю., Черемисина О.В., Васильев Н.В., Грибова О.В. Комбинированное лечение местнораспространенного рака гортани и гортаноглотки с применением локальной гипертермии. № 6. С. 13–18.

33. Шильникова И.И., Дмитриева Н.В. Оценка чувствительности к антибиотикам анаэробных возбудителей. № 5. С. 37–43.

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

34. Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Неприна Г.С., Кудряцев Д.В., Пасова И.А., Селиванова Н.В. Особенности субпопуляционного состава лимфоцитов у онкологических больных при комбинированном лечении с включением адоптивной иммунотерапии. № 1. С. 45–50.

35. Беспалов В.Г., Александров В.А. Влияние рыбьего жира на развитие опухоли молочной железы и толстой кишки, вызываемых метилнитрозомочевинной в органах-мишенях у крыс. № 2. С. 53–57.

36. Веряскина Ю.А., Какурина Г.В., Журавлев Е.С., Титов С.Е., Кондакова И.В., Черемисина О.В., Шишкин Д.А., Жимулев И.Ф., Чойнзонов Е.Л., Колесников Н.Н. Экспрессионный профиль микроРНК при плоскоклеточном раке головы и шеи. № 6. С. 33–38.

37. Долгих Т.Ю., Качесов И.В., Марченко А.А., Домникова Н.П. Клинико-морфологическое исследование миелофиброза при хроническом миелолейкозе. № 6. С. 39–45.

38. Кайгородова Е.В., Бозатюк М.В., Завьялова М.В., Тарабановская Н.А., Симолина Е.И., Слонимская Е.М., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Новые показатели функционального состояния HSP27 в опухолевых клетках рака молочной железы при различных вариантах HER2/NEU-статуса. № 1. С. 38–44.

39. Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушичкова Е.Л., Непомнящих Л.М. Ядрышковые организаторы в KI-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого: клинико-морфологические параллели и выживаемость. № 2. С. 58–63.

40. Комина А.В., Аксененко М.Б., Палкина Н.В., Артемьев С.А., Рукша Т.Г. Особенности экспрессионного профиля микроРНК в клетках меланомы и опухолевом микроокружении. № 5. С. 67–73.

41. Лисин В.А., Великая В.В., Милойчикова И.А. Адаптация линейно-квадратичной модели для планирования режимов облучения в дистанционной нейтронной терапии. № 1. С. 33–37.

42. Лопатина К.А., Разина Т.Г., Зуева Е.П., Крылова С.Г., Гурьев А.М., Амосова Е.Н., Рыбалкина О.Ю., Сафонова Е.А., Ефимова Л.А., Белоусов М.В. Доклиническое исследование лекарственной формы $\alpha(1,2)$ -L-рамно- $\alpha(1,4)$ -D-галактопиранозилуронана из корневищ аира болотного *Acoris calamus L.* в онкологическом эксперименте. № 1. С. 59–63.

43. Лыков А.П., Бондаренко Н.А., Повещенко О.В., Кабаков А.В., Райтер Т.В., Казаков О.В., Струнkin Д.Н., Повещен-

ко А.Ф., Коненков В.И. Сравнительный анализ содержания в лимфе гормонов, вовлеченных в патогенез рака молочной железы у крыс породы WISTAR. № 1. С. 64–67.

44. Никитина Е.Г., Черемисина О.В., Бычков В.А., Кульбакин Д.Е., Чойнзонов Е.Л., Стегний В.Н., Литвяков Н.В. Экспрессия микроРНК в опухолевой ткани у больных раком гортани. № 2. С. 46–52.

45. Раскин Г.А., Петров С.В., Орлова Р.В. Иммуногистохимическое исследование MSH2, MSH6, PMS2, MLH1 в определении степени злокачественности аденокарциномы толстой кишки. № 5. С. 80–83.

46. Савенкова О.В., Завьялова М.В., Бычков В.А., Чойнзонов Е.Л., Перельмутер В.М. Связь экспрессии матриксных металлопротеиназ с морфологической гетерогенностью, дифференцировкой опухоли и лимфогенным метастазированием плоскоклеточной карциномы гортани. № 1. С. 51–58.

47. Селякова М.С., Агеева Т.А. Особенности патоморфологических проявлений диспластических изменений разной степени в шейке матки у женщин различных возрастных групп. № 4. С. 58–62.

48. Тыринова Т.В., Леплина О.Ю., Тихонова М.А., Баторова Д.С., Ушакова Г.Ю., Сергеевичева В.В., Сизикова С.А., Крючкова И.В., Останин А.А., Черных Е.Р. Угнетение противоопухолевой цитостатической активности дендритных клеток у больных злокачественными лимфомами, обусловленное измененной экспрессией фактора некроза опухоли альфа. № 5. С. 51–58.

49. Устюгов Я.Ю., Александров А.А., Артюхова М.В., Варавко М.А. Оценка эффективности препаратов моноклональных антител против рецептора эпидермального фактора роста на модели подкожных ксенографтов на иммунодефицитных мышах. № 4. С. 51–57.

50. Хричкова Т.Ю., Гольдберг В.Е., Попова Н.О., Симолина Е.И., Белевич Ю.В., Жданов В.В., Мирошниченко Л.А., Удут Е.В., Симанина Е.В. Механизмы активации Филлрастимом процессов восстановления гранулоцитарного роста гемопоэза у больных раком молочной железы в условиях химиотерапии по схеме доксорубин/доцетаксел. № 6. С. 46–51.

51. Цыганов М.М., Ибрагимов М.К., Слонимская Е.М., Чердынцева Н.В., Литвяков Н.В. Однонуклеотидный полиморфизм опухоли молочной железы и экспрессия ABC-транспортёров после неoadъювантной химиотерапии. № 5. С. 59–66.

52. Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю., Чойнзонов Е.Л. Характер экспрессии маркеров пролиферативной активности, апоптоза и клеточной дифференцировки при предраке и раке гортани. № 5. С. 74–79.

53. Чернов В.И., Тицкая А.А., Синилкин И.Г., Зельчан Р.В., Григорьев Е.Г., Фролова И.Г., Нам И.Ф. Применение инновационного отечественного контрастного средства на основе гадолиния для МР-диагностики злокачественных новообразований в эксперименте. № 4. С. 45–50.

54. Юрмазов З.А., Усынин Е.А., Спирина Л.В., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. Прогностическое значение экспрессии транскрипционных факторов, фактора роста VEGF, его рецептора, протеинкиназы m-TOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки. № 5. С. 44–50.

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

55. Важенина Д.А., Панова И.Е. Роль метода позитронно-эмиссионной томографии при диагностике злокачественных новообразований органа зрения различной локализации. № 4. С. 63–67.

56. Гелиашвили Т.М., Важенин А.В., Васильева Е.Б., Афанасьева Н.Г. Особенности диагностики метастазов в

легкие дифференцированного рака щитовидной железы. № 6. С. 57–60.

57. Добродеев А.Ю., Завьялов А.А., Тузиков С.А., Старцева Ж.А. Первый опыт применения локальной гипертермии в комбинированном лечении операбельного немелкоклеточного рака легких. № 6. С. 52–56.

58. Зайков А.А., Важенин И.А., Чайченко Д.В., Гальямова Ю.В. Опыт использования комбинации радиохирургии и резекции печени при обширном метастатическом поражении. № 5. С. 92–94.

59. Окладникова Е.В., Рукша Т.Г. Анализ госпитальной заболеваемости раком поджелудочной железы на территории Красноярского края. № 6. С. ??–??.

60. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Бояркина А.П. Злокачественные новообразования у населения Сибири и Дальнего Востока. № 1. С. 68–75.

61. Солодкий В.А., Станоевич У., Станоевич И.В., Зеленина И.А., Чхиквадзе В.Д. Гинекологический статус больных колоректальным раком. № 2. С. 71–75.

62. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н. Оценка степени распространенности рака шейки матки при использовании МРТ. № 2. С. 64–70.

63. Трухачёва Н.Г., Фролова И.Г., Коломиец Л.А., Усова А.В., Григорьев Е.Г., Величко С.А., Чуруксаева О.Н., Шпилёва О.В. МРТ в оценке эффективности химиолучевого лечения местнораспространенного рака шейки матки. № 5. С. 84–91.

64. Черемисина О.В., Меньшиков К.Ю., Афанасьев С.Г., Вусик М.В. Предопухолевые изменения и синхронный рак желудка у больных со злокачественными новообразованиями легких и ЛОР-органов. № 2. С. 76–80.

ОБЗОРЫ

65. Алиев М.Д., Степанова А.М., Мусаев Э.Р., Валиев А.К., Гуторов С.Л. Метастатическое поражение позвоночника у больных раком молочной железы. Факторы прогноза. № 3. С. 61–67.

66. Боброва О.П., Зуков Р.А., Дыхно Ю.А., Модестов А.А. Гастроэзофагеальный рак: Клинико-патогенетические подходы к проведению нутритивной поддержки в периоперационном периоде. № 6. С. ??–??.

67. Богданов А.О., Прокудина Д.В., Байков А.Н., Салтыкова И.В. Молекулярные механизмы, опосредующие развитие холангиокарциномы в ходе хронической инвазии печеночными сосальщиками. № 6. С. 83–90.

68. Васильев Н.В. Лимфогенное метастазирование сарком мягких тканей: частота метастазирования, факторы риска, механизмы возникновения. № 3. С. 68–75.

69. Коржов И.С. Особенности диагностики речевых нарушений у онкологических пациентов с приобретенными дефектами верхней челюсти. № 1. С. 84–88.

70. Корнилова А.Г., Когония Л.М., Мазурин В.С., Морданов С.В., Оксенюк О.С. Гастроинтестинальные стромальные опухоли: что нового в терапии? № 2. С. 81–87.

71. Молчанов С.В., Коломиец Л.А. Диссеминированный рак яичников: Современный подход к лекарственной терапии (обзор литературы). № 6. С. 68–75.

72. Мусабаяева Л.И., Головкин В.М. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии. № 2. С. 88–93.

73. Одинцова И.Н., Писарева Л.Ф., Хряпков А.В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире. № 5. С. 95–101.

74. Рагулин Ю.А. Современное состояние проблемы послеоперационной лучевой терапии рака легкого. № 4. С. 68–72.

75. Раскин Г.А., Петров С.В., Орлова Р.В. Особенности канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки. № 4. С. 73–79.

76. Родионова М.В., Воротников И.К., Родионов В.В., Дудко Е.А., Чхиквадзе Н.В., Кометова В.В., Рябчиков Д.А., Ошкина Е.В., Ожерельев А.С., Богуш Т.А. Прогностическая и предиктивная значимость динамики изменения индекса пролиферации KI67 в модели предоперационной гормонотерапии больных раком молочной железы. № 5. С. 102–109.

77. Симонов К.А., Старцева Ж.А., Слонимская Е.М. Лучевая терапия рака молочной железы с учетом факторов прогноза. № 1. С. 76–83.

78. Спирина Л.В., Усынин Е.А., Слонимская Е.М., Кондакова И.В., Горбунов А.К. Роль нейрегулинов и фактора роста гепатоцитов в развитии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. № 4. С. 80–86.

79. Старцева Ж.А., Слонимская Е.М., Тюкалов Ю.И., Фролова И.Г., Жеравин А.А., Коновалов А.И., Симонов К.А., Богоутдинова А.В., Котова О.В. Роль локальной гипертермии в комбинированном лечении сарком мягких тканей. № 3. С. 76–81.

80. Фролова И.Г., Котова О.В., Тюкалов Ю.И., Величко С.А., Боберъ Е.Е., Старцева Ж.А., Коновалов А.И., Богоутдинова А.В. Возможности ультразвукового метода в диагностике сарком мягких тканей (обзор литературы). № 3. С. 82–89.

81. Шашова Е.Е., Колегова Е.С., Кондакова И.В., Завьялов А.А. Внутриклеточный и циркулирующий пулы протеасом: значение при злокачественных новообразованиях различных локализаций. № 6. С. 76–82.

СЛУЧАЙ ИЗ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

82. Рябов А.Б., Черемисов В.В., Хомяков В.М., Пикин О.В., Шеметова М.М., Телегина Л.В., Волченко Н.Н., Колобаев И.В., Чайка А.В., Кострыгин А.К. Одномоментная субтотальная эзофагэктомия и верхняя лобэктомия справа с резекцией главного и промежуточного бронхов при синхронном раке пищевода и легкого. № 2. С. 94–101.

83. Набока М.В., Косёнок В.К., Водолазский В.А., Масленникова С.В., Попов С.П., Казаковцев В.П., Рябец И.В. Редкое наблюдение солитарной фиброзной опухоли и плеоморфной рабдомиосаркомы полости носа и околоносовых пазух. № 6. С. 96–99.

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

84. Чойнзонов Е.Л., Некрылов С.А. Борис Николаевич Зырянов (1940–2002) – видный российский онколог. № 2. С. 102–104.

85. Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В., Некрылов С.А. Академик Николай Васильев: Жизнь в науке. № 4. С. 87–92.

ЮБИЛЕИ

86. Академик РАН, профессор М.Д. Алиев (к 60-летию со дня рождения). № 2. С. 105–106.

87. Академик В.А. Козлов (к 75-летию со дня рождения). № 5. С. 110–111.

88. Член-корреспондент РАН, профессор Д.Г. Заридзе (к 75-летию со дня рождения). № 6. С. 100–101.

89. Профессор Б.А. Бердов (к 80-летию со дня рождения). № 6. С. 102–103.

90. Профессор В.А. Лисин (к 70-летию со дня рождения). № 2. С. 110.

91. Профессор В.В. Старинский (к 75-летию со дня рождения). № 4. С. 100–101.

92. Профессор Л.И. Мусабаява (к 75-летию со дня рождения). № 1. С. 89–90.

93. Профессор С.А. Величко (к 75-летию со дня рождения). № 2. С. 107–108.

94. Профессор Ю.А. Дыхно (к 75-летию со дня рождения). № 5. С. 112–113.

95. Профессору Г.А. Неродо – 75 лет. № 2. С. 109.

96. П.Г. Байдале – 80 лет. № 5. С. 114.

НЕКРОЛОГИ

97. Памяти А.И. Пачеса. № 4. С. 102–103.

98. Памяти Л.М. Непомнящих. № 5. С. 115–116.

99. Памяти профессора А.Ю. Барышникова. № 4. С. 104–105.

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ.

100. Информация о работе диссертационного совета Д 001.032.01 при Томском НИИ онкологии в 2014 году. № 1. С. 91.

101. Роль эрибулина в увеличении общей выживаемости больных раком молочной железы: Резолюция по итогам заседания Экспертного совета экспертов-онкологов Сибирского федерального округа (29 марта 2015 г., г. Иркутск). № 4. С. 93–99.

МАТЕРИАЛЫ ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ-ОНКОЛОГОВ, ПОСВЯЩЕННОЙ ПАМЯТИ АКАДЕМИКА РАМН Н.В. ВАСИЛЬЕВА, В РАМКАХ II ФОРУМА МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ U-NOVUS «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии», г. Томск, 22 мая 2015 г. Приложение № 1. С. 7–92.

МАТЕРИАЛЫ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОГО СЕМИНАРА, ПОСВЯЩЕННОГО 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ АКАДЕМИКА РАМН А.И. ПОТАПОВА «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической онкологии», г. Томск, 6 ноября 2015 г. Приложение № 2. С. 4–64.

СПИСОК АВТОРОВ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В 2015 ГОДУ

1. Абакушина Е.В. № 1. С. 45–50
2. Авдеев С.В. № 2. С. 39–45
3. Агабабян Т.А. № 5. С. 5–13
4. Агеева Т.А. № 4. С. 58–62
5. Аксененко М.Б. № 5. С. 67–73
6. Александров А.А. № 4. С. 51–57
7. Александров В.А. № 2. С. 53–57
8. Алиев М.Д. № 3. С. 61–67
9. Амосова Е.Н. № 1. С. 59–63
10. Ананина О.А. № 1. С. 68–75
11. Анисеня И.И. № 3. С. 31–37
12. Анисимов В.В. № 2. С. 31–38
13. Артемьев С.А. № 5. С. 67–73
14. Артюхова М.В. № 4. С. 51–57
15. Асахин С.М. № 2. С. 23–30; № 4. С. 27–33
16. Афанасьев С.Г. № 2. С. 39–45; № 2. С. 76–80; № 3. С. 51–54
17. Афанасьева Н.А. № 4. С. 39–44
18. Афанасьева Н.Г. № 6. С. 57–60
19. Бабаянц Е.В. № 4. С. 39–44
20. Байков А.Н. № 6. С. 83–90
21. Балацкая Л.Н. № 2. С. 15–22
22. Балдуева И.А. № 2. С. 31–38
23. Басиашвили Г.Т. № 5. С. 30–36
24. Баторова Д.С. № 5. С. 51–58
25. Белевич Ю.В. № 6. С. 46–51
26. Белоусов М.В. № 1. С. 59–63
27. Беспалов В.Г. № 2. С. 53–57
28. Боберь Е.Е. № 3. С. 26–30; № 3. С. 82–89
29. Боброва О.П. № 6. С. 91–95
30. Богатюк М.В. № 1. С. 38–44
31. Богданов А.О. № 6. С. 83–90
32. Богоутдинова А.В. № 3. С. 26–30; № 3. С. 31–37; № 3. С. 76–81;
№ 3. С. 82–89
33. Богуш Т.А. № 5. С. 102–109
34. Бондаренко Н.А. № 1. С. 64–67
35. Бондарь Л.Н. № 6. С. 26–32
36. Бояркина А.П. № 1. С. 68–75
37. Букша А.Ю. № 6. С. 14–20
38. Бурмистров М.В. № 5. С. 30–36
39. Бухаров А.В. № 3. С. 38–44
40. Бычков В.А. № 1. С. 51–58; № 2. С. 46–52
41. Важенин А.В. № 6. С. 57–60
42. Важенин И.А. № 5. С. 92–94
43. Важеннина Д.А. № 4. С. 63–67
44. Валиев А.К. № 3. С. 61–67
45. Вальков М.Ю. № 2. С. 23–30; № 4. С. 27–33
46. Варавко М.А. № 4. С. 51–57
47. Васильев А.Н. № 4. С. 39–44
48. Васильев Н.В. № 3. С. 68–75; № 6. С. 13–18
49. Васильева Е.Б. № 6. С. 57–60
50. Вашакмадзе Л.А. № 4. С. 12–18
51. Великая В.В. № 1. С. 33–37
52. Величко С.А. № 2. С. 64–70; № 3. С. 26–30; № 3. С. 82–89;
№ 5. С. 84–91
53. Веряскина Ю.А. № 6. С. 33–38
54. Водолазский В.А. № 6. С. 96–99
55. Войцицкий В.Е. № 4. С. 39–44
56. Волков М.Ю. № 3. С. 51–54
57. Волченко Н.Н. № 2. С. 94–101
58. Воротников И.К. № 5. С. 102–109
59. Вторушин С.В. № 6. С. 26–32
60. Вусик М.В. № 2. С. 76–80
61. Галямова Ю.В. № 5. С. 92–94
62. Гарбуков Е.Ю. № 3. С. 31–37
63. Гатауллин И.Г. № 5. С. 30–36
64. Гафтон Г.И. № 1. С. 13–18; № 2. С. 31–38
65. Гафтон И.Г. № 1. С. 13–18
66. Гелиашвили Т.М. № 6. С. 57–60
67. Гельфонд М.Л. № 2. С. 31–38
68. Герасимов А.В. № 4. С. 39–44
69. Гердт Л.В. № 2. С. 39–45
70. Глушков Е.А. № 6. С. 19–25
71. Гоголин Д.В. № 5. С. 14–20
72. Головкин В.М. № 2. С. 88–93
73. Гольдберг В.Е. № 1. С. 19–25; № 6. С. 46–51
74. Горбунов А.К. № 4. С. 80–86
75. Горский А.И. № 5. С. 14–20
76. Грибова О.В. № 6. С. 13–18
77. Григорьев Е.Г. № 2. С. 64–70; № 4. С. 45–50; № 5. С. 84–91
78. Григорьевская З.В. № 4. С. 34–38
79. Гришина О.Г. № 5. С. 5–13
80. Гулидов И.А. № 4. С. 19–26; № 5. С. 14–20
81. Гурьев А.М. № 1. С. 59–63
82. Гуторов С.Л. № 3. С. 61–67
83. Гюнтер В.Э. № 3. С. 31–37
84. Державин В.А. № 3. С. 38–44
85. Дмитриева Н.В. № 4. С. 34–38; № 5. С. 37–43
86. Добродедов А.Ю. № 3. С. 51–54; № 5. С. 81–84; № 6. С. 52–56
87. Долгих Т.Ю. № 6. С. 39–45
88. Домникова Н.П. № 6. С. 39–45
89. Дудко Е.А. № 5. С. 102–109
90. Дыхно Ю.А. № 6. С. 91–95
91. Дьякова С.А. № 4. С. 34–38
92. Ефимова Л.А. № 1. С. 59–63
93. Жамгарян Г.С. № 3. С. 31–37
94. Жданов В.В. № 6. С. 46–51
95. Жеравин А.А. № 3. С. 31–37; № 3. С. 76–81
96. Жимулев И.Ф. № 6. С. 33–38
97. Журавлев Е.С. № 6. С. 33–38
98. Завадовская В.Д. № 3. С. 20–25
99. Завьялов А.А. № 6. С. 52–56; № 6. С. 76–82
100. Завьялова М.В. № 1. С. 38–44; № 1. С. 51–58; № 6. С. 26–32
101. Зайков А.А. № 5. С. 92–94
102. Зеленина И.А. № 2. С. 71–75
103. Зельчан Р.В. № 1. С. 19–25; № 4. С. 45–50
104. Зиновьев Г.В. № 1. С. 13–18
105. Зоркальцева М.А. № 3. С. 20–25
106. Зубарев А.Л. № 3. С. 45–50; № 3. С. 55–60
107. Зуева Е.П. № 1. С. 59–63
108. Зуков Р.А. № 6. С. 91–95
109. Ибрагимова М.К. № 5. С. 59–66
110. Иванов В.Е. № 3. С. 45–50; № 3. С. 55–60
111. Иванова И.Н. № 5. С. 14–20
112. Кабаков А.В. № 1. С. 64–67
113. Казаков О.В. № 1. С. 64–67
114. Казаковцев В.П. № 6. С. 96–99
115. Кайгородова Е.В. № 1. С. 38–44
116. Какурина Г.В. № 6. С. 33–38
117. Карпенко А.Ю. № 3. С. 38–44
118. Качесов И.В. № 6. С. 39–45
119. Килина О.Ю. № 3. С. 20–25
120. Кисличко А.Г. № 6. С. 19–25
121. Кобяков Д.С. № 2. С. 58–63
122. Когония Л.М. № 2. С. 81–87
123. Колегова Е.С. № 6. С. 76–82
124. Колесников Н.Н. № 6. С. 33–38
125. Колобаев И.В. № 2. С. 94–101
126. Коломиец Л.А. № 1. С. 5–12; № 2. С. 64–70; № 5. С. 84–91;
№ 6. С. 68–75
127. Кометова В.В. № 5. С. 102–109
128. Комина А.В. № 5. С. 67–73
129. Кондакова И.В. № 4. С. 80–86; № 5. С. 44–50; № 6. С. 33–38;
№ 6. С. 76–82
130. Коненков В.И. № 1. С. 64–67
131. Коновалов А.И. № 3. С. 76–81; № 3. С. 82–89
132. Коржов И.С. № 1. С. 84–88
133. Корнилова А.Г. № 2. С. 81–87
134. Косёнок В.К. № 6. С. 96–99
135. Кострыгин А.К. № 2. С. 94–101
136. Котова О.В. № 3. С. 26–30; № 3. С. 76–81; № 3. С. 82–89
137. Кравчук Т.Л. № 1. С. 19–25
138. Красильников С.Э. № 4. С. 39–44
139. Крахмаль Н.В. № 6. С. 26–32
140. Крылова С.Г. № 1. С. 59–63

141. Крылышкин М.И. № 4. С. 39–44
 142. Крючкова И.В. № 5. С. 51–58
 143. Кудрявцев Д.В. № 1. С. 45–50
 144. Кулиджаян А.П. № 4. С. 39–44
 145. Кульбакин Д.Е. № 2. С. 46–52
 146. Куражов А.П. № 3. С. 20–25
 147. Курильчик А.А. № 3. С. 45–50; № 3. С. 55–60
 148. Курпешев О.К. № 3. С. 55–60
 149. Курсова Л.В. № 5. С. 14–20
150. Лазарев А.Ф. № 2. С. 58–63
 151. Леплина О.Ю. № 5. С. 51–58
 152. Лисин В.А. № 1. С. 33–37
 153. Литвяков Н.В. № 2. С. 46–52; № 5. С. 59–66
 154. Литинский С.С. № 2. С. 23–30
 155. Лопатина К.А. № 1. С. 59–63
 156. Лушников Е.Л. № 2. С. 58–63
 157. Лыков А.П. № 1. С. 64–67
158. Мазурин В.С. № 2. С. 81–87
 159. Мансурова А.С. № 4. С. 39–44
 160. Мардынский Ю.С. № 4. С. 19–26
 161. Маризина Ю.В. № 1. С. 45–50
 162. Марченко А.А. № 6. С. 39–45
 163. Масленникова С.В. № 6. С. 96–99
 164. Меньшиков К.Ю. № 2. С. 76–80; № 5. С. 74–79
 165. Мерабишвили В.М. № 2. С. 5–14; № 3. С. 5–12; № 3. С. 13–19; № 4. С. 5–11
 166. Мерабишвили Э.Н. № 2. С. 5–14; № 3. С. 5–12; № 3. С. 13–19; № 4. С. 5–11
 167. Милойчикова И.А. № 1. С. 33–37
 168. Мирошниченко Л.А. № 6. С. 46–51
 169. Модестов А.А. № 6. С. 91–95
 170. Молчанов С.В. № 6. С. 68–75
 171. Морданов С.В. № 2. С. 81–87
 172. Мусабаева Л.И. № 2. С. 88–93
 173. Мусаев Э.Р. № 3. С. 61–67
 174. Мухамедов М.Р. № 6. С. 13–18
 175. Мяснянкин М.Ю. № 2. С. 31–38
176. Набока М.В. № 6. С. 96–99
 177. Нам И.Ф. № 4. С. 105–50
 178. Некрылов С.А. № 2. С. 102–104; № 4. С. 87–92
 179. Непомнящих Л.М. № 2. С. 58–63
 180. Неприна Г.С. № 1. С. 45–50
 181. Нехаева Т.Л. № 2. С. 31–38
 182. Никитина Е.Г. № 2. С. 46–52
 183. Новик А.В. № 2. С. 31–38
184. Одинцова И.Н. № 1. С. 68–75; № 5. С. 95–101
 185. Окладникова Е.В. № 6. С. 61–67
 186. Ожерельев А.С. № 5. С. 102–109
 187. Оксенюк О.С. № 2. С. 81–87
 188. Орлова Р.В. № 4. С. 73–79; № 5. С. 80–83
 189. Останин А.А. № 5. С. 51–58
 190. Ошкина Е.В. № 5. С. 102–109
191. Палкина Н.В. № 5. С. 67–73
 192. Панкова О.В. № 5. С. 74–79
 193. Панова И.Е. № 4. С. 63–67
 194. Пасова И.А. № 1. С. 45–50
 195. Перельмутер В.М. № 1. С. 38–44; № 1. С. 51–58; № 6. С. 26–32
 196. Петров В.Г. № 1. С. 13–18; № 5. С. 80–83
 197. Петров С.В.Р. № 4. С. 73–79
 198. Петухова И.Н. № 4. С. 34–38
 199. Пикин О.В. № 2. С. 94–101
 200. Писарева Л.Ф. № 1. С. 68–75; № 5. С. 95–101
 201. Повещенко А.Ф. № 1. С. 64–67
 202. Повещенко О.В. № 1. С. 64–67
 203. Подоплекин Д.М. № 1. С. 19–25
 204. Попов С.П. № 6. С. 96–99
 205. Попова Н.О. № 6. С. 45–51
 206. Прокудина Д.В. № 6. С. 83–90
207. Рагулин Ю.А. № 3. С. 45–50; № 4. С. 68–72; № 5. С. 14–20
 208. Раджапова М.У. № 4. С. 19–26
 209. Разина Т.Г. № 1. С. 59–63
 210. Райтер Т.В. № 1. С. 64–67
 211. Рамазанова М.С. № 6. С. 19–25
212. Раскин Г.А. № 4. С. 73–79; № 5. С. 80–83
 213. Родионов В.В. № 5. С. 102–109
 214. Родионова М.В. № 5. С. 102–109
 215. Розенгард С.А. № 1. С. 13–18
 216. Ружников А.О. № 2. С. 23–30
 217. Ружникова А.А. № 2. С. 23–30
 218. Рукша Т.Г. № 5. С. 67–73; № 6. С. 61–67
 219. Рыбалкина О.Ю. № 1. С. 59–63
 220. Рябец И.В. № 6. С. 96–99
 221. Рябов А.Б. № 2. С. 94–101; № 4. С. 12–18
 222. Рябчиков Д.А. № 5. С. 102–109
223. Савельева О.Е. № 6. С. 26–32
 224. Савенкова О.В. № 1. С. 51–58
 225. Савосина С.И. № 2. С. 39–45
 226. Салтыкова И.В. № 6. С. 83–90
 227. Сапунова Л.С. № 3. С. 26–30
 228. Сафонова Е.А. № 1. С. 59–63
 229. Селиванова Н.В. № 1. С. 45–50
 230. Селякова М.С. № 4. С. 58–62
 231. Семиглазов В.В. № 1. С. 13–18
 232. Семилетова Ю.В. № 1. С. 13–18; № 2. С. 31–38
 233. Семин Д.Ю. № 4. С. 19–26
 234. Сенчик К.Ю. № 1. С. 13–18
 235. Сергеев Н.И. № 1. С. 26–32
 236. Сергеевичева В.В. № 5. С. 51–58
 237. Сизикова С.А. № 5. С. 51–58
 238. Силантьева Н.К. № 5. С. 5–13
 239. Симанина Е.В. № 6. С. 46–51
 240. Симолина Е.И. № 1. С. 38–44; № 6. С. 46–51
 241. Симонов К.А. № 1. С. 76–83; № 3. С. 76–81
 242. Синилкин И.Г. № 4. С. 45–50
 243. Сисакян В.Г. № 4. С. 39–44
 244. Скоропад В.Ю. № 5. С. 5–13
 245. Слонимская Е.М. № 1. С. 38–44; № 1. С. 76–83; № 3. С. 20–25; № 3. С. 76–81; № 4. С. 80–86; № 5. С. 44–50; № 5. С. 59–66; № 6. С. 26–32
246. Смоленев Е.И. № 3. С. 45–50
 247. Соловьёва Е.П. № 4. С. 27–33
 248. Солонкин В.А. № 2. С. 71–75
 249. Спивакова И.О. № 6. С. 13–18
 250. Спирина Л.В. № 4. С. 80–86; № 5. С. 44–50
 251. Станоевич И.В. № 2. С. 71–75
 252. Станоевич У. № 2. С. 71–75
 253. Стародубцев А.Л. № 3. С. 45–50; № 3. С. 55–60
 254. Старцева Ж.А. № 1. С. 76–83; № 3. С. 76–81; № 3. С. 82–89; № 6. С. 13–18; № 6. С. 52–56
255. Стахеева М.Н. № 2. С. 39–45
 256. Стегний В.Н. № 2. С. 46–52
 257. Степанова А.М. № 3. С. 61–67
 258. Стрункин Д.Н. № 1. С. 64–67
259. Тарабановская Н.А. № 1. С. 38–44
 260. Телегина Л.В. № 2. С. 94–101
261. Титов С.Е. № 6. С. 33–38
 262. Тихонова М.А. № 5. С. 51–58
 263. Тицкая А.А. № 4. С. 45–50
264. Трухачева Н.А. № 2. С. 64–70
 265. Трухачева Н.Г. № 5. С. 84–91
266. Тузиков С.А. № 2. С. 39–45; № 6. С. 52–56
 267. Тыринова Т.В. № 5. С. 52–58
 268. Тюкалов Ю.И. № 3. С. 20–25; № 3. С. 76–81; № 3. С. 82–89
269. Удут Е.В. № 6. С. 46–51
 270. Ульянов М.Ю. № 5. С. 30–36
 271. Усова А.В. № 2. С. 64–70; № 5. С. 84–91
 272. Устюгов Я.Ю. № 4. С. 51–57
 273. Усынин Е.А. № 4. С. 80–86; № 5. С. 44–50
 274. Ушакова Г.Ю. № 5. С. 51–58
275. Фальтин В.В. № 2. С. 39–45
 276. Фесик Е.А. № 6. С. 26–32
 277. Фролова И.Г. № 2. С. 64–70; № 3. С. 26–30; № 3. С. 76–81; № 3. С. 82–89; № 4. С. 45–50; № 5. С. 84–91
278. Хасанов Р.Ш. № 5. С. 30–36
 279. Хомяков В.М. № 2. С. 94–101; № 4. С. 12–18

280. Хричкова Т.Ю. № 6. С. 46–51
281. Хряпенок А.В. № 5. С. 95–101
282. Цыганов М.М. № 5. С. 59–66
283. Чайка А.В. № 2. С. 94–101; № 4. С. 12–18
284. Чайченко Д.В. № 5. С. 92–94
285. Чепик О.Ф. № 2. С. 5–14; № 3. С. 5–12; № 3. С. 12–19;
№ 4. С. 5–11
286. Чердынцева Н.В. № 4. С. 87–92; № 5. С. 59–66
287. Черемисина О.В. № 2. С. 46–52; № 2. С. 76–80; № 5. С. 74–79;
№ 6. С. 13–18; № 6. С. 33–38
288. Черемисов В.В. № 2. С. 94–101; № 4. С. 12–18
289. Черниковский И.Л. № 5. С. 21–29
290. Чернов В.И. № 1. С. 19–25; № 4. С. 45–50
291. Черных Е.Р. № 5. С. 51–58
292. Чернышова А.Л. № 1. С. 5–12; № 2. С. 64–70
293. Чижевская С.Ю. № 2. С. 15–22
294. Чойнзонов Е.Л. № 1. С. 38–44; № 1. С. 51–58; № 2. С. 15–22;
№ 2. С. 46–52; № 2. С. 102–104; № 3. С.
20–25; № 4. С. 87–92; № 5. С. 74–79;
№ 6. С. 13–18; № 6. С. 33–38
295. Чуруксаева О.Н. № 2. С. 64–70; № 5. С. 84–89
296. Чхиквадзе В.Д. № 2. С. 71–75; № 5. С. 102–109
297. Шаншавили Е.В. № 1. С. 5–12
298. Шашова Е.Е. № 6. С. 76–82
299. Шеметова М.М. № 2. С. 94–101
300. Шильникова И.И. № 5. С. 37–43
301. Шишкин Д.А. № 6. С. 33–38
302. Шпилева О.В. № 5. С. 84–91
303. Юнусова Н.В. № 1. С. 5–12
304. Юрмазов З.А. № 5. С. 44–50
305. Breitkreutz H. № 6. С. 5–12
306. Loeper-Kabasakal B. № 6. С. 5–12
307. Specht H. № 6. С. 5–12
308. Wagner F.M. № 6. С. 5–12

**ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ
ПРИГЛАШАЕТ ВАС ПРИНЯТЬ УЧАСТИЕ В РАБОТЕ
IV МЕЖДУНАРОДНОГО КОНГРЕССА И ШКОЛЫ ДЛЯ ВРАЧЕЙ
«КАРДИОТОРАКАЛЬНАЯ РАДИОЛОГИЯ»**

Даты проведения:

19-20 февраля 2016

Место проведения:

**Санкт-Петербург, отель Corinthia St. Petersburg «Невский Палас»
(Невский пр. 57, ст. м. «Маяковская»)**

Сайт мероприятия:

<http://congress-ph.ru/event/kardiotarakal>

Телефон:

+7 (812) 380-31-52, 380-31-53

Электронная почта:

welcome@congress-ph.ru

Информация о мероприятии

В программу включены тематические семинары, лекции и секционные заседания. В рамках конгресса запланированы лекции ведущих отечественных и зарубежных специалистов в области диагностики и лечения органов дыхания и кровообращения, тематическая выставка, мастер-классы от компаний.

Направления

Современные технологии визуализации в торакальной радиологии; кардиоваскулярная радиология; визуализация в торакальной онкологии и онкогематологии; визуализация в пульмонологии; торакальная радиология во фтизиатрии; визуализация в торакальной хирургии; торакальная радиология в педиатрии; визуализация торакальной и сочетанной травмы; ядерная медицина при заболеваниях сердца и легких; интервенционные процедуры в торакальной радиологии; эндоскопический ультразвук при патологии органов дыхания.

Информация по подаче тезисов

Тезисы и заявки на доклады в рамках конгресса, а также лекции в рамках школы для врачей принимаются до 15 декабря 2015. С правилами оформления тезисов можно ознакомиться на сайте Конгресса. Публикация материалов от зарегистрированных делегатов осуществляется бесплатно.

Организаторы мероприятия

- ✓ Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ✓ Российская ассоциация радиологов
- ✓ Общество торакальных радиологов
- ✓ Общество специалистов по сердечно-сосудистой радиологии
- ✓ Санкт-Петербургское радиологическое общество
- ✓ Российская Медицинская академия последипломного образования
- ✓ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова
- ✓ СПбОО «Человек и его здоровье»

Дополнительная информация

В рамках конгресса будет проведена тематическая выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных средств.