

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 24.08.2015 г.

Формат 60x84^{1/8}.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.

Гарнитура Times New Roman Cyr

Печ. л. 13,3; усл. печ. л. 12,3; уч.-изд. л. 13,0.

Тираж 1000 экз. Заказ .

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL
ISSUED ONCE IN TWO MONTHS

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 4

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

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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	5
--	---

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Чайка А.В., Хомяков В.М., Вашакмадзе Л.А., Черемисов В.В., Рябов А.Б. Опыт хирургического лечения рецидивов рака желудка	12
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	19
Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Роль времени задержки лучевой терапии в химиолучевом лечении неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии.....	27
Григорьевская З.В., Петухова И.Н., Дьякова С.А., Дмитриева Н.В. Стратегия лечения инфекций, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами синегнойной палочки, у онкологических больных ..	34
Васильев А.Н., Красильников С.Э., Войццкий В.Е., Герасимов А.В., Кулиджанян А.П., Бабаянц Е.В., Сисакян В.Г., Крылышкин М.И., Афанасьева Н.А., Мансурова А.С. Онкомаркеры СА 125, HE 4 как предикторные факторы прогноза у больных с пограничными опухолями яичников	39

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

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	45
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	51
Селякова М.С., Агеева Т.А. Особенности патоморфологических проявлений диспластических изменений разной степени в шейке матки у женщин различных возрастных групп	58

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

Важенина Д.А., Панова И.Е. Роль метода позитронно-эмиссионной томографии при диагностике злокачественных новообразований органа зрения различной локализации	63
---	----

ОБЗОРЫ

Рагулин Ю.А. Современное состояние проблемы послеоперационной лучевой терапии рака легкого	68
Раскин Г.А., Петров С.В., Орлова Р.В. Особенности канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки	73
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	80

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Чойнзонов Е.Л., Чердынцева Н.В., Некрылов С.А. Академик Николай Васильев: жизнь в науке	87
--	----

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

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)	93
--	----

ЮБИЛЕИ

Профессор В.В. Старинский (к 75-летию со дня рождения)	100
--	-----

НЕКРОЛОГИ

Памяти А.И. Пачеса	102
Памяти профессора А.Ю. Барышникова	104

CONTENS

EPIDEMIOLOGICAL STUDIES

Merabishvili V.M., Chepik O.F., Merabishvili E.N. Dynamics of observed and relative survival of patients with primary liver cancer on the population level according to disease stage and histological structure	5
---	---

CLINICAL STUDIES

Chayka A.V., Khomyakov V.M., Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V., Ryabov A.B. Experience of surgical treatment at recurrent gastric cancer	12
Radzhapova M.U., Gulidov I.A., Mardynskiy Yu.S., Semin D.Yu. Accelerated hyperfractionated day dose chart chemoradiation treatment of patients with cancer of oropharynx and oral cavity	19
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	27
Grigoryevskaya Z.V., Petukhova I.N., Dyakova S.A., Dmitrieva N.V. Treatment strategy for infections caused by highly drug-resistant (xdr) strains of pseudomas aeruginosa in cancer patient	34
Vasilyev A.N., Krasilnikov S.E., Voitsitsky V.E., Gerasimov A.V., Kulidzhanyan A.P., Babayants E.V., Sisakyan V.G., Krylyshkin M.I., Afanasyeva N.A., Mansurova A.S. Tumor markers CA 125 and HE 4 as prognostic and predictive factors in borderline ovarian tumors	39

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Chernov V.I., Titskaya A.A., Sinilkin I.G., Zelchan R.V., Grigoryev E.G., Frolova I.G., Nam I.F. The use of innovative domestic contrast agent gadolinium-based for mr-cancer diagnosis in experiment	45
Ustyugov Ya.Yu., Aleksandrov A.A., Artyukova M.V., Varavko M.A. Efficacy evaluation of a monoclonal antibody against the epidermal growth factors receptor in the model of subcutaneous xenograft in immunodeficient mice	51
Seliakova M.S., Ageeva T.A. Features pathomorphological manifestations of dysplastic changes of various degrees in the cervix in women of different age groups	58

PRACTICE OF ONCOLOGY

Vazhenina D.A., Panova I.E. The role of positron-emission tomography in diagnosis of eye cancer of the organ of vision	63
---	----

REVIEWS

Ragulin Yu.A. Current state of postoperative radiotherapy of lung cancer	68
Raskin G.A., Petrov S.V., Orlova R.V. Special features of carcinogenesis of colon adenocarcinoma	73
Spirina L.V., Usynin E.A., Slonimskaya E.M., Kondakova I.V., Gorbunov A.K. Role of neuregulins and hepatocyte growth factor in THE development OF Castration-Resistant Prostate Cancer	80

HISTORY OF MEDICINE

Choinzonov E.L., Cherdyntseva N.V., Nekrylov S.A. Academician nikolay vasiliev: life in scince	87
---	----

CHRONICLE. INFORMATION

Role of eribulin in increase in overall survival of breast cancer patients: Council Resolution of oncology medical experts of Siberian Federal District (March 29, 2015, Irkutsk)	93
---	----

ANNIVERSANES

Professor V.V. Starinskiy (the 75th anniversary)	100
--	-----

NECROLOGYS

Memory of A.I. Paches	102
Memory of professor A.Yu. Baryshnikov	104

ДИНАМИКА НАБЛЮДАЕМОЙ И ОТНОСИТЕЛЬНОЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ РАКОМ ПЕЧЕНИ НА ПОПУЛЯЦИОННОМ УРОВНЕ С УЧЕТОМ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ

В.М. Мерабишвили¹, О.Ф. Чепик¹, Э.Н. Мерабишвили²

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹

БГОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург²

e-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru¹

Аннотация

Введение. Рак печени относится к тяжелой онкопатологии. Изучению факторов риска развития рака печени посвящено немало публикаций, в том числе и экспериментальных исследований. Из 16 стран, представивших данные расчета показателей относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных раком печени (оба пола) в европейских странах (программа Eurocare-4), только в пяти 5-летняя относительная выживаемость превысила 10 %. Среднеевропейский показатель 5-летней относительной выживаемости (на оба пола) составил 8,7 %. Для мужчин он равнялся 8,9%, для женщин 8,4 %.

Цель исследования. Впервые в России на популяционном уровне представить анализ динамики выживаемости больных раком печени по материалам первого в России ракового регистра Санкт-Петербурга, работающего по международным стандартам, в сравнении с программами Eurocare-3 и 4. Исчислить ряд аналитических показателей, отображающих состояние проблемы.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленной цели было изучено состояние проблемы в европейских регистрах, данные государственной отчетности России и первичные материалы по популяционному раковому регистру (ПРР) Санкт-Петербурга. Общее число наблюдений по ПРР Санкт-Петербурга составило 4003 первичных случая рака печени, в том числе 2218 случаев среди мужчин и 1785 случаев среди женщин. Для расчета показателей наблюдаемой и относительной выживаемости были использованы модифицированные нами расчеты показателей программ Eurocare-3 и 4.

Результаты исследования. Установлен близкий к среднеевропейскому уровень наблюдаемой и относительной 5-летней выживаемости больных раком печени, как для мужчин, так и для женщин Санкт-Петербурга. На всем периоде наблюдения выявлен крайне низкий уровень медианы выживаемости. Существенно улучшилось кодирование гистологических форм злокачественных новообразований печени. Удельный вес кодов МКБ-0 8000/3 и 8010/3 снизился среди мужского населения с 71,6 % до 8,2 %, среди женщин – с 48,48 % до 6,38 %.

Заключение. Злокачественные новообразования печени остаются тяжелой патологией в онкологии. Своего решения требует не только улучшение первичного учета, но и более точное кодирование и оказание своевременной лечебной помощи больным.

Ключевые слова: рак печени, популяционный раковый регистр Санкт-Петербурга, наблюдаемая и относительная выживаемость.

Изучению факторов риска развития рака печени посвящено немало публикаций, в том числе и экспериментальных исследований [2, 3]. В табл. 1 представлены данные расчета показателей относительной однолетней и пятилетней выживаемости больных раком печени (оба пола) в европейских странах (программа Eurocare-4) [17]. Только в пяти из 16 стран 5-летняя относительная выживаемость превысила 10 %. Среднеевропейский показатель 5-летней относительной выживаемости (на оба пола) составил 8,7 %, при этом у мужчин он равнялся 8,9 %, у женщин – 8,4 %. Следует от-

метить, что 5-летняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком печени в Европе (программы Eurocare-3 и Eurocare-4) равняется 6–8 %, что не намного лучше, чем аналогичные показатели за этот же период в Санкт-Петербурге, – 5–7 % (табл. 2, 3) [18, 19].

В России большие проблемы существуют в учете первичных случаев, на многих территориях число умерших превышает число заболевших [1]. Крайне низок уровень медианы выживаемости на всем протяжении её расчета по базе данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга (табл. 4).

Таблица 1

Однолетняя и пятилетняя относительная выживаемость больных раком печени (оба пола) по европейским странам (программа Eurocare-4), 1995–1999 гг. [17]

Страны	Однолетняя относительная выживаемость, %	Пятилетняя относительная выживаемость, %
Австрия	25,0	9,1
Бельгия	32,8	11,5
Великобритания		
Англия	23,7	7,7
Северная Ирландия	25,3	5,1
Шотландия	21,7	5,9
Уэльс	26,1	9,3
Германия	26,5	8,1
Дания	13,6	–
ЕВРОПА	30,0	8,7
Ирландия	20,3	6,4
Исландия	15,9	2,3
Испания	32,6	11,5
Италия	38,6	10,9
Мальта	17,5	–
Нидерланды	23,9	7,4
Норвегия	19,7	6,2
Польша	32,1	7,9
Португалия	31,2	10,8
Словения	25,6	3,4
Финляндия	22,8	5,6
Франция	35,5	8,5
Чехия	17,9	–
Швейцария	35,2	11,0
Швеция	24,3	8,2

Таблица 2

Среднеевропейские показатели пятилетней наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком печени (Eurocare-3 и Eurocare-4) [14, 16, 17]

Период наблюдения	Пол	Наблюдаемая выживаемость, %	Относительная выживаемость, %
Европа (1990–1994) Eurocare-3	Мужчины	5,0	7,0
	Женщины	6,0	7,0
Европа (1995–1999) Eurocare-4	Мужчины	7,2	8,9
	Женщины	6,8	8,4

Таблица 3

Кумулятивная наблюдаемая и относительная пятилетняя выживаемость больных Санкт-Петербурга первичным раком печени (C22)

Период наблюдения, годы	Число наблюдений	Наблюдаемая выживаемость, %	Относительная выживаемость, %
Мужчины			
1994–1997	476	4,3 ± 1,0	5,8 ± 1,3
1998–2001	491	2,5 ± 0,7	3,6 ± 1,0
2002–2005	486	5,6 ± 1,1	7,2 ± 1,2
Женщины			
1994–1997	425	8,6 ± 1,4	11,5 ± 1,9
1998–2001	491	6,9 ± 1,2	8,6 ± 1,6
2002–2005	473	8,1 ± 1,7	11,4 ± 2,1

Таблица 4

**Медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости больных раком печени по БД ПРР
Санкт-Петербурга (без учтенных посмертно)**

Локализация	Код МКБ-10	Годы установления диагноза	Med		
			Оба пола	Мужчины	Женщины
Печень	C22	1995–1997	3,0 мес	2,7 мес	3,2 мес
		1998–2000	3,3 мес	3,0 мес	3,8 мес
		2001–2003	2,9 мес	2,9 мес	2,9 мес
		2004–2006	3,3 мес	3,2 мес	3,3 мес
		2007–2009	3,3 мес	3,4 мес	3,3 мес

Таблица 5

**Кумулятивная пятилетняя наблюдаемая и относительная выживаемость больных раком печени,
заболевших в Санкт-Петербурге в 2001–2005 гг.**

Период	I		II		III		IV		Без указания		Всего	
	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ	НВ	ОВ
Мужчины	–		n=33		n=164		n=245		n=238		n=680	
1	–	–	33,3	35,4	18,8	20,0	8,0	8,4	8,4	8,9	11,9	12,6
3	–	–	15,2	18,2	6,5	7,7	4,6	5,4	6,3	7,4	6,2	7,3
5	–	–	9,1	12,7	5,2	6,9	4,2	5,3	5,0	6,5	5,0	6,5
Женщины	–		n=26		n=155		n=184		n=221		n=586	
1	–	–	40,0	42,8	15,5	16,5	9,8	10,4	11,1	11,9	13,3	14,1
3	–	–	24,0	29,4	9,0	10,2	7,5	8,4	8,3	9,7	9,1	10,4
5	–	–	16,0	23,9	7,1	8,5	7,5	9,2	7,9	10,1	8,0	10,1

Методологии расчета показателей выживаемости больных злокачественными новообразованиями на популяционном уровне посвящено значительное число работ [5–12, 14–16], однако на практике большинство исследователей ограничиваются исчислением наблюдаемой выживаемости, что не позволяет сравнивать полученные показатели в динамике и по разным территориям.

На рис. 1 представлена динамика выживаемости больных раком печени с учетом стадии заболевания в г. Санкт-Петербурге. Всего для наблюдения было отобрано 680 мужчин и 586 женщин. Не выявлено ни одного пациента с первой и второй

стадиями заболевания. Характер кривых выживаемости свидетельствует о том, что практически у всех больных был распространенный процесс опухолевого заболевания [6]. В табл. 5 показана динамика наблюдаемой и относительной выживаемости больных раком печени в г. Санкт-Петербурге с учетом стадии заболевания, подтверждающая тяжелую сложившуюся ситуацию.

Ещё раз приходится обращать внимание на то, что накопленные за 5 и более лет контингенты больных раком печени (ф. № 35) к показателю выживаемости никакого отношения не имеют. В целом по России контингенты больных раком печени, находящиеся

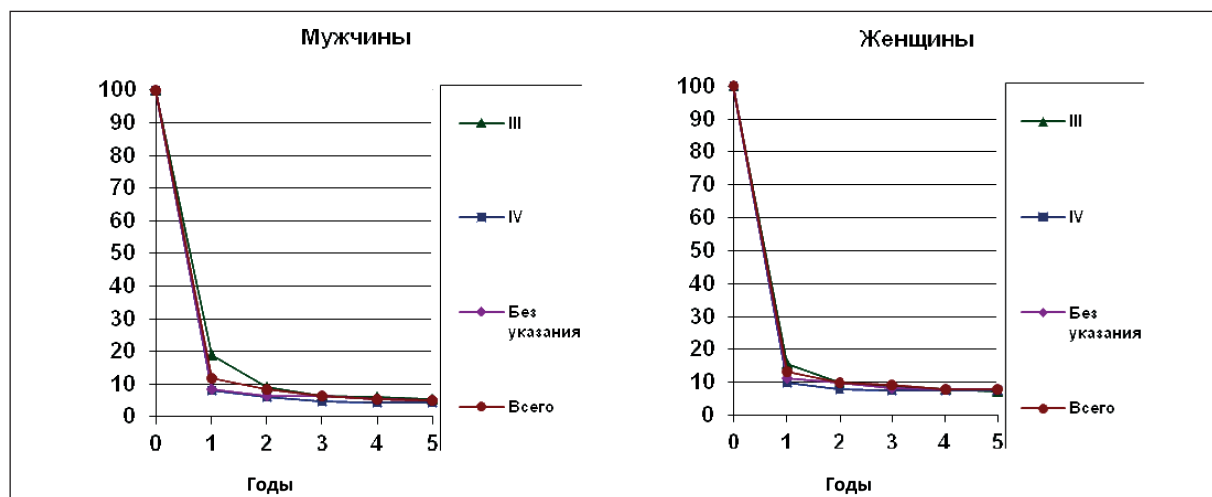


Рис. 1. Пятилетняя наблюдаемая выживаемость больных раком печени (C22) с учетом стадии заболевания, 2001–2005 гг., г. Санкт-Петербург. БД ПРР

Таблица 6

Показатели наблюдаемой (НВ) и относительной (ОВ) выживаемости онкологических больных (%),
1994–2010 гг. Печень (С22). Санкт-Петербург

Мужчины

Всего (наблюдаемая выживаемость)																		
Дата установления диагноза		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Абсолютное число больных		124	106	119	129	117	128	122	124	157	157	133	109	128	137	142	135	151
Период наблюдения	1	8,7	8,7	11,9	10,6	10,7	7,5	11,5	12,1	11,3	11,8	13,5	11,0	14,1	8,0	13,8	11,9	13,2
	2	5,0	2,5	6,4	4,4	5,4	5,0	6,6	8,1	5,6	9,2	9,0	7,3	10,9	5,1	10,2	5,2	
	3	3,7	2,5	4,6	4,4	3,6	2,5	3,3	4,8	4,9	7,2	7,5	6,4	8,6	3,6	7,3		
	4	1,2	2,5	3,7	2,6	2,7	1,7	3,3	4,8	4,2	6,6	6,0	4,6	8,6	3,6			
	5	0,0	0,0	3,7	2,6	2,7	0,0	3,3	4,0	4,2	5,9	6,0	4,6	8,6				
	6	0,0	0,0	2,7	2,6	1,8	0,0	3,3	4,0	4,2	5,9	6,0	4,6					
	7	0,0	0,0	1,8	1,8	1,8	0,0	3,3	3,2	3,5	5,9	6,0						
	8	0,0	0,0	1,8	1,8	0,9	0,0	3,3	3,2	3,5	5,3							
	9	0,0	0,0	0,9	1,8	0,9	0,0	3,3	3,2	3,5								
	10	0,0	0,0	0,9	1,8	0,9	0,0	3,3	3,2									

Всего (относительная выживаемость)																		
Дата установления диагноза		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Период наблюдения	1	9,3	9,2	12,5	11,1	11,3	7,9	12,2	12,8	11,9	12,5	14,3	11,6	14,9	8,5	14,5	12,5	13,9
	2	5,8	2,8	7,1	4,9	6,0	5,7	7,4	9,1	6,2	10,3	10,1	8,2	12,2	5,6	11,2	5,8	
	3	4,6	2,9	5,4	5,3	4,2	3,0	4,0	5,9	5,6	8,5	8,8	7,7	10,0	4,1	8,3		
	4	1,6	3,0	4,6	3,4	3,4	2,2	4,5	6,4	5,0	8,1	7,4	5,8	10,5	4,3			
	5	0,0	0,0	5,0	3,6	3,6	0,0	5,0	5,7	5,2	7,7	7,7	6,1	11,0				
	6	0,0	0,0	4,1	3,7	2,6	0,0	5,6	6,0	5,3	8,1	8,1	6,5					
	7	0,0	0,0	3,0	2,6	2,8	0,0	6,3	5,1	4,6	8,6	8,5						
	8	0,0	0,0	3,2	2,8	1,5	0,0	6,9	5,3	4,8	8,1							
	9	0,0	0,0	1,7	2,9	1,6	0,0	7,6	5,6	5,0								
	10	0,0	0,0	1,8	3,1	1,7	0,0	8,3	5,9									

Женщины

Всего (наблюдаемая выживаемость)																		
Дата установления диагноза		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Абсолютное число больных		106	107	112	98	90	106	110	115	142	120	114	95	98	113	131	125	123
Период наблюдения	1	17,5	9,6	9,4	14,6	9,5	12,3	15,1	15,3	13,1	12,1	13,2	12,6	9,2	8,8	9,9	10,4	10,6
	2	14,0	5,5	5,7	8,5	4,7	7,5	10,4	9,0	9,4	8,7	10,5	10,5	7,1	7,1	8,4	8,0	
	3	12,8	5,5	5,7	7,3	4,7	5,7	9,4	9,0	9,4	8,7	8,8	9,5	6,1	6,2	8,4		
	4	12,8	5,5	4,7	6,1	4,7	5,7	9,4	9,0	8,0	8,7	8,8	8,4	6,1	6,2			
	5	11,7	5,5	3,8	3,6	4,7	4,7	8,5	9,0	7,3	8,7	7,9	7,4	6,1				
	6	9,3	5,5	3,8	3,6	4,7	4,7	8,5	8,1	6,5	8,7	7,9	7,4					
	7	8,2	5,5	3,8	3,6	2,4	4,7	8,5	8,1	6,5	8,7	7,0						
	8	8,2	5,5	3,8	3,6	2,4	4,7	8,5	6,3	6,5	8,7							
	9	8,2	5,5	3,8	3,6	2,4	4,7	8,5	6,3	6,5								
	10	8,2	4,1	3,8	3,6	2,4	4,7	8,5	6,3									

Всего (относительная выживаемость)																		
Дата установления диагноза		1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Период наблюдения	1	18,6	10,2	10,0	15,3	10,1	12,8	16,1	16,1	13,8	12,9	14,2	13,5	9,8	9,4	10,7	11,0	11,3
	2	15,6	6,0	6,4	9,2	5,3	8,3	11,6	9,7	10,4	9,6	11,7	11,7	8,0	7,7	9,5	8,7	
	3	15,1	6,3	6,7	8,3	5,7	6,5	11,2	10,1	11,0	10,1	10,2	10,8	7,1	7,0	10,1		
	4	16,1	6,7	5,8	7,4	6,1	6,7	11,6	10,4	9,9	10,6	10,7	10,0	7,5	7,4			
	5	15,6	7,1	4,9	4,8	6,5	5,9	10,8	10,8	9,5	11,2	10,1	9,2	7,8				
	6	13,4	7,7	5,0	4,9	7,0	6,1	11,4	10,1	8,9	12,0	10,6	9,7					
	7	12,9	8,3	5,1	5,1	3,7	6,3	12,1	10,5	9,4	12,9	10,0						
	8	14,5	9,0	5,3	5,2	4,1	6,6	12,8	8,5	9,9	14,0							
	9	16,3	10,0	5,4	5,4	4,6	6,9	13,6	8,9	10,5								
	10	18,3	8,7	5,5	5,6	5,2	7,3	14,5	9,4									

Таблица 7

Динамика выживаемости больных раком печени в Санкт-Петербурге по гистологическим типам опухолей (БД ПРР)

Диагноз		Абсолютное число			Наблюдаемая 1-летняя выживаемость, %		
		1995–2000	2001–2006	2007–2008	1995–2000	2001–2006	2007–2008
Мужчины							
8000/3 8010/3	Новообразование злокачественное	265	109	10	3,8	0,9	0,0
8170/3 8171/3 8180/3	Печеночно-клеточная карцинома БДХ	68	126	73	22,4	26,7	37,0
8140/3 8160/3 8211/3	Холангиокарцинома	34	47	33	11,8	31,9	27,3
8970/3	Гепатобластома	2	4	5	50,0	75,0	60,0
9120/3	Гемангиосаркома	–	–	1	–	–	0,0
8800/3	Саркома БДХ	1	–	–	0,0	–	–
ВСЕГО		370	286	122			
Женщины							
8000/3 8010/3	Новообразование злокачественное	178	96	6	5,1	1,0	0,0
8170/3 8171/3 8180/3	Печеночно-клеточная карцинома БДХ	38	55	46	36,0	21,8	34,8
8140/3 8160/3 8211/3	Холангиокарцинома	45	40	37	14,6	27,5	21,6
8970/3	Гепатобластома	3	3	4	33,3	20,0	75,0
9120/3	Гемангиосаркома	2	2	1	0,0	0,0	0,0
8800/3	Саркома БДХ	1	2	–	0,0	50,0	–
ВСЕГО		267	198	94			

под наблюдением 5 и более лет, составляют 26,6 %, а по некоторым административным территориям больше 45–50 % (Костромская, Липецкая, Архангельская, Новгородская области, республики Коми, Адыгея, Мордовия и Татарстан) [4, 13].

В табл. 6 впервые представлена динамика показателей наблюдаемой и относительной однолетней выживаемости в городе за 16 лет, пятилетней – за 12 лет и десятилетней – за 7 лет отдельно для мужчин и женщин.

Гистологическая структура и выживаемость

Оценка динамики гистологической структуры и расчет однолетней выживаемости больных раком печени проводились отдельно для мужчин и женщин за три периода наблюдения (1995–2000, 2001–2006 и 2007–2010 гг.). Общее число наблюдений составило 1 337 случаев: 778 мужчин, 559 женщин. За три периода наблюдения произошло существенное улучшение кодирования гистологической структуры рака печени по международным стандартам. Если в первом периоде наблюдения подавляющая часть новообразований стратифицировалась по кодам 8000/3 и 8010/3 – «Злокачественные ново-

образования без указания специфики гистотипа» (эти показатели среди мужчин составляли 71,60 %, среди женщин – 48,48 %), то в третьем периоде наблюдения они снизились у мужчин и женщин до 8,20 и 6,38 % соответственно (табл. 7).

Наметилось определенное улучшение в лечении больных с гистологической характеристикой печеночно-клеточной карциномы у мужчин и холангиокарциномы как у мужчин, так и у женщин. Эффективность противораковых мероприятий напрямую связана с качеством диагностики. Во всех случаях, когда у больного нет точной характеристики стадии заболевания и точного гистологического заключения, результаты лечения всегда значительно хуже.

Во втором выпуске нашей монографии «Выживаемость онкологических больных» детально прослежена динамика всех видов показателей выживаемости больных раком печени, включая стадию заболевания, возраст больных, объем проводимого специального лечения для больных, подлежащих радикальному лечению [6, 7]. Таким образом, проблема организации онкологической помощи больным раком печени ждет своего решения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасьев С.Г., Тузиков С.А.* Нерезектабельные опухоли печени (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2006. № 1. С. 49–54.
2. *Верин В.К., Титова Г.Н., Мерабишвили Э.Н., Иванов В.В., Волкова Р.И., Вереникина Б.И., Чижикова Л.С.* Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный диметиламиноазотололом // Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. Приложение к № 3 «Онкология XXI века: от научных исследований в клиническую практику. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов». Т. I. С. 41–42.
3. *Верин В.К., Титова Г.Н., Мерабишвили Э.Н., Филимонова Г.Ф., Иванов В.В., Вереникина Б.И., Волкова Р.И.* Экспериментальный канцерогенез печени, вызванный ортоаминоазотололом // Вопр. онкол. 2013. Т. 59. Приложение к № 3 «Онкология XXI века: от научных исследований в клиническую практику. Материалы VIII Всероссийского съезда онкологов». Т. I. С. 40–41.
4. *Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 250 с.*
5. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных. СПб., 2006. 440 с.
6. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. Вып. 2, ч. I. 332 с.
7. *Мерабишвили В.М.* Выживаемость онкологических больных / Под ред. Ю.А. Щербука. СПб., 2011. Вып. 2, ч. II. 408 с.
8. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая служба Санкт-Петербурга (оперативная отчетность за 2011–2012 годы, углубленная разработка базы данных регистра по международным стандартам). Популяционный раковый регистр (IACR № 221) / Под ред. В.М. Колабутина, А.М. Беляева. СПб., 2013. Т. 18. 368 с.
9. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. I. 224 с.
10. *Мерабишвили В.М.* Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии). Руководство для врачей. СПб., 2011. Ч. II. 248 с.
11. *Напалков Н.П., Березкин Д.П.* Принципы и методы изучения выживаемости онкологических больных // Вопросы онкологии. 1982. № 8. С. 10–13.
12. *Петрова Г.В., Грецова О.П., Харченко Н.В.* Методы расчета показателей выживаемости // Злокачественные новообразования в России в 2003 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чисова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2005. С. 246–254.
13. *Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 231 с.*
14. *Cancer Registration Principles and Methods / Ed. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. IARC. Scientific. Publ. Lyon. 1991. № 95. 296 p.*
15. *Ederer F.* A simple method for determining standard errors of survival rates with tables // J. Chron. Dis. 1960. № 11. P. 632–645.
16. *Hakulinen T.* On long-term relative survival rates // J. Chronic Dis. 1977. Vol. 30 (7). P. 431–443.
17. *Sant M., Alleman C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R.* Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45 (6). P. 931–991. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.
18. *Survey of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study / Ed. F. Berrino et al. // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. Suppl. 5.*
19. *Verdecchia A., Francisci S., Brenner H., Gatta G., Micheli A., Mangone L., Kunkler I.* Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of Eurocare-4 data // Lancet oncol. 2007. Vol. 8 (9). P. 784–796.

Поступила 12.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мерабишвили Вахтанг Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, председатель научно-методического совета по развитию информационных систем онкологической службы Северо-Западного региона России, заведующий научным отделом противораковой борьбы, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. Тел.: 8 (812) 439-95-47, 8 (964) 337-83-10. E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 5705-6327

Чепик Олег Федорович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник научного отдела морфологии опухолей, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. Тел.: 8 (812) 439-95-33, 439-95-47. E-mail: MVM@niioncologii.ru

Мерабишвили Эльвира Назаровна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель на кафедре гистологии, эмбриологии и цитологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. Тел.: 8 (812) 545-14-14. E-mail: MVM@niioncologii.ru

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

DYNAMICS OF OBSERVED AND RELATIVE SURVIVAL OF PATIENTS WITH PRIMARY LIVER CANCER ON THE POPULATION LEVEL ACCORDING TO DISEASE STAGE AND HISTOLOGICAL STRUCTURE

V.M. Merabishvili¹, O.F. Chepik¹, E.N. Merabishvili²

Federal State Institution «N.N.Petrov Research Institute of Oncology» of the Health Ministry of the Russian Federation¹; State Education Establishment of Higher Professional «Northwestern State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Health Ministry of the Russian Federation²

Merabishvili Vakhtang Mikhaylovich. 197758, Saint-Petersburg, township Pesochnyj, 68. Phone: 8(812)439-95-47. E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru ¹

Abstract

Introduction. Liver cancer relates to serious cancer pathology. The study of risk factors for liver cancer is the subject of many publications including experimental research. Of 16 countries, which presented data on estimation of relative one- and five-year survival of patients with liver cancer (both sexes) in the European countries (the program Eurocare-4), only in five countries a 5-year relative survival exceeded 10 %. The European average rate of a 5-year relative survival (for both sexes) was 8.7 %. For men it was equal to 8.9 % and for women - 8.4 %.

Purpose. To provide for the first time in Russia on the population level an analysis of dynamics of survival of liver cancer patients in accordance with database of the Population-Based Cancer Registry of St. Petersburg, the first in Russia working on international standards, in comparison with the programs Eurocare-3 and 4. Also it was necessary to estimate a number of analytical indicators, which reflect the state of problem.

Material and methods. To solve this purpose there were studied the state of problem in European registries, data on state reporting of Russia and primary materials of the Population-Based Cancer Registry of St. Petersburg. The total number of observations according to the Population-Based Cancer Registry of St. Petersburg was 4003 cases of primary liver cancer including 2218 cases among men and 1785 among women. For the estimation of observed and relative survival rates there were used estimations of rates, modified by us, of the programs Eurocar-3 and 4.

Results. There has been established the level, close to the European average, of observed and relative 5-year survival of liver cancer patients, both men and women of St. Petersburg. Throughout the whole period of observation it was revealed an extremely low level in median survival. Coding of histological forms of malignant tumors of the liver was significantly improved. The proportion of ICD codes 8000/3 and 8010/3 decreased among men from 71.6 % to 8.2 %, among women with 48.48 % to 6.38 %.

Conclusion. Malignant tumors of the liver are severe pathology in oncology. It is required not only an improvement of the primary estimation but also more accurate coding and providing timely medical care to patients.

Key words: liver cancer, the Population-Based Cancer Registry of St. Petersburg, observed and relative survival.

REFERENCES

1. Afanasyev S.G., Tuzikov S.A. Inoperable liver tumors (literature review) // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2006. № 1. P. 49–54. [in Russian]
2. Verin V.K., Titova G.N., Merabishvili Je.N., Ivanov V.V., Volkova R.I., Verenikina B.I., Chizhikova L.S. Experimental liver cancerogenesis caused by dimethylaminonitrolole // Voprosy onkologii. 2013. Vol. 59. Suppl. № 3 «Onkologija XXI veka: ot nauchnyh issledovanij v klinicheskuju praktiku. Materialy VIII Vserossijskogo s'ezda onkologov». Vol. I. P. 41–42. [in Russian]
3. Verin V.K., Titova G.N., Merabishvili Je.N., Filimonova G.F., Ivanov V.V., Verenikina B.I., Volkova R.I. Experimental liver cancerogenesis caused by orthoaminonitrolole // Voprosy onkologii. 2013. Vol. 59. Suppl. № 3 «Onkologija XXI veka: ot nauchnyh issledovanij v klinicheskuju praktiku. Materialy VIII Vserossijskogo s'ezda onkologov». Vol. I. P. 41–42. [in Russian]
4. Malignancies in Russia in 2012 (morbidity and mortality) / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2014. 250 p. [in Russian]
5. Merabishvili V.M. The survival of cancer patients. SPb., 2006. 440 p. [in Russian]
6. Merabishvili V.M. Survival of cancer patients / Ed. Yu.A. Shcherbuk. SPb., 2011. Issue 2. Part 1. 332 p. [in Russian]
7. Merabishvili V.M. Survival of cancer patients / Ed. Yu.A. Shcherbuk. SPb., 2011. Issue 2. Part 2. 408 p. [in Russian]
8. Merabishvili V.M. Cancer control in St. Petersburg (operative report for 2011–2012, precise elaboration of registry's data base in accordance with international standards). Population-based Cancer Registry (IACR № 221) Sci publ. / Ed. V. M. Kolabutin, A.M. Belyaev. SPb., 2013. № 18. 368 p. [in Russian]
9. Merabishvili V.M. Oncological Statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. SPb., 2011. Part I. 224 p. [in Russian]
10. Merabishvili V.M. Oncological Statistics (traditional methods, new information technologies). Guidelines for physicians. SPb., Part II. 248 p. [in Russian]
11. Napalkov N.P., Berezkin D.P. Principles and methods of study the survival of cancer patients // Voprosy onkologii. 1982. № 8. P. 10–13. [in Russian]
12. Petrova G.V., Grecova O.P., Harchenko N.V. Methods of measurement survival // Malignancies in Russia in 2003 (morbidity and mortality) / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2005. P. 246–254. [in Russian]
13. Status of cancer care to the population of Russia in 2012 / Eds. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2012. 231 p.
14. Cancer Registration Principles and Methods / Ed. O.M. Jensen, D.M. Parkin, R. Maclennan, C.S. Muir, R.G. Skeet. IARC. Scientific. Publ. Lyon. 1991. № 95. 296 p.
15. Ederer F. A simple method for determining standard errors of survival rates with tables // J. Chron. Dis. 1960. № 11. P. 632–645.
16. Hakulinen T. On long-term relative survival rates // J. Chronic Dis. 1977. Vol. 30 (7). P. 431–443.
17. Sant M., Alleman C., Santaquilani M., Knijn A., Marchesi F., Capocaccia R. Eurocare-4. Survival of Cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary // Eur. J. Cancer. 2009. Vol. 45 (6). P. 931–991. doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.018.
18. Survey of Cancer patients in Europe: the Eurocare-3 Study / Ed. F. Berrino et al. // Ann. Oncol. 2003. Vol. 14. Suppl. 5.
19. Verdecchia A., Francisci S., Brenner H., Gatta G., Micheli A., Mangone L., Kunkler I. Recent cancer survival in Europe: a 2000–2002 period analysis of Eurocare-4 data // Lancet oncol. 2007. Vol. 8 (9). P. 784–796.

ABOUT THE AUTHORS

Merabishvili Vakhtang Mikhailovich, MD, DSc, Professor, Chairman of the Scientific-Methodical Council for the Development of Information Systems of Oncology Service of the North-West region of Russia, Head of the Cancer Control Department of N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Sankt-Petersburg), Russian Federation. Phone: +7 812 439-95-47, +7 964 337-83-10. E-mail: MVM@niioncologii.ru, bogdanova.k@mail.ru

Чепик Олег Фёдорович, MD., DSc, Professor, Principal Investigator of the Tumor Morphology Department, N.N. Petrov Research Institute of Oncology (Sankt-Peterburg), Russian Federation. Phone: +7 812 439-95-33, +7 439-95-47. E-mail: MVM@niioncologii.ru

Merabishvili Elvira Nazarovna, MD, PhD, Senior Lecturer at the Department of Histology, Cytology and Embryology, N.N. Mechnikov North-Western State Medical University (Sankt-Petersburg), Russian Federation. Phone: +7 (812) 545-14-14. E-mail: MVM@niioncologii.ru

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕЦИДИВОВ РАКА ЖЕЛУДКА

А.В. Чайка, В.М. Хомяков, Л.А. Вашакмадзе, В.В. Черемисов, А.Б. Рябов

ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена»

Минздрава России

г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, e-mail: mnioi@mail.ru

Аннотация

Лечение больных раком желудка (РЖ) по-прежнему остается актуальной проблемой современной онкологии. Рецидив заболевания является одной из основных причин смертности при этой патологии.

Цель исследования – изучить возможности хирургического лечения рецидивов РЖ.

Методы. Проанализирован опыт хирургического лечения 35 больных с рецидивами РЖ в период 2000–2013 гг. (торако-абдоминальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена). По поводу первичного рака 8 больных были оперированы в торако-абдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена, 27 больных – в других лечебных, в том числе онкологических, учреждениях страны. У 6 больных рецидивы РЖ развились после ПСРЖ, у 17 – после ДСРЖ, у 12 пациентов – после ГЭ. Средний безрецидивный период в группе составил $22,9 \pm 3,4$ мес. Изолированные локо-регионарные рецидивы были у 29 больных; у 6 пациентов при оперативном вмешательстве диагностирована диссеминация и нерезектабельность процесса. **Результаты.** Локо-регионарные рецидивы в анастомозе выявлены у 22 больных; в резецированном желудке – у 3; локо-регионарный экстраорганный рецидив диагностирован у 7 больных; солитарные метастазы – у 3 пациентов. Всего выполнено 33 операции: ЭОЖ – у 12 больных; резекция желудка после ДСРЖ – у 2; резекция пищеводно-кишечного анастомоза (после ГЭ) – у 8; удаление экстраорганного рецидива – у 8 больных; трем пациентам выполнено удаление солитарных метастазов. Частота осложнений составила 45,5 % (15 больных). Осложнения I класса по Clavien-Dindo диагностированы у 3 больных, II – у 5 больных, IIIA – у 2, IIIB – у 2; IV – у 2 больных; V класса (смерть от послеоперационных осложнений) – у 1 больной. Несостоятельность швов анастомоза отмечена у 4 больных (у двух из них – поздняя), у одного – привела к летальному исходу. Послеоперационная летальность – 3 %. Отдаленные результаты лечения прослежены у 32 больных. Одногодичная выживаемость в группе оперированных больных составила 44 %, трехлетняя – 25 %; выживаемость 5 лет и более отмечена у 1 больной (2,8 %), $p=0,08$. **Выводы.** Хирургический метод имеет ограниченное применение при лечении рецидивов РЖ, он оправдан при изолированном локо-регионарном рецидиве и улучшает результаты лечения больных РЖ. Результаты хирургического лечения при локо-регионарном экстраорганном рецидиве не хуже таковых при лечении рецидивов в анастомозе или желудке.

Ключевые слова: рак желудка, рецидив, результаты хирургического лечения.

В настоящее время лечение больных раком желудка остается одной из актуальных проблем онкологии. По данным статистики за 2012 г., в России рак желудка (РЖ) занимал 4-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями [12]. У 60 % пациентов выявляется РЖ I–III стадий и подлежит радикальному хирургическому лечению. Однако результаты лечения больных РЖ остаются неудовлетворительными, так как более чем у 70 % пациентов диагностируют рак желудка III и IV стадий [13]. Хирургический метод по-прежнему является ведущим, и возможность выполнения операции в радикальном объеме считают основным прогностическим фактором [8]. Консервативное лечение редко приводит к до-

стоверному улучшению отдаленных результатов [9, 27].

Основной причиной смерти больных, оперированных по поводу РЖ, является рецидив заболевания. Наибольшее количество (75 %) рецидивов развивается в первые 2 года после операции (так называемые ранние рецидивы) [19, 27]. Поздние рецидивы развиваются через 2 и более лет после операции; более 5 лет живут около 6–10 % пациентов [27]. Рецидивирование РЖ имеет следующие варианты и их сочетания («recurrence pattern»): локальный и/или локо-регионарный рецидив, развивающийся в оставшейся части органа, анастомозе и/или опухолевом ложе и неудаленных регионарных лимфоузлах; перитонеальная дис-

семинация; отдаленные (гематогенные и лимфогенные) метастазы, выявляемые метакронно после хирургического лечения изначально диагностированного РЖ I–III стадий [15, 25, 30]. Общая частота локо-регионарных рецидивов составляет 6–50 %, изолированных – 6–46 % [15].

Прогностически неблагоприятными факторами являются увеличение стадии РЖ, глубина инвазии опухоли, наличие регионарных метастазов, низкая степень дифференцировки рака, диффузно-инфильтративная форма роста, проксимальная локализация и распространение на пищевод [25], а также наличие признаков высокой биологической агрессивности опухоли [1, 9, 24]. Предлагаются различные алгоритмы и формулы расчета риска возникновения, локализации и срока рецидива на основании ряда прогностических факторов, с использованием моно- и мультивариантного статистического анализа данных [25, 27, 30].

Основными методами выявления и уточняющей диагностики рецидивов РЖ являются эндоскопические [14, 15, 16], в том числе с применением высокого разрешения, узкоспектральной (NBI), хромоэндоскопии, различных видов эндомикроскопии, эндосонографии, а также лучевые методы визуализации: рентгенологическое исследование с барием, комплексное ультразвуковое исследование (УЗИ), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [10, 14, 15, 17, 27]. Основным методом выявления перитонеальной диссеминации является диагностическая лапароскопия [10, 23].

Возможности хирургического лечения рецидивов РЖ ограничены [7, 18, 22, 29, 30]. Удаление опухоли в радикальном объеме возможно при наличии локо-регионарного рецидива без отдаленных метастазов. Солитарные отдаленные метастазы, выявленные метакронно после хирургического лечения первичного РЖ, также подвергаются хирургическому удалению в сочетании с консервативными методами противоопухолевого воздействия [18, 30].

Основными вариантами хирургического лечения локо-регионарного рецидива РЖ являются экстирпация оперированного желудка (ЭОЖ), резекции пищевода-кишечного анастомоза (после гастрэктомии (ГЭ)), при необходимости – с резекцией прилежащих структур и органов, вовлеченных в опухолевый процесс (комбинированные операции), и расширенной лимфодиссекцией регионарных лимфоузлов, не удаленных при первой операции [3, 11, 15, 18, 22].

Частота послеоперационных осложнений составляет 20–45 %, послеоперационная летальность – от 9,5 до 25,5 % [14, 15, 18, 30]. В структуре послеоперационных осложнений наибольшее значение имеет частота несостоятельности швов пищеводных анастомозов – от 2,5 до 17 % [14, 15, 30].

После хирургического лечения рецидивов РЖ большинство больных умирает в течение

2 лет после операции [11, 15, 29, 30]. По данным отдельных авторов, двухлетняя выживаемость достигает 20–40 % [7, 2, 26]. Пятилетняя выживаемость отмечена в единичных наблюдениях [2, 7]. Большинство авторов склоняются к выводу, что хирургический компонент лечения рецидивов РЖ имеет ограниченное применение и используется в случае изолированного локо-регионарного рецидива либо солитарного метастаза в печени, у функционально операбельных больных и в условиях специализированных онкологических центров [15, 20, 22]. Использование различных сочетаний противоопухолевого воздействия (хирургический, лучевой и химиотерапевтический) – «multimodal therapy» – представляется наиболее оптимальным для лечения больных с рецидивами РЖ при приемлемом качестве жизни [15, 20, 22, 26]. Наиболее универсальным является химиотерапевтическое лечение с применением схем с препаратами платины, иринотекана, S1, как самостоятельное, так и в неоадьювантном и адьювантном режимах. Исследуется эффективность сочетания хирургического и лучевого методов лечения [21, 26].

Цель исследования – определить роль хирургического компонента в лечении больных с рецидивами РЖ. Поставлены задачи проанализировать опыт хирургического лечения больных этой категории, выявить особенности оперативных вмешательств, оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения.

Материал и методы

Проанализирован опыт хирургического лечения 35 больных с локо-регионарными рецидивами рака желудка в отделении торако-абдоминальной онкохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена в период 2000–2013 гг. Из 35 больных 8 были оперированы по поводу первичного РЖ в нашем отделении; 27 больных – в других лечебных, в том числе онкологических, учреждениях страны. Группу составили 20 мужчин и 15 женщин. Возраст больных колебался от 23 до 78 лет, возрастная медиана – 62 года, средний возраст – $59,7 \pm 2,17$ года. Безрецидивный период составил от 6 до 77 мес, медиана – 13,5 мес, средний безрецидивный период – $22,9 \pm 3,4$ мес. У 4 больных рецидив диагностирован через 5 и более лет.

Основную часть группы составили различные варианты диффузного типа опухолей желудка (29 больных, 82,8 %): у 23 больных диагностирована низкодифференцированная аденокарцинома, из них у 11 – в сочетании с перстневидноклеточным раком; у 6 – мономорфный перстневидноклеточный РЖ. Рак кишечного типа (высоко- и умереннодифференцированные аденокарциномы) верифицирован у 4 из 35 больных (11,4 %).

Для стадирования первичных опухолей была использована Международная TNM-классификация злокачественных новообразований 7-го пересмотра [28]. Более чем у 50 % пациентов первичный

Таблица 1

Распределение по стадиям первичного РЖ

Стадии	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IV	Всего
Число больных	2 (5,7 %)	2 (5,7 %)	1 (2,9 %)	12 (34,3 %)	16 (45,7 %)	2 (5,7 %)	35 (100 %)

РЖ диагностирован на стадии IIIA–B и IV стадии (IV стадия установлена у 1 больного при выявлении метастатически измененного лимфоузла брыжейки тонкой кишки; у другого – в лимфоузле основания а. colica media). Метастатическое поражение регионарных лимфоузлов зафиксировано у 19 больных (табл. 1).

По поводу первичного РЖ проксимальную субтотальную резекцию желудка (ПСРЖ) перенесли 6 больных, дистальную субтотальную (ДСРЖ) – 17, ГЭ – 12 пациентов. Лимфаденэктомии в стандартном объеме D2 или 2S (при распространении опухоли на пищевод) выполнены у 22 больных (62,8 %). Применялись дополнительные методы лечения: адъювантная химиотерапия – 10 больным; предоперационная дистанционная лучевая терапия – 1 пациенту.

Диагностический алгоритм включал эзофагогастродуоденоскопию с биопсией; рентгенологическое контрастное исследование с применением суспензии сульфата бария per os; УЗИ органов брюшной полости, забрюшинного пространства, малого таза, шейных, над- и подключичных лимфоузлов; МСКТ органов брюшной полости и грудной клетки в нативном варианте либо с болюсным контрастным внутривенным усилением (по показаниям). Экстраорганные рецидивы и отдаленные метастазы верифицировались путем трепанобиопсии под контролем УЗИ.

Рецидив РЖ в анастомозе и резецированном желудке диагностирован у 25 больных (71,4 %), при этом у 13 процесс распространился на прилежащие структуры и органы. У пяти больных рецидив в анастомозе сочетался с выявленной при лапаротомии перитонеальной диссеминацией. Рецидив РЖ в анастомозе после ПСРЖ диагностирован в 33 % наблюдений (2 из 6 больных), тогда как после ДСРЖ – в 64,7 % (11 из 17 больных). После ГЭ рецидивы в анастомозе были у 8 из 12 больных (67 %). Существенно, что рецидив в резецированном желудке относительно чаще был диагностирован после проксимальной резекции (33 %), чем после дистальной (11,8 %). Средний безрецидивный период в группе рецидивов в анастомозе и желудке составил $25,2 \pm 6,1$ мес. Группу с экстраорганным рецидивом РЖ составили 7 больных (28,6 %). Экстраорганные рецидивы выявлялись практически в равных долях после ПСРЖ (16,7 %), ГЭ (16,7 %) и ДСРЖ (23,5 %). Средний безрецидивный период составил $30,4 \pm 8,4$ мес. У 3 больных метастатически диагностированы солитарные отдаленные метастазы (печень, параректальная клетчатка, надпочечники).

Хирургическое лечение рецидивов РЖ было проведено 29 больным, выполнено 33 операции (трем больным проводились повторные оперативные вмешательства в связи с новым рецидивом). Еще у 6 пациентов вмешательство было ограничено эксплоративной лапаротомией в связи с выявленными диссеминацией и/или нерезектабельностью процесса.

У больных с рецидивами в анастомозе и желудке выполнены следующие операции: ЭОЖ – 12 пациентов; резекция пищевода-кишечного анастомоза (после ГЭ) – 8; резекция желудка после ДСРЖ – 2 больных: при паллиативном характере операции и у пожилого пациента при небольшой локализованной высокодифференцированной аденокарциноме.

У больных с экстраорганными рецидивами выполнялись вмешательства в объеме удаления рецидивной опухоли (8 операций). Эти рецидивы локализовались преимущественно в лимфатических узлах вокруг головки поджелудочной железы, печеночно-двенадцатиперстной связки, в забрюшинном пространстве у чревного ствола, а также в оставленных лимфатических узлах по ходу левой желудочной и общей печеночной артерий.

Хирургическое лечение в объеме R0 проведено 22 больным, в объеме R1 – 7, R2 – одному больному. Все операции сопровождались расширенной лимфаденэктомией. Комбинированные операции (с резекцией вовлеченных органов: поджелудочной железы, надпочечника, поперечно-ободочной кишки и ее брыжейки, спленэктомией) выполнены 9 больным.

Комбинированный доступ применен у 10 больных: у 8 – лапаротомия с правосторонней торакотомией; у 1 – левосторонняя комбинированная лапароторакотомия; у 1 – абдомино-цервикальный доступ с трансхиатальным удалением пищевода. Торакотомии выполнялись при высоком расположении пищевода и при распространении опухоли на пищевод. Пластическое замещение удаленного пищевода тонкой кишкой произведено у 9 больных, сегментом толстой кишки – у 2 пациентов.

Пациентам с метастатическими солитарными метастазами (4 наблюдения) выполнялись циторедуктивные операции: левосторонняя адреналэктомия, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, радиочастотная абляция метастаза в печени (2 вмешательства).

Результаты и обсуждение

Анализируемая группа характеризовалась преобладанием прогностически неблагоприятных вариантов РЖ и изначально большой распространенностью опухолевого процесса. Появление рецидива РЖ при небольшой стадии первичного РЖ отражает неадекватный объем операции. Развитие экстраорганных локо-регионарных рецидивов обусловлено недостаточным объемом лимфаденэктомии и резекции вовлеченных в опухолевый процесс структур и органов при операции по поводу первичного РЖ. При этом выполнение стандартной лимфаденэктомии D2 не гарантировало отсутствие рецидива в лимфоузлах при преобладании лимфогенного пути метастазирования. При диффузных формах РЖ метастазы в лимфоузлы диагностировались относительно редко, преобладающим путем метастазирования был перитонеальный канцероматоз.

В исследовании основным вариантом операций были экстирпация оперированного желудка (после субтотальных резекций) и резекция пищеводно-кишечного анастомоза (после ГЭ). Показанием к удалению экстраорганных рецидива РЖ являлся локализованный характер процесса. Резектабельность среди оперированных пациентов составила 78,6 %, при этом резектабельность локо-регионарных рецидивов, по данным других авторов, составляет от 3,7 до 40 % [3, 4, 11, 15, 18, 30].

По данным литературы, комбинированные операции при рецидивах рака желудка производятся чаще, чем при первичном раке, частота их составляет до 60 % [3, 11], при рецидивах в пищеводно-кишечном анастомозе после гастрэктомии – до 90 % [3]. В нашем исследовании необходимость в комбинированном объеме операции отмечена у 9 больных (27,3 %).

Вариант реконструкции пищеварительного тракта после ЭОЖ либо резекции пищеводно-кишечного анастомоза зависит от объема операции и варианта анастомозов при первичном раке, а также местной распространенности рецидивной опухоли (вовлечение пищеводно-желудочного анастомоза, высокий переход на пищевод, распространение на желудочно-кишечный анастомоз с вовлечением отводящей кишки) [4, 5, 6, 11]. При высоком переходе опухоли на пищевод реконструкция выполняется с помощью тонко- или толстокишечных пищеводных трансплантатов [5, 6]. Предпринимаются попытки выполнения операции лапароскопическим доступом [20].

Частота осложнений после хирургического лечения в нашем исследовании оставалась в пределах, представленных в литературе, и составила 45,5 % (15 больных), что сопоставимо с таковой при операциях при первичном РЖ. По классификации Clavien-Dindo осложнения I класса диагностированы у 3 больных; II – у 5 больных, IIIA – у 2, IIIB – у 2; IV – у 2 больных; V класса (смерть от послеоперационных осложнений) – 1 больной. Несостоятельность швов анастомоза отмечена у 4 больных (у двух из них – поздняя), у одного привела к летальному исходу. Послеоперационная летальность – 3 %, также в пределах общемировых показателей. Таким образом, операции по поводу рецидивов РЖ не сопровождаются значительным увеличением числа осложнений.

Консервативные методы лечения применялись в адьювантном режиме при большой распространенности рецидива РЖ после операции либо при неоперабельном процессе, выживаемость не превышала 1 года.

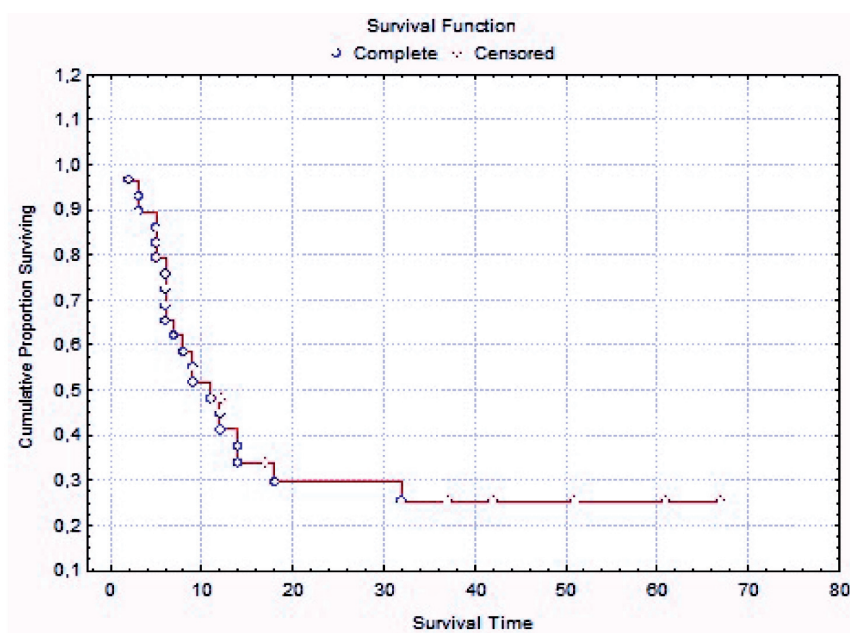


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость у оперированных больных с рецидивами рака желудка

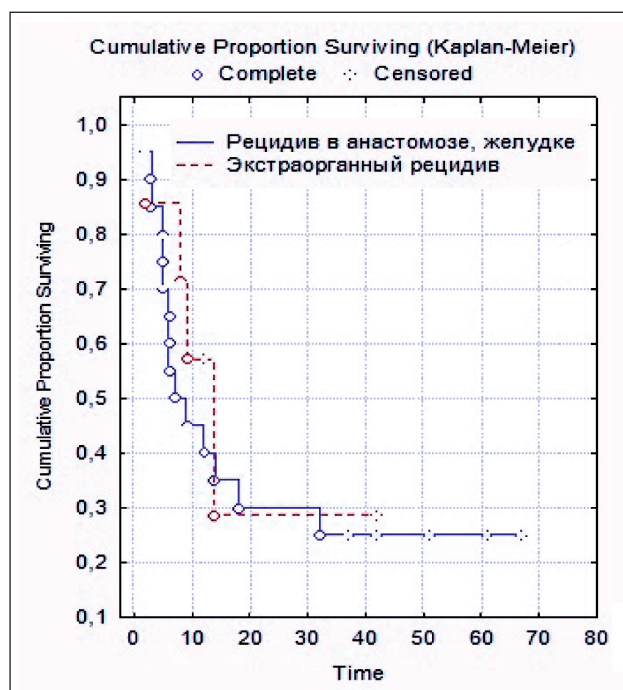


Рис. 2. Сравнительная кумулятивная выживаемость в зависимости от вида рецидива рака желудка ($p=0,6$)

Отдаленные результаты лечения прослежены у 32 больных, трое выбыли из-под наблюдения. Одногодичная выживаемость в группе оперированных больных составила 44 %; трехлетняя – 25 %; выживаемость 5 и более лет отмечена у 1 (2,8 %) больной, $p=0,08$ (рис. 1). Средняя продолжительность жизни в группе составила $18,0 \pm 3,4$ мес, медиана выживаемости – 10 мес. При сравнении группы больных, оперированных по поводу рецидивов в анастомозе и экстраорганных рецидивов,

статистически значимых отличий не выявлено; результаты хирургического лечения в группе экстраорганных рецидивов не хуже, чем при органном рецидиве (рис. 2).

Выводы

1. При наличии изолированного локального, в том числе экстраорганного, рецидива рака желудка возможно проведение хирургического лечения, однако эффективность этого лечения зависит от морфологического варианта и степени агрессивности опухоли. При низкодифференцированных опухолях высока вероятность диссеминации в ближайшем послеоперационном периоде, поэтому вопрос о необходимости оперативного вмешательства должен решаться индивидуально.

2. При хирургическом лечении рецидивов РЖ сохраняются основные онкологические принципы, такие как выполнение расширенной лимфаденэктомии, резекция в пределах здоровых тканей (комбинированные вмешательства), применение комбинированных доступов при высоком распространении опухоли, тенденция к одномоментному выполнению резекционного и реконструктивного этапов с целью сохранения оптимального качества жизни этих больных.

3. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения рецидивов РЖ сравнимы с таковыми при первичном РЖ.

4. Определяя показания к хирургическому вмешательству, следует учитывать, что возможности альтернативных методов лечения существенно ограничены ввиду низкой чувствительности РЖ к лекарственным агентам и лучевому воздействию, и единственным вариантом радикального лечения этих больных является операция.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барышев А.Г. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в свете биомолекулярных особенностей опухоли // Российский биотерапевтический журнал. 2011. № 2 (10). С. 85–88.
2. Вашикмадзе Л.А., Алешикина Т.Н., Чайка А.В. Хирургическая тактика при рецидивах рака желудка // Российский онкологический журнал. 2001. № 1. С. 9–12.
3. Вашикмадзе Л.А., Бутенко А.В., Савинов В.А. Возможность выполнения мультивисцеральных резекций при регионарном рецидиве рака желудка // Российский онкологический журнал. 1998. № 4. С. 53–54.
4. Вашикмадзе Л.А., Чайка А.В., Сидоров Д.В., Белоус Т.А., Алешикина Т.Н. Хирургическое лечение больных с рецидивами рака желудка. М., 2008. 40 с.
5. Вашикмадзе Л.А., Черемисов В.В., Хомяков В.М. Реконструкция верхних отделов пищеварительного тракта при одномоментных или последовательных хирургических вмешательствах на пищеводе и желудке // Онкология. 2013. № 2. С. 16–22.
6. Давыдов М.И., Стилиди И.С., Боян В.Ю. Внутривисцеральная толстокишечная пластика у больных раком желудка с высоким поражением пищевода // Российский онкологический журнал. 2002. № 3. С. 27–29.
7. Джуряев М.Д., Худайбердиева М.Ш., Эгамбердиев Д.М. Рецидив рака желудка: современное состояние проблемы // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 3 (33). С. 60–63.
8. Ена И.И., Шаназаров Н.А. Современные подходы к хирургическому лечению рака желудка // Фундаментальные исследования. 2011. № 10. С. 204–211.
9. Жарков В.В., Михайлов И.В. Факторы прогноза при раке желудка // Медицинские новости. 2005. № 9. С. 17–21.

10. Китаев В.М., Дмитриченко А.А., Маршенина Т.Б. Значение компьютерной томографии в комплексной диагностике рецидивов рака желудка // Материалы III симпозиума «Клинико-инструментальная диагностика в хирургии». М., 1994. С. 110–111.
11. Клименков А.А., Неред С.Н., Губина Г.И. Современные возможности хирургического лечения рецидива рака желудка // Материалы VIII Российского онкологического конгресса. М., 2004. С. 13–16.
12. Петрова Г.В., Грецова О.П., Простов Ю.И., Простов М.Ю. Заболеваемость населения России злокачественными новообразованиями // Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. С. 4–44.
13. Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А., Афанасьев С.Г., Волков М.Ю., Давыдов И.М. Рак желудка в Томской области: эпидемиологические аспекты // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 40–43.
14. Bohner H., Zimmer T., Hopfenmuller W., Berger G., Buhr H.J. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer. Is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? // Hepato-gastro. 2000. Vol. 47. P. 1489–1494.
15. Carboni F., Lepaine P., Santoro R., Lorusso R., Manchini P., Carlini M., Santoro E. Treatment for isolated loco-regional recurrence of gastric adenocarcinoma: Does surgery play a role? // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (44). P. 7014–7017.
16. Hosokawa O., Kaizaki Y., Watanabe K., Hattori M., Duoden K., Hayashi H., Maeda S. Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery // Endoscopy. 2002. Vol. 34. P. 469–473.
17. Kim K.A., Park C.M., Cha S.H., Seol N.Y., Cha I.H., Lee K.Y. CT finding in the abdomen and pelvis after gastric carcinoma resection // AJR. 2002. Vol. 179. P. 1037–1041.

18. Lehnert T., Rudek B., Buhl K., Golling M. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2002. Vol. 28 (4). P. 455–461.
19. Mansfield P.F. Surgical management of invasive gastric cancer. URL: <http://www.uptodate.com/surgical-management-of-invasive-gastric-cancer> (29.04.2014).
20. Mayumi K., Terakura M., Hamano G., Ikebe T., Takemura M., Hori T. A case of repeated postoperative recurrence of gastric cancer treated via laparoscopic approach // Gan To Kagaku Ryoho. 2013. Vol. 40 (12). P. 2176–2178.
21. Miller R.C., Haddock M.G., Gunderson L.L., Donohue J.H. Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinoma // Dis Esophagus. 2006. Vol. 19 (6). P. 487–495.
22. Nashimoto A., Yabusaki H., Matsuki A., Aizawa M. Surgical treatment for curable and incurable recurrent gastric cancer // Gan To Kagaku Ryoho. 2013. № 40 (8). P. 971–975.
23. Okugawa Y., Toiama Y., Inoue Y., Saigusa S., Kobayashi M., Tanaka K., Mohri Y., Miki C., Kusunoki M. Late-onset peritoneal recurrence of advanced gastric cancer 20 years after partial gastrectomy // Nihon Shokakibyo Gakki Zasshi. 2011. Vol. 108. P. 238–244. doi: 10.1186/1477-7819-8-104.
24. Panani A.D. Cytogenic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications // Cancer let. 2008. Vol. 266. P. 99–115.
25. Schwarz R., Zagala-Nevarez K. Recurrent patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9. P. 394–400.
26. Shchepotin I., Evans S.R., Shabahang M., Cherny V., Buras R.R., Zadorozhny A., Nauta R.J. Radical treatment of locally recurrent gastric cancer // Am. Surg. 1995. Vol. 61 (4). P. 371.
27. Shiraishi N., Inomata M., Osawa N., Yasuda K., Adachi Y., Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses // Cancer. 2000. Vol. 89. P. 255–261.
28. Sobin L.N., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM-classification of malignant tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009.
29. Takeoshi I., Ohwada S., Ogawa T., Kawashima Y., Ohya T., Kawate S., Nakasone Y., Aria K., Ikeya T., Morishita Y. The resection of non-hepatic intraabdominal recurrence of gastric cancer // Hepatogastroenterology. 2000. № 47. P. 1479–1481.
30. Yoo C.H., Hoh S.H., Shin D.W., Choi S.H., Min J.S. Recurrence following curative resection of gastric cancer // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87 (2). P. 236–242.

Поступила 20.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чайка Анна Валентиновна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник торако-абдоминального отделения отдела торако-абдоминальной онкохирургии, «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8-916-180-04-57. E-mail: AnnaChayka@mail.ru. SPIN-код: 6781-1890

Хомяков Владимир Михайлович, кандидат медицинских наук, руководитель торако-абдоминального отделения отдела торако-абдоминальной онкохирургии, «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8-903-194-83-43. E-mail: vladimirkhom@mail.ru

Вашакмадзе Леван Арчилович, профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения радиохимирии, ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8-916-114-61-48. E-mail: mnioi_ta@mail.ru, ronc@list.ru.

Черемисов Вадим Владимирович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник торако-абдоминального отделения отдела торако-абдоминальной онкохирургии, «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8-985-333-84-32. E-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Рябов Андрей Борисович, доктор медицинских наук, руководитель отдела торако-абдоминальной онкохирургии «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8-903-580-51-83. E-mail: ryabovdoc@mail.ru

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

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT AT RECURRENT GASTRIC CANCER

A.V. Chayka, V.M. Khomyakov, L.A. Vashakmadze, V.V. Cheremisov, A.B. Ryabov

P.A. Hertsen Cancer Research Institute, Moscow
2-nd Botkinsky proezd, 3, Moscow-125284, Russia, e-mail: mnioi@mail.ru

REFERENCES

1. Baryshev A.G. Long-term treatment outcomes in gastric cancer patients in the light of biomolecular characteristics of the tumor // Rossijskij bioterapevticheskij zhurnal. 2011. № 2 (10). P. 85–88. [in Russian]
2. Vashakmadze L.A., Alyeshkina T.N., Chayka A.V. Surgical tactics for recurrent gastric cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2001. № 1. P. 9–12. [in Russian]
3. Vashakmadze L.A., Butenko A.V., Savinov V.A. Feasibility of performing multivisceral resections in patients with locoregional recurrence of gastric cancer // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1998. № 4. P. 53–54. [in Russian]
4. Vashakmadze L.A., Chayka A.V., Sidorov D.V., Belous T.A., Alyeshkina T.N. Surgical treatment of patients with recurrent gastric cancer. M., 2008. 40 p. [in Russian]
5. Vashakmadze L.A., Cheremisov V.V., Khomyakov V.M. Reconstruction of the upper gastrointestinal tract during simultaneous or sequential surgeries on the esophagus and the stomach // Oncology. 2013. № 2. P. 16–22. [in Russian]
6. Davydov M.I., Stilidi I.S., Bokhyan V.Yu. Intrapleural colon plastic surgery in patients with gastric cancer with esophageal involvement // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 2002. № 3. P. 27–29. [in Russian]
7. Dzuraev M.D., Khudaberdieva M.Sh., Egamberdiev D.M. Recurrent gastric cancer: current status // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2009. № 3 (33). P. 60–63. [in Russian]
8. Ena I.I., Shanazarov N.A. Current approaches to surgical treatment of gastric cancer // Basic studies. 2011. № 10. P. 204–211. [in Russian]
9. Zharkov V.V., Mikhailov I.V. Prognostic factors for gastric cancer // Medicinskie novosti. 2005. № 9. P. 17–21. [in Russian]
10. Kitaev V.M., Dmitrashchenko A.A., Marshenina T.B. The role of computed tomography in comprehensive diagnosis of recurrent gastric cancer // Proceedings of the III symposium «Clinical and Instrumental Diagnosis in Surgery». M., 1994. P. 110–111. [in Russian]

11. Klimenkov A.A., Nered S.N., Gubina G.I. Current approaches to surgical treatment of recurrent gastric cancer // Proceedings of the VIII Russian Cancer Congress. M., 2004. P. 13–16. [in Russian]
12. Petrova G.V., Gretsova O.P., Prostov Yu.I., Prostov M.Yu. Cancer incidence among population of Russia // Cancer incidence in Russia in 2012 (morbidity and mortality) / Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinsky, G.V. Petrova. M., 2014. P. 4–44. [in Russian]
13. Pisareva L.F., Odintsova I.N., Ananina O.A., Afanasyev S.G., Volkov M.Yu., Davydov I.M. Gastric cancer in Tomsk region: epidemiological aspects // Sibirskiy onkologicheskii zhurnal. 2013. № 6. P. 40–43. [in Russian]
14. Bohnner H., Zimmer T., Hopfenmuller W., Berger G., Buhr H.J. Detection and prognosis of recurrent gastric cancer. Is routine follow-up after gastrectomy worthwhile? // Hepato-gastro. 2000. Vol. 47. P. 1489–1494.
15. Carboni F., Lepaine P., Santoro R., Lorusso R., Manchini P., Carlini M., Santoro E. Treatment for isolated loco-regional recurrence of gastric adenocarcinoma: Does surgery play a role? // World J. Gastroenterol. 2005. Vol. 11 (44). P. 7014–7017.
16. Hosokawa O., Kaizaki Y., Watanabe K., Hattori M., Duoden K., Hayashi H., Maeda S. Endoscopic surveillance for gastric remnant cancer after early cancer surgery // Endoscopy. 2002. Vol. 34. P. 469–473.
17. Kim K.A., Park C.M., Cha S.H., Seol N.Y., Cha I.H., Lee K.Y. CT finding in the abdomen and pelvis after gastric carcinoma resection // AJR. 2002. Vol. 179. P. 1037–1041.
18. Lehnert T., Rudek B., Buhl K., Golling M. Surgical therapy for loco-regional recurrence and distant metastasis of gastric cancer // Eur. J. Surg. Oncol. 2002. Vol. 28 (4). P. 455–461.
19. Mansfield P.F. Surgical management of invasive gastric cancer. URL: <http://www.uptodate.com/surgical-management-of-invasive-gastric-cancer> (29.04.2014).
20. Mayumi K., Terakura M., Hamano G., Ikebe T., Takemura M., Hori T. A case of repeated postoperative recurrence of gastric cancer treated via laparoscopic approach // Gan To Kagaku Ryoho. 2013. Vol. 40 (12). P. 2176–2178.
21. Miller R.C., Haddock M.G., Gunderson L.L., Donohue J.H. Intraoperative radiotherapy for treatment of locally advanced and recurrent esophageal and gastric adenocarcinoma // Dis Esophagus. 2006. Vol. 19 (6). P. 487–495.
22. Nashimoto A., Yabusaki H., Matsuki A., Aizawa M. Surgical treatment for curable and incurable recurrent gastric cancer // Gan To Kagaku Ryoho. 2013. № 40 (8). P. 971–975.
23. Okugawa Y., Toiama Y., Inoue Y., Saigusa S., Kobayashi M., Tanaka K., Mohri Y., Miki C., Kusunoki M. Late-onset peritoneal recurrence of advanced gastric cancer 20 years after partial gastrectomy // Nihon Shokakibyo Gakki Zasshi. 2011. Vol. 108. P. 238–244. doi: 10.1186/1477-7819-8-104.
24. Panani A.D. Cytogenic and molecular aspects of gastric cancer: clinical implications // Cancer let. 2008. Vol. 266. P. 99–115.
25. Schwarz R., Zagala-Nevarez K. Recurrent patterns after radical gastrectomy for gastric cancer: prognostic factors and implications for postoperative adjuvant therapy // Ann. Surg. Oncol. 2002. Vol. 9. P. 394–400.
26. Shchepotin I., Evans S.R., Shabahang M., Cherny V., Buras R.R., Zadorozhny A., Nauta R.J. Radical treatment of locally recurrent gastric cancer // Am. Surg. 1995. Vol. 61 (4). P. 371.
27. Shiraishi N., Inomata M., Osawa N., Yasuda K., Adachi Y., Kitano S. Early and late recurrence after gastrectomy for gastric carcinoma. Univariate and multivariate analyses // Cancer. 2000. Vol. 89. P. 255–261.
28. Sobin L.N., Gospodarowicz M.K., Wittekind Ch. TNM-classification of malignant tumours. 7th ed. Wiley-Blackwell, 2009.
29. Takeoshi I., Ohwada S., Ogawa T., Kawashima Y., Ohya T., Kawate S., Nakasone Y., Aria K., Ikeya T., Morishita Y. The resection of non-hepatic intraabdominal recurrence of gastric cancer // Hepatogastroenterology. 2000. № 47. P. 1479–1481.
30. Yoo C.H., Hoh S.H., Shin D.W., Choi S.H., Min J.S. Recurrence following curative resection of gastric cancer // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87 (2). P. 236–242.

ABOUT THE AUTHORS

Chaika Anna Vladimirovna, MD, PhD, researcher, Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow), Russian Federation. Phone: +7 916 180-04-57. E-mail: AnnaChayka@mail.ru. SPIN-code: 6781-1890

Khomayakov Vladimir Mikhailovich, MD, PhD, Head of Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow), Russian Federation. Phone: +7 903 194-83-43. E-mail: vladimirkhom@mail.ru

Vashakmadze Levan Archilovich, MD, DSc, Professor, Principal Investigator, Radiosurgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow), Russian Federation. Phone: +7 916 114-61-48. E-mail: mnioi_ta@mail.ru, ronc@list.ru

Cheremisov Vadim Vladimirovich, MD, PhD, senior researcher, Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow), Russian Federation. Phone: +7 985 333-84-32. E-mail: doctorcheremisov@yandex.ru

Ryabov Andrey Borisovich, MD, DSc, Head of Thoracic and Abdominal Surgery Department, P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology (Moscow), Russian Federation. Phone: +7 903 580-51-83. E-mail: ryabovdoc@mail.ru

УСКОРЕННОЕ ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЕ ДНЕВНОЙ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ В СХЕМЕ ХИМИОЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ РОТОГЛОТКИ И ПОЛОСТИ РТА

М.У. Раджапова, И.А. Гулидов, Ю.С. Мардынский, Д.Ю. Семин

МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России, г. Обнинск 249036, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

Аннотация

Основные неудачи терапии рака ротоглотки и полости рта связаны в первую очередь с лечением поздних (III–IV) стадий заболевания, частота выявления которых в нашей стране крайне высока. С увеличением агрессивности противоопухолевой терапии возрастает токсичность лечения и качество жизни снижается, поэтому поиск консервативных методов лечения данной патологии, оптимальных с точки зрения эффективности – токсичность, остается актуальным. Клинические наблюдения представлены 233 больными первичным раком слизистой оболочки ротоглотки и полости рта, которым проводили одновременную химиолучевую терапию ускоренным гиперфракционированием дневной дозы облучения и стандартное лучевое лечение. После химиолучевой терапии в режиме 1 Гр+1,5 Гр и 1 Гр+2 Гр с 4–6-часовым интервалом до СОД 60 Гр частота объективных ответов (сумма полных и частичных регрессий) была существенно выше по сравнению со стандартным лучевым лечением (97,8; 100 и 61,9 % наблюдений соответственно). В процессе химиолучевой терапии с дроблением дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр частота тяжелых мукозитов (3-й степени) составила 40,5 и 77,8 % ($p<0,05$) против 52,7 % наблюдений при стандартной лучевой терапии. Поздние лучевые повреждения нормальных тканей и органов в зоне облучения имели место в 8,9; 10,8 и 20,2 % случаев соответственно ($p>0,05$). Непосредственные результаты лечения больных и анализ выживаемости показали статистически значимые различия в пользу химиолучевого лечения ускоренным гиперфракционированием дневной дозы облучения по сравнению со стандартной лучевой терапией без увеличения поздней местной токсичности. Все больные завершили запланированный курс лечения, несмотря на большую частоту мукозитов 3-й степени при методике дробления дозы 1 Гр + 2 Гр, благодаря своевременной и адекватной тактике симптоматической терапии.

Ключевые слова: объективный ответ, ускоренное гиперфракционирование, химиолучевая терапия, поздние лучевые повреждения, мукозит.

Введение

Повышение эффективности лечения больных раком ротоглотки и полости рта остается актуальной проблемой клинической онкологии. Основные неудачи терапии данной патологии связаны в первую очередь с лечением поздних (III–IV) стадий заболевания, частота выявления которых в нашей стране крайне высока [3]. Недопустимо высокие показатели запущенности отмечены при диагностике новообразований даже визуально наблюдаемых локализаций. Так, в 2012 г. III–IV стадия заболевания диагностирована у 61,7 % больных раком полости рта [5]. Показатель летальности уже на первом году после постановки диагноза у данной категории пациентов составляет более 40 %, а трех- и пятилетняя выживаемость: для рака ротоглотки – 24 и 14 %; полости рта – 41 и 30 % соответственно [3, 6, 14].

Следует отметить, что анатомия и физиология органов, расположенных в орофарингеальной зоне, представляют собой уникальный комплекс. Выполнение основных функций – речь, жевание,

глотание – зависит от слаженной работы этих органов. К тому же особенности внешности людей зависят от формы и структуры тканей на лице, и особенно критично оцениваются как самим человеком, так и окружающими. Вот почему проблема повышения эффективности противоопухолевой терапии данной патологии приобретает важное и социальное значение, а поиск эффективных консервативных методов лечения данной категории больных по-прежнему актуален.

Клинический опыт отечественных и зарубежных исследователей свидетельствует о том, что наибольшего прогресса в терапии злокачественных опухолей ротоглотки и полости рта удалось достичь благодаря сочетанию облучения и химиотерапии при различной последовательности методов воздействия [1, 2, 4, 17]. Однако основным лечебным подходом в большинстве случаев считается одновременная химиолучевая терапия [7, 13, 17], но ее реализация ограничивается токсичностью, величина которой прямо пропорциональна интенсивности лечения [8, 18]. Наиболее частым и

ранним токсическим осложнением химиолучевого лечения, ограничивающим его радикальность, являются тяжелые мукозиты 3–4-й степени, частота развития которых достигает 70 % и более [18]. Из поздних токсических эффектов заслуживают внимания лучевые повреждения нормальных тканей и органов в зоне облучения, в частности остеорадионекрозы нижней челюсти, на долю которых приходится от 5 до 15 % случаев [15, 16]. Степень тяжести и выраженные симптомы токсических осложнений значительно снижают качество жизни больных при хорошей эффективности противоопухолевой терапии [11, 12].

В контексте этой проблемы перспективным является направление по оптимизации лучевого компонента в программах химиолучевой терапии больных раком ротоглотки и полости рта. На наш взгляд, улучшить эффективность лучевого лечения можно путем нетрадиционного фракционирования дневной дозы облучения, направленного на увеличение терапевтического интервала с целью подведения к опухоли радикальной туморцидной дозы при снижении лучевого повреждения здоровых тканей.

Целью настоящего исследования является улучшение результатов лечения рака ротоглотки и полости рта без увеличения токсичности за счет использования методик ускоренного гиперфракционирования (УГФ) дневной дозы облучения при химиолучевой терапии больных с данной патологией.

Материал и методы

При проведении данной работы строго соблюдались требования биомедицинской этики. Все участники исследования подписали информированное согласие. Клинические наблюдения представлены 233 пациентами с морфологически подтвержденным диагнозом первичного рака слизистой оболочки ротоглотки и полости рта. В рамках данной работы были проведены проспективное контролируемое исследование (1994–2009 гг., $n=136$) и ретроспективный клинический анализ (до 1994 г., $n=97$) больных, получавших химиолучевое и в самостоятельном варианте лучевое лечение (исторический контроль) соответственно. Среди них рак ротоглотки диагностирован у 92 (39,5 %) пациентов, полости рта – у 141 (60,5 %). Мужчин было 193 (82,8 %), женщин – 40 (17,2 %), соотношение 4,8:1. Возраст пациентов варьировал от 21 до 81 года; в 60,3 % случаев диагноз установлен у лиц трудоспособного возраста от 40 до 60 лет. В структуре клинических наблюдений преобладали рак дна полости рта (28,8 %), языка (26,6 %), тонзиллярной области (17,5 %) и корня языка (16,2 %). Поражение ретромоллярной области, задней и боковой стенок глотки встречалось в 5,2 и 5,7 % случаев соответственно.

Всем больным проводилась гистологическая верификация диагноза. В 93,2 % случаев выявлен плоскоклеточный рак различной дифференцировки.

Стадию заболевания устанавливали в соответствии с международной классификацией TNM (6-е изд., 2002 г.) на основании общепринятых стандартных методов обследования, а также неинвазивных методов лучевой диагностики – спиральной компьютерной томографии головы и шеи. Опухолевый процесс III и IV стадий диагностирован у 75,1 % пролеченных больных. Метастазы в регионарные лимфатические узлы обнаружены в 49,3 % наблюдений. Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса приведено в табл. 1.

В зависимости от метода лечения пациенты были распределены на три группы. Больным первой группы ($n=97$) проводилась стандартная лучевая терапия (СЛТ) в самостоятельном варианте – разовая очаговая доза 2 Гр пять раз в неделю до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр. Остальным пациентам проводили одновременную химиолучевую терапию ускоренным гиперфракционированием дневной дозы облучения. При этом во второй группе ($n=91$) использовали дробление дозы на две фракции 1 и 1,5 Гр, а в третьей ($n=45$) применили фракционирование в режиме 1 Гр + 2 Гр с 4–6-часовым интервалом до СОД 60 Гр.

Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических установках типа «Агат» и «Рокус-АМ». Первичную опухоль с лимфатическими узлами первого регионарного барьера облучали через противоположные боковые поля. Границы и размеры полей облучения подбирали индивидуально в зависимости от локализации и степени распространенности опухоли и регионарных метастазов. Среднюю и нижнюю группы лимфатических узлов шеи облучали через прямое переднее и заднее поле с экранированием хрящей гортани и спинного мозга. Интактные лимфатические узлы облучали до СОД в диапазоне 44–46 Гр, метастатические – 56–60 Гр. Пациентам с неполной регрессией регионарных метастазов выполнялось плановое иссечение лимфатических узлов через 4–5 нед после завершения противоопухолевой терапии.

В схему стандартной полихимиотерапии были включены два препарата: цисплатин и 5-фторурацил. В первый день лечения, до начала лучевой терапии, внутривенно на фоне гипергидратации вводили цисплатин из расчета 100–120 мг/м² площади поверхности тела в течение 30 мин, затем начинали внутривенное введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 ч при помощи инфузионного шприцевого насоса. Всего одновременно с лучевой терапией проводили два цикла полихимиотерапии с интервалом в 21 день. Расщепление курса лучевой и химиолучевой терапии проведено у пациентов с симптомами мукозита 3-й степени.

Клиническую оценку состояния слизистой оболочки полости рта и ротоглотки (степень мукозита) и поздних лучевых повреждений нормальных тканей и органов в зоне облучения проводили в соответствии со шкалой RTOG/EORTC. Также фиксировали длительность перерыва, в течение которого происходила регенерация слизистой оболочки, и величину СОД, которая была подведена к опухоли до перерыва. Клиническую регрессию первичной опухоли оценивали эндоскопическим, рентгенологическим, ультразвуковым методами исследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Статистический анализ данных проводили с использованием программ Statistica 6.0 и SPSS 17.0. Для данных, отвечающих критериям нормального распределения, применяли параметрические методы, и они представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка. В остальных случаях использовали непараметрический критерий χ^2 . Анализ выживаемости проводился путем построения таблиц дожития с графическим изображением кривых выживаемости по методу Каплана – Мейера. Сравнение кривых выживаемости выполняли с помощью логрангового критерия. Величину уровня значимости принимали равной $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Опухоли головы и шеи характеризуются высокой скоростью пролиферации клеток, для подавления которой требовалось бы увеличить суммарную дозу, превышающую толерантность нормальных тканей. Поэтому для снижения риска острых и отдаленных лучевых реакций и повреждений целесообразно использование потенциала восстановления только нормальных тканей. Этого можно достигнуть применением схем фракционирования с разделением дневной дозы на несколько фракций, подводимых через 4–6 ч. Радиобиологическое обоснование различных режимов фракционирования послужило основой для выбора методик облучения в схеме химиолучевого лечения в нашем исследовании [9, 10]. Мы посчитали целесообразным применение УГФ дневной дозы облучения при химиолучевой терапии больных раком ротоглотки и полости рта. В связи с этим были разработаны две методики лучевой терапии с использованием неравномерного дробления дневной дозы облучения на две фракции: 1 Гр+1,5 Гр и 1 Гр+2 Гр с 4–6-часовым интервалом между фракциями. Следует отметить, что УГФ оправдано при лучевой терапии опухолей, характеризующихся высокой пролиферативной активностью, в расчете на максимальное повреждение быстро делящихся клоногенных опухолевых клеток. Отдаленные реакции слабо пролиферирующих нормальных тканей при этом усиливаются в меньшей степени благодаря лучшей репарации радиационных повреждений

в клетках этих тканей, проходящей в перерывах между фракциями.

Таким образом, была проведена сравнительная оценка эффективности и токсичности следующих методов лечения:

- стандартная лучевая терапия традиционным фракционированием по 2 Гр в очаге пять раз в неделю (исторический контроль);
- одновременная химиолучевая терапия с двумя вариантами УГФ ежедневной дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр с 4–6-часовым интервалом до СОД 60 Гр.

Токсичность лечения

Состояние слизистой оболочки полости рта и ротоглотки было оценено у всех пациентов, которым проводили противоопухолевую терапию. Следует отметить, что независимо от метода лечения острые лучевые реакции на слизистых оболочках возникали у 100 % пациентов и носили характер мукозитов различной тяжести, в основном второй и третьей степени, и у единичных больных – первой. Сравнительный анализ частоты побочных явлений степени тяжести мукозитов у больных исследуемых лечебных групп представлен на рис. 1.

Оценка данных показала, что при химиолучевой терапии УГФ дневной дозы облучения 1 Гр+1,5 Гр и 1 Гр+2 Гр частота возникновения тяжелых мукозитов (III степени) составила 40,5 и 77,8 % случаев соответственно, против 52,7 % при стандартном лучевом лечении. При этом отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) увеличение тяжелых мукозитов при режиме фракционирования дозы 1 Гр+2 Гр по сравнению с другими методиками

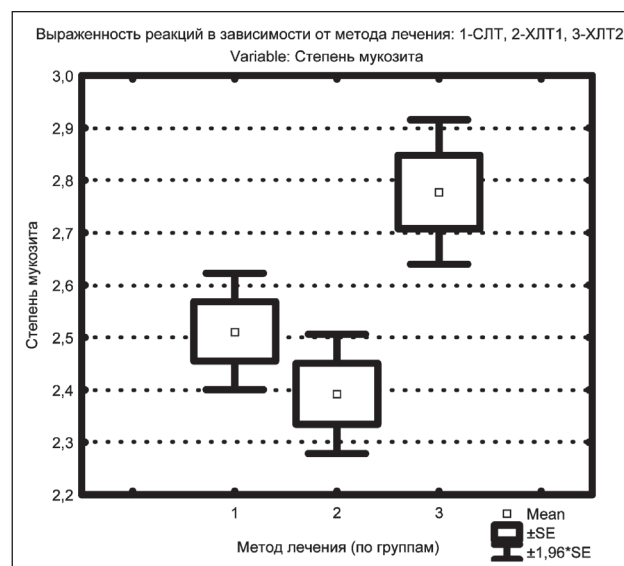


Рис. 1. Степень тяжести мукозита при различных методах лечения (метод χ^2 , непараметрический критерий). 1-СЛТ (1-я группа) – стандартная лучевая терапия; 2-ХЛТ 1 (2-я группа) и 3-ХЛТ 2 (3-я группа) – химиолучевая терапия УГФ дозы облучения 1 Гр+1,5 Гр и 1 Гр+2 Гр соответственно

облучения. Однако при этом длительность перерыва, необходимого для регенерации слизистых оболочек, не превышала таковую при двух других способах терапии. Так, интервал перерыва, необходимого для стихания выраженной симптоматики мукозита при УГФ в режиме 1 Гр+1,5 Гр и 1 Гр+2 Гр, а также при стандартном облучении, составил $10,4 \pm 2,3$; $11,6 \pm 3,3$ и $11,3 \pm 4,1$ дня соответственно ($p > 0,05$). Следует отметить, что все пациенты, включенные в исследование, завершили запланированный курс радикального лечения. Такого результата удалось добиться благодаря адекватной профилактике мукозитов и своевременной терапии этого осложнения.

Поздние лучевые осложнения здоровых тканей и органов полости рта и ротоглотки, возникшие в сроки более трех месяцев после завершения лечения, были оценены у 94 пациентов после лучевой терапии стандартным облучением и у 127 больных после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения. В анализ не включены пациенты, умершие от основного заболевания в сроки до трех месяцев после окончания терапии. Поздние лучевые повреждения, независимо от метода лечения, в различные сроки возникли у 31 из 221 (14,0 %) пациента. При этом после химиолучевой терапии с дроблением дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр они имели место у 8 из 90 (8,9 %) и у 4 из 37 (10,8 %) больных соответственно, а после стандартного лучевого лечения – у 19 (20,2 %; $p > 0,05$) из 94 пациентов. Следует отметить, что большинство поздних лучевых осложнений, независимо от

метода лечения, развиваются в течение первых четырех лет после окончания противоопухолевой терапии. Так, частота накопления повреждений в 1, 2, 3, 4-й годы составила 41,9, 64,5, 77,4, 90,3 % соответственно. И только три случая (9,7 %) имели место спустя четыре года.

Наиболее частым поздним повреждением в нашем исследовании были остеорадионекрозы нижней челюсти, которые возникли у 26 (11,8 %) из 221 пациента. Причем у 21 (80,8 %) больного развились остеорадионекрозы III и IV степени тяжести и у 5 (19,2 %) человек – второй степени тяжести. Из других осложнений имели место: в трех случаях (1,4 %) – лучевая язва и в одном (0,5 %) наблюдении – выраженный фиброз языка. Атрофический фарингит 3-й степени развился у одного пациента (0,5 %).

Полученные данные свидетельствуют о том, что после химиолучевой терапии УГФ дневной дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр с 4–6-часовым интервалом до СОД 60 Гр не отмечается увеличения поздней местной токсичности по сравнению со стандартным облучением.

Непосредственные результаты лечения и анализ выживаемости

В группе лучевой терапии стандартным облучением полностью закончили лечение и были включены в анализ непосредственных результатов 97 пациентов; после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения – 136 больных.

Данные исследования показали, что после химиолучевой терапии УГФ: в режиме 1 Гр + 1,5 Гр частота объективных ответов (сумма полных и частичных регрессий) составила 97,8 % и при методике 1 Гр + 2 Гр – 100 %, а после стандартной лучевой терапии – 61,9 % наблюдений; различия статистически значимы в пользу химиолучевого лечения с УГФ дозы облучения ($p < 0,05$).

При этом после химиолучевой терапии по методикам 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр полная регрессия опухоли имела место у 60 (65,9 %) из 91 пациента и у 32 (71,1 %) из 45 больных соответственно, а после лучевой терапии стандартным облучением – у 35 (36,1 %) из 97 человек. Значимость различий показана на рис. 2. Частичная регрессия опухоли была отмечена у 29 (31,9 %), 13 (28,9 %) и 25 (25,8 %) больных соответственно.

Несмотря на тяжелый контингент больных в целом, после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения 1 и 1,5 Гр частота объективных ответов была выше на 35,9 %, а при фракционировании 1 Гр + 2 Гр – на 38,1 %, по сравнению со стандартной лучевой терапией.

При оценке эффективности лечения и анализе суммарной очаговой дозы, подведенной к опухоли до вынужденного перерыва (вследствие лучевых реакций), было отмечено, что частота объективных ответов была выше в группах, где величина оча-

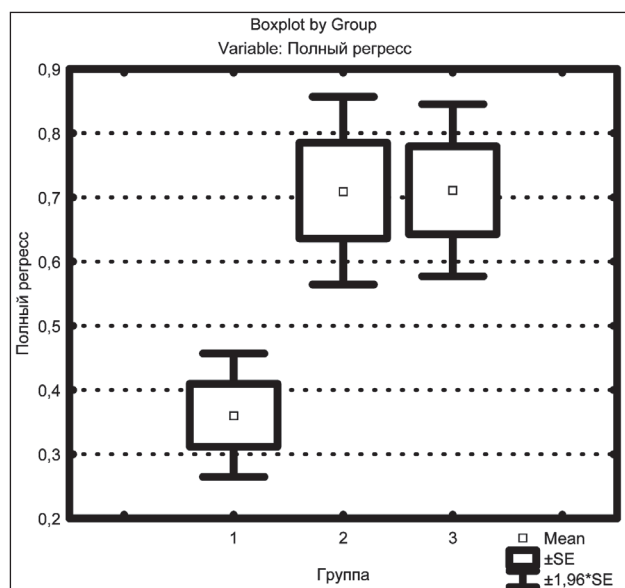


Рис. 2. Сравнительная оценка частоты полной регрессии первичной опухоли при различных методах лечения (метод χ^2 , непараметрический критерий).

1-я группа – стандартная лучевая терапия;

2 и 3-я группы – химиолучевая терапия УГФ дозы облучения 1 Гр+1,5 Гр и 1 Гр+2 Гр соответственно

Таблица 2

Частота объективного ответа и величина очаговой дозы, подведенной к первичной опухоли до перерыва

Метод лечения	СОД (Гр)	Регрессия опухоли		Объективный ответ (%)
		Полная (%)	Частичная (%)	
СЛТ	30,2±6,8	36,1	25,8	61,9
ХЛТ-1	34,7±6,2*	65,9*	31,9	97,8*
ХЛТ-2	37,1±5,9*	71,1*	28,9	100*

Примечание: СЛТ – стандартная лучевая терапия, ХЛТ-1; ХЛТ-2 – химиолучевая терапия УГФ дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр соответственно. СОД – суммарная очаговая доза. * – $p < 0,05$ по отношению к СЛТ.

говой дозы, подведенной к опухоли, была больше (табл. 2).

Из приведенных в табл. 2 данных следует, что в процессе химиолучевой терапии УГФ дозы 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр до перерыва к первичной опухоли подводится большая суммарная очаговая доза, чем при стандартном лучевом лечении. Это усиливает лучевое повреждение опухоли и снижает риск репопуляции опухолевых клеток, что приводит к увеличению частоты объективных ответов и полных регрессий опухоли. Вследствие этого можно предположить наличие заметной корреляции между методиками облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр и биологическими характеристиками опухоли, такими как репарация и репопуляция, что делает эти методики более эффективными по сравнению со стандартным облучением. Однако такое предположение нуждается в морфологическом подтверждении.

Графическое изображение кривых выживаемости при различных методах лечения представлено на рис. 3, 4, 5.

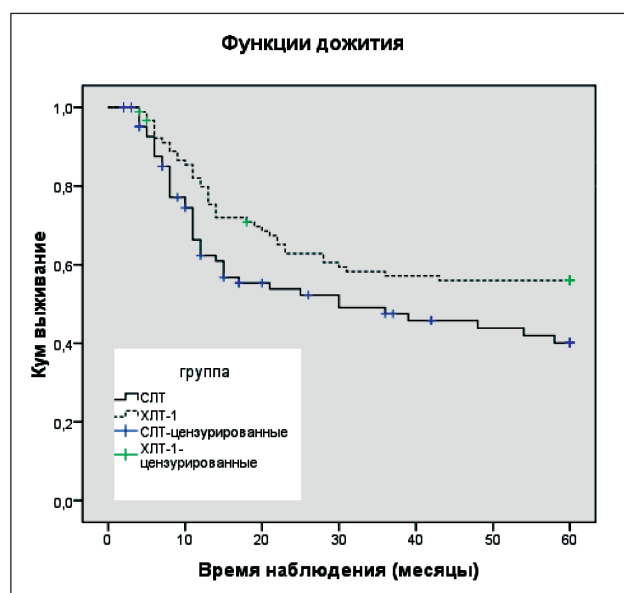


Рис. 3. Кривые выживаемости по Каплану – Мейеру после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр (ХЛТ-1) и стандартной лучевой терапии (СЛТ). Log Rank = 0,039. Средние времена дожития при ХЛТ-1 – 40,4 ± 2,4 и при СЛТ – 34,1 ± 2,8 мес. Пунктирная кривая – ХЛТ-1; сплошная кривая – СЛТ

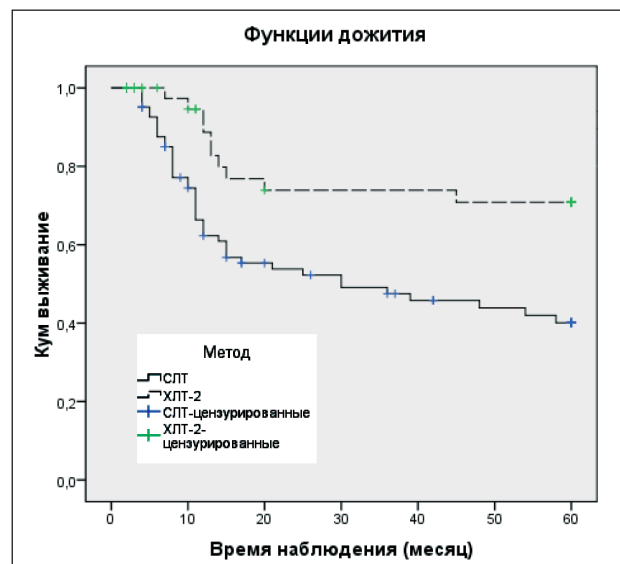


Рис. 4. Кривые выживаемости по Каплану – Мейеру после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения 1 Гр + 2 Гр (ХЛТ-2) и стандартной лучевой терапии (СЛТ). Log Rank = 0,003. Средние времена дожития составили при ХЛТ-2 – 47,3 ± 3,5 и СЛТ – 34,1 ± 2,8 мес. Пунктирная кривая – ХЛТ-2; сплошная кривая – СЛТ

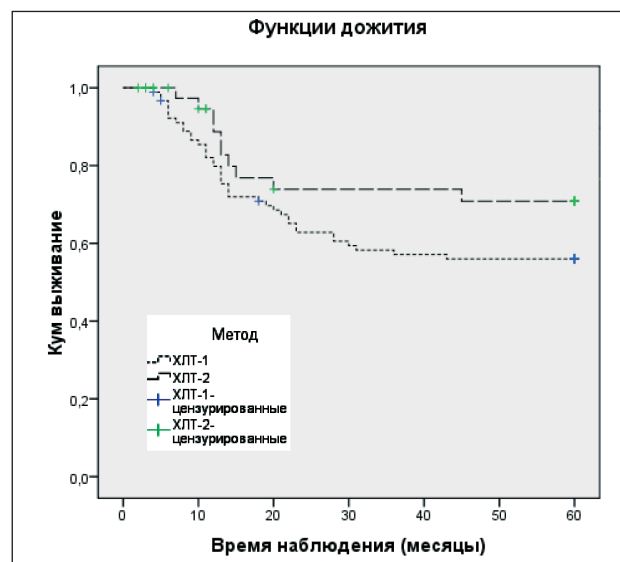


Рис. 5. Кривые выживаемости по Каплану – Мейеру после химиолучевой терапии УГФ 1 Гр + 1,5 Гр (ХЛТ-1) и 1 Гр + 2 Гр (ХЛТ-2). Log Rank = 0,126. Средние времена дожития составили при ХЛТ-1 – 40,4 ± 2,4 и при ХЛТ-2 – 47,3 ± 3,5 мес. Верхняя пунктирная кривая (-----) – ХЛТ-2; нижняя пунктирная кривая (.....) – ХЛТ-1

Сразу можно отметить, что вероятность дожития пациентов после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения значительно выше, чем при стандартной лучевой терапии. Для сравнения выживаемости в группах с различными методами лечения был использован логарифмический ранговый критерий. Оценка кривых выживаемости выявила статистическую значимость различий в пользу больных после химиолучевого лечения УГФ дозы облучения в режиме 1 Гр + 1,5 Гр ($p=0,039$) и 1 Гр + 2 Гр ($p=0,003$) по сравнению с пациентами, лечеными по стандартной лучевой терапии. Величина времени жизни пациентов при различных методах лечения составила: при стандартной лучевой терапии – $34,1 \pm 2,8$ мес; химиолучевой терапии УГФ 1 Гр + 1,5 Гр – $40,4 \pm 2,4$ мес; химиолучевом лечении УГФ 1 Гр + 2 Гр – $47,2 \pm 3,5$ мес. В группах химиолучевого лечения УГФ дозы облучения по методикам 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр различия выживаемости статистически незначимы ($p=0,126$).

Заключение

Непосредственные результаты лечения и анализ выживаемости по методу Каплана – Мейера свиде-

тельствуют о статистически значимом преимуществе химиолучевого лечения УГФ дневной дозы облучения по сравнению со стандартной лучевой терапией больных раком ротоглотки и полости рта.

Обе методики УГФ дозы по раннему токсическому эффекту – лучевым реакциям слизистых оболочек – удовлетворительно переносились больными. Сопутствующее усиление ранних лучевых реакций в виде мукозита 3-й степени тяжести при режиме облучения 1 Гр + 2 Гр рассматривается как не представляющее угрозы для жизни, в значительной мере купируется при хорошем уходе за больными и не является сдерживающим фактором проведения радикального курса лучевой терапии. Также не наблюдалось увеличения поздней местной токсичности.

Выводы

Одновременная химиолучевая терапия УГФ дневной дозы облучения 1 Гр + 1,5 Гр и 1 Гр + 2 Гр с 4–6-часовым интервалом до СОД 60 Гр является наиболее оптимальным с точки зрения «эффективности – токсичность» методом лечения больных раком ротоглотки и полости рта по сравнению со стандартным лучевым лечением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алиева С.Б. Химиолучевая терапия больных местнораспространенным плоскоклеточным раком головы и шеи // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 1. С. 27–30.
2. Алиева С.Б., Романов И.С., Подвязников С.О., Задеренко И.А., Тюляндин С.А. Эффективность индукционной химиотерапии с использованием доцетаксела, цисплатина и 5-фторурацила и последующей одновременной химиолучевой терапии в лечении рака глотки и полости рта III–IV стадии // Опухоли головы и шеи. 2011. № 2. С. 14–20.
3. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, № 3 (приложение). С. 52–90.
4. Канаев С.В. Принципы и обоснование химиолучевого лечения злокачественных опухолей // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 1. С. 1–8.
5. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году. М., 2013. 231 с.
6. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 2000. 480 с.
7. Раджапова М.У., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А., Медведев В.С., Семин Д.Ю., Иванова И.Н. Химиолучевая терапия больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием неравномерного дробления дневной дозы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 35–39.
8. Сокурено В.П., Корытова Л.И., Луфт А.В., Некрасова А.В. Токсическое обременение агрессивного химиолучевого лечения орофарингеального рака: состояние проблемы // Паллиативная медицина и реабилитация. 2008. № 1. С. 51–57.
9. Ярмоненко С.П., Вайнсон А.А. Радиобиология человека и животных М., 2004. 549 с.

10. Ярмоненко С.П., Конопляников А.Г., Вайнсон А.А. Клиническая радиобиология. М.: Медицина, 1992. 320 с.
11. Jham B.C., da Silva Freire A.R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck // Braz. J. Otorhinolaryngol. 2006. Vol. 72 (5). P. 704–708.
12. Jereczek-Fossa B.A., Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications // Cancer Treat. Rev. 2002. Vol. 28 (1). P. 65–74.
13. Langendijk J.A., Leemans Ch.R., Buter J., Berkhof J., Slotman B.J. The Additional Value of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis of the Published Literature // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (15). P. 4604–4612.
14. Lefebvre J.L., Lartigau E., Kara A., Sarini J. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer // Prognostic Factors in Cancer. 2nd ed. / Ed. Gospodarowicz M.K. [et al.]. New York: A. John Wiley and sons, 2001. P. 151–166.
15. Madrid C., Abarca M., Bouferrache K. Osteoradionecrosis: An update // Oral Oncol. 2010. Vol. 46 (6). P. 471–474. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.017.
16. Mendenhall W.M. Mandibular osteoradionecrosis // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (24). P. 4864–4868.
17. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer // Lancet. 2000. Vol. 355. (9208). P. 949–955.
18. Trotti A, Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M.D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review // Radiother. Oncol. 2003. Vol. 66. (3). P. 253–263.

Поступила 12.01.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раджапова Мария Уруновна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения дистанционной лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Обнинск), Российская Федерация. Тел.: 8 (48439) 9-33-15. E-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 4127-7361

Гулидов Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения дистанционной лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Обнинск), Российская Федерация; член ESTRO; член проблемной комиссии РАН по лучевой терапии. Тел.: 8 (48439) 9-32-46. E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 2492-5581

Мардынский Юрий Станиславович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела лучевой терапии, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Обнинск), Российская Федерация. Тел.: 8 (48439) 9-30-19. E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 3393-8914

Семин Дмитрий Юрьевич, доктор медицинских наук, врач высшей категории отделения радиохирургического лечения закрытыми радионуклидами, МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России (г. Обнинск), Российская Федерация. Тел.: 8 (48439) 9-32-01. E-mail: dysemin@mrrc.obninsk.ru. SPIN-код: 9331-8029

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

ACCELERATED HYPERFRACTIONATED DAY DOSE CHART CHEMORADIATION TREATMENT OF PATIENTS WITH CANCER OF OROPHARYNX AND ORAL CAVITY

M.U. Radzhapova, I.A. Gulidov, Yu.S. Mardynskiy, D.Yu. Semin

MRRC them. A.F. Tsyba – branch FGBI "FMITS them. P.A. Herzen's" Ministry of Health of Russia, Obninsk Koroleva St., 4, 249036-Obninsk, e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru

Abstract

The main treatment failures of cancer of the oropharynx and oral cavity are associated with the treatment of advanced (III–IV) stages of the disease, incidence of which is extremely high. The treatment toxicity increases and quality of life reduces with increasing aggressiveness of anticancer therapy. Therefore, the search for conservative treatment methods in order to achieve optimal treatment efficacy remains relevant. The study included 233 patients with primary cancer of the oropharynx and oral cavity, who underwent concurrent chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionated and standard radiation therapy. In patients who received chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionated radiation in the regimens of 1 Gy + 1.5 Gy and 1 Gy+2 Gy with a 4–6 hour interval, 60 Gy total dose, the objective response rate (complete + partial regressions) was significantly higher than that observed in patients who received the standard radiotherapy (97.8; 100 and 61.9 %, respectively). Severe mucositis (grade 3) was observed in 40.5 and 77.8 % of patients treated with accelerated hyperfractionated radiation in the regimens of 1 Gy+1.5 Gy and 1 Gy+2 Gy, respectively compared to 52.7% of patients treated with the standard radiotherapy ($p<0.05$). Late radiation-induced damage to normal tissues and organs in the radiation field occurred in 8.9; 10.8 and 20.2 %, respectively ($p>0.05$). Immediate treatment results and survival analysis showed that chemoradiotherapy with accelerated hyperfractionated radiation was superior to standard radiation therapy without increasing the late local toxicity. All patients completed the planned course of treatment, despite the high rate of grade 3 mucositis in the 1 Gy + 2 Gy dose regimen.

Key words: objective response, accelerated hyperfractionation, chemoradiotherapy, late radiation damage, mucositis.

REFERENCES

1. Alieva S.B. Chemoradiotherapy in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck // *Prakticheskaya onkologiya*. 2008. Vol. 9, № 1. P. 27–30. [in Russian]
2. Alieva S.B., Romanov I.S., Podvyaznikov S.O., Zaderenko I.A., Tjuljandin S.A. Efficacy of the induction chemotherapy using docetaxel, cisplatin and 5-FU and subsequent simultaneous chemoradiotherapy in the treatment of cancer of the oral cavity and pharynx stage III–IV // *Opukholy golovy i shei*. 2011. № 2. P. 14–20. [in Russian]
3. Davydov M.I., Aksel' E.M. The incidence of malignant neoplasms of the population of Russia and the CIS countries in 2007 // *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN*. 2009. Vol. 20, № 3. P. 52–90. [in Russian]
4. Kanaev S.V. Principles and rationale chemoradiation treatment of malignant tumors // *Prakticheskaya onkologiya*. 2008. Vol. 9 (1). P. 1–8. [in Russian]
5. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Condition of the oncological help to the population of Russia in 2012. M., 2013. 231 p. [in Russian]
6. Paches A.I. Tumors of the head and neck. M., 2000. 480 p. [in Russian]
7. Radzhapova M.U., Mardynskiy Yu.S., Gulidov I.A., Medvedev V.S., Semin D.Yu., Ivanova I.N. Chemoradiotherapy with cancer of the oral mucosa and the oropharynx using uneven splitting the daily dose // *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal*. 2011. Vol. 45. № 3. P. 35–39. [in Russian]
8. Sokurenko V.P., Korytova L.I., Luft A.V., Nekrasova A.V. The toxic burden of aggressive chemoradiation oropharyngeal cancer: state of the problem // *Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya*. 2008. № 1. P. 51–57. [in Russian]
9. Yarmonenko S.P., Vaynson A.A. Radiobiology of human and animal M., 2004. 549 p. [in Russian]
10. Yarmonenko S.P., Konoplyannikov A.G., Vaynson A.A. Clinical radiobiology. M.: Medicine, 1992. 320 p. [in Russian]
11. Jham B.C., da Silva Freire A.R. Oral complications of radiotherapy in the head and neck // *Braz. J. Otorhinolaryngol*. 2006. Vol. 72 (5). P. 704–708.
12. Jereczek-Fossa B.A., Orecchia R. Radiotherapy-induced mandibular bone complications // *Cancer Treat. Rev*. 2002. Vol. 28 (1). P. 65–74.
13. Langendijk J.A., Leemans Ch.R., Buter J., Berkhof J., Slotman B.J. The Additional Value of Chemotherapy to Radiotherapy in Locally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Meta-Analysis of the Published Literature // *J. Clin. Oncol*. 2004. Vol. 22 (15). P. 4604–4612.
14. Lefebvre J.L., Lartigau E., Kara A., Sarini J. Oral Cavity, Pharynx and Larynx Cancer // *Prognostic Factors in Cancer*. 2nd ed. / Ed. Gospodarowicz M.K. [et al.]. New York: A. John Wiley and sons, 2001. P. 151–166.
15. Madrid C., Abarca M., Bouferrache K. Osteoradionecrosis: An update // *Oral Oncol*. 2010. Vol. 46 (6). P. 471–474. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.03.017.

16. Mendenhall W.M. Mandibular osteoradionecrosis // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22 (24). P. 4864–4868.

17. Pignon J.P., Bourhis J., Domenge C., Designé L. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. MACH-NC Collaborative Group. Meta-analysis of Chemotherapy on Head and Neck Cancer // Lancet. 2000. Vol. 355. (9208). P. 949–955.

18. Trotti A, Bellm L.A., Epstein J.B., Frame D., Fuchs H.J., Gwede C.K., Komaroff E., Nalysnyk L., Zilberberg M.D. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systemic literature review // Radiother. Oncol. 2003. Vol. 66. (3). P. 253–263.

ABOUT THE AUTHORS

Radzhapova Maria Urunovna, MD, PhD, Leading Researcher, Radiation Therapy Department, A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center affiliated to P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute. Phone: +7 (48439) 9-33-15, E-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 4127-7361

Gulidov Igor Alexandrovich, MD, Professor, Head of External Beam Radiation Therapy Department, A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center affiliated to P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute. Phone: +7 (48439) 9-32-46. E-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 2492-5581

Mardytsky Yuri Stanislavovich, MD, Professor, Associate Member of RAS, Head of Radiation Therapy Department, A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center affiliated to P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute. Phone: +7 (48439) 9-30-19. E-mail: mardynsky@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 3393-8914

Semin Dmitry Yuryevich, MD, DSc, Radiosurgery Department, A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center affiliated to P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute. Phone: +7 (48439) 9-32-01. E-mail: dysemin@mrrc.obninsk.ru. SPIN-code: 9331-8029

РОЛЬ ВРЕМЕНИ ЗАДЕРЖКИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ХИМИЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ НЕОПЕРАБЕЛЬНОГО НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТАДИИ

Е.П. Соловьева^{1,2}, С.М. Асахин^{1,2}, М.Ю. Вальков^{1,2}

ГБУЗ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск¹

ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Архангельск²
163061, Архангельск, пр. Обводный канал, 145А, e-mail: solovyeva_ek@mail.ru

Аннотация

Одна треть больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) исходно имеет местнораспространенный процесс. Увеличение количества индукционных курсов химиотерапии (иХТ) и задержка старта лучевой терапии (ЛТ) могут привести к ухудшению выживаемости у этих пациентов.

Цель. Оценить клиническую значимость времени начала ЛТ на общую выживаемость (ОВ) у больных НМРЛ III стадии, получавших иХТ. **Материал и методы.** В настоящем ретроспективном исследовании изучение ОВ проведено в подгруппах больных, ЛТ которым была проведена ранее или позднее, чем через 150 дней – Интервал между Началом ХТ и Окончанием ЛТ (ИНХОЛТ 150). Оценку ОВ осуществляли методом Каплана – Майера с определением различий между группами лог-ранговым методом, кумулятивную ОВ сравнивали с помощью метода χ^2 . Коррекцию ОВ с учетом влияния различных исходных факторов осуществляли с помощью регрессии Кокса. **Результаты.** В анализ отобрано 49 больных НМРЛ III стадии, получивших ЛТ после иХТ. Двадцать пять пациентов ЛТ получили в срок до 150 дней со времени начала ХТ, 24 – более чем через 150 дней. В группе ИНХОЛТ >150 более высокой была доля пациентов с T_4 ($p=0,029$) и с В стадией ($p=0,003$); по остальным факторам прогноза распределение было равномерным. Медиана (Ме) ОВ в группе ИНХОЛТ >150 составила 19,9 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 16,8–23,2), в группе ИНХОЛТ ≤ 150 – 21,0 мес (95 % ДИ 14,9–27,2), $\chi^2=0,017$, $p=0,895$. Ме ОВ составила 22,5 мес (ДИ 95 % 10,2–34,9), 18,9 мес (ДИ 95 % 16,9–20,9), 18,4 мес (ДИ 95 % 15,4–21,4) у получавших 2, 3–4, 5 и более курсов индукционной ХТ соответственно, $\chi^2=4,42$, $p=0,110$. Отношение рисков (ОР) смерти у больных с большим интервалом до окончания ЛТ составило 1,041 (95 % ДИ 0,571–1,897), после коррекции по другим факторам – 1,485 (95 % ДИ 0,691–3,189). **Заключение.** В ретроспективном анализе задержка старта ЛТ после иХТ приводит к незначимому ухудшению выживаемости. Проведение более двух курсов ХТ нецелесообразно. Результаты требуют подтверждения в рандомизированном исследовании.

Ключевые слова: неоперабельный немелкоклеточный местнораспространенный рак легкого III стадии, лучевая терапия, химиотерапия.

Рак легкого (РЛ), по данным мировой статистики, остается самым частым онкологическим заболеванием и ведущей причиной смерти [18]. В РФ ежегодно заболевает около 60 тыс. человек; на долю РЛ приходится 18 % всех случаев у мужчин и 4 % у женщин; это заболевание лидирует и в структуре смертности, составляя 17,4 % всех случаев рака [3]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) выявляют более чем у 80 % первично больных, причем до 35 % всех впервые выявленных пациентов с РЛ при первичном обращении неоперабельны вследствие высокой местной распространенности процесса – IIВ, реже – IIIА стадии [9]. В этом случае используют нехирургическое лечение: лучевую терапию (ЛТ) и химиотерапию (ХТ). Из числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом РЛ III стадию в РФ имеют 32,4 %, в Архангельской области – 27,0 % [8]. При этом специальным методам лечения по данным

популяционного анализа подвергаются лишь 42 % из них [1].

Общее время лечения и время старта ЛТ при неоперабельном местнораспространенном немелкоклеточном РЛ, согласно данным исследований, могут оказывать существенное влияние на выживаемость. Так, по данным исследования NCCTG [10], сокращение общего времени ЛТ при использовании нетрадиционных схем фракционирования приводило к улучшению выживаемости больных НМРЛ. Наоборот, увеличение времени ожидания до старта ЛТ после индукционной ХТ (иХТ) приводило к значимому увеличению размеров опухоли [13]. С другой стороны, увеличение промежутка времени между установлением диагноза до начала любого лечения (включая ЛТ) при НМРЛ не всегда приводит к ухудшению выживаемости [6].

Перед исследованиями, посвященными лечению НМРЛ, по нашим сведениям, ранее не стави-

лась цель оценить роль времени начала ЛТ после иХТ. Однако при мелкоклеточном РЛ подобные исследования проводятся давно. Так, в метаанализе De D. Ruyscher et al. [12], включавшем 6 рандомизированных исследований по химиолучевому лечению мелкоклеточного рака легкого (МРЛ), проведено сравнение 5-летней выживаемости в зависимости от времени окончания ЛТ. Наиболее весомым для прогноза выживаемости оказалось время от старта любого лечения до дня окончания ЛТ – SER (Start Any Treatment before the End of Radiotherapy). При длительности этого промежутка менее 30 дней 5-летняя общая выживаемость (ОВ) превышала 20 %, что было значимо выше, чем при более позднем времени назначения ЛТ (ОР=0,62, ДИ 0,49–0,80, $p=0,003$). В регрессионной модели каждая новая неделя увеличения SER приводила к снижению 5-летней выживаемости на 1,8 %.

Цель исследования состояла в оценке клинической значимости времени начала лучевой терапии у больных НМРЛ III стадии, получавших иХТ, по критериям общей выживаемости.

Материал и методы

Ретроспективно прослежены данные о методах и исходах лечения больных неоперабельным местнораспространенным НМРЛ III стадии, получавших консервативное лечение в условиях ГБУ Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер» (АКОД). Рабочая гипотеза исследования заключалась в том, что смещение времени начала ЛТ в программе лечения, иными словами, увеличение длительности иХТ, может привести к ухудшению показателей выживаемости больных НМРЛ III стадии. Для ее проверки произведен отбор больных из базы данных областного канцер-регистра за период с 01.02.2000 по 12.02.2010 г.

Критерии отбора были следующими: возраст больных – старше 18 лет; общее состояние больного (performance status) по шкале Карновского – 100–70 % или функциональный статус по шкале Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) – 0–2; морфологически верифицированный НМРЛ III стадии ($T_4N_{любая}M_0$, $T_{3-4}N_1M_0$, $T_{любая}N_{2-3}M_0$) [7]; проведение радикальной ЛТ до суммарной очаговой дозы не менее 50 Гр после индукционной платиносодержащей ХТ в стандартных дозовых режимах. В исследование не включали больных, получавших лучевую терапию в качестве первого метода лечения, а также имевших в анамнезе другие злокачественные опухоли, за исключением надлежащим образом излеченной базалиомы кожи, рака шейки матки in situ.

За указанный период в базе данных канцер-регистра Архангельской области было зарегистрировано 5 596 больных РЛ. Из них диагноз НМРЛ был верифицирован у 3 235 человек, III стадия установлена 1 062 пациентам. Отобрано 49 паци-

ентов, соответствующих критериям включения/невключения.

Химиотерапию большинству больных, согласно локальному стандарту, принятому на основании международных рекомендаций, проводили сочетанием препаратов платины и этопозид (ЕР) в стандартных дозовых режимах: этопозид 120 мг/м² в/в в 1, 3, 5-й дни. Цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день. Интервал между курсами – 21 сут [4]. Чаще использовали модифицированную схему ЕР: этопозид 120 мг/м² в/в в 1, 3, 5-й дни, карбоплатин АUC5 в/в в 1-й день. В исследование также были включены пациенты, получавшие платиносодержащие схемы, с использованием винорельбина, паклитаксела, доцетаксела, гемцитабина [2, 4]. Химиопрепараты вводились в полной дозе или с редукцией на 25 % после первого курса по показаниям [11]. Допускали удлинение интервалов между курсами ХТ до 4–5 нед, если они предпринимались для разрешения негативных явлений.

Дистанционную ЛТ проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, СПб.) либо линейном ускорителе электронов Clinac 2100 C (Varian, USA). Облучение планировали до радикальной суммарной очаговой дозы (СОД) не менее 60 Гр либо ее эквивалента при использовании альтернативных схем фракционирования. Тем не менее в окончательный анализ были также включены больные, получившие ЛТ до СОД 50–59 Гр.

В облучаемый объем, согласно принятым в АКОД стандартам, исходно включали первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы. Лимфатические узлы корня легкого и средостения со стороны поражения облучали даже в отсутствие признаков их поражения. По достижении дозы 40 Гр либо её эквивалента при нетрадиционном фракционировании объем облучения планомерно сокращали до размера исходной опухоли с отступами 2–3 см по вертикали и 1,5–2 см по горизонтали. Надключичные лимфатические узлы облучали только при наличии явных признаков метастатического поражения. Плановых перерывов в ЛТ не допускали.

При статистической обработке материала сравнивали показатели выживаемости больных в отобранной группе в зависимости от длительности временного промежутка между датами установления диагноза и начала лучевой терапии. Оценивали выживаемость в подгруппах больных, ЛТ которым была начата ранее и позднее, чем через 150 дней – Интервал между Началом ХТ и Окончанием ЛТ (ИНХОЛТ 150). Также сравнивали выживаемость больных в зависимости от количества полученных курсов ХТ: 2, 3–4, 5 и более. Основным критерием сравнительной оценки эффективности методов являлась общая выживаемость, которую рассчитывали как временной промежуток между датой установления диагноза РЛ и смертью от любой причины либо от рака.

Таблица 1

Распределение больных по исходным характеристикам

Характеристика	ИНХОЛТ >150		ИНХОЛТ ≤150		p
	N	%	N	%	
Пол					0,527
Мужчины	22	91,7	24	96,0	
Женщины	2	8,3	1	4,0	
Возраст, лет					0,827
до 50	3	12,5	3	12,0	
50–59	12	50,0	10	40,0	
60–69	7	29,2	8	32,0	
70 и старше	2	8,3	4	16,0	
Гистология					0,682
плоскоклеточный	17	70,8	19	76,0	
другой немелкоклеточный	7	29,2	6	24,0	
Эксплоративная торакотомия					0,560
торакотомия	5	20,8	7	28,0	
без торакотомии	19	79,2	18	72,0	
Статус по ECOG					0,513
ECOG 0	1	4,2	2	8,0	
ECOG 1	22	91,7	23	92,0	
ECOG 2	1	4,2	0	0	
Сопутствующая патология					0,263
Чарлсон 0–2	18	75,0	15	60,0	
Чарлсон 3 и более	6	25,0	10	40,0	
Критерий T (TNM 6)					0,029
T ₁	1	4,2	1	4,0	
T ₂	7	29,2	10	40,0	
T ₃	3	12,5	10	40,0	
T ₄	13	54,2	4	16,0	
Поражение лимфоузлов (TNM 6)					0,483
N ₀	2	8,3	1	4,0	
N ₁	2	8,3	6	24,0	
N ₂	15	62,5	13	52,0	
N ₃	5	20,8	5	20,0	
Подстадия					0,003
A	6	25,0	17	68,0	
B	18	75,0	8	32,0	
Клинико-анатомическая форма					0,125
центральный	20	83,3	16	64,0	
периферический	4	16,7	9	36,0	

Непрерывные характеристики (возраст, доза ЛТ) для удобства анализа ранжировали и представляли в виде порядковых переменных. Статистическую значимость различий в распределении по порядковым и качественным характеристикам определяли с помощью метода χ^2 . Статистическая значимость различий была установлена на уровне $p < 0,05$. Все сравнения были двусторонними. Значения показателей выживаемости представляли в виде процентов с доверительными интервалами (ДИ). Оценку выживаемости больных осуществляли методом Каплана – Майера, показатели выживаемости представляли в виде медианы (Me), 95 % ДИ. Различия в выживаемости между группами определяли лонг-ранговым методом. Цензурирование живых и выбывших из-под наблюдения

больных проводили по дате последней проверки базы канцер-регистра либо по дате последней явки на контрольный осмотр соответственно. Коррекцию влияния исходных факторов на выживаемость осуществляли с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Введение факторов в многофакторную регрессионную модель осуществляли методом последовательного ввода.

Результаты

Всего для анализа в наше исследование отобрано 49 больных НМРЛ III стадии, получивших ЛТ после индукционной ХТ. В группу ИНХОЛТ >150 включено 24 пациента, в группу ИНХОЛТ ≤150 – 25 пациентов (табл. 1). Группа ИНХОЛТ >150 исходно включала больных с более распростра-

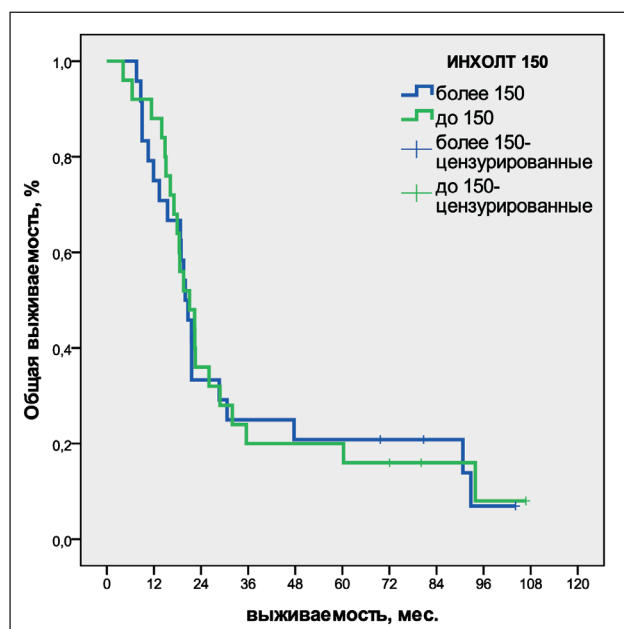


Рис. 1. Общая выживаемость

ненными опухолями: более высокой была доля пациентов с T₄ (p=0,029) и с В стадией (p=0,003). По остальным критериям, включая возраст, пол больных, гистологический вариант опухоли, клинко-анатомический вариант и степень тяжести сопутствующей патологии, оценку общего состояния по ECOG, частоту пробной торакотомии, значимых различий в распределении не установлено.

Медиана времени наблюдения составила 84 мес. К моменту анализа погибли 43 из 49 больных (87,8 %); в обеих группах живы по 3 пациента: в группе ИНХОЛТ >150 – 12,5 %, в группе ИНХОЛТ ≤150 – 12,0 % пациентов. Медиана ОВ для всех больных составила 20,7 мес (95 % ДИ 17,6–23,7); по группам ИНХОЛТ >150 и ИНХОЛТ ≤150 составила 19,9 мес (95 % ДИ 16,8–23,2) и 21,0 мес (95 % ДИ 14,9–27,2), $\chi^2=0,017$, p=0,895 (рис. 1).

Кумулятивная выживаемость в течение 1, 3, 5 лет представлена в табл. 2. Более 5 лет были живы 20 % больных в обеих группах.

В группе ИНХОЛТ ≤150 пациенты получили от 2 до 4 курсов иХТ, медиана – 2 курса ХТ; в группе ИНХОЛТ >150 – от 2 до 10, медиана – 4 курса ХТ. Медиана выживаемости пациентов, получивших 2, 3–4, 5 и более курсов иХТ, составила 22,5 мес (ДИ 95 % 10,2–34,9), 18,9 мес (ДИ 95 % 16,9–20,9), 18,4 (ДИ 95 % 15,4–21,4) мес, $\chi^2=4,42$, p=0,110 (рис. 2).

В однофакторной регрессионной модели пролонгирование времени до начала ЛТ не было ассоциировано со значимым ухудшением прогноза – отношение рисков (ОР) – 1,041 (95 % ДИ 0,571–1,897), однако введение в модель подстадии и индекса тяжести сопутствующей патологии привело к некоторому изменению регрессионного

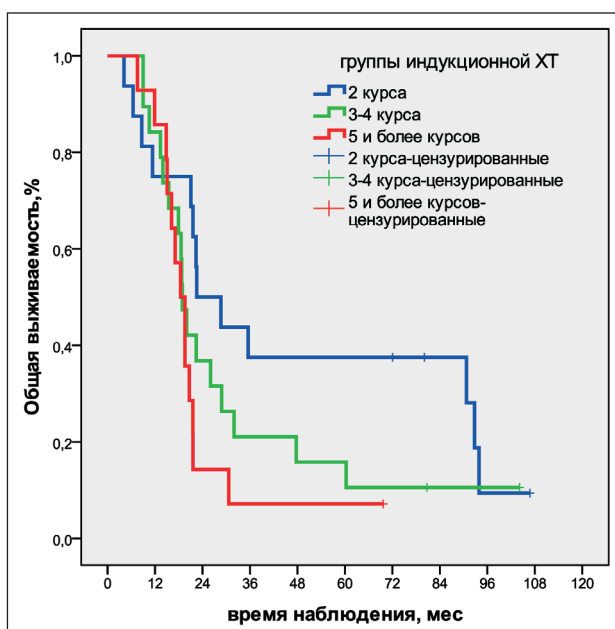


Рис. 2. Общая выживаемость в группах индукционной ХТ

коэффициента в сторону ухудшения прогноза – ОР 1,485 (95 % ДИ 0,691–3,189). В множественной регрессионной модели подстадия 3А была ассоциирована с тенденцией к снижению ОВ – ОР 1,950 (95 % ДИ 0,882–4,310), p=0,099.

Обсуждение

Время ожидания лучевой терапии после индукционной химиотерапии является важным прогностическим фактором, показавшим свою значимость в исследованиях по МКР. Целью представляемого исследования была оценка этого фактора на модели неоперабельного НМРЛ. В целом нам не удалось обнаружить влияния времени начала ЛТ после иХТ на общую выживаемость. Наиболее вероятной причиной этого было критически малое количество наблюдений в сравниваемых группах.

Общая тенденция ухудшения прогноза ОВ с увеличением времени ожидания ЛТ и увеличения количества курсов иХТ, выявленная в нашем исследовании, позволяет тем не менее утверждать, что раннее начало ЛТ в схемах последовательного химиолучевого лечения может привести к улучшению результатов лечения. Следует также отметить, что в настоящий анализ были включены только пациенты НМРЛ III стадии, получавшие индукционную ХТ. Ранее нами в ретроспективном анализе было показано преимущество в выживаемости у больных неоперабельным НМРЛ III стадии, если лечение начиналось с ЛТ [5].

Индукционная ХТ приводит к видимому снижению массы первичной опухоли. Но ХТ может включить процессы репопуляции в опухоли, и она начинает расти более быстрыми темпами, чем до начала лечения. Установлено, что при использовании ЛТ на нативной опухоли эффект

Таблица 2

Показатели 1-, 3-, 5-летней кумулятивной выживаемости больных неоперабельным НМРЛ III стадии в зависимости от интервала между началом ХТ и окончанием ЛТ (ИНХОЛТ)

Группа	1 год		3 года		5 лет	
	%	ДИ	%	ДИ	%	ДИ
ИНХОЛТ ≤150	75,0	57,7–92,3	25,0	7,7–42,3	20,8	4,6–37,1
ИНХОЛТ >150	88,0	75,3–100,0	20,0	4,3–35,7	20,0	4,3–35,7

репопуляции заметно меньше, чем при облучении после ХТ [19].

В исследовании S.Y. El Sharouni et al. [13] сравниваются КТ-сканы пациентов до и после иХТ с акцентом на время от последнего цикла иХТ до КТ перед проведением лучевой терапии. Таким образом, представилась возможность измерить рост опухолевого объёма и впоследствии определить время удвоения опухоли. Во время периода ожидания (до КТ перед началом лучевой терапии) все опухоли увеличились в размерах с диапазоном роста опухолевого объёма от 1,1 до 81,8, причём в общей сложности 41 % всех опухолей стал неизлечимым. Период удвоения опухоли колебался от 8,3 до 171 дня, в среднем 29 дней, что значительно меньше, чем в исследованиях по изучению роста нелеченных опухолей легкого [14, 15, 16, 20]. Этот феномен объясняют эффектом ускоренной репопуляции клоногенов опухоли или репопуляцией выживших опухолевых клоногенов [17]. Можно предполагать, что исходная ХТ, даже приводящая к заметному эффекту, может заметно снизить эффективность ЛТ за счет «включения» ускоренного роста опухоли. Поэтому применение ЛТ на более ранних сроках лечения может привести к улучшению контроля опухоли за счет предотвращения или снижения эффекта ускоренной репопуляции, что было, в частности, показано на модели локализованного мелкоклеточного рака легкого в метаанализе D. De Ruyscher [12].

Данные нашего исследования подтверждают важность этой концепции при НМРЛ, но в силу ограниченного числа наблюдений значимых различий между группами не было зарегистрировано. Ранее нами было показано, что специальное лечение при РЛ получают лишь 42 % больных [1]; если рассматривать популяцию больных НМРЛ III стадии, то эта пропорция даже меньше. В наш анализ вошло всего 4,6 % от всех зарегистрированных в базе данных канцер-регистратора Архангельской области больных с такой распространенностью опухоли. Необходимо рандомизированное исследование с проспективным набором больных для окончательного подтверждения прогностической значимости раннего начала облучения у этой тяжелой категории пациентов.

В нашем исследовании также было обнаружено, что больные, получавшие большее число индукционных курсов химиотерапии за более длительный срок, значимо чаще имели стадию ПВ с большей

долей наблюдений T_4 . Однако в множественной регрессионной модели именно потенциально операбельная IIIA стадия была ассоциирована со значительной тенденцией к ухудшению прогноза ОВ, вероятно, за счет большей частоты тяжелой сопутствующей патологии у этих больных. Коррекция на этот фактор в регрессионной модели привела к увеличению, хотя и незначимому, риска смерти у больных с более длительным периодом ожидания ЛТ.

Благодаря релевантным методам статистической обработки, в этом исследовании показано, что количество индукционных курсов ХТ не влияет или, скорее, влияет отрицательно на выживаемость данной тяжелой категории больных и может быть уменьшено. С практической и экономической точек зрения и при прочих равных условиях количество курсов и ХТ должно быть сокращено до двух.

По нашим данным, подобное исследование, в котором поставлена такая цель, в России первое. Сокращение времени ожидания ЛТ и проведение ее в более ранние сроки [6] за счет уменьшения количества курсов ХТ определённо может привести к снижению частоты прогрессирования и улучшению показателей выживаемости.

Наше исследование имеет существенные недостатки. Ограниченное количество наблюдений не позволило набрать достаточную мощность, чтобы показать статистическую значимость различий между группами. Его ретроспективный характер привел к несущественным с клинической точки зрения, но статистически значимым неравномерностям в распределении по ряду исходных факторов. Этот недостаток во многом нивелирован введением регрессионной модели Кокса. По нашему мнению, необходимо проведение рандомизированного проспективного исследования, сравнивающего исходное химиолучевое лечение с таковым после индукционной химиотерапии.

Заключение

Показано, что задержка старта ЛТ, вероятно, имеет клиническое значение в ХЛТ НМРЛ III стадии. Увеличение количества индукционных курсов ХТ при этих опухолях более 2 нецелесообразно. Необходимо большее число наблюдений и проспективный анализ – сравнение одновременной ХЛТ и индукционной ХТ – ХЛТ с использованием современных методов ЛТ с оптимизацией пространственного распределения пучка.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вальков М.Ю., Скрипчак Ю.В., Соловьева Е.П., Вальков А.Ю., Асахин С.М. Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ // Вестник РНЦПР Минздрава России. 2012. Т. 3, № 12. С. 7–14. URL: http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v14/papers/valkov_v14.htm (дата обращения: 24.01.2015).
2. Гарин А.М., Базин И.С. Справочное руководство по лекарственной терапии солидных опухолей. М., 2007. 300 с.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). М., 2015. 250 с.
4. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2005. 704 с.
5. Соловьева Е.П., Кононова Г.В., Вальков М.Ю. Выбор очередности метода консервативного лечения неоперабельного немелкоклеточного рака легкого III стадии: ретроспективный анализ выживаемости // Вестник РНЦПР Минздрава России. 2012. Т. 3, № 12. С. 7. URL: http://vestnik.rncpr.ru/vestnik/v12/papers/solo_v12.htm (дата обращения: 18.01.15).
6. Соловьева Е.П., Асахин С.М., Вальков М.Ю. Клиническая значимость задержки старта специального лечения у больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого III стадии: результаты собственного исследования и литературный обзор // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 3. С. 11–18.
7. TNM: Классификация злокачественных опухолей. 6-е изд. СПб., 2003. 243 с.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М., 2010. 196 с.
9. Alberg A.J., Brock M.W., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 3175–3185.
10. Bonner J.A., McGinnis W.L., Stella P.J., Marschke Jr.F., Sloan J.A., Shaw E.G., Mailliard J.A., Creagan E.T., Ahuja R.K., Johnson P.A. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma: results of a

- North Central Cancer Treatment Group Phase III Study // Cancer. 1998. Vol. 82. P. 1037–1048.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 3.0. // U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. 2006. P. 71.
12. De Ruyscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L., Hochstenbag M., Boersma L., Wouters B., Lammering G., Vansteenkiste J., Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 1057–1063.
13. El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 89. P. 2184–2189.
14. Filderman A.E., Shaw C., Matthey R.A. Lung cancer. Part I: etiology, pathology, natural history, manifestations, and diagnostic techniques // Invest. Radiol. 1986. Vol. 21. P. 80–90.
15. Fujimura S., Suda S., Yamauchi A. [et al.]. Tumor doubling time and PPD skin test reactivity in resectable lung cancer // J. Jpn. Lung Cancer Soc. 1979. Vol. 19. P. 135–142.
16. Geddes D.M. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth // Br. J. Dis. Chest. 1979. Vol. 73. P. 1–17.
17. Jeremic B., Koning C. Induction Chemotherapy Before Chemoradiation in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Failure After Failure, Again and Again // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. e1–e2.
18. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J Clin. 2012. Vol. 62. P. 10–29. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20138/pdf> (дата обращения: 10.01.2015).
19. Tannock I.F. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy // Radiother Oncol. 1989. Vol. 16. P. 83–101.
20. Usuda K., Saito Y., Sagawa M., Sato M., Kanma K., Takahashi S., Endo C., Chen Y., Sakurada A., Fijimura S. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer // Cancer. 1994. Vol. 74. P. 2239–2244.

Поступила 16.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Соловьева Екатерина Петровна, аспирант кафедры диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития»; врач-онколог химиотерапевтического отделения «АКОД», ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» (г. Архангельск), Российская Федерация. Телефон: +7 921 719-53-71. E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. SPIN-код: 8782-6836

Асахин Сергей Михайлович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития» (г. Архангельск), Российская Федерация. Тел.: +7 921 244-22-70. E-mail: asakin@atkn.ru. SPIN-код: 10704-9613

Вальков Михаил Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой диагностики, лучевой терапии и клинической онкологии, ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет Минздравсоцразвития» (г. Архангельск), Российская Федерация. Тел.: +7 911 554-57-95. E-mail: m_valkov@mail.ru. SPIN-код: 8608-8239

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

THE ROLE OF RADIOTHERAPY DELAY IN THE CHEMORADIATION TREATMENT FOR STAGE III INOPERABLE NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.P. Solov'eva^{1,2}, S.M. Asakhin^{1,2}, M.Ju. Val'kov^{1,2}

Arkhangelsk clinical Oncological Dispensary, Arkhangelsk, Russia¹

Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia²

145A, Obvodnyi Kanal, 163061-Arkhangelsk, Russia, e-mail: solovyeva_ek@mail.ru

Abstract

Introduction. One third of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients have locally advanced inoperable Stage III tumors. Increasing number of induction chemotherapy (iCT) cycles may lead to delay of the start of radiotherapy (RT) and decrease survival.

Objective. To evaluate a clinical impact of the starting time of RT among Stage III NSCLC patients after iCT on overall survival (OS).

Materials and methods. The OS was calculated in patients, receiving radical RT during or later than 150 days after starting of iCT (RT150). Kaplan-Meier method with log-rank for intergroup comparisons was used. Correction for initial factors was made using Cox regression.

Results. Overall, 49 patients with stage III NSCLC who received RT after iCT were selected. Twenty-five patients were irradiated during the period less than 150 days after the start of iCT, while other 24 – in more than 150 days. At distribution analysis, in the group RT>150 was higher proportion of patients with T4 ($p=0.029$) and with B stage ($P=0.003$), the other initial factors were distributed uniformly. The median (Me) OS was 19.9 (95 % confidence interval (CI) 16.8-23.2) and 21.0 (95 % CI 14.9-27.2) months, $\chi^2=0.017$, $p=0.895$ in groups RT>150 and RT≤150, respectively. Me OS was 22.5 (95 % CI 10.2-34.9), 18.9 (95 % CI 16.9-20.9), and 18.4 (95 % CI 15.4-21.4) months, $\chi^2=4.42$, $P=0.110$ for patients receiving 2, 3-4, 5 or more courses of induction CT, respectively. Hazard ratio (HR) of death in patients with a longer interval before the end of RT was 1.041 (95 % CI 0.571-1.897) and 1.485 (95 % CI 0.691-3.189) in univariate and multivariate analysis, respectively.

Conclusion. In a retrospective analysis the delay of RT start after iCT leads to non-significant decrease of survival. More than two courses of iCT are not appropriate. The results need to be confirmed in a prospective randomized trial.

Key words: inoperable locally advanced non-small cell stage III lung cancer, radiotherapy, chemotherapy.

REFERENCES

1. Valkov M.Yu., Skripchak Yu.V., Solovyova E.P., Valkov A.Yu., Asakhin S.M. Methods of treatment and outcomes in locally advanced Stage III lung cancer: population-based study // Vestnik RNCRR. 2012. Vol. 3. № 12. P. 7–14. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v14/papers/valkov_v14.htm (24.01.2015). [in Russian]
2. Garin A.M., Bazin I.S. Reference manual for drug therapy of solid tumors. M., 2007. 300 p. [in Russian]
3. Kaprin A.D., Starinskij V.V., Petrova G.V. Cancer incidence in Russia in 2013 (morbidity and mortality) // M., 2015. P. 250. [in Russian]
4. Guidelines for chemotherapy of malignant tumors // Ed. N.I. Per-evodchikova. M., 2005. 704 p. [in Russian]
5. Solovyova E.P., Kononova G.V., Valkov M.Yu. Choice of method sequence for conservative treatment for Stage III inoperable non-small cell lung cancer: retrospective survival analysis // Vestnik RNCRR. 2012. Vol. 3. № 12. P. 7. URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/solo_v12.htm (18.01.15). [in Russian]
6. Solovyova E.P., Asakhin S.M., Valkov M.Yu. The clinical significance of the delay start special treatment in patients with unresectable NSCLC stage III: the results of our research and literature review // Sibirskiy onkologicheskij zhurnal. 2014. № 3. P. 11–18. [in Russian]
7. TNM: Classification of malignant tumors. 6th edition. SPb., 2003. 243 p. [in Russian]
8. Chissov V.I., Starinskij V.V., Petrova G.V. State of cancer care in Russia in 2009. M., 2010. 196 p. [in Russian]
9. Alberg A.J., Brock M.W., Samet J.M. Epidemiology of lung cancer: looking to the future // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 3175–3185.
10. Bonner J.A., McGinnis W.L., Stella P.J., Marschke Jr.F., Sloan J.A., Shaw E.G., Mailliard J.A., Creagan E.T., Ahuja R.K., Johnson P.A. The possible advantage of hyperfractionated thoracic radiotherapy in the treatment of locally advanced non-small cell lung carcinoma: results of a North Central Cancer Treatment Group Phase III Study // Cancer. 1998. Vol. 82. P. 1037–1048.
11. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 3.0. // U.S. Department of Health and Human Services. National Cancer Institute. 2006. P. 71.
12. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M., Minken A., Wanders R., Lutgens L., Hochstenbag M., Boersma L., Wouters B., Lammering G., Vansteenkiste J., Lambin P. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 1057–1063.
13. El Sharouni S.Y., Kal H.B., Battermann J.J. Accelerated regrowth of non-small-cell lung tumours after induction chemotherapy // Br. J. Cancer. 2003. Vol. 89. P. 2184–2189.
14. Filderman A.E., Shaw C., Matthay R.A. Lung cancer. Part I: etiology, pathology, natural history, manifestations, and diagnostic techniques // Invest. Radiol. 1986. Vol. 21. P. 80–90.
15. Fujimura S., Suda S., Yamauchi A. [et al.]. Tumor doubling time and PPD skin test reactivity in resectable lung cancer // J. Jpn. Lung Cancer Soc. 1979. Vol. 19. P. 135–142.
16. Geddes D.M. The natural history of lung cancer: a review based on rates of tumour growth // Br. J. Dis. Chest. 1979. Vol. 73. P. 1–17.
17. Jeremic B., Koning C. Induction Chemotherapy Before Chemoradiation in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Failure After Failure, Again and Again // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. e1–e2.
18. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J Clin. 2012. Vol. 62. P. 10–29. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20138/pdf> (дата обращения: 10.01.2015).
19. Tannock I.F. Combined modality treatment with radiotherapy and chemotherapy // Radiother Oncol. 1989. Vol. 16. P. 83–101.
20. Usuda K., Saito Y., Sagawa M., Sato M., Kanma K., Takahashi S., Endo C., Chen Y., Sakurada A., Fijimura S. Tumor doubling time and prognostic assessment of patients with primary lung cancer // Cancer. 1994. Vol. 74. P. 2239–2244.

ABOUT THE AUTHORS

Solovyeva Ekaterina Petrovna, graduate student of the Diagnosis, Radiotherapy and Clinical Oncology Department, Northern State Medical University; oncologist, Chemotherapy Department, Arkhangelsk Clinical Cancer Center (Arkhangelsk), Russian Federation. Phone: +7 921 719-53-71. E-mail: solovyeva_ek@mail.ru. SPIN-code: 8782-6836

Asakhin Sergey Mikhailovich, MD, PhD, assistant professor, Department of Diagnosis, Radiation Therapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk), Russian Federation. Phone: +7 921 244-22-70. E-mail: asakin@atknnet.ru. SPIN-code: 10704-9613

Valkov Mikhail Yuryevich, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Diagnosis, Radiation Therapy and Clinical Oncology, Northern State Medical University (Arkhangelsk), Russian Federation. Phone: +7 911 554-57-95. E-mail: m_valkov@mail.ru. SPIN-код: 8608-8239

СТРАТЕГИЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ ВЫСОКОРЕЗИСТЕНТНЫМИ (XDR) ШТАММАМИ СИНЕГНОЙНОЙ ПАЛОЧКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

З.В. Григорьевская, И.Н. Петухова, С.А. Дьякова, Н.В. Дмитриева

Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии
ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва
115228, г. Москва, Каширское шоссе, 22, e-mail: zlatadoc@list.ru

Аннотация

Проблема госпитальных инфекций, вызванных синегнойной палочкой, по-прежнему активно обсуждается в медицинской литературе. Особое внимание заслуживают инфекционные осложнения, вызванные высокоустойчивыми (XDR – extremely- or extensively-drug-resistant) штаммами *P. aeruginosa*. При инфекциях, вызванных XDR-штаммами микроорганизмов, возрастает длительность госпитализации, увеличивается стоимость лечения, растут показатели летальности. Особому риску подвержены иммунокомпрометированные больные, к которым относятся пациенты с онкологическими заболеваниями. Разработка режимов антибактериальной терапии для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных XDR-штаммами *P. aeruginosa*, является актуальной задачей.

Ключевые слова: онкологические больные, синегнойная палочка, высокорезистентные штаммы, госпитальные инфекции, лечение инфекций, антибиотики.

В медицинской литературе активно обсуждается проблема госпитальных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами [1, 2, 3]. Особого внимания заслуживают инфекционные осложнения, вызванные высокоустойчивыми (XDR – extremely- or extensively-drug-resistant) штаммами синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) [4, 6, 9]. XDR-штаммы *P. aeruginosa* сохраняют чувствительность к 1–2-му классам антибиотиков и устойчивы к остальным группам антибактериальных препаратов. Известно, что степень резистентности микроорганизмов оказывает непосредственное влияние на результаты лечения. При инфекциях, вызванных XDR-штаммами, в 1,5–1,6 раза возрастает длительность госпитализации, увеличивается стоимость лечения и растут показатели летальности [4, 7, 10]. Атрибутивная летальность при инфекционных осложнениях, вызванных XDR-штаммами *P. aeruginosa*, достигает 30 %, в случае инфекций нижних дыхательных путей – 40–50 % [5, 8]. Особому риску подвержены иммунокомпрометированные больные, к которым относятся пациенты с онкологическими заболеваниями.

Целью исследования явилась разработка режимов антибактериальной терапии для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных XDR-штаммами *P. aeruginosa*.

Материал и методы

В клиническое исследование вошли 74 онкологических больных, получивших противоопухолевое лечение в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

Было оценено три группы (гр.) пациентов с инфекциями, вызванными XDR *P. aeruginosa*:

I гр.: 30 больных – группа исторического контроля, получала имипенем/циластатин 500 мг х 4 раза в сут в/в кап. либо меропенем 1 г х 3 раза в сут в/в кап. в течение 20 мин.

II гр.: 20 пациентов – получала лечение с использованием длительных инфузий карбапенемов в максимальных дозах: имипенем/циластатин 1 г х 4 раза в сутки в/в капельно либо меропенем 2 г х 3 раза в сутки в/в кап., 3-часовые инфузии.

III гр.: 24 больных – получала лечение с использованием комбинации длительных инфузий карбапенемов с азтреонамом: имипенем/циластатин 1 г х 4 раза в сут в/в кап. либо меропенем 2 г х 3 раза в сут в/в кап., 3-часовые инфузии + азтреонам 2 г х 3 раза в сут в/в кап.

Длительность лечения в среднем составляла 28 дней (от 19 до 30). Разница между I и II гр. заключалась в дозе карбапенемов и длительности инфузий препаратов. У пациентов I гр. использовали стандартные дозы препаратов и стандартную длительность инфузии. Во II гр. карбапенемы вводились в максимально возможных дозах и были использованы длительные, 3-часовые, инфузии препаратов. В III гр. больных использовали комбинацию длительных инфузий карбапенемов в максимальных дозах с азтреонамом.

На момент включения в исследование тяжесть состояния больных по шкале APACHE II оценивалась в 13–16 баллов. Группы были сопоставимы по сравнимым параметрам ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование (n=74)

Признак		I группа (n=30)	II группа (n=20)	III группа (n=24)
Средний возраст (годы)		38–65 (58,7)	42–73 (55,4)	40–77 (60,1)
Пол	Мужчины	18 (60,0 %)	12 (60,0 %)	15 (62,5 %)
	Женщины	12 (40,0 %)	8 (40,0 %)	9 (37,5 %)
Диагноз	Рак желудка	12 (40,0 %)	10 (50,0 %)	7 (29,2 %)
	Рак пищевода	6 (20,0 %)	3 (15,0 %)	4 (16,7 %)
	Рак желудка с переходом на пищевод	4 (13,3 %)	1 (5,0 %)	5 (20,8 %)
	Рак легкого	8 (26,7 %)	6 (30,0 %)	8 (33,3 %)
Оперативное лечение		30 (100 %)	20 (100 %)	24 (100 %)

Основная группа была представлена лицами обоего пола, средний возраст больных – 57 лет (38–77 лет). Пациенты страдали опухолями торако-абдоминальной области. Все больные перенесли хирургическое вмешательство. Сопутствующие заболевания были выявлены у всех 74 (100 %) пациентов: у 100 % больных – со стороны желудочно-кишечного тракта; у 56,6–59,0 % – сердечно-сосудистые заболевания; у 63,3–70,5 % – хронические обструктивные заболевания легких. У всех больных в процессе лечения развились инфекционные осложнения, вызванные *XDR*-штаммами *P. aeruginosa*. Всего у 74 больных было выявлено 86 инфекционных осложнений. У 35 (35,5 %) пациентов из 74 имелись только инфекции нижних дыхательных путей. Два инфекционных осложнения (инфекции нижних дыхательных путей в сочетании с другими инфекциями) имели 12 (16,2 %) пациентов: у 11 (14,9 %) отмечались инфекции области хирургического вмешательства (у 4 – раневые инфекции; у 3 – перитонит; у 1 – холангит; у 2 – эмпиемы плевры; 1 – медиастинит); у 1 больного – сочетание с инфекциями мочевыводящих путей. У 20 (27,0 %) из 74 пациентов были выявлены инфекции области хирургического вмешательства: у 14 – поверхностные раневые инфекции; у 3 – холангит; у 3 – перитонит. У 7 (9,5 %) из 74 пациентов отмечались мочевые инфекции.

Эффект лечения оценивали по следующим критериям: полный эффект (ПЭ) – сочетание клинической эффективности, бактериальной санации очага инфекции (прекращение выделения *XDR*-штаммами *P. aeruginosa* из очага инфекции), полного исчезновения изменений по данным инструментального обследования (рентгенография, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика и т. д.); частичный эффект (ЧЭ) – улучшение клинического состояния больного и результатов инструментального обследования на 50 % и более, при этом данные о бактериологической санации очага могли отсутствовать; лечение без эффекта (БЭ) – полное отсутствие клинической эффективности, отсутствие бактериальной санации очага,

отсутствие улучшения по данным инструментального обследования.

Идентификация микроорганизмов производилась с помощью автоматических анализаторов Vitek-2 System, MicroScan WalkAway, Масс-Спектрометра Maldi-Toff. Оценка чувствительности микроорганизмов к антибиотикам производилась согласно современным стандартам EUCAST.

Результаты лечения

При лечении больных с инфекционными осложнениями, вызванными *XDR*-штаммами *P. aeruginosa*, в I гр. (исторический контроль) у 5 (16,7 %) из 30 пациентов отмечался ПЭ на проводимую терапию, во II гр. ПЭ был у 28 (63,6 %) из 44 больных, $p \leq 0,001$. У 17 (56,7 %) из 30 больных I гр. и у 11 (25,0 %) из 44 больных II гр. отмечался ЧЭ, $p \leq 0,001$. У 8 (26,7 %) из 30 больных I гр. и 5 из 44 II гр. отсутствовала клиническая эффективность (БЭ), $p \leq 0,001$ (табл. 2).

В группе исторического контроля 30 пациентов получали терапию карбапенемами в стандартных дозах. В результате ПЭ был выявлен только у 5 (16,7 %) из 30 больных: 1 пациент с инфекцией нижних дыхательных путей; 2 – с инфекцией области хирургического вмешательства; 2 – с инфекцией мочевыводящих путей. У 17 (56,7 %) из 30 больных этой группы отмечался ЧЭ: 11 больных с инфекциями нижних дыхательных путей; 3 пациента с раневыми инфекциями; у 2 – сочетание инфекции нижних дыхательных путей с раневой инфекцией и холангитом; у 1 пациента инфекция нижних дыхательных путей сочеталась с мочевой инфекцией. Лечение 8 (26,7 %) из 30 пациентов группы исторического контроля не дало эффекта: 3 больных с инфекцией нижних дыхательных путей; 2 – с интраабдоминальными инфекциями; 3 – с сочетанием инфекций нижних дыхательных путей и интраабдоминальными инфекциями (2 – с перитонитом; 1 – с медиастинитом). У 3 из них впоследствии развился сепсис.

Во II гр. ПЭ отмечался у 12 (60,0 %) из 20 пациентов: 6 больных с инфекцией нижних дыхательных путей; 4 – с раневой инфекцией; 2 – с

Таблица 2

Оценка клинической эффективности схем терапии (n=74)

Группа	Эффективность лечения		
	ПЭ	ЧЭ	БЭ
I	5/30 (16,7 %)	17/30 (56,7 %)	8/30 (26,7 %)
II	12/20 (60,0 %)	6/20 (30,0 %)	2/20 (10,0 %)
III	16/24 (66,7 %)	5/24 (20,8 %)	3/24 (12,5 %)

инфекций мочевыводящих путей. ЧЭ был отмечен у 6 (30,0 %) из 20 больных: 6 больных с инфекцией нижних дыхательных путей; 1 – с раневой инфекцией; 1 – с острым холангитом. Лечение 2 (10,0 %) из 20 больных не дало эффекта. У одного из них отмечалось сочетание пневмонии и раневой инфекции, у другого – пневмонии и эмпиемы плевры с последующим развитием сепсиса. Таким образом, во II гр. больных, у которых получен ПЭ, было в 2 раза больше, чем пациентов, имевших ЧЭ, $p > 0,05$. Достоверно больше было больных, пролеченных с ПЭ, по сравнению с пациентами, у которых эффект отсутствовал, $p \leq 0,002$.

В III гр. ПЭ отмечался у 16 (66,7 %) из 24 пациентов: 6 больных с инфекцией нижних дыхательных путей; 4 – с раневой инфекцией; 2 – с инфекцией мочевыводящих путей. ЧЭ был отмечен у 5 (20,8 %) из 24 больных: 2 больных с инфекцией нижних дыхательных путей; 1 – с раневой инфекцией; 1 – с перитонитом и у 1 пациента инфекция нижних дыхательных путей сочеталась с раневой инфекцией. Лечение 3 (10,0 %) из 24 больных не дало эффекта. У двух из них отмечалось сочетание пневмонии и раневой инфекции, у одного – пневмонии и эмпиемы плевры с последующим развитием сепсиса. Таким образом, больных с ПЭ было отмечено достоверно больше по сравнению с пациентами, у которых наблюдался ЧЭ или эффект не получен, $p \leq 0,002$.

Больных, пролеченных с ПЭ, было достоверно больше во II и III гр., чем в I гр., $p \leq 0,002$. Количество больных с ЧЭ в 2,8–3,4 раза больше в этих же группах, $p > 0,05$. Напротив, пациентов БЭ было достоверно больше в I гр., чем во II и III гр., $p \leq 0,05$. В целом, наибольшее количество ПЭ (66,7 %) отмечено в III гр. пациентов, получавших сочетание длительных инфузий карбапенемов с азтреонамом. Однако по сравнению со II гр., где больных, пролеченных с ПЭ, было 60,0 %, статистической разницы не отмечено.

Произведена суммарная оценка изучаемых схем терапии у пациентов с одним инфекционным осложнением (62 больных) и несколькими инфекционными осложнениями (12 больных) (табл. 3).

Лучшие результаты получены при лечении инфекций мочевыводящих путей, при которых ПЭ был достигнут у 100 % больных. У пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и области хирургического вмешательства ПЭ отмечался только в 42,8–55,0 % случаев. В целом, высокий лечебный эффект был достигнут в среднем у половины пациентов как с инфекциями нижних дыхательных путей, так и с раневыми инфекциями.

У больных с инфекциями нижних дыхательных путей и области хирургического вмешательства ПЭ достигался значительно чаще (42,8–55,0 %), чем в контрольной группе (8,6–10,0 %), $p < 0,001$. Клинический эффект при лечении инфекций мочевых путей составил 100 % (ПЭ) и был достоверно выше, чем результаты лечения больных с инфекциями нижних дыхательных путей и области хирургического вмешательства ($p < 0,0001$). Это может быть связано с накоплением в моче высоких концентраций используемых антибиотиков. ПЭ у пациентов, имеющих одновременно два инфекционных осложнения, отмечено не было. У 4 пациентов был отмечен ЧЭ. У всех больных имелись инфекции нижних дыхательных путей, которые у 2 пациентов сочетались с раневыми инфекциями и у 2 – с холангитом и мочевой инфекцией. У 8 пациентов терапия не дала эффекта: у 3 больных пневмония сочеталась с раневой инфекцией; у 2 – с эмпиемой плевры; у 2 – с перитонитом и у 1 – с медиастинитом. У 2 пациентов с пневмонией и перитонитом, у 2 пациентов с пневмонией и эмпиемой плевры и у 1 пациента с пневмонией и медиастинитом клиническая ситуация осложнилась развитием сепсиса. У 3 больных, имевших сочетание пневмонии с медиастинитом и пневмонии с перитонитом, развился сепсис и септический шок. Сепсис развился у 5 пациентов

Таблица 3

Оценка эффекта терапии в зависимости от вида инфекции (n=74)

Осложнения	Эффективность лечения		
	ПЭ	ЧЭ	БЭ
ИНДП ¹ (n=35)	15 (42,8 %)	17 (48,6 %)	3 (8,6 %)
ИОХВ ² (n=20)	11 (55,0 %)	7 (35,0 %)	2 (10,0 %)
ИМП ³ (n=7)	7 (100 %)	–	–
ИНДП + ИОХВИМП (n=12)	–	4 (33,3 %)	8 (66,7 %)

Примечание: ¹ – инфекции нижних дыхательных путей; ² – инфекции области хирургического вмешательства; ³ – инфекции мочевыводящих путей.

и явился следствием течения основной инфекции и неэффективности терапии: у 3 пациентов I гр. и по одному пациенту во II и III гр. У 3 пациентов через 34–56 (в среднем 43,7) дней лечения был зарегистрирован летальный исход. У этих больных пневмония сочеталась с перитонитом и медиастинитом. Двое больных с сепсисом, развившимся на фоне пневмонии и эмпиемы плевры, были пролечены с клиническим улучшением. Однако отмечался рост *XDR P. aeruginosa* в патологических материалах. В течение первого года наблюдения все пациенты умерли. Причиной смерти пациентов были инфекции нижних дыхательных путей.

Произведена оценка финансовой эффективности разработанных режимов терапии. Стоимость терапии оценивали из расчета одних суток лечения и суммарной стоимости всего лечения, учитывали также общую длительность госпитализации и лечения при каждой из использованных схем терапии. Общее время госпитализации при использовании длительных инфузий карбапенемов в максимальных дозах и их комбинации с азтреоном и амикацином составило 39,9–43,3 дня, а при стандартном введении карбапенемов – 64,8–66,8 дня, что в 1,5 раза больше. При использовании I режима терапии длительность лечения инфекции была в 1,2–1,3 раза больше (27,5–28,9 дня) по сравнению с II и III режимами (19,8–23,4 дня). При сопоставлении эффек-

тивности II и III режимов существенной разницы в длительности госпитализации и длительности терапии не было. Суммарная оценка стоимости лечения, которая включала стоимость антибиотикотерапии и стоимость койко-дней показала, что средняя стоимость II и III режимов в 1,6–2,2 раза выше средней стоимости I режима. Однако клиническая эффективность режимов II и III также выше: достоверно больше пациентов с ПЭ и достоверно меньше пациентов с отсутствием клинического эффекта, $p \leq 0,05$. Комбинированные режимы (III) были в 1,2 раза дороже по сравнению с режимом II. Тем не менее эта схема антибиотикотерапии наиболее эффективна, при ее использовании получено максимальное количество ПЭ – 66,7 %.

Выводы

Таким образом, при лечении инфекций, вызванных *XDR*-штаммами *P. aeruginosa*, использование длительных инфузий карбапенемов в максимальных дозах в сочетании с азтреоном и амикацином наиболее предпочтительно, так как в 1,5 раза уменьшается общая длительность госпитализации, в 1,2 раза – длительность лечения инфекции, достоверно больше пациентов, пролеченных с полным эффектом. Включение в схему терапии имипенема/циластатина наиболее финансово выгодно.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорьевская З.В. Актуальность проблемы госпитальных инфекций в онкологической клинике // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2013. Т. 24, № 3–4. С. 46–49.
2. Григорьевская З.В., Дьякова С.А. Формирование и распространение резистентных микроорганизмов в клиниках – всемирная проблема // Антимикробная терапия внутрибольничных инфекций / Под ред. Н.В. Дмитриевой, И.Н. Петуховой. М.: АБВ-пресс, 2014. 326 с.
3. Давыдов М.И., Дмитриева Н.В. Инфекции в онкологии. М.: Практическая медицина, 2009. 472 с.
4. Сидоренко С.В. Клиническое значение *Pseudomonas aeruginosa* // Клиническая фармакология и терапия. 2003. № 2. С. 1–7.
5. Сидоренко С.В., Резван С.П., Еремина Л.В., Поликарпова С.В., Карбак В.И., Меньшикова Е.Д., Тишков В.И., Черкашин Е.А., Белобородов В.Б. Этиология тяжелых госпитальных инфекций в отделениях реанимации и антибиотикорезистентность среди их возбудителей // Антибиотики и химиотерапия. 2005. № 2–3 (50). С. 33–41.
6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (26.01.2015).
7. Antonicelli F., Festa R., Idone F., Di Muzio F., Maviglia R., Antonelli M. Ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and respiratory colonization by *Candida* spp // Critical Care. 2010. № 14 (Suppl. 1). P. 8.
8. Haki M., Limaye A.P., Kim H.W., Kirby K.A., Corey L., Boeckh M. Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: High rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. 2007. № 39. P. 687–693.
9. Lambert P.A. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // J. Royal Society of Medicine. 2002. № 95 (Suppl. 41). P. 22–26.
10. Tang K., Zhuo H., Guglielmo J. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Endotracheal Aspirate Surveillance Cultures // Annals of Pharmacotherapy. 2009. № 43 (1). P. 28–35.

Поступила 29.01.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьевская Злата Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8 (495) 324-18-50; 8 903 170-97-55. E-mail: zlatadoc@list.ru

Петухова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8 (495) 324-18-50; 8 903 256-35-00. E-mail: irinapet@list.ru

Дьякова Светлана Андреевна, врач-микробиолог лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8 (495) 324-18-60; 8 916 748-28-23. E-mail: dyacova_bact@mail.ru

Дмитриева Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии, ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (г. Москва), Российская Федерация. Тел.: 8 (495) 324-18-40; 8 903 256-34-99. E-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

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

TREATMENT STRATEGY FOR INFECTIONS CAUSED BY HIGHLY DRUG-RESISTANT (XDR) STRAINS OF *PSEUDOMAS AERUGINOSA* IN CANCER PATIENT

Z.V. Grigoryevskaya, I.N. Petukhova, S.A. Dyakova, N.V. Dmitrieva

Laboratory of Microbiological Diagnostics and Treatment of Infections in Cancer Patients, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow
24, Kashirskoe shosse, 115228, Moscow, Russia, e-mail: zlatadoc@list.ru

Abstract

The problem of nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* is still being actively discussed in the medical published literature. Special attention is paid to the infectious complications caused by highly resistant (XDR – extremely- or extensively-drug-resistant) strains of *P. aeruginosa* which are associated with increased length of hospital stay and increased cost of treatment and mortality rates. Immunocompromised cancer patients are at significant high risk for infections caused by XDR strains. The development of antibiotic regimens for the treatment of nosocomial infections caused by strains of XDR-*P. aeruginosa* is of great importance.

Key words: cancer patients, онкологические больные, *Pseudomonas aeruginosa*, highly resistant strains, nosocomial infections, treatment of infections, antibiotics.

REFERENCES

1. Grigoryevskaya Z.V. The urgency of the problem of hospital infections in cancer clinics // Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center of RAMS. 2013. Vol. 24. № 3–4. P. 46–49. [in Russian]
2. Grigoryevskaya Z.V., Dyakova S.A. The formation and spread of resistant microorganisms in hospitals: a worldwide problem // Antimicrobial therapy of nosocomial infections / Ed. by N.V. Dmitrieva, I.N. Petukhova. M.: ABV press, 2014. 326 p. [in Russian]
3. Davydov M.I., Dmitrieva N.V. Infections in cancer patients. M.: Practical medicine, 2009. 472 p. [in Russian]
4. Sidorenko S.V. Clinical significance of *Pseudomonas aeruginosa* // Clinical pharmacology and therapy. 2003. № 2. P. 1–7. [in Russian]
5. Sidorenko S.V., Rezvan S.P., Eremina L.V., Polikarpova S.V., Karbak V.I., Menshikova E.D., Tishkov V.I., Cherkashin E.A., Beloborodov V.B. The etiology of severe nosocomial infections in intensive care units and their antibiotic resistance among pathogens // Antibiotics and chemotherapy. 2005. № 2–3 (50). P. 33–41. [in Russian]
6. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. URL: <http://www.ecdc.europa.eu> (26.01.2015).
7. Antonicelli F., Festa R., Idone F., Di Muzio F., Maviglia R., Antonelli M. Ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa* and respiratory colonization by *Candida* spp // Critical Care. 2010. Vol. 14 (Suppl. 1). P. 8.
8. Hakki M., Limaye A.P., Kim H.W., Kirby K.A., Corey L., Boeckh M. Invasive *Pseudomonas aeruginosa* infections: High rate of recurrence and mortality after hematopoietic cell transplantation // Bone Marrow Transplantation. 2007. Vol. 39. P. 687–693.
9. Lambert P.A. Mechanisms of antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* // J. Royal Society of Medicine. 2002. № 95 (Suppl. 41). P. 22–26.
10. Tang K., Zhuo H., Guglielmo J. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Ventilator-Associated Pneumonia: The Role of Endotracheal Aspirate Surveillance Cultures // Ann. of Pharmacother. 2009. Vol. 43 (1). P. 28–35.

ABOUT THE AUTHORS

Grigoryevskaya Zlata Valeryevna, MD, PhD, senior researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, phone: + 74953241850; +79031709755, zlatadoc@list.ru (24, Kashirskoe shosse, 115448-Moscow)

Petukhova Irina Nikolaevna, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, irinapet@list.ru (24, Kashirskoe shosse, 115448-Moscow, phone: +7 4953241850; +79032563500)

Dyakova Svetlana Andreevna, physician-microbiologist, Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, dyacova_bact@mail.ru (24, Kashirskoe shosse, 115448-Moscow, phone: +74953241860; +79167482823)

Dmitrieva Natalia Vladimirovna, MD, DSc, Professor, Head of Laboratory of Microbiological Diagnosis and Treatment of Infections in Oncology, N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e/mail: prof.ndmitrieva@mail.ru (24, Kashirskoe shosse, 115448-Moscow, phone: +74953241840; +79032563499)

ОНКОМАРКЕРЫ СА 125, НЕ 4 КАК ПРЕДИКТОРНЫЕ ФАКТОРЫ ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

А.Н. Васильев¹, С.Э. Красильников^{2,3}, В.Е. Войцицкий^{2,3},
А.В. Герасимов², А.П. Кулиджанян², Е.В. Бабаянц², В.Г. Сисакян²,
М.И. Крылышкин², Н.А. Афанасьева², А.С. Мансурова²

ГБУЗ Новосибирской области «Городская поликлиника № 29», г. Новосибирск¹

ГБУЗ Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер»²

Новосибирский государственный медицинский университет³

630129, г. Новосибирск, ул. Рассветная, 1, e-mail: andr0005@mail.ru¹

Аннотация

Целью исследования являлось выявление уровня онкомаркеров СА 125 и НЕ 4 в сыворотке крови у больных пограничными опухолями яичников в зависимости от стадии заболевания, гистологического типа пограничной опухоли, а также проводимого лечения. **Материал и методы.** Исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни 30 больных пограничными опухолями яичников. Группой контроля являлись 70 пациенток с диагнозом рак яичников и 30 клинически здоровых женщин. **Результаты исследования.** Показатели экспрессии онкомаркеров СА 125 и НЕ 4 при пограничных опухолях превышают показатели у здоровых женщин. При пограничных опухолях яичников I–II стадий значения онкомаркеров СА 125 и НЕ 4 сопоставимы с аналогичными показателями при раке яичников. Однако при III стадии заболевания наблюдаются рост значений уровня онкомаркеров СА 125 и НЕ 4, которые при раке яичников в несколько раз превышает значения у пациенток с пограничными опухолями яичников. После окончания лечения происходит значимое снижение экспрессии онкомаркеров СА 125 и НЕ 4. **Заключение.** Онкомаркеры НЕ 4 в комбинации с СА 125 могут являться предикторными факторами оценки эффективности лечения, инструментом для выявления пациенток, относящихся к группе онкологического риска.

Ключевые слова: онкомаркеры СА 125, НЕ 4, пограничные опухоли яичников, эффективность лечения.

Диагностика пограничных опухолей яичников, называемых еще карциномами с низкой степенью злокачественности, является одной из актуальных проблем современной онкогинекологии. Среди злокачественных опухолей яичников их доля составляет 15–23 % [2, 7]. Несмотря на тот факт, что данные новообразования, в отличие от рака яичников (РЯ), отличаются менее агрессивным течением, их своевременное выявление определяет более благоприятный прогноз. Обычно эти новообразования выявляются на ранней стадии у женщин репродуктивного возраста, что позволяет провести органосохраняющее лечение и сохранить репродуктивную функцию пациенток.

На дооперационном этапе клиническая и инструментальная (УЗИ, МРТ, КТ) диагностика пограничных опухолей, как и рака яичников, затруднена из-за отсутствия патогномоничных симптомов. По этой причине диагноз пограничной опухоли может быть достоверно установлен только по итогам послеоперационного морфологического исследования. В связи с этим большинство операций по поводу новообразований с низким потенциалом злокачественности выполняется в неспециализированных

учреждениях, где нет возможности для экспресс-диагностики, от результата которой зависит адекватный объем оперативного вмешательства [1, 2].

С начала 2000-х годов отечественными и зарубежными исследователями для мониторинга эффективности лечения, выявления ранних рецидивов опухолей и выделения пациенток группы повышенного онкологического риска стали применяться методы молекулярно-биологической диагностики с использованием онкомаркеров [3, 4]. Одним из них является опухольсассоциированный антиген СА 125, представляющий собой высокомолекулярный гликопротеин, активно секретируемый железистыми клетками эпителия яичников, кишечника и некоторых других клеток. Высокая концентрация данного гликопротеина в крови чаще всего свидетельствует об онкологической патологии яичников. Выявлена прямая корреляция уровня СА 125 в зависимости от возраста пациенток, стадии и гистологического строения опухоли. Так, у здоровых женщин этот показатель составляет $8,9 \pm 2,2$ Ед/мл, у больных РЯ I–II стадий – $88 \pm 22,1$ Ед/мл, при РЯ III–IV стадий уровень СА 125 возрастает до $409 \pm 30,1$ Ед/мл, при пограничных опухолях – до $68,7 \pm 19,7$ ед/мл.

При этом содержание онкомаркера было повышено в 90,9 % случаях при серозных пограничных опухолях и в 61,0 % при муцинозных пограничных опухолях [2, 8, 9]. У больных, радикально оперированных по поводу РЯ, уровень СА 125 снижается до 5–15 Ед/мл (эффект удаления опухоли) [3, 4].

Перспективным является также применение нового онкомаркера – эпидидимального белка HE 4, принадлежащего к семейству ингибиторов протеиназ [8, 9]. По данным рандомизированных исследований, определение СА 125 в качестве единственного маркера рака яичников обеспечивает чувствительность диагностики, равную 78,3 %, специфичность – 59,4 %, тогда как дополнительное тестирование HE 4 позволяет значительно повысить диагностическую значимость исследования: чувствительность возрастает до 95,1 %, специфичность – до 86,5 % [6, 8, 9]. Применение такого комплексного подхода было осуществлено и для диагностики пограничных опухолей яичников. При этом средние показатели уровня онкомаркера HE 4 составили 69 пкмоль/л при колебаниях от 35–202 пкмоль/л в зависимости от стадии и гистологического типа опухоли, медиана СА 125 – 53 Ед/мл при колебаниях от 8 до 1225 Ед/мл [8]. Однако данных, позволяющих оценить прогностическое значение комплекса тестов HE 4 и СА 125 для выявления пограничных опухолей, пока недостаточно.

Целью исследования являлось выявление зависимости уровня онкомаркеров СА 125 и HE 4 в сыворотке крови у больных пограничными опухолями яичников от стадии заболевания, гистологического типа пограничной опухоли, а также проводимого лечения.

Материал и методы

Исследование основано на ретроспективном анализе историй болезни 30 женщин, больных пограничными опухолями яичников, получавших лечение с января 2012 г. по сентябрь 2013 г. в онкогинекологическом отделении Новосибирского областного онкологического диспансера. Возраст больных колебался от 23 до 62 лет. Из них 50 % составили женщины фертильного возраста – от 23 до 36 лет ($n=15$). Группой контроля являлись 70 пациенток с диагнозом рак яичника, в возрасте от 35 до 78 лет. Среди них возрастная группа от 30 до 40 лет составила 14 % ($n=10$). Большая часть наблюдений – 56 % ($n=39$) – пришлась на пациенток в возрасте 40–60 лет. Женщины старше 60 лет составляли 30 % ($n=21$). Кроме того, уровень СА 125 и HE 4 оценивался у 30 здоровых женщин, проходивших профилактические осмотры.

Из 30 пациенток с пограничными опухолями яичников 9 (30 %) женщин первоначально получили хирургическое лечение в учреждениях гинекологического профиля в нерадикальном объеме, что было обусловлено стертой клинической картиной заболевания и недооценкой факторов онкологи-

ческого риска. Двум пациенткам оперативное лечение выполнено по экстренным показаниям, что в последующем потребовало релапаротомии с проведением радикального объема операции.

Стадирование проводилось согласно классификации FIGO 2009 г., в большинстве случаев выявлены Ia и Ib стадии заболевания – 19 (63,3 %) пациенток; Па, Пб, Пс стадии диагностированы в 8 (26,6 %), III и IIIa стадии – в 3 (10,1 %) случаях. Для морфологической характеристики пограничных опухолей использовалась «Международная гистологическая классификация опухолей женской половой сферы ВОЗ (1996)». Серозные пограничные опухоли (ПОЯ) выявлены в 27 (89,3 %), муцинозные – в 3 (11 %) случаях, что несколько меньше данных зарубежных авторов [6, 8].

Первая стадия рака яичников была выявлена у 10 (14 %), II стадия – у 4 (6 %), III стадия – у 40 (58 %), IV стадия – у 15 (22 %) женщин. Серозный РЯ наблюдался у 65 (93 %), муцинозный РЯ – у 5 (7 %) пациенток. При этом высокодифференцированная аденокарцинома диагностирована в 21 (32 %), умереннодифференцированная – в 28 (44 %), низкодифференцированная – в 7 (10 %), папиллярный рак – в 9 (14 %) случаях. Морфологическая верификация получена по данным гистологического исследования операционных препаратов.

Всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование, УЗИ органов малого таза с вагинальным датчиком, УЗИ брюшной полости, обследование ЖКТ. Сравнивались показатели концентрации онкомаркеров СА 125 и HE 4 в сыворотке крови до начала и в процессе лечения, а также после его окончания. Определение онкомаркеров проводилось иммунологическими методами в лаборатории «ИНВИТРО».

Пациенткам с Ia стадией пограничных опухолей яичников с благоприятными факторами прогноза (отсутствие нарушения целостности капсулы опухоли до операции, размеры опухоли менее 10 см, высокая дифференцировка опухоли G1, возраст больных моложе 40 лет) проводилась только органосохраняющая операция, в объеме односторонней аднексэктомии, с биопсией контралатерального яичника и мультифокальной биопсией брюшины, резекцией большого сальника. При ПОЯ Ia стадии с неблагоприятными факторами прогноза (нарушение целостности капсулы опухоли до операции, размеры опухоли более 10 см, массивные сращения и спайки опухоли с окружающими тканями, низкая дифференцировка опухоли G3, возраст больных старше 40 лет) в послеоперационном периоде проводилось 3 курса химиотерапии карбоплатином в монорежиме. При ПОЯ Ib стадии выполнялось комбинированное лечение: операция в объеме гистерэктомии с придатками с резекцией большого сальника дополнялась курсами химиотерапии, количество которых варьировало в зависимости от стадии заболевания согласно «Стандартам по

оказанию медицинской помощи онкологическим больным».

Эффективность проводимого лечения оценивалась по данным УЗИ, МРТ и гинекологического осмотра. За время наблюдения данных за рецидив заболевания не выявлено.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы «Statistica 6.0» с использованием общепринятых параметрических и непараметрических статистических методов. Вычислялась средняя величина (М), среднеквадратичное отклонение (δ), стандартная ошибка средней. При сравнении двух независимых групп по количественному признаку использовался t-критерий Стьюдента для независимых ошибок. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05 ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

В среднем уровень онкомаркера СА 125 в сыворотке здоровых женщин составил 8 Ед/мл (6–29 Ед/мл), НЕ 4 – 49 пмоль/л (36–98 пмоль/л), что соответствует данным других авторов [2, 5, 6, 8, 9]. Значения уровня онкомаркера СА 125 в сыворотке крови у пациенток с пограничными опухолями яичников I стадии составили $10,3 \pm 1,9$ ЕД/мл ($n=19$), II стадии – $15,2 \pm 3,2$ ЕД/мл ($n=8$), что сопоставимо с показателями уровня онкомаркера у больных РЯ I стадии – $12,5 \pm 2,5$ ЕД/мл ($n=10$) и II стадии – $18 \pm 2,4$ ЕД/мл ($n=4$). Тогда как у больных РЯ III стадии отмечается значительный рост показателей СА 125 – 564 ± 78 ЕД/мл ($n=40$), что практически в 2 раза превышает аналогичные значения у пациенток с пограничными опухолями яичников III стадии – 275 ± 95 ЕД/мл ($n=3$) (рис. 1, 2).

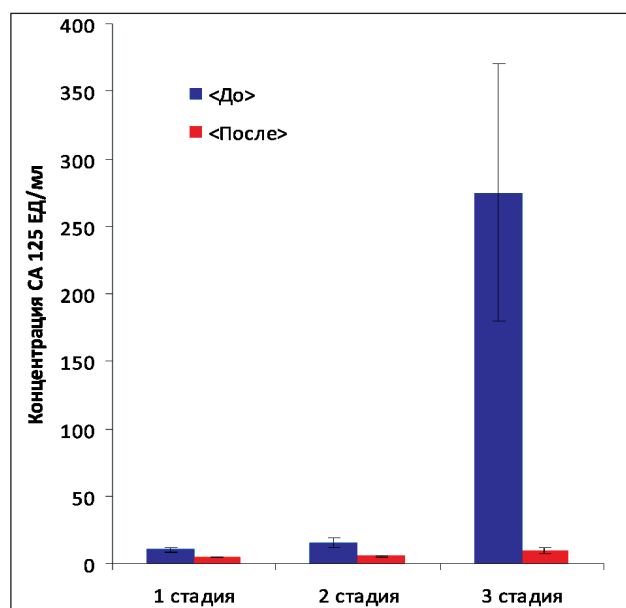


Рис. 1. Уровень онкомаркера СА 125 в сыворотке крови больных с пограничными опухолями яичников до и после лечения ($p < 0,05$)

Аналогичные изменения выявлены при анализе уровня онкомаркера НЕ 4 (рис. 3). У пациенток с пограничными опухолями и раком яичников I–II стадий его значения до лечения не различаются: ПОЯ I стадии – $38 \pm 2,3$ пмоль/л, РЯ I стадии – $41 \pm 4,1$ пмоль/л, ПОЯ II стадии – $42 \pm 4,4$ пмоль/л, РЯ II стадии – $43 \pm 4,9$ пмоль/л. Начиная с III стадии заболевания, наблюдается превышение значений уровня онкомаркера НЕ 4 у больных раком яичников, по сравнению с группой пациенток с пограничными опухолями – $310 \pm 31,4$ пмоль/л и 228 ± 54 пмоль/л соответственно ($p < 0,05$).

После лечения при РЯ I–II стадий не отмечено статистически значимого уменьшения значений НЕ 4, что, вероятно, связано с гетерогенностью опухолей, хотя прослеживается тенденция к их снижению. Однако при ПОЯ и РЯ III–IV стадий наблюдалось значимое снижение концентрации онкомаркера НЕ 4 ($p < 0,05$). При этом уровень опухолевых маркеров при раке яичников в 1,5–2 раза ($p < 0,05$) превышает аналогичные показатели у больных с пограничными опухолями яичника. Вероятнее всего, это обусловлено изначально более высокими значениями уровня онкомаркеров у больных раком яичников (рис. 1, 2).

Следует отметить, что уровень онкомаркеров зависит не только от стадии, но и от гистотипа опухоли. В нашем исследовании выявлено снижение среднего уровня маркера СА 125 у женщин с серозными ПОЯ в репродуктивном возрасте ($n=15$) – $95 \pm 5,4$ ЕД/мл по сравнению с группой пациенток с муцинозными пограничными опухолями ($n=3$) – $65,3 \pm 3,4$ ЕД/мл, что согласуется с данными литературы [2, 5, 6, 8, 9]. Обратная тенденция выявлена для онкомаркера НЕ 4, его среднестатистические значения у пациенток в репродук-

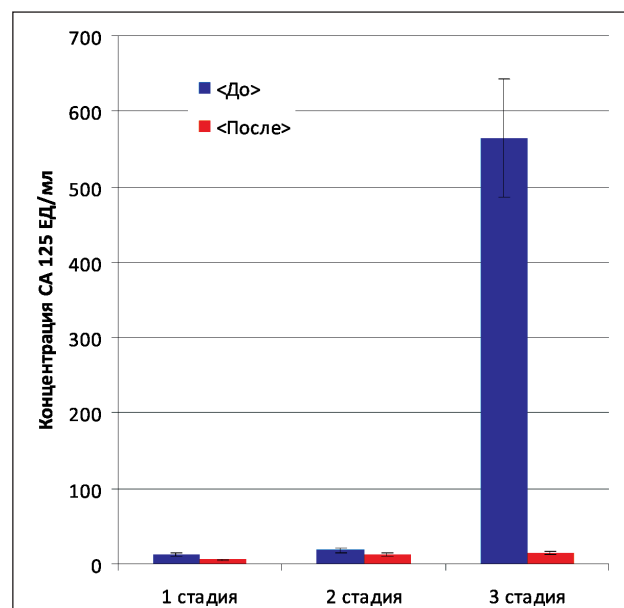


Рис. 2. Уровень онкомаркера СА 125 в сыворотке крови больных раком яичников до и после лечения ($p < 0,05$)

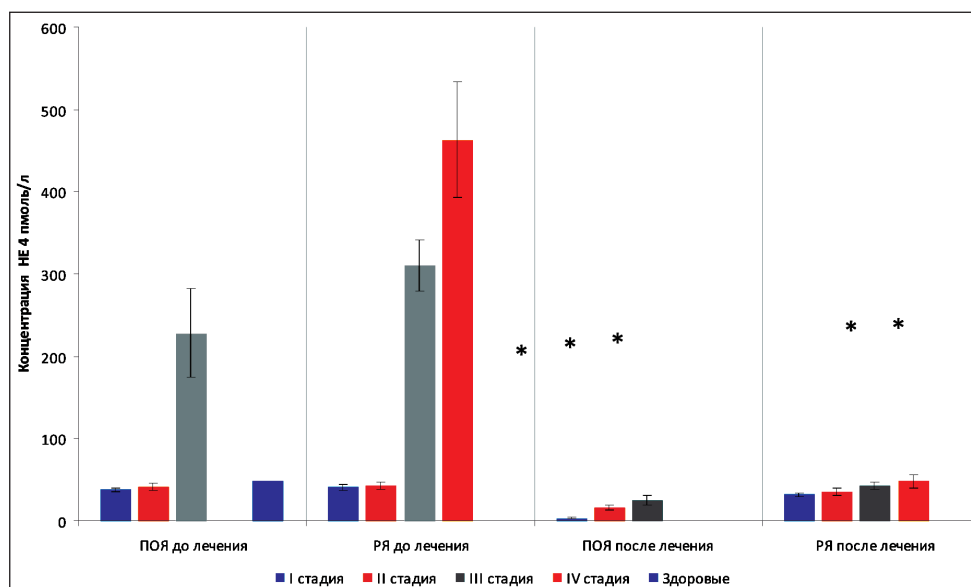


Рис. 3. Уровень онкомаркера Не 4 в сыворотке крови больных с ПОЯ и РЯ до и после лечения ($p < 0,05$)

тивном возрасте составляют $76,5 \pm 3,2$ пмоль/л, что ниже, чем у больных с муцинозными ПОЯ, – $85,5 \pm 3,6$ пмоль/л.

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют утверждать, что показатели уровня онкомаркеров СА 125 и НЕ 4 при пограничных опухолях до лечения значительно превышают таковые у здоровых женщин. При пограничных опухолях яичников I–II стадий значения онкомаркеров СА 125 и НЕ 4 сопоставимы с аналогичными показателями при раке яичников. Однако при III стадии заболевания наблюдается рост значений уровня онкомаркеров СА 125 и НЕ 4, которые при раке яичников в не-

сколько раз превышают значения у пациенток с пограничными опухолями яичников.

Было показано, что на фоне проводимого лечения пациенток с пограничными опухолями и раком яичников происходит снижение уровня онкомаркера СА 125 в 3–6 раз, в зависимости от стадии заболевания, и в несколько в меньшей степени снижаются показатели экспрессии онкомаркера НЕ 4 (в 2–5 раз).

Таким образом, уровень онкомаркеров НЕ 4 и в комбинации с СА 125 может являться предикторным фактором оценки эффективности лечения и выявления пациенток, относящихся к группе онкологического риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Лекции по онкогинекологии. М., 2007. 167 с.
2. Новикова Е.Г., Батталова Г.Ю. Пограничные опухоли яичников. М., 2007. 151 с.
3. Сергеева Н.С., Маршрутина Н.В. Общие представления о серологических биомаркерах и их месте в онкологии // Практическая онкология. 2011. Т. 12, № 4. С. 147–154.
4. Тюлядин С.А., Моисеенко В.М. Практическая онкология: избранные лекции. СПб., 2004. 784 с.
5. Чернышова А.Л., Чуруксаева О.Н. Роль опухолевого маркера СА-125 в выявлении рецидива рака яичников и определении тактики лечения // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 3. С. 34–37.
6. Bast R.C. Jr., Skates S., Lokshin A., Moore R.G. Differential diagnosis of pelvic mass: improved algorithms and novel biomark-

ers // Int. J. Gynecol. Cancer 2012. Vol. 22. P. 5–8. doi: 10.1097/IGC.0b013e318251c97d.

7. Tropé C.G., Kaern J., Davidson B. Borderline ovarian tumours // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. 2012. Vol. 26 (3). P. 325–336. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.12.006.

8. Kalapotharakos G., Asciutto C., Henic E., Casslen B., Borgfeldt C. High preoperative blood levels of HE 4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer // J. Ovarian Res. 2012. Vol. 5 (1). P. 20. doi: 10.1186/1757-2215-5-20.

9. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W., Jeffery, Gajewski W., Kurman R., C.Bast Jr. R., Skates S.J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE 4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // Gynecol. Oncol. 2009. Vol. 112 (1). P. 40–46. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.

Поступила 5.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Васильев Андрей Николаевич, аспирант кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; врач-онколог, ГБУЗ НСО Городская поликлиника № 29 (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 750-84-51. E-mail: andr0005@mail.ru

Красильников Сергей Эдуардович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, Новосибирский государственный медицинский университет; заведующий онкогинекологическим отделением, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 920-12-25. E-mail: professorkrasilnikov@rambler.ru

Войццкий Владимир Евгеньевич, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой онкологии, Новосибирский государственный

ный медицинский университет; главный врач, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 92388-67

Герасимов Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории, старший ординатор отделения онкогинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 952-16-17. E-mail: dr.gerasimov@yandex.ru

Кулиджанян Ани Павликовна, врач-онколог, ординатор отделения онкогинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 784-18-88. E-mail: kulidzhanyan.ani@mail.ru

Бабаянц Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог высшей категории, ординатор отделения онкогинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 946-84-48. E-mail: babayants@rambler.ru

Сисакян Вираз Гегамович, кандидат медицинских наук, врач-онколог первой категории, ординатор отделения онкогинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 768-71-11. E-mail: sisakyan@mail.ru

Крылышкин Михаил Иванович, врач-онколог, ординатор отделения онкогинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 923 159-11-21. E-mail: krylyshkinmisha@yandex.ru

Афанасьева Наталья Александровна, врач-онколог, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 913 903-24-69. E-mail: afanasieva-1977@mail.ru.

Мансурова Альфия Саматовна, врач-онколог, ординатор отделения онкогинекологии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Новосибирский областной онкологический диспансер» (г. Новосибирск), Российская Федерация. Тел.: 8 923 255-61-43. E-mail: A_Mansurova@mail.ru

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

TUMOR MARKERS CA 125 AND HE 4 AS PROGNOSTIC AND PREDICTIVE FACTORS IN BORDERLINE OVARIAN TUMORS

A.N. Vasilyev¹, S.E. Krasilnikov^{2,3}, V.E. Voitsitsky^{2,3}, A.V. Gerasimov²,
A.P. Kulidzhanyan², E.V. Babayants², V.G. Sisakyan², M.I. Krylyshkin²,
N.A. Afanasyeva², A.S. Mansurova²

Municipal Outpatient Department № 29, Novosibirsk¹,
Novosibirsk Regional Cancer Center²,
Novosibirsk State Medical University³
1, Rassvetnaya Street, 630129-Novosibirsk, e-mail: andr0005@mail.ru¹

Abstract

The aim of the study was to evaluate the relationship between serum levels of tumor markers CA 125 and HE 4 and disease stage, histological type as well as treatment in patients with borderline ovarian tumors. **Materials and methods.** Thirty patients with borderline ovarian tumors were retrospectively studied. The control group consisted of 70 patients with ovarian cancer and 30 healthy women. **Results.** Expression levels of CA 125 and HE were higher in patients with borderline tumors than in healthy women. In patients with stage I-II borderline ovarian tumors, CA 125 and HE 4 levels were similar to those observed in patients with ovarian cancer. However, in patients with stage III borderline ovarian tumors. After completing treatment, a significant reduction in the expression of CA 125 and HE 4 markers occurred. **Conclusion.** Tumor markers HE4 and CA125 can be predictive factors for tumor response to therapy and the tool for detecting patients at high risk for ovarian cancer.

Key words: tumor markers CA 124, HE 4, borderline ovarian tumors, tumor response.

REFERENCES

1. Bohman Ja.V. Lectures on gynecological oncology. M., 2007. 167 p. [in Russian]
2. Novikova E.G., Battalova G.Ju. Borderline ovarian tumors. M., 2007. 151 p. [in Russian]
3. Sergeeva N.S., Marshrutina N.V. General concepts of serological biomarkers and their place in oncology // Prakticheskaja onkologija. 2011. Vol. 12 (4). P. 147–154. [in Russian]
4. Tjuljandin S.A., Moiseenko V.M. Practical Oncology: Selected Lectures. СПб., 2004. 784 p. [in Russian]

5. Chernyshova A.L., Churuksaeva O.N. The role of tumor marker CA-125 in detection of ovarian cancer recurrence // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 3. P. 34–37. 7

6. Bast R.C. Jr., Skates S., Lokshin A., Moore R.G. Differential diagnosis of pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. // *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012. Vol. 22. P. 5–8. doi: 10.1097/IGC.0b013e318251c97d.

7. Tropé C.G., Kaern J., Davidson B. Borderline ovarian tumours // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2012. Vol. 26 (3). P. 325–336. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2011.12.006.

8. Kalapotharakos G., Asciutto C., Henic E., Casslen B., Borgfeldt C. High preoperative blood levels of HE 4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer // *J. Ovarian Res.* 2012. Vol. 5 (1). P. 20. doi: 10.1186/1757-2215-5-20.

9. Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W.Jeffery, Gajewski W., Kurman R., C.Bast Jr. R., Skates S.J. A novel multiple marker bioassay utilizing HE 4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass // *Gynecol. Oncol.* 2009. Vol. 112 (1). P. 40–46. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.08.031.

ABOUT THE AUTHORS

Vasilyev Andrey Nikolaevich, Post-graduate student, Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, oncologist, Municipal Outpatient Department № 29 (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 750-84-51. E-mail: andr0005@mail.ru

Krasilnikov Sergey Eduardovich, MD, DSc, Professor, Oncology Department, Novosibirsk State Medical University, Head of Gynecologic Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 920-12-25. E-mail: professorskrasilnikov@rambler.ru

Voitsitsky Vladimir Evgenyevich, MD, DSc, Head of Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center, Chief Physician of Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 923-88-67.

Gerasimov Alexey Vladimirovich, MD, PhD, Gynecologic Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 952-16-17. E-mail: dr.gerasimov@yandex.ru

Kulidzhanyan Ani Pavlikovna, oncologist, intern, Gynecologic Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 784-18-88. E-mail: kulidzhanyan.ani@mail.ru

Babayants Ekaterina Vladimirovna, MD, PhD, Gynecologic Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 946-84-48. E-mail: babayants@rambler.ru

Sisakyan Virab Gegamovich, MD, PhD, Gynecologic Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 768-71-11. E-mail: sisakyan@mail.ru

Krylyshkin Mikhail Ivanovich, oncologist, intern, Oncology Department, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 923 159-11-21. E-mail: krylyshkinmisha@yandex.ru

Afanasyeva Natalia Alexandrovna, oncologist, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 913 903-24-69. E-mail: afanasieva-1977@mail.ru

Mansurova Alfia, oncologist, intern, Novosibirsk Regional Cancer Center (Novosibirsk), Russian Federation. Phone: +7 923 255-61-43. E-mail: A_Mansurova@mail.ru

УДК: УДК: 616-006.04-073.75: 546.662

ПРИМЕНЕНИЕ ИННОВАЦИОННОГО ОТЕЧЕСТВЕННОГО КОНТРАСТНОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГАДОЛИНИЯ ДЛЯ МР-ДИАГНОСТИКИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

**В.И. Чернов^{1,2}, А.А. Тицкая^{1,2}, И.Г. Синилкин^{1,2}, Р.В. Зельчан^{1,2},
Е.Г. Григорьев¹, И.Г. Фролова¹, И.Ф. Нам²**

Томский НИИ онкологии¹

Национальный исследовательский Томский политехнический университет²

634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹; r.zelchan@yandex.ru¹

Аннотация

В представленном исследовании продемонстрирована функциональная пригодность и специфическая активность отечественного инновационного контрастного средства на основе гадолиния для магнитно-резонансной томографии в эксперименте. В ходе эксперимента было показано, что исследуемое контрастное средство активно накапливается в органах и тканях лабораторных животных. На моделях опухолевого поражения у лабораторных животных было продемонстрировано активное накопление контрастного средства на основе гадолиния в опухолевом узле и длительное сохранение препарата в нем.

Ключевые слова: МРТ, онкология, инновационное контрастное средство на основе гадолиния.

Современные технологии магнитно-резонансной томографии (МРТ) неразрывно связаны с использованием магнитно-резонансных контрастно-диагностических средств (МРКС), которые не только многократно увеличивают чувствительность и специфичность диагностики, но и являются неотъемлемой частью самой диагностической процедуры. В европейских странах контрасты при МРТ используются в 70–80 % случаев, в России этот показатель составляет 9 %, что прежде всего связано с экономическими причинами и отсутствием отечественных контрастных средств. Исследование опухолей без введения МРКС обладает низкой информативностью. Так, по данным ВОЗ, при проведении МРТ без контраста частота ошибочных диагнозов может достигать 40 %. Наиболее часто используемым в практике МРТ парамагнитным металлом является ион гадолиния (Gd^{+3}), который имеет семь неспаренных электронов [1–6]. Решение проблемы создания отечественного контрастного лекарственного средства на основе гадолиния для магнитно-резонансной диагностики позволит обеспечить отечественное здравоохранение эффективным более дешевым импортозамещающим препаратом.

В связи с изложенным целью исследования явилась экспериментальная оценка возможности использования для магнитно-резонансной диагностики злокачественных новообразований отече-

ственного контрастного средства «Пентагаскан» на основе комплекса гадолиния.

Материалы и методы

Исследуемое контрастное средство на основе гадолиния («Пентагаскан» ООО «МедКонтрастСинтез»). Препарат представляет собой гадолиний динатриевую соль диэтилентриамин- N,N,N',N'',N''' - пентауксусной кислоты в виде раствора для инфузий (табл. 1).

Первый этап исследования заключался в сравнительной оценке функциональной пригодности нового МР-контраста («Пентагаскан») у 30 интактных белых крыс-самцов линии «Вистар» массой 300–350 г. Препаратом сравнения являлся «Магневист», в эту группу включено 30 интактных белых крыс-самцов линии «Вистар» аналогичной массы. Вначале МР-томография проводилась всем животным в нативном режиме, без введения парамагнетиков. Затем животные были распределены на две группы в зависимости от используемого контрастного средства.

Затем была проведена оценка эффективности применения «Пентагаскана» на животных с экспериментальной опухолью. В качестве биологической модели опухоли использовались перевиваемые злокачественные новообразования мышей – карциномы легких Льюис, использовался солидный вариант карциномы Льюис (Банк клеточных линий РОНЦ

Таблица 1

Сведения об исследуемом препарате

Наименование показателя	Регламентируемые значения
Внешний вид	Прозрачная жидкость желтоватого цвета
Подлинность	Соответствует
Водородный показатель, pH	6,8–7,4
Цвет раствора	Не более Y5
Механические примеси	Отсутствие
Относительная плотность	1,120–1,240
Содержание общего гадолиния, мг/см ³	75–90
Содержание динатриевой соли комплекса гадолиния с ДТПА, мг/см ³	282–338
Избыток ДТПА, мг/см ³	Не более 10
Свободный Gd ³⁺ , % от общего	Не более 0,3
Тяжелые металлы, %	Не более 0,001
Бактериальные эндотоксины	Не более 26 EU/см ³
Стерильность	Стерилен

им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва), поддерживаемый *in vivo* на мышах линий C57B1/6j методом внутримышечной трансплантации. Для получения исследуемого материала мышей забивали методом цервикальной декапитации. Опухолевую ткань извлекали, используя стерильные инструменты, гомогенизировали и проводили подсчет концентрации клеток в камере Горяева. Трансплантацию клеток проводили внутримышечно в заднюю правую лапу в концентрации 1–3 млн клеток на мышь. Все инвазивные манипуляции с животными проводили с применением ингаляционного или медикаментозного наркоза. В ходе данного этапа исследования в эксперимент было включено 60 мышей линий C57B1/6j, на момент исследования масса животных составляла 30–35 г. Средний объем опухолевого узла, измеренный инструментально, составлял $2,3 \pm 0,7$ см³.

Всех животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде, в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей.

Исследование интактных крыс выполнялось спустя 5 мин после введения контрастного средства в бедренную вену в дозе 0,2 мл. Аналогичные исследования мышей с перевитой опухолью проводилось через 1, 5 и 9 мин после инъекции контраста «Пентагаскан» в объеме 0,1 мл через инфраорбитальный синус.

В целях обеспечения полной неподвижности на протяжении всего исследования экспериментальные животные наркотизировались путем внутримышечной инфузии 5 % раствора кетамина. При выполнении исследования объективно каких-либо побочных эффектов не было выявлено, и выход из наркоза был с полным восстановлением активности животного.

Животных располагали на поддоне в естественном положении. Центр поддона с крысой помещался в изоконтр тоннеля магнита, исполь-

зовалась головная 16-канальная высокочастотная катушка Head Matrix. Оценку контрастирующего эффекта препарата осуществляли визуально и полуколичественно. Изображения были получены при следующих параметрах сканирования: T1-SE последовательность – TR=550 мс, TE=17 мс, FoV – 181×270 мм, матрица – 292×512, толщина среза – 5 мм, шаг – 1,5 мм; последовательность с жироподавлением T1-TSE fatsat – TR=677 мс, TE=11 мс, FOV – 135×270 мм, матрица – 512×192, толщина среза – 3 мм, шаг – 0,3 мм.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием прикладного программного пакета IBM SPSS statistics 20.0. Проводился описательный и сравнительный анализ. Проверку на нормальность распределения количественных признаков проводили с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Описательный анализ включал определение среднего арифметического значения (X), ошибки среднего значения (m), а также расчет квартилей (Me, Q1-Q3) для не нормально и не симметрично распределенных параметров. Сравнительный анализ основывался на определении достоверности разницы показателей по t-критерию Стьюдента для нормально распределенных и по Z-критерию Манна – Уитни для не нормально распределенных параметров, для сравнения зависимых данных использовался критерий Уилкоксона.

Результаты исследования и обсуждение

При визуальной оценке изображений как в группе животных с введением исследуемого лекарственного средства («Пентагаскан»), так и в группе сравнения («Магневист») отмечалось усиление МР-сигнала на постконтрастных сканах в режиме T1-взвешанного изображения. Определялось накопление контрастов в кортикальном слое почечной паренхимы и видимых сосудах объекта. На отсроченных сканах визуализировалось гомогенное накопление контраста в почках,

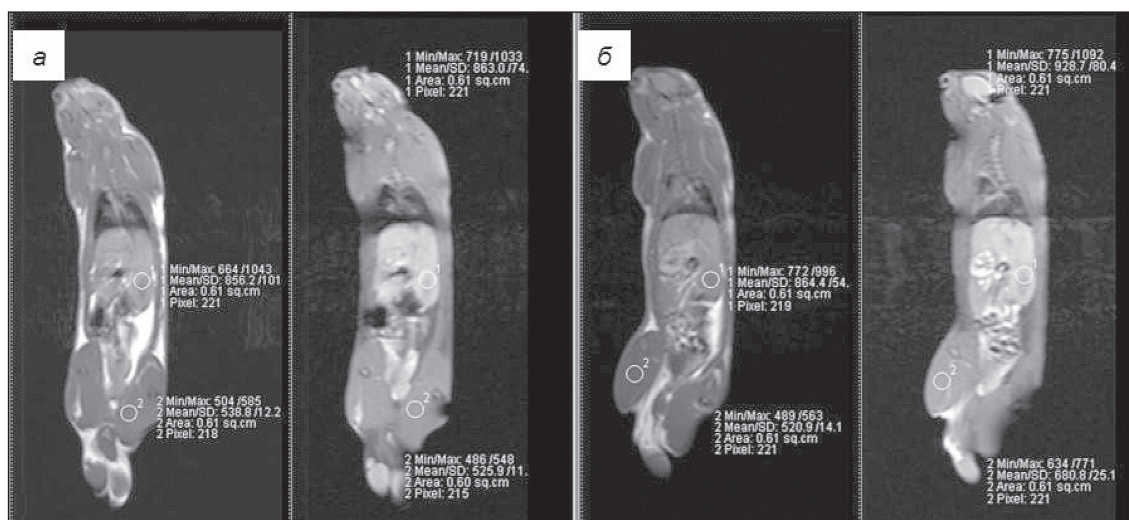


Рис. 1. Распределение исследуемого лекарственного средства («Пентагаскан») в организме intactных животных. После введения контраста в режимах T1-SE (а) и T1-TSEfatsat (б) отмечается его накопление в паренхиме почек, печени, мочевом пузыре

печени, селезенке. Определялось накопление парамагнетиков в мочевом пузыре в виде усиления МР-сигнала (рис. 1, 2).

Показатели интенсивности МР-сигнала измерялись встроенным в программное обеспечение модулем, с помощью выделения ROI (зоны интереса) в виде круга одинаковой площади, охватывающего корковое и мозговое вещество почки. Учитывая толщину среза, в зоне интереса находился объем, равный 0,60–0,61 см².

В качестве референсной зоны использовалась мышечная ткань грызуна (область бедренного мышечного массива). Также была измерена интенсивность накопившейся контрастированной мочи. Полученные показатели интенсивности МР-сигнала в соответствующих участках тела представлены в табл. 2. Полученные результаты исследования специфической активности исследуемого лекарственного средства («Пентагаскан»)

у intactных животных свидетельствуют о том, что контрастирующая способность этого препарата практически не отличается от средства сравнения («Магневист»). Отсутствие достоверных различий контрастирующих способностей экспериментального лекарственного средства («Пентагаскан») и контрольных образцов («Магневист») подтверждается не только визуально, но и расчетом показателей интенсивности МР-сигнала в различных режимах сканирования.

С целью определения оптимальных временных промежутков для проведения исследования после внутривенного контрастного усиления с использованием лекарственного средства на основе гадолиния («Пентагаскан») была выполнена серия экспериментов. При этом визуально оценивались интенсивность и характер накопления контрастного средства в опухолевой ткани в различные временные промежутки: через 1, 5 и

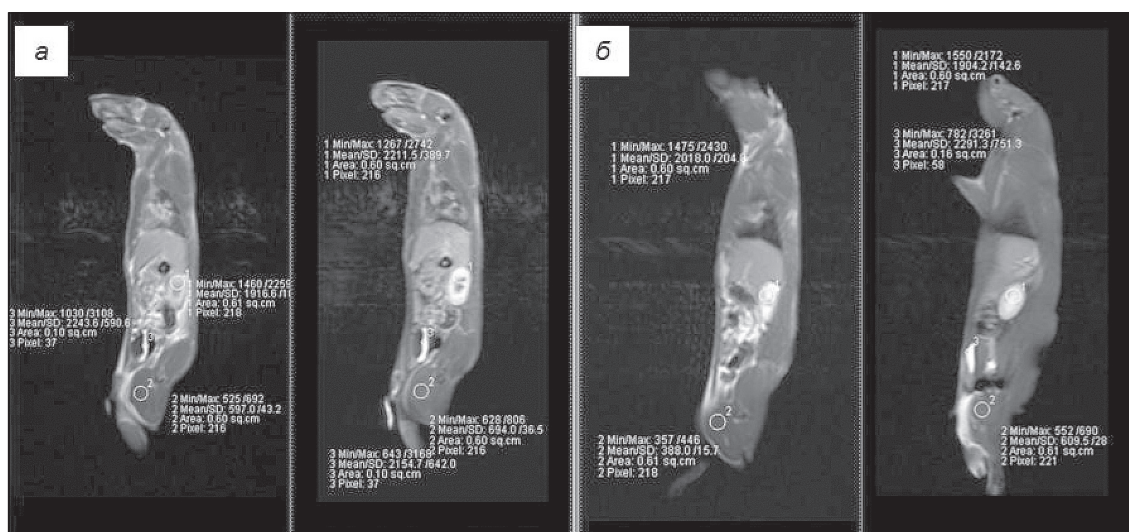


Рис. 2. Распределение средства сравнения («Магневист») в организме intactных животных. После введения контраста в режимах T1-SE (а) и T1-TSEfatsat (б) отмечается его накопление в паренхиме почек, печени, мочевом пузыре

Таблица 2

Режим исследования	Значение измеренной интенсивности в выделенных зонах интереса (значение/станд.отклон.)				
	До введения		После введения контраста		Контрастированная моча в мочевом пузыре
	почка	мышца	почка	мышца	
Пентагаскан T1-SE	825,7/14,8	530,3/5,1	1902,3/28,7	565,8/10,3	2192,9/9,5
Магневист T1-SE	864,4/54	520,9/14	2018,0/204	388,0/15	2142,0/446
Пентагаскан T1-TSE fatsat	879,8/40,1	580,6/83,1	2111,1/181	665,5/54,3	2188,2/34,4
Магневист T1-TSE fatsat	928,7/80	680,8/25	1904,2/143	609,5/28	2291,3/751

Таблица 3

Показатели интенсивности МР-сигнала у экспериментальных животных в нативную фазу исследования и после контрастного усиления

Средние значения измеренной интенсивности в выделенных зонах интереса (значение/станд.отклон.)			
Почка		Опухоль	
Нативная фаза	Контрастное усиление	Нативная фаза	Контрастное усиление
931,0/23,2	1929,0/16,9	561,9/11,2	1039,7/8,9

9 мин после внутривенного введения контраста. Временные промежутки выбраны с учетом интенсивности обменных процессов экспериментальных животных.

После обработки полученных данных было отмечено, что в раннюю фазу исследования экспериментальное лекарственное средство («Пентагаскан») интенсивно накапливается в паренхиме почек. При этом накопление парамагнетика в опухолевой ткани наблюдается уже в раннюю фазу сканирования и сохраняется в ней долгое время. Интенсивность накопления препарата в опухоли оставалась на одном уровне в разные фазы исследования (рис. 3).

Для подтверждения факта контрастного усиления при использовании лекарственного средства («Пентагаскан») были рассчитаны количественные параметры МР-сигнала в нативную фазу исследования и после внутривенного введения контраста. Для этого измеряли уровень МР-сигнала в области опухолевого узла и в проекции почки до и после внутривенного контрастирования. Средние

значения показателей интенсивности МР-сигнала в области опухолевого узла и в проекции почки представлены в табл. 3.

Заключение

Выполненные эксперименты по изучению специфической активности лекарственного средства на основе гадолиния у экспериментальных животных со злокачественными новообразованиями позволяют сделать следующие выводы:

- готовая лекарственная форма контрастного лекарственного средства на основе гадолиния («Пентагаскан») для магнитно-резонансной томографии интенсивно накапливается в органах, элиминирующих препарат, а также в опухолевой ткани, имеющей высокие показатели метаболизма, что достоверно фиксируется при любой стандартной T1-взвешенной последовательности;
- исследуемое контрастное средство на основе гадолиния («Пентагаскан») интенсивно накапливается и сохраняется на протяжении долгого времени в патологической опухолевой ткани, что позволяет

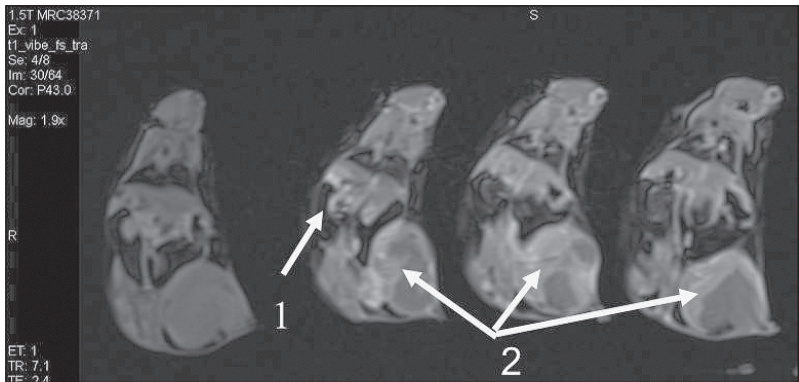


Рис. 3. МР-томограммы животных в режиме T1-VIBE FS (слева – направо): мышца без применения контрастного усиления; через 1; 5 и 9 мин после введения контраста. Отмечено более интенсивное накопление парамагнетика паренхимой почек в раннюю фазу сканирования (1). Неоднородное (за счет признаков некроза в центральных отделах опухоли) накопление контраста опухолью (2)

проводить исследование с большим количеством импульсных последовательностей и плоскостей сканирования;

– готовая лекарственная форма контрастного лекарственного средства для магнитно-резонансной томографии («Пентагаскан») интенсивно накапливается в структуре опухоли экспериментальных животных. Прирост значений интенсивности МР-сигнала по отношению к нативной фазе сканирования составляет до 184 %. Это, в свою очередь,

позволяет получать качественные изображения органов, анатомических структур и патологически измененных тканей, в том числе опухолевой природы, характеризующихся интенсивным метаболизмом.

Работа выполнена при поддержке федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу».

ЛИТЕРАТУРА

1. Brasch R.C., Weinmann H.-J., Wesbey G.E. Contrast-Enhanced NMR Imaging: Animal Studies Using Gadolinium-DTPA complex // AJR. 1984. Vol. 142 (3). P. 625–630.
2. Carr D.H., Brown J., Bydder G.M., Weinmann H.J., Speck U., Thomas D.J., Young I.R. Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours // Lancet. 1984. Vol. 1 (8375). P. 484–486.
3. Laniado M., Weinmann H.J., Schörner W., Felix R., Speck U. First use of GdDTPA/dimeglumine in man // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. 1984. Vol. 16 (2). P.157–165.

4. Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent // AJR. 1984. Vol. 142 (3). P. 619–624.
5. Weinmann H.J., Ebert W., Misselwitz B., Schmitt-Willich H. Tissue-specific MR contrast agents // Eur. J. Radiol. 2003. Vol. 46 (1). P. 33–44.
6. Weinmann H.J., Laniado M., Mützel W. Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers // Physiol. Chem. Phys. Med. NMR. 1984. Vol. 16 (2). P. 167–172.

Поступила 10.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чернов Владимир Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе и инновационной деятельности, руководитель отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 42-62-84. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 6301-3612

Тицкая Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 42-00-59. E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9110-1730

Синилкин Иван Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 42-00-59. E-mail: sinilkini@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 7254-3474

Зельчан Роман Владимирович, кандидат медицинских наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 42-00-59. E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-код: 2255-5282

Григорьев Евгений Геннадьевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 41-80-90. E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-код: 2079-2370

Фролова Ирина Григорьевна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения лучевой диагностики, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 42-00-47. E-mail: frolovaig@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9800-9777

Нам Ирина Феликсовна, кандидат технических наук, доцент кафедры промышленной и медицинской электроники, ФГАОУ ВО НИ ТПУ (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 48-85-00. E-mail: iphn@mail.ru

THE USE OF INNOVATIVE DOMESTIC CONTRAST AGENT GADOLINIUM-BASED FOR MR-CANCER DIAGNOSIS IN EXPERIMENT

V.I. Chernov^{1,2}, A.A. Titskaya^{1,2}, I.G. Sinilkin^{1,2}, R.V. Zelchan^{1,2}, E.G. Grigoryev¹,
I.G. Frolova¹, I.F. Nam²

Tomsk Cancer Research Institute, Tomsk¹

National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, Tomsk-634050, Russia, e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru¹; r.zelchan@yandex.ru¹

Abstract

The present study of the functional suitability and specific activity of the contrast agent gadolinium-based for magnetic resonance imaging demonstrated that the investigated contrast agent intensively accumulates in organs and anatomical structures of the experimental animals. In the model of tumor lesions in animals,

study have shown that investigational contrast agent accumulates in the tumor tissue and retained there in for a long enough time.

Key words: magnetic resonance imaging in oncology, innovative contrast agent based on gadolinium.

REFERENCES

1. *Brasch R.C., Weinmann H.-J., Wesbey G.E.* Contrast-Enhanced NMR Imaging: Animal Studies Using Gadolinium-DTPA complex // *AJR*. 1984. Vol. 142 (3). P. 625–630.
2. *Carr D.H., Brown J., Bydder G.M., Weinmann H.J., Speck U., Thomas D.J., Young I.R.* Intravenous chelated gadolinium as a contrast agent in NMR imaging of cerebral tumours // *Lancet*. 1984. Vol. 1 (8375). P. 484–486.
3. *Laniado M, Weinmann HJ, Schörner W, Felix R, Speck U.* First use of GdDTPA/dimeglumine in man // *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*. 1984. Vol. 16 (2). P.157–165.

4. *Weinmann H.J., Brasch R.C., Press W.R., Wesbey G.E.* Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent // *AJR*. 1984. Vol. 142 (3). P. 619–624.
5. *Weinmann H.J., Ebert W., Misselwitz B., Schmitt-Willich H.* Tissue-specific MR contrast agents // *Eur. J. Radiol.* 2003. Vol. 46 (1). P. 33–44.
6. *Weinmann HJ, Laniado M, Mützel W.* Pharmacokinetics of Gd-DTPA/dimeglumine after intravenous injection into healthy volunteers // *Physiol. Chem. Phys. Med. NMR*. 1984. Vol. 16 (2). P. 167–172.

ABOUT THE AUTHORS

Chernov Vladimir Ivanovich, MD, Professor, Deputy Director for Science and Innovation, Head of Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 42-62-84. E-mail: chernov@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 6301-3612

Titskaya Anna Alexandrovna, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 42-00-59. E-mail: tickayaaa@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9110-1730

Sinilkin Ivan Gennadyevich, MD, PhD, Senior Researcher, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 42-00-59. E-mail: sinilkinig@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 7254-3474

Zelchan Roman Vladimirovich, MD, PhD, radiologist, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute, Nuclear Medicine Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 42-00-59. E-mail: r.zelchan@yandex.ru. SPIN-code: 2255-5282

Grigoriev Evgeny Gennadiyevich, MD, PhD, Senior Researcher, Diagnostic Imaging Department, Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. phone: +7 3822 41-80-90. E-mail: adresprostoy@gmail.com. SPIN-code: 2079-2370

Frolova Irina Georgievna, MD, DSc., Professor, Head of the Diagnostic Imaging Department, Tomsk Cancer Research Institute. Phone: +73822 420057, e-mail: FrolovaIG@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9800-9777

Nam Irina Felixovna, PhD, Assistant Professor of Industrial and Medical Electronics, National Research Tomsk Polytechnic University, phone: +7 (3822) 48-85-00, E-mail: iphn@mail.ru

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТОВ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПРОТИВ РЕЦЕПТОРА ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА НА МОДЕЛИ ПОДКОЖНЫХ КСЕНОГРАФТОВ НА ИММУНОДЕФИЦИТНЫХ МЫШАХ

Я.Ю. Устюгов, А.А. Александров, М.В. Артюхова, М.А. Варавко

ЗАО «БИОКАД»

142380, Российская Федерация, Московская область, Чеховский район, пос. Любучаны, ул. Научная, 1,
e-mail: artjukhova@biocad.ru

Аннотация

В данной статье представлены результаты сравнительного исследования противоопухолевой активности двух препаратов на основе терапевтических гуманизированных моноклональных антител против рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) производства российской биофармацевтической компании ЗАО «Биокад» и коммерческого препарата «Эрбитукс®» (Merck, Германия) на модели подкожных ксенографтов с использованием клеточной линии эпидермоидной карциномы человека A431NS. Гиперэкспрессия EGFR на клетках опухолей эпителиального происхождения является известным фактом, что обуславливает выбор данного рецептора в качестве мишени для препаратов терапевтических моноклональных антител. Основным механизмом действия данных препаратов является блокирование пролиферации эпителиальных клеток вследствие связывания с EGFR. В рамках экспериментов *in vivo* была проведена оценка динамики роста опухоли у иммунодефицитных мышей Nu/Nu по двум показателям: индексу прироста опухоли и торможению роста опухоли (ТРО, %). Полученные при использованной схеме эксперимента результаты свидетельствуют о том, что исследуемые препараты производства ЗАО «Биокад» и коммерческий препарат «Эрбитукс®» обладают сопоставимой выраженностью противоопухолевого эффекта, оценённого по значениям ТРО и индекса прироста опухоли.

Ключевые слова: A431NS, Эрбитукс®, Ксенографт, иммунодефицитные мыши, торможение роста опухоли, противоопухолевая эффективность, эпидермоидная карцинома человека, индекс прироста опухоли.

Гиперэкспрессия рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) на клетках широкого спектра опухолей эпителиального происхождения (колоректальный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, рак легкого и др.) является известным фактом, что обуславливает выбор этого рецептора в качестве мишени для препаратов терапевтических моноклональных антител с противоопухолевой специфической активностью [3, 4, 8, 9, 10, 12, 14, 15]. Основным механизмом действия данных препаратов является блокирование пролиферации эпителиальных клеток вследствие конкурентного связывания с EGFR. Кроме того, терапевтические моноклональные антитела, связываясь с высокой аффинностью с EGFR, вызывают индукцию апоптоза и реакцию антителозависимой клеточноопосредованной цитотоксичности [5, 7, 11, 13].

В настоящее время примерами препаратов моноклональных антител к EGFR, успешно применяемых в клинической практике, являются панитумумаб (полностью человеческий IgG2) и цетуксимаб (химерное антитело IgG1 мыши / человека); некоторые препараты находятся на стадии

клинических исследований: залутумумаб, нимотузумаб [2, 6].

Целью данного исследования являлась сравнительная оценка противоопухолевой активности вариантов препаратов терапевтических гуманизированных моноклональных антител против EGFR производства ЗАО «Биокад» и коммерческого препарата «Эрбитукс®» (Цетуксимаб, Merck, Германия) на модели подкожных ксенографтов эпидермоидной карциномы человека (клеточная линия A431NS) при многократном внутривенном введении бестимусным иммунодефицитным мышам Nu/Nu.

Материал и методы

Исследования проводили на иммунодефицитных мышах Nu/Nu (24 самки и 24 самца) в возрасте 5–6 нед и весом $20,0 \pm 5,0$ г. Животные были предоставлены компанией Charles River, Германия. В течение эксперимента животных содержали по 6 особей одного пола в каждой клетке. Клетки находились в вентилируемом шкафу для содержания грызунов. Во время эксперимента жи-

вотные содержались в контролируемых условиях, согласно общепринятым международным нормам содержания лабораторных животных: температура окружающего воздуха (24 ± 2)°C; относительная влажность (55 ± 5) %. Для получения ксенографта использовали опухолевую клеточную линию эпидермоидной карциномы человека (A431NS). Клеточная линия была получена из банка культур клеток ЗАО «Биокад». Для культивирования использовали полную питательную среду RPMI-1640, содержащую 10 % телячьей эмбриональной сыворотки, при 37°C в атмосфере 5 % CO₂. Клетки поддерживались в логарифмической фазе роста. Прививку опухоли животным проводили подкожно в объеме 0,5 мл суспензии (концентрация 2 млн клеток/мл). Животные были поделены на 8 групп согласно вводимым препаратам и дозам. Исследуемые препараты, «60/28» и «8/3», содержали по две молекулы моноклональных антител к двум различным эпитопам молекулы EGFR, что обеспечивало более активную полимеризацию данного рецептора. Препараты 60/28 и 8/3 вводили животным соответствующих групп в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг. Животные группы препарата сравнения («Эрбитукс®») получали препарат в дозе 50 мг/кг. Животным контрольной группы вводили изотонический раствор хлорида натрия. Исследуемые препараты, препарат сравнения и вещество-плацебо вводились в виде растворов внутривенно в одинаковом объеме – 0,2 мл. Два раза в неделю перед введением препарата измеряли опухоль. Для этого циркулем-измерителем измеряли длину, ширину и высоту опухолевого узла. Расчет объема для каждой опухоли проводили по формуле [3]

$$V = \pi/6 * L * W * H,$$

где L, W, H – линейные размеры опухоли.

Данные объема использовали для расчета значения процента торможения роста опухоли (ТРО, %) и индекса прироста опухоли (I). Расчеты проводили по следующим формулам:

$$\text{ТРО, \%} = (V_{\text{контроля}} - V_{\text{опыта}}) / V_{\text{контроля}} \times 100;$$

$$I_i = V_i / V_0,$$

где i – сутки эксперимента, V₀ – объем опухоли в день начала лечения.

На момент окончания эксперимента эвтаназии были подвергнуты все животные всех групп. Для гистологического исследования выделенные опухоли фиксировали в 10 % забуференном растворе формалина. Фиксированный материал проводили через спирты с повышением концентрации и заливали в парафин. Срезы тканей окрашивали гематоксилином-эозином. Световую микроскопию проводили на Olympus CX41. Статистическая обработка данных производилась с помощью пакета «Statistica for Windows 10.0», применялся тест Манна – Уитни [1].

Результаты исследования и обсуждение

Каждая экспериментальная группа состояла из 3 самцов и 3 самок. Статистический анализ различий в действии исследуемых препаратов на животных разного пола проводился с использованием критерия Манна – Уитни. Значимых различий обнаружено не было, в связи с чем все статистические расчеты проводились для группы в целом (6 особей).

В течение всего срока эксперимента проводилась оценка роста опухоли. Для этого измеряли линейные размеры опухоли (длину, ширину и толщину) и рассчитывали объем опухоли. На осно-

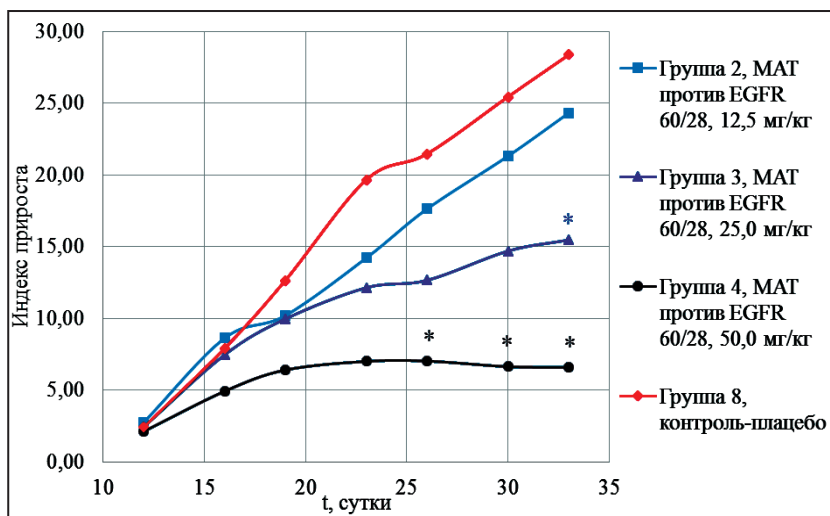


Рис. 1. Динамика роста опухоли при использовании препарата 60/28 в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг в сравнении с контрольной группой.

Примечание: * – достоверные различия между экспериментальной группой и контрольной группой по критерию Манна – Уитни. По оси абсцисс обозначен срок эксперимента в сутках, по оси ординат – индекс прироста опухоли

вании этих данных был рассчитан индекс прироста опухоли для каждой группы.

Сравнительная оценка индекса прироста опухоли при введении возрастающих доз препарата 60/28 и контрольной группы

Экспериментальные данные, характеризующие динамику показателя индекса прироста опухоли, приведены на рис. 1.

В группе животных, получавших препарат 60/28 в дозе 12,5 мг/кг, наблюдалось увеличение значения индекса прироста опухоли на протяжении всего срока эксперимента, значимых отличий от значений контрольной группы не обнаружено. В группе животных, получавших данный препарат в дозе 25,0 мг/кг, также наблюдалось увеличение индекса прироста опухоли на протяжении всего срока эксперимента, однако после 25 сут от начала лечения и до конца эксперимента значения индекса прироста опухоли данной группы были значительно меньшими в сравнении со значениями в контрольной группе. Наиболее выраженная

противоопухолевая активность препарата 60/28 наблюдалась при его применении в дозе 50,0 мг/кг. У животных соответствующей группы среднее значение размера опухоли оставалось постоянным, начиная с 11-х сут после начала лечения (т. е. после третьего введения препарата).

Из представленных данных можно заключить, что специфический противоопухолевый эффект, выраженный в значении индекса прироста опухоли, носит дозозависимый характер.

Сравнительная оценка индекса прироста опухоли при введении возрастающих доз препарата 8/3 и контрольной группы

В группах животных, получавших препарат 8/3 в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг, наблюдалось увеличение индекса прироста опухоли на протяжении всего срока эксперимента. Экспериментальные данные, характеризующие динамику показателя индекса прироста опухоли, приведены на рис. 2.

Из представленных результатов видно, что присутствует обратная зависимость между значением

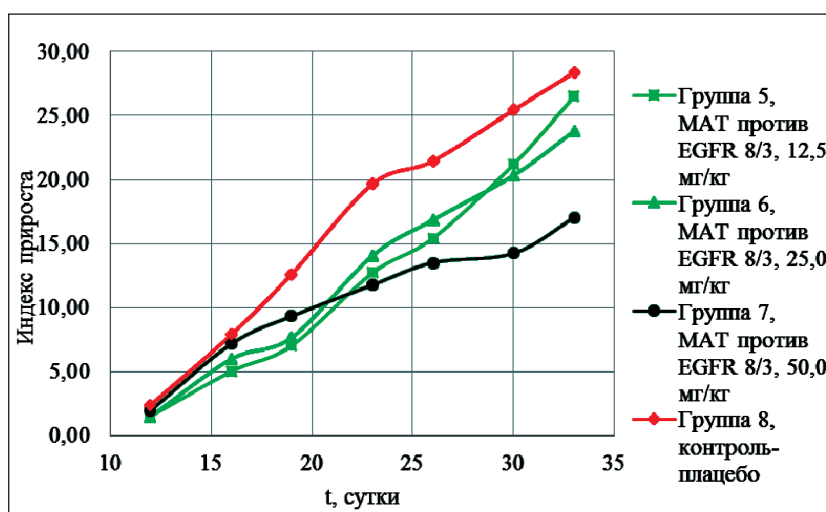


Рис. 2. Динамика роста опухоли при использовании препарата 8/3 в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг в сравнении с контрольной группой. По оси абсцисс обозначен срок эксперимента в сутках, по оси ординат – индекс прироста опухоли

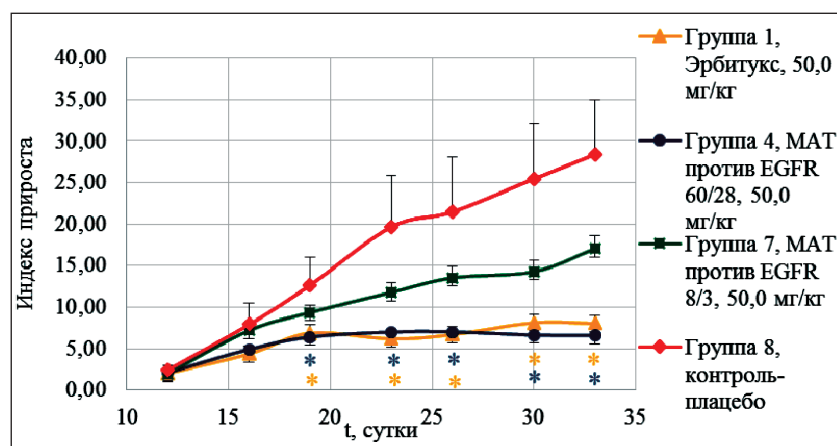


Рис. 3. Динамика роста опухоли при использовании препарата 60/28 в дозе 50,0 мг/кг, 8/3 в дозе 50,0 мг/кг, препарата Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг и в контрольной группе.

Примечание: * – достоверные различия между экспериментальной группой и контрольной группой по критерию Манна – Уитни. По оси абсцисс обозначен срок эксперимента в сутках, по оси ординат – индекс прироста опухоли

индекса прироста опухоли и вводимой дозой препарата 8/3.

Различия значений индекса прироста опухоли групп, получавших препарат 8/3 в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг, и значений контрольной группы являлись незначимыми на протяжении всего срока эксперимента.

Сравнительная оценка индекса прироста опухоли для экспериментальных групп препаратов 60/28, 8/3, Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг и контрольной группы (плацебо)

Динамика роста опухоли при использовании препаратов 60/28, 8/3 и Эрбитукс® в дозе 50 мг/кг в сравнении с контрольной группой (плацебо) представлена на рис. 3.

Динамика изменения значения индекса прироста опухоли для препарата 60/28 в дозе 50,0 мг/кг и препарата Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг на протяжении всего срока эксперимента была схожей – значения индекса значимо не различались. Среднее значение размера опухоли при использовании препаратов 60/28 и Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг

оставалось постоянным, начиная с 11-х сут после начала лечения.

Оценка изменения среднего значения индекса прироста опухоли в группе, получавшей препарат 8/3 в дозе 50,0 мг/кг, показала наличие тенденции к увеличению рассматриваемого параметра вплоть до 19-х сут. Начиная с 11-х сут после начала лечения средние значения индекса прироста опухоли данной группы были значимо больше таковых для групп, получавших препарат 60/28 в дозе 50,0 мг/кг и препарат Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг.

Средние значения индекса прироста опухоли в группах, получавших препарат 60/28 и Эрбитукс® в дозе 50 мг/кг, были значимо меньше, чем аналогичный показатель в контрольной группе (плацебо), начиная с 11-х сут после начала лечения и до конца эксперимента.

На момент окончания эксперимента был рассчитан показатель торможения роста опухоли.

При сравнении значения ТРО для групп, получавших препарат 60/28, наблюдается прямая зависимость между дозой препарата и значением

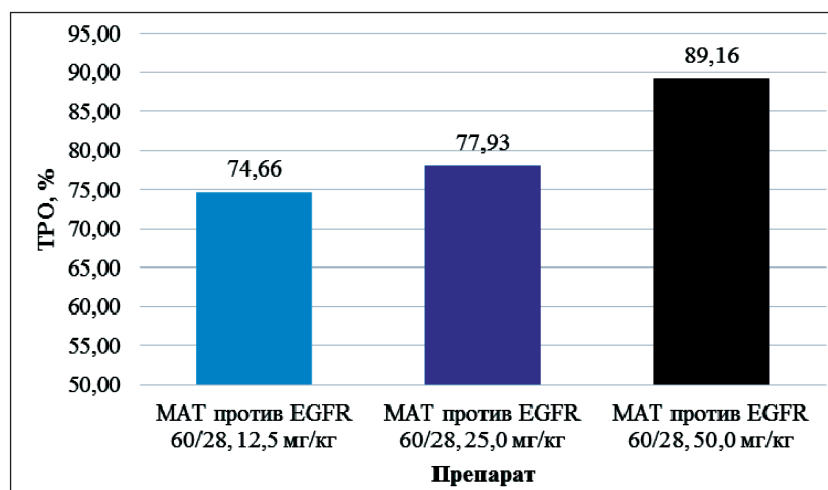


Рис. 4. Показатель ТРО для препарата 60/28 в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг

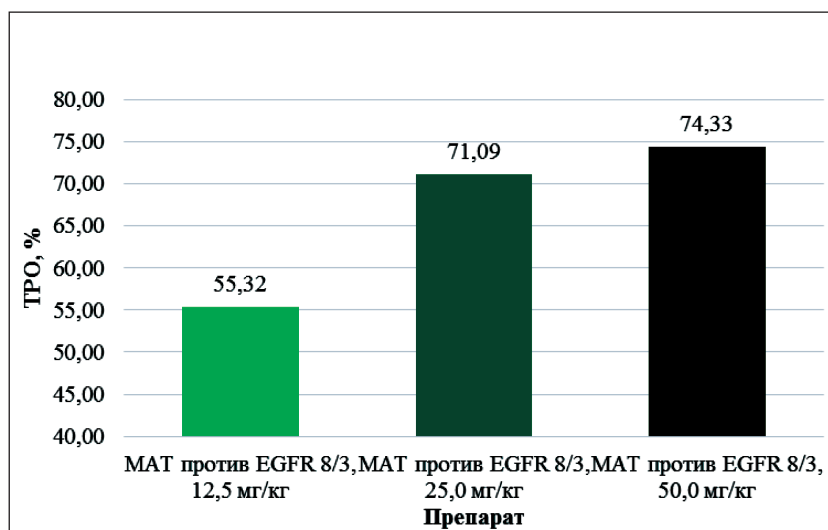


Рис. 5. Показатель ТРО для препарата 8/3 в дозах 12,5; 25,0 и 50,0 мг/кг

показателя ТРО: чем выше доза препарата, тем выше показатель ТРО.

Данные значения ТРО группы, получавшей препарат 60/28, представлены на рис. 4.

При сравнении значений ТРО в группах, получавших препарат 8/3 в разных дозах, наблюдается прямая зависимость между дозой препарата и значением показателя ТРО. Данные показателя ТРО для препарата 8/3 представлены на рис. 5.

Значения ТРО для групп, получавших препараты 60/28, 8/3 и Эрбитукс® в идентичной дозе 50 мг/кг, представлены на рис. 6.

Значения ТРО для препарата 60/28 в дозе 50,0 мг/кг и препарата Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг значимо не отличаются, в то время как показатель ТРО для препарата 8/3 в дозе 50,0 мг/кг значимо ниже такового для препарата 60/28 и препарата Эрбитукс® в аналогичной дозе.

Гистологическая картина при применении сравниваемых препаратов носила схожий характер. От мягких тканей и мышц опухолевая ткань была отделена плотной, сформировавшейся фиброзной капсулой, которая в большинстве случаев мало или умеренно инфильтрирована лейкоцитами, нейтрофилами, гистиоцитами, лимфоцитами. Прилегающие ткани сдавлены, отдельные миоциты некротизированы. Межмышечные пространства расширены, отечны, инфильтрированы воспалительным инфильтратом. Большая часть неоплазии в представленных срезах некротизирована (от 30 до 90 % (экспериментальных групп) и от 30 до 70 % (контрольной группы) поля зрения), выполняет преимущественно центральную часть опухолевого узла. Опухолевая ткань линии A431NS состояла из беспорядочно расположенных комплексов атипичных клеток плоского эпителия различной степени выраженности атипии, характеризующейся изменением размеров, формы клеток ядер и ядерно-цитоплазматического соотношения, наличием полиплоидных форм, патологических митозов в большом количестве. Была показана избыточная кератинизация, сопровождаемая

дискератозом и дискомплексацией отдельных клеток и формированием «раковых жемчужин». В опухолевой ткани и зоне некроза определялись небольшие округло-овальные кальцинаты по типу псаммомных телец.

Заключение

Специфическая противоопухолевая активность исследуемых препаратов терапевтических моноклональных антител к EGFR оценивалась по двум основным показателям: индексу прироста опухоли и торможению роста опухоли (ТРО, %).

Полученные значения индекса прироста опухоли и ТРО свидетельствуют о выраженном дозозависимом характере эффекта исследуемых препаратов.

Применение минимальной дозы (12,5 мг/кг) препарата 60/28 не привело к значимому уменьшению индекса прироста опухоли в сравнении с контрольной группой, в то время как при использовании дозы 25 мг/кг индекс прироста опухоли был значимо меньше такового для контрольной группы в период с 25-х сут после начала лечения до завершения исследования. Наименьшие значения индекса прироста опухоли в течение эксперимента наблюдались в группе, получавшей препарат 60/28 в дозе 50 мг/кг: начиная с 14-х сут после первого введения препарата и до завершения эксперимента индекс прироста опухоли данной группы был значимо меньше такового для контрольной группы. Следует также отметить, что начиная с 11-х сут после начала лечения средний размер опухоли в данной группе не увеличивался.

Значения ТРО в группе, получавшей препарат 60/28 в дозе 50 мг/кг, значимо не отличались от аналогичных показателей группы, получавшей препарат сравнения Эрбитукс® в той же дозе (89,2 и 88,4 % соответственно).

Таким образом, исходя из результатов проведенного исследования, можно заключить, что исследуемый препарат 60/28 обладает высокой противоопухолевой активностью, что обусловлено

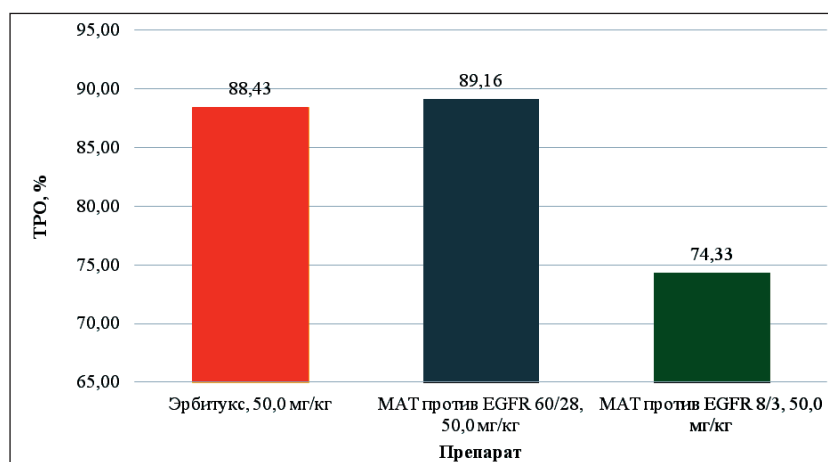


Рис. 6. Показатели ТРО для препаратов 60/28 и 8/3 в дозе 50,0 мг/кг и препарата Эрбитукс® в дозе 50,0 мг/кг

действием моноклональных антител к двум различным эпитопам EGFR, заключающейся в выраженной полимеризации рецептора эпидермального

фактора роста на поверхности опухолевых клеток, опосредующей выраженный антипролиферативный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л., 1963. С. 81–117.
2. Daiichi Sankyo Announces Discontinuation of Phase 3 Clinical Trial in Japan of Nimotuzumab (DE-766) in Lung Cancer. URL: http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006115.html (05.03.2015).
3. Freeman D.J., McDorman K., Ogbagabriel S., Kozlosky C., Yang B.B., Doshi S., Perez-Ruxio J.J., Fanslow W., Starnes C., Radinsky R. Tumor penetration and epidermal growth factor receptor saturation by panitumumab correlate with antitumor activity in a preclinical model of human cancer // *Mol. Cancer*. 2012. Vol. 11. P. 47. doi: 10.1186/1476-4598-11-47.
4. Friedman L.M., Rinon A., Schechter B., Lyass L., Lavi S., Bacus S.S., Sela M., Yarden Y. Synergistic down-regulation of receptor tyrosine kinases by combinations of mAbs: implications for cancer immunotherapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102 (6). P. 1915–1920.
5. Kurai J., Chikumi H., Hashimoto K., Yamaguchi K., Yamasaki A., Sako T., Touge H., Makino H., Takata M., Miyata M., Nakamoto M., Burioka N., Shimizu E. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (5). P. 1552–1561.
6. Lammerts van Bueren J.J., Bleeker W.K., Brännström A., von Euler A., Jansson M., Peipp M., Schneider-Merck T., Valerius T., van de Winkel J.G., Parren P.W. The antibody zalutumumab inhibits epidermal growth factor receptor signaling by limiting intra- and intermolecular flexibility // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105 (16). P. 6109–6114. doi: 10.1073/pnas.0709477105.

7. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D., Wiltzius J.J., Kussie P., Ferguson K.M. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab // *Cancer Cell*. 2005. Vol. 7 (4). P. 301–311.
8. Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer // *Semin. Oncol.* 2006. Vol. 33 (4). P. 369–385.
9. Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E. EGFR and cancer prognosis // *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. Suppl 4. P. 9–15.
10. Pedersen M.W., Jacobsen H.J., Koefoed K., Hey A., Pyke C., Haurum J.S., Kragh M. A Novel Synergistic Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Mixture with Superior Anticancer Efficacy // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70 (2). P. 588–597. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1417.
11. Pharmacology / toxicology review and evaluation. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2004/125084_ERBITUX_PHARMR_P1.PDF (05.03.2015).
12. Rogers J.E., Eng C. Cetuximab in Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal // *J Gastrointest Cancer*. 2014. Vol. 45. Suppl. 1. P. 198–200. doi: 10.1007/s12029-014-9626-7.
13. Scientific discussion. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf (05.03.2015).
14. Sorkin A., Krolenko S., Kudrjavtseva N., Lazebnik J., Teslenko L., Soderquist A.M., Nikolsky N. Recycling of epidermal growth factor-receptor complexes in A431 cells: identification of dual pathways // *J. Cell Biol.* 1991. Vol. 112 (1). P. 55–63.
15. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink K.H., Harris C.C. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart // World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004. 344 p.

Получена 25.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Устюгов Яков Юрьевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией экспериментальной биологии, ЗАО «Биокад» (Московская область), Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 992-66-28, доб. 442. E-mail: ustjugov@biocad.ru

Александров Алексей Александрович, научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии, ЗАО «Биокад» (Московская область). Тел.: +7 (495) 992-66-28, доб. 467. E-mail: aleksandrov@biocad.ru

Артюхова Марина Владимировна, научный сотрудник лаборатории экспериментальной биологии, ЗАО «Биокад» (Московская область), Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 992-66-28, доб. 468. E-mail: artyukhova@biocad.ru

Варавко Мария Александровна, научный сотрудник отдела доклинических испытаний лекарственных средств, ЗАО «Биокад» (Московская область), Российская Федерация. Тел.: +7 (495) 992-66-28, доб. 654. E-mail: varavko@biocad.ru

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

EFFICACY EVALUATION OF A MONOCLONAL ANTIBODY AGAINST THE EPIDERMAL GROWTH FACTORS RECEPTOR IN THE MODEL OF SUBCUTANEOUS XENOGRAFT IN IMMUNODEFICIENT MICE

Ya.Yu. Ustyugov, A.A. Aleksandrov, M.V. Artyukova, M.A. Varavko

CJSC BIOCAD

1, Nauchnaya street, Lyubuchany-142380, Moscow Region, Russian, e-mail: artyukhova@biocad.ru

Abstract

This article presents the results of the comparative antitumor efficacy study of two test articles of therapeutic humanized monoclonal antibodies against epidermal growth factor receptor (EGFR) manufactured by Russian biopharmaceutical company CJSC "Biocad" and the commercial drug "Erbitux®" (Merck, Germany) in subcutaneous xenografts model using human epidermoid carcinoma A431NS cell line. EGFR overexpression in

epithelial tumor cells is a commonly known fact that determines use of this receptor as a target for therapeutic monoclonal antibodies. The basic mechanism of action of such drugs is blocking of epithelial cells proliferation through competitive binding to EGFR. Evaluation of tumor growth dynamics in immunodeficient (Nu/Nu) mice was performed during *in vivo* experiment using two parameters: tumor growth index and tumor growth inhibition (TGI, %). The results received with used study design show that antitumor effects of the test articles manufactured by CJSC "Biocad" and the commercial comparator drug "Erbix®" estimated by values of TGI and tumor growth index are comparable.

Key words: A431NS, Erbitux®, Xenograft, immunodeficient mice, Tumor growth inhibition, antitumor efficacy, human epidermoid carcinoma, Tumor growth index.

REFERENCES

1. Belenkiy M.L. Elements of quantitative assessment of pharmacological effect. L., 1963. P. 81–117. [in Russian]
2. Daiichi Sankyo Announces Discontinuation of Phase 3 Clinical Trial in Japan of Nimotuzumab (DE-766) in Lung Cancer. URL: http://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006115.html (05.03.2015).
3. Freeman D.J., McDorman K., Ogbagabriel S., Kozlosky C., Yang B.B., Doshi S., Perez-Ruxio J.J., Fanslow W., Starnes C., Radinsky R. Tumor penetration and epidermal growth factor receptor saturation by panitumumab correlate with antitumor activity in a preclinical model of human cancer // *Mol. Cancer*. 2012. Vol. 11. P. 47. doi: 10.1186/1476-4598-11-47.
4. Friedman L.M., Rinon A., Schechter B., Lyass L., Lavi S., Bacus S.S., Sela M., Yarden Y. Synergistic down-regulation of receptor tyrosine kinases by combinations of mAbs: implications for cancer immunotherapy // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102 (6). P. 1915–1920.
5. Kurai J., Chikumi H., Hashimoto K., Yamaguchi K., Yamasaki A., Sako T., Touge H., Makino H., Takata M., Miyata M., Nakamoto M., Burioka N., Shimizu E. Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines // *Clin. Cancer Res*. 2007. Vol. 13 (5). P. 1552–1561.
6. Lammerts van Bueren J.J., Bleeker W.K., Brännström A., von Euler A., Jansson M., Peipp M., Schneider-Merck T., Valerius T., van de Winkel J.G., Parren P.W. The antibody zalutumumab inhibits epidermal growth factor receptor signaling by limiting intra- and intermolecular flexibility // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105 (16). P. 6109–6114. doi: 10.1073/pnas.0709477105.
7. Li S., Schmitz K.R., Jeffrey P.D., Wiltz J.J., Kussie P., Ferguson K.M. Structural basis for inhibition of the epidermal growth factor receptor by cetuximab // *Cancer Cell*. 2005. Vol. 7 (4). P. 301–311.
8. Mendelsohn J., Baselga J. Epidermal growth factor receptor targeting in cancer // *Semin. Oncol*. 2006. Vol. 33 (4). P. 369–385.
9. Nicholson R.I., Gee J.M., Harper M.E. EGFR and cancer prognosis // *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. Suppl 4. P. 9–15.
10. Pedersen M.W., Jacobsen H.J., Koefoed K., Hey A., Pyke C., Haurum J.S., Kragh M. A Novel Synergistic Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Mixture with Superior Anticancer Efficacy // *Cancer Res*. 2010. Vol. 70 (2). P. 588–597. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1417.
11. Pharmacology / toxicology review and evaluation. URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/bla/2004/125084_ERBITUX_PHARMR_P1.PDF (05.03.2015).
12. Rogers J.E., Eng C. Cetuximab in Refractory Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal // *J Gastrointest Cancer*. 2014. Vol. 45. Suppl. 1. P. 198–200. doi: 10.1007/s12029-014-9626-7.
13. Scientific discussion. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000558/WC500029113.pdf (05.03.2015).
14. Sorkin A., Krolenko S., Kudrjavitseva N., Lazebnik J., Teslenko L., Soderquist A.M., Nikolsky N. Recycling of epidermal growth factor-receptor complexes in A431 cells: identification of dual pathways // *J. Cell Biol*. 1991. Vol. 112 (1). P. 55–63.
15. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink K.H., Harris C.C. Pathology and Genetics of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart // World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004. 344 p.

ABOUT THE AUTHORS

Ustyugov Yakov Yurevich, PhD, Head of Experimental Biology Laboratory, Biocad JSC, Russian Federation. Phone: +7 (495) 992-66-28. E-mail: ustjugov@biocad.ru

Alexandrov Alexey Alexandrovich, researcher, Experimental Biology Laboratory, Biocad JSC, Russian Federation. Phone: +7 (495) 992-66-28. E-mail: aleksandrov@biocad.ru

Artyukhova Marina Vladimirovna, researcher, Experimental Biology Laboratory, Biokard close corporation, Russian Federation. Phone: +7 (495) 992-66-28. E-mail: artyukhova@biocad.ru

Varavko Maria Alexandrovna, researcher, Department of preclinical trials of drugs, Biocad JSC, Russian Federation. Phone: +7 (495) 992-66-28. E-mail: varavko@biocad.ru

ОСОБЕННОСТИ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ В ШЕЙКЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

М.С. Селякова, Т.А. Агеева

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52,
e-mail: mari.selyakova@mail.ru

Аннотация

Проведено сравнительное морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов шейки матки с диспластическими изменениями у женщин двух возрастных групп: 1-я группа – 69 женщин репродуктивного возраста до 35 лет; 2-я группа – 57 женщин пострепродуктивного возраста, старше 49 лет. Показано, что в 1-й группе чаще встречались CIN2 и CIN3. При этом у данных пациенток в многослойном плоском эпителии (МПЭ) шейки матки (ШМ) имеют место более активные процессы пролиферации, что выражается в утолщении пласта МПЭ в целом, утолщении базального слоя, более часто встречающемся акантозе, по сравнению с изменениями МПЭ у женщин более старшего возраста. Оценка проявлений местного иммунитета в подэпителиальной строме ШМ показала, что более выраженная воспалительная реакция отмечена у молодых пациенток, причем при CIN3 – в виде максимально активного перифокального воспалительного процесса.

Ключевые слова: шейка матки, CIN, многослойный плоский эпителий, воспалительная клеточная инфильтрация.

Среди злокачественных новообразований женских половых органов рак шейки матки (ШМ) занимает второе место, у женщин в возрасте от 15 до 39 лет – первое ранговое место [3]. В качестве предракового состояния ШМ рассматривают диспластические изменения многослойного плоского эпителия (МПЭ), при этом доказано, что одним из главных условий развития дисплазии и рака ШМ является персистенция вируса папилломы человека (ВПЧ) [9, 10]. Наряду с этим большое влияние на развитие диспластических процессов в шейке матки оказывает состояние местного иммунитета, как регулятора процессов регенерации [1], а также гормонального статуса, поскольку в МПЭ шейки матки клеточный рост и дифференцировка являются гормонозависимыми. Это определяет целесообразность изучения особенностей диспластических изменений в ШМ в разных возрастных группах вне зависимости от ВПЧ. Кроме того, по мнению многих авторов, частота эпителиальных дисплазий увеличивается с возрастом [2], однако при этом наибольший патогенный эффект ВПЧ проявляется у женщин молодого возраста, реализуясь в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) тяжелой степени [10], что также требует более тщательного изучения возрастных особенностей патоморфологических проявлений дисплазий.

Цель исследования. Изучить патоморфологические особенности диспластических изменений

в шейке матки у пациенток различных возрастных групп.

Материал и методы

Проведено морфологическое и морфометрическое исследование биоптатов ШМ. Включенные в исследование пациентки были разделены на две возрастные группы: 1-ю группу составили пациентки от 20 до 35 лет ($n=69$) (средний возраст – $28,5 \pm 0,58$ года), во 2-ю группу вошли женщины пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста – от 49 до 65 лет ($n=57$) (средний возраст – $55,4 \pm 0,98$ года). Каждая из групп была разделена на подгруппы: пациентки с CIN1, CIN2 и CIN3.

В работе проводили микроскопическую оценку изменений и сравнительную оценку морфометрических показателей в МПЭ и в строме ШМ. Диагноз CIN шейки матки устанавливался в соответствии с общепринятыми морфологическими критериями оценки многослойного плоского эпителия и стромы [5]. Морфометрически оценивали следующие параметры: толщина МПЭ, толщина базального слоя, диаметр ядер базального слоя, диаметр ядер в других слоях МПЭ (мкм). В баллах оценивали выраженность койлоцитического поражения клеток МПЭ (как морфологического маркера вероятной ВПЧ-инфекции), частоту встречаемости лейкоплакии, паракератоза и акантоза (%). Также исследовали объемную плотность (V_v) и

клеточный состав воспалительной инфильтрации (%) в строме шейки матки. Достоверность сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования и обсуждение

При оценке степени тяжести диспластических изменений обращает внимание, что у женщин 1-й группы распространенность проявлений CIN1, 2 и 3 встречалась примерно с равной частотой, при этом суммарно доля более тяжелых изменений (CIN2 и 3) составила 65,2 %, тогда как у женщин более старшего возраста 52,6 % случаев составила дисплазия легкой степени (табл. 1). Морфометрическое исследование установило, что толщина МПЭ при разной степени CIN значительно не изменялась в обеих группах, однако у женщин 2-й группы показатели толщины МПЭ в целом были ниже, следует также отметить, что акантотические тяжи в МПЭ шейки матки у женщин 1-й возрастной группы встречались в 60,9 %, что в 2,5 раза чаще, чем у женщин 2-й группы (24,5 % пациенток), что, вероятно, связано с процессами атрофии, развивающимися на фоне возрастного снижения эстрогенной насыщенности тканей, снижения пролиферативной активности и замедления созревания клеток. С увеличением степени дисплазии (от CIN1 к CIN3) увеличивалась толщина базального слоя МПЭ в обеих группах, с максимальными значениями при CIN3, что свидетельствует о нарастании пролиферативной активности клеток базального слоя. При этом обращает внимание, что толщина базального слоя МПЭ в условиях легкой дисплазии была достоверно меньше (в 1,3 раза) у женщин старшей возрастной группы, а нарастание степени дисплазии сопровождалось равными, достоверно не различающимися значениями расширения зоны базального слоя эпителия в обеих группах (табл. 1). С нарастанием степени CIN отмечено увеличение диаметра ядер клеток базального слоя и других слоев, что связано с появлением клеточной атипии и ядерного полиморфизма не только в базальном слое (табл. 1).

При оценке выраженности койлоцитоза как морфологического проявления ВПЧ-инфекции было установлено, что при CIN1 у женщин 1-й

группы койлоцитоз верифицировали у 100 %, во 2-й группе – у 93 % пациенток. Нарастание диспластических изменений сопровождалось снижением частоты и выраженности койлоцитоза: при CIN2 у женщин молодого возраста признаки вирусного патоморфоза выявляли в 34 % случаев, а у женщин более старшего возраста в 2 раза чаще (70 %), при CIN3 этот признак имели 41,6 % и 35,3 % пациенток соответственно. При этом распространенность койлоцитической трансформации эпителиоцитов была значительно выше в 1-й группе, поскольку молодые женщины являются наиболее уязвимой группой по инфицированности ВПЧ [12]. Оценка встречаемости лейкоплакии показала, что ороговение в МПЭ экзоцервикса встречали редко в обеих группах: у пациенток 1-й группы – в 18,8 % случаев, у пациенток 2-й группы – в 16,7 %, при CIN3 признаков ороговения не наблюдалось ни у одной пациентки в обеих группах. Паракератоз регистрировали чаще: у пациенток 1-й группы – в 92 %, у пациенток 2-й группы – в 76,7 % случаев, при CIN3 данные изменения не наблюдали ни в одной из групп. Таким образом, можно заключить, что у пациенток обеих групп нарастание клеточной атипии в МПЭ сопровождается утратой способности к ороговению. Данное обстоятельство подтверждается тем, что в структуре плоскоклеточного рака ШМ неороговевающий плоскоклеточный рак встречается наиболее часто [7, 10].

Объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата в подэпителиальной зоне стромы ШМ у женщин репродуктивного возраста (1-я возрастная группа) при всех степенях диспластических изменений была достоверно выше, чем у женщин 2-й группы, и увеличивалась с нарастанием CIN (рис. 1). Так, у пациенток пострепродуктивного возраста этот показатель лишь при CIN1 был выше в 1,4 раза, чем у пациенток 1-й группы, но при нарастании степени CIN объемная плотность клеточной инфильтрации в этой группе была достоверно ниже (в 1,8 и 2,2 раза соответственно). Более значительная выраженность перифокальной воспалительной реакции у молодых женщин, вероятно, обусловлена более частым наличием инфекционных агентов, так как они являются группой сексуально активного населения [4], а

Таблица 1

Результаты морфометрического исследования многослойного плоского эпителия у женщин разных возрастных групп

Параметр	1-я группа (n=69)			2-я группа (n=57)		
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)
Толщина МПЭ, мкм	54,9 ± 2,0	50,3 ± 3,0	50,6 ± 2,2	46,1 ± 1,3*	32,7 ± 2,6*	43,4 ± 2,19*
Толщина базального слоя, мкм	8,9 ± 0,36^	9,1 ± 0,4^	11,5 ± 0,38^	6,6 ± 0,29#	8,5 ± 0,6#	11,3 ± 0,52#
Диаметр ядер базального слоя, мкм	1,4 ± 0,01^	1,7 ± 0,04^	2,02 ± 0,05^	1,4 ± 0,01	1,4 ± 0,02#	1,8 ± 0,03#
Диаметр ядер в других слоях, мкм	1,3 ± 0,01	1,48 ± 0,2^	1,89 ± 0,02^	1,29 ± 0,01#	1,4 ± 0,02#	1,87 ± 0,03#

Примечания: * – различия статистически значимы между показателями в 1-й и 2-й группах ($p \leq 0,05$); ^ – между сравниваемыми показателями в 1-й группе ($p \leq 0,05$); # – между сравниваемыми показателями во 2-й группе ($p \leq 0,05$).

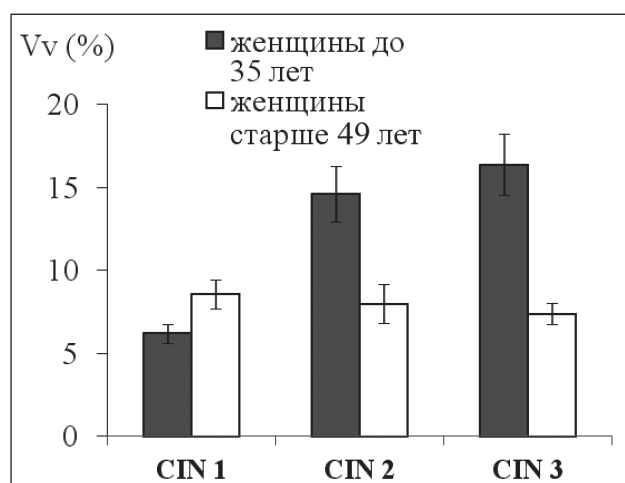


Рис. 1. Результаты исследования объемной плотности (Vv) воспалительной клеточной инфильтрации в строме шейки матки в группе женщин моложе 35 лет и старше 49 лет с CIN разной степени выраженности

также более активными иммунными реакциями, регулируемые стероидными гормонами. Это подтверждается увеличением интенсивности воспалительной инфильтрации параллельно с нарастанием степени CIN в 1-й группе пациенток в сравнении с пациентками старшей возрастной группы (рис. 1), у которых это может быть связано со снижением гормональной насыщенности ткани [8, 11].

Морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата выявил, что у женщин обеих групп при всех степенях CIN при примерно одинаковом содержании макрофагов наибольшую долю составили лимфоидные клетки (лимфоциты и плазмоциты) (табл. 2), содержание которых в сумме было несколько выше 40 % от всех клеток у женщин более молодого возраста и 30 % – у женщин старшей возрастной группы. При этом установлено, что содержание лимфоцитов было одинаковым во всех подгруппах, а доля плазматических клеток различалась. Во-первых, у пациенток 1-й группы содержание плазмоцитов было несколько выше при CIN2 и CIN3, во-вторых, если у пациенток молодого возраста нарастание

степени CIN сопровождалось поступательным увеличением доли плазматических клеток, то у женщин старшей возрастной группы доля плазматических клеток была не только меньшей, но при CIN3 показатель имел минимальное значение. В составе воспалительной инфильтрации содержание нейтрофилов и эозинофилов было невысоким у пациенток обеих групп, однако в целом в сумме доля этих клеток у пациенток репродуктивного возраста была выше во всех подгруппах (табл. 2). Обращает внимание, что максимальные различия показателей были при CIN3, когда у женщин 1-й группы суммарное содержание нейтрофилов и эозинофилов достигло максимальных значений – 19,8 %, против минимального значения у пациенток 2-й группы – 3,1 %. Отмеченная тенденция свидетельствует о большей активности перифокальной воспалительной реакции в строме ШМ в более молодом возрасте [8, 11]. Доля фибробластов из общего состава клеток инфильтрата, напротив, была выше при всех степенях CIN у пациенток 2-й группы (в 1,3, 1,5 и 2,5 раза соответственно), что указывает на более активные процессы фибротизации у женщин старшего возраста при наличии диспластических изменений в ШМ.

Заключение

Выявлено, что наличие более значительной степени дисплазии эпителия ШМ (CIN2 и CIN3) чаще встречается у пациенток более молодого возраста. Так, для пациенток репродуктивного возраста в условиях наличия диспластических изменений характерна большая толщина пласта МПЭ, более интенсивное расширение зоны базального слоя при CIN1 и CIN2, больший диаметр ядер эпителиоцитов базального слоя, большая частота встречаемости акантоза, что отражает более активные процессы пролиферации в МПЭ шейки матки у них в сравнении с женщинами старшей возрастной группы. Однако, независимо от выявленных различий, формирование тяжелых диспластических изменений (CIN3) сопровождается у пациенток обеих групп снижением толщины МПЭ,

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов морфометрического исследования клеточного состава воспалительного инфильтрата в группах женщин разных возрастов с CIN разной степени выраженности

Параметр	1-я группа (n=69)			2-я группа (n=57)		
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)
Лимфоциты	29,7 ± 0,97 %	27,88 ± 1,1 %	24,4 ± 0,61 %	28,5 ± 1,14 %	25,3 ± 1,47 %	24,5 ± 1,51 %
Плазмоциты	11,01 ± 0,8 %*	12,4 ± 0,68 %	19,35 ± 0,5 %*	8,9 ± 0,56 %*	11,6 ± 0,82 %	7,8 ± 0,46 %*
Макрофаги	26,2 ± 1,02 %	28,9 ± 1,01 %*	22,5 ± 0,56 %*	24,3 ± 0,92 %	20,9 ± 0,96 %*	29,8 ± 1,13 %*
Нейтрофилы	3,8 ± 3,89 %	3,36 ± 0,4 %	14,2 ± 0,49 %*	3,13 ± 0,3 %	3,01 ± 0,4 %	1,27 ± 0,2 %*
Эозинофилы	4,01 ± 0,5 %*	2,9 ± 0,53 %	5,6 ± 0,45 %*	1,3 ± 0,27 %*	2,5 ± 0,45 %	1,8 ± 0,55 %*
Фибробласты	24,9 ± 1,33 %*	24,3 ± 1,86 %*	13,4 ± 0,91 %*	33,5 ± 1,42 %*	36,9 ± 1,88 %*	34,4 ± 1,67 %*

Примечания: * – различия статистически значимы между показателями в 1-й и 2-й группах (p≤0,05).

максимальным расширением базального слоя эпителии и максимальными показателями диаметра ядер эпителиоцитов во всех слоях эпителиального пласта, что отражает значительную выраженность тканевой и клеточной атипии, при этом отмечено и снижение частоты встречаемости и выраженности койлоцитической трансформации МПЭ. Также установлены различия в структурных проявлениях реакции местного иммунитета в подэпителиальном строме ШМ при наличии CIN, заключающиеся в более выраженной воспалительно-клеточной инфильтрации у женщин молодого возраста.

В проведенном исследовании мы придерживались трехуровневого деления диспластических изменений в ШМ (CIN1, 2, 3), однако, согласно изданной в 2014 г. классификации ВОЗ (WHO, 2014), в настоящее время предложено выделять 2 степени плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой и высокой степени (SIL1 и SIL2) [12]. Интерпретируя полученные

нами данные, можно заключить, что умеренная и тяжелая степени дисплазии имеют более близкие морфологические показатели и наиболее трудны для разграничения, поэтому предложенное двухуровневое деление интраэпителиальных поражений ШМ, по нашему мнению, является целесообразным, поскольку более точно отражает биологическую сущность процесса и повышает точность микроскопической оценки изменений, что важно для преодоления трудностей клинической интерпретации [6].

Установленные различия в патоморфологической картине диспластических изменений в ШМ в разных возрастных группах требуют дополнительной оценки молекулярно-биологических показателей, характеризующих клеточный цикл, а также экспрессии рецепторов стероидных гормонов для установления особенностей патогенеза развития и определения прогноза прогрессирования CIN пациенток разных возрастов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г. Регенерация: факты и перспектива. М., 2009. 336 с.
2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской. М., 2000. 432 с.
3. Короленкова Л.И. Ассоциированные с инфекцией вируса папилломы человека маркеры возникновения и прогрессии цервикальных интраэпителиальных неоплазий: от научных разработок к клинической практике // Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. № 4. С. 64–70.
4. Краснопольский В.И., Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Серова О.Ф., Мельник Т.Н. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области // Российский вестник акушера-гинеколога. 2010. № 5. С. 46–49.
5. Минкина Г.Н., Манухин И.Б., Франк Г.А. Предрак шейки матки. М., 2001. 112 с.
6. Опухоли шейки матки (руководство для врачей) / Под ред. Ю.Ю. Андреевой, Г.А. Франка. М., 2012. С. 8–19.
7. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека / Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смольяникова, Д.С. Саркисова. М., 1993. Т. 2. С. 222–235.
8. Middleton K., Peh W., Southern S., Griffin H., Sotlar K., Nakahara T., El-Sherif A., Morris L., Seth R., Hibma M., Jenkins D., Lambert P., Coleman N., Doorbar J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers // J. Virol. 2003. Vol. 77 (19). P. 10186–10201.
9. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348 (6). P. 518–527.
10. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours) / Ed. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Lyon.: IARC Press. 2003. P. 266–268.
11. Smith J.S., Munoz N., Herrero R., Eluf-Neto J., Ngelangel C., Franceschi S., Bosch F.X., Walboomers J.M., Peeling R.W. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 185 (3). P. 324–331.
12. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs / Ed. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herring, Robert H. Young. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014. P. 172–176.

Поступила 11.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Агеева Татьяна Августовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО НГМУ. Тел. 8(903)9375051. E-mail: ageta@mail.ru. SPIN-код автора в РИНЦ: 98168

Селякова Мария Сергеевна, очный аспирант кафедры патологической анатомии ГБОУ ВПО НГМУ. Тел. 8(953)7626686. E-mail: mari.selyakova@mail.ru

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

FEATURES PATHOMORPHOLOGICAL MANIFESTATIONS OF DYSPLASTIC CHANGES OF VARIOUS DEGREES IN THE CERVIX IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS

M.S. Seliakova, T.A. Ageeva

Novosibirsk State Medical University
52, Krasny prospect, 630091-Novosibirsk, Russia,
e-mail: mari.selyakova@mail.ru

Morphological and morphometric study of biopsy showed that in the 2 age groups of subjects: 1 – 65 women of reproductive age to 35 years old, 2 – 57 women postreproductive age, over 49 years. Patients of the 1-st group were more frequent CIN2 and CIN3. It is revealed that the patients of this group in the stratified squamous epithelium of the cervix are more active processes of proliferation, expressed as a thickening layer of stratified squamous epithelium on the whole, the thickening of the basal layer, more common acanthosis, in comparison with changes of stratified squamous epithelium in women of older age. It is established that the symptoms of viral lesions of the stratified squamous epithelium (koilocytes), often encountered in young women. Assessment of the manifestations of the reaction of local immunity in the stroma of the cervix showed that more severe inflammatory reaction was marked in young patients with CIN3 as the most active perifocal inflammatory process.

Key words: cervix, CIN, stratified squamous epithelium, inflammatory cell infiltration.

REFERENCES

1. Babaeva A.G. Regeneration: facts and prospects. M., 2009. 336 p. [in Russian]
2. *Diseases of cervix, vagina and vulva (the Wedge lectures)* / Ed. V.N. Prilepskaya. M., 2000. 432 p. [in Russian]
3. Korolenkova L.I. Associated with infection of the human papilloma virus markers for the occurrence and progression of cervical intraepithelial neoplasms: from research to clinical practice // Tumors of the female reproductive system. 2010. № 4. P. 64–70. [in Russian]
4. Krasnopol'skiy V.I., Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Shipulina O.Yu., Mikheeva I.V., Serova O.F., Mel'nik T.N. Human papillomavirus infection rates among female adolescents in the Moscow Region // The Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist. 2010. № 5. P. 46–49. [in Russian]
5. Minkina G.N., Manukhin I.B., Frank G.A. The cervical precancer. M., 2001. 112 p. [in Russian]
6. *Tumors of the cervix (the manual for doctors)* / Ed. Yu. Yu. Andreeva, G.A. Frank. M., 2012. P. 8–19. [in Russian]
7. *Postmortem diagnosis of human tumors* / Ed. N.A. Kraevskiy, A.V. Smol'yannikov, D.S. Sarkisov. M., 1993. Vol. 2. P. 222–235. [in Russian]
8. Middleton K., Peh W., Southern S., Griffin H., Sotlar K., Nakahara T., El-Sherif A., Morris L., Seth R., Hibma M., Jenkins D., Lambert P., Coleman N., Doorbar J. Organization of human papillomavirus productive cycle during neoplastic progression provides a basis for selection of diagnostic markers // J. Virol. 2003. Vol. 77 (19). P. 10186–10201.
9. Munoz N., Bosch F.X., de Sanjose S., Herrero R., Castellsague X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer // N. Engl. J. Med. 2003. Vol. 348 (6). P. 518–527.
10. *Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs (WHO Classification of Tumours)* / Ed. Fattaneh A. Tavassoli, Peter Devilee. Lyon.: IARC Press. 2003. P. 266–268.
11. Smith J.S., Munoz N., Herrero R., Eluf-Neto J., Ngelangel C., Franceschi S., Bosch F.X., Walboomers J.M., Peeling R.W. Evidence for Chlamydia trachomatis as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer in Brazil and the Philippines // J. Infect. Dis. 2002. Vol. 185 (3). P. 324–331.
12. *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive the Organs* / Ed. Robert J. Kurman, Maria Luisa Carcangiu, C. Simon Herrington, Robert H. Young. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014. P. 172–176.

ABOUT THE AUTHORS

Ageeva Tatyana Avgustovna, DSc, Professor of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University. Tel. 8(903)9375051. E-mail: ageta@mail.ru

Selyakova Maria Sergeevna, Postgraduate of the Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University. Tel. 8(953)7626686. E-mail: mari.selyakova@mail.ru.

УДК: УДК: 617.75-006.04-073.756.8

РОЛЬ МЕТОДА ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ОРГАНА ЗРЕНИЯ РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ

Д.А. Важенина, И.Е. Панова

ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»
454000, г. Челябинск, ул. Блюхера, 42, e-mail: dariavazenina@mail.ru

Аннотация

Представлены опыт применения и эффективность позитронно-эмиссионной томографии в диагностике злокачественных новообразований органа зрения.

Ключевые слова: злокачественные новообразования органа зрения, диагностика, ПЭТ-КТ.

Злокачественные новообразования (ЗНО) относятся к социально значимым заболеваниям, поскольку на первом году жизни с момента установления онкологического диагноза в РФ умирает каждый третий больной. За последние десятилетия наблюдается неуклонный рост числа пациентов с ЗНО различной локализации, в том числе с новообразованиями органа зрения, уровень заболеваемости по которым составляет $3,7 \pm 0,4$ на 100 000 населения [2, 4, 6].

Злокачественные новообразования органа зрения характеризуются не только поздней манифестацией процесса и первичным обращением больных за помощью с III–IV стадией процесса, но и серьезными трудностями в реабилитации онкоофтальмологических пациентов после проведенного специализированного лечения [1]. Ситуация также усугубляется отсутствием общепринятых стандартов и алгоритмов в диагностике и лечении данной категории пациентов. Одним из важных направлений по улучшению качества оказания помощи пациентам со злокачественными новообразованиями органа зрения является ранняя диагностика [3, 5, 7, 8].

Злокачественные новообразования любой локализации характеризуются высоким уровнем метаболической активности, определение которой позволяет с высокой точностью оценить местную и общую распространенность патологического процесса. В связи с этим среди диагностических методов оценки локальной распространенности процесса, выявления регионарных и отдаленных метастазов малых размеров (до 10 мм) лучшим является позитронно-эмиссионная томография,

совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) [6, 7].

Целью исследования явилось изучение уровня метаболической активности злокачественных новообразований органа зрения.

Материал и методы

В Челябинском окружном клиническом онкологическом диспансере отделение ПЭТ-КТ функционирует с 2011 г. За период с 2011 по 2014 г. нами было проведено 35 ПЭТ-КТ исследований 28 пациентам со злокачественными новообразованиями органа зрения (ЗНОЗ) различной локализации. Средний возраст пациентов составил $50,2 \pm 6$ лет.

Использовалась стандартная методика исследования – Whole Body с захватом орбитальной области; радиофармпрепарат (РФП) на основе фтордезоксиглюкозы ^{18}F вводился внутривенно в кистевые вены, активность рассчитывалась индивидуально, исходя из весо-ростовых показателей каждого пациента. Диапазон введенной активности колебался в пределах 350–430 МБк. Время накопления РФП составляло 60–90 мин, спустя которые проводилось МСКТ-сканирование с внутривенным болюсным введением контрастного йодсодержащего препарата, затем подключали ПЭТ-детекторы. Интерпретацию результатов выполняли на основе анализа как совмещенного ПЭТ-КТ изображения, так и моно ПЭТ-а и МСКТ.

По локализации злокачественные новообразования органа зрения распределились следующим образом: опухоль с поражением параорбитальной области – 9 больных, внутриглазные новообра-

зования – 12, опухоли орбитальной области – 7 пациентов. По гистологической принадлежности новообразования параорбитальной области в подавляющем большинстве случаев ($n=8$) относились к плоскоклеточному раку, реже была диагностирована меланома ($n=1$). Гистологическая верификация с внутриглазными новообразованиями была получена у 2 пациентов (во всех случаях – меланома), в остальных случаях было проведено органосохраняющее лечение. Орбитальные образования отличались большим разнообразием гистологических форм – у 4 пациентов был диагностирован рак слезной железы (аденокарцинома), у 2 – плоскоклеточный рак, у 1 больного – меланома. Генерализация процесса с поражением лимфатических узлов имела место у 3 пациентов, отдаленное метастазирование (печень, легкие и т.д.) наблюдалось также у 3 пациентов.

Для сравнительного изучения степени метаболической активности был проведен ретроспективный анализ метаболической активности (SUVmax) у 126 пациентов с меланомой кожи и слизистых оболочек экстраокулярной локализации.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета «Statistics 6,0». Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость различий проверялась с использованием t -критерия Стьюдента, критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Нами было изучена метаболическая активность опухолевой ткани в зависимости от локализации ЗНОЗ (таблица). Оценка производилась по показателю стандартной поглощенной дозы (SUVmax). Измерения проводились как в области первичного очага (при его наличии), так и в проекции всех метаболически активных образований, расцененных как метастазы.

Злокачественные новообразования параорбитальной области имели метаболическую активность в диапазоне SUVmax 6,8–17,9, средний показатель – SUVmax $14,0 \pm 3,9$. В образованиях с внутриглазной локализацией метаболическая активность колеба-

лась в пределах 2,2–4,1, в среднем – $3,1 \pm 1,2$ ($p \leq 0,05$). В орбитальных образованиях SUVmax составлял 9,2–19,7, средний показатель – SUVmax $16,0 \pm 4,6$. Данные метаболической активности при метастатическом поражении представлены в единичных случаях, однако обращает внимание, что у пациентов с внутриглазными меланомами уровень метаболической активности метастатических образований практически в 2 раза превышал метаболическую активность в проекции первичного очага. При сопоставлении данных гистологического исследования с метаболической активностью опухолевой ткани установлено, что наиболее метаболически активные опухоли имели эпителиоидный либо смешанный тип с преобладанием эпителиоидно-клеточного компонента, гипометаболические образования имели веретенчатое строение.

Анализ метаболической активности меланом экстраокулярной локализации показал, что при локализации меланомы в области туловища и конечностей (79 пациентов) показатель SUVmax варьировал в диапазоне 8,0–28,7, средний показатель – $18,3 \pm 2,1$. Меланомы, локализующиеся в области волосистой части головы и кожи лица (35 пациентов), имели метаболическую активность в диапазоне SUVmax 7,5–21,3, в среднем – $14,4 \pm 2,5$ (рис. 1).

Обращает внимание, что меланомы экстраокулярной локализации характеризуются достоверно большей метаболической активностью в сравнении с меланомой сосудистой оболочки глазного яблока ($3,1 \pm 1,2$). Данный факт можно объяснить наличием гематофтальмического барьера, затрудняющего накопление ФДГ^{18F}.

При генерализации меланомы хориоидеи экстраокулярные очаги имели метаболическую активность выше (SUVmax 5,0 – 7,4, в среднем $6,2 \pm 2,3$), чем в первичном очаге, но более низкую по сравнению с метаболической активностью в злокачественных новообразованиях параорбитальной и орбитальной областей.

Полученные нами данные подтверждают следующие клинические примеры.

Пациент Н., 69 лет. Диагноз: Аденокарцинома правой слезной железы, T₃N₀M₀. Препарат: ФДГ^{18F}.

Таблица

Метаболическая активность первичного и метастатических очагов при злокачественных новообразованиях органа зрения

Локализация патологического процесса	Метаболическая активность первичного очага	Метаболическая активность в метастатических очагах
Параорбитальная область ($n=9$)	$14,0 \pm 3,9$	$n=3$ 11,3; 11,9; 12,3
Внутриглазные образования ($n=12$)	$3,1 \pm 1,2^*$	$n=2$ 6,2; 7,3
Орбитальная область ($n=7$)	$16,0 \pm 4,6$	$n=1$ 14,2

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с показателями у больных с новообразованиями параорбитальной и орбитальных областей ($p \leq 0,05$).

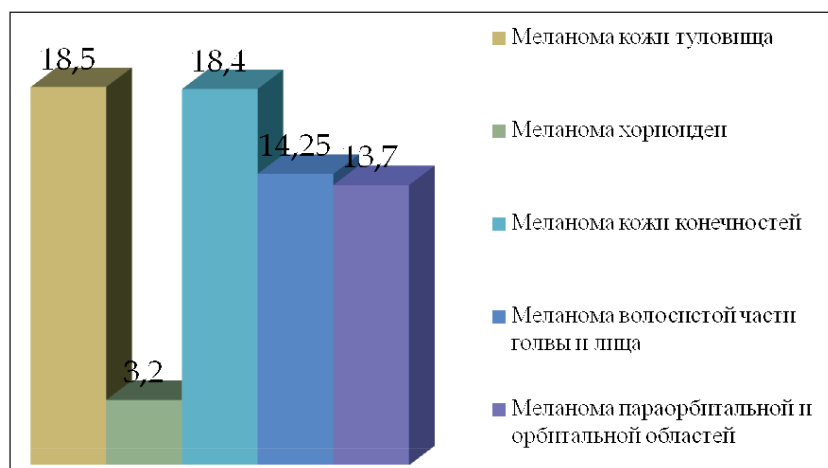


Рис. 1. Уровень метаболической активности при различных локализациях меланомы

Введенная активность: 390 МБк. Время накопления РФП 75 мин. При позитронно-эмиссионной томографии (рис. 2), совмещенной с компьютерной томографией в проекции слезной железы, справа определяется метаболически активное образование ($SUV_{max}=9,6$), с ровными достаточно четкими контурами, интенсивно равномерно накапливающее контрастное вещество во все фазы (рис. 3). Образование интимно прилегает к склеральной оболочке глазного яблока. По остальным органам и системам без особенностей.

Пациентка П., 69 лет. Диагноз: Меланома хориоидеи левого глаза, $T_3N_0M_0$. Препарат: ФДГ ^{18}F . Введенная активность: 410 МБк. Время накопления РФП 71 мин. Целью проведения ПЭТ-КТ явилась оценка местной и общей распространенности процесса.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией,

внутриглазное образование визуализируется крайне нечетко, метаболическая активность – $SUV_{max}=2,1$ (рис. 4). Больной проведено органосохраняющее лечение (брахитерапия). Срок наблюдения – 2 года, признаков метастазирования не выявлено.

Пациент Р., 52 г. Диагноз: Меланома хориоидеи левого глаза с инвазией в склеральную оболочку и эпibuльбарным ростом, $T_3N_0M_0$. Препарат: ФДГ ^{18}F . Введенная активность: 390 МБк. Время накопления РФП 82 мин.

При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в нижне-наружном сегменте заднего полюса глазного яблока определяется метаболически не активное ($SUV_{max}=1,8$) образование с бугристыми контурами, интенсивно накапливающее контрастное вещество во все фазы (рис. 5). Пациенту была предложена энуклеация глазного яблока. Гистологиче-

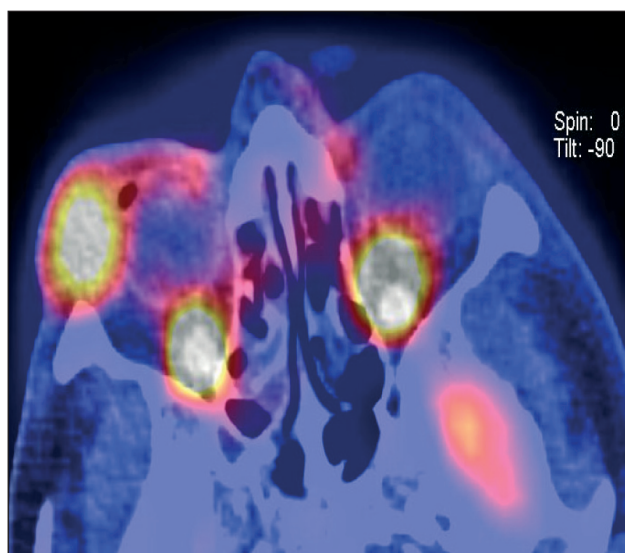
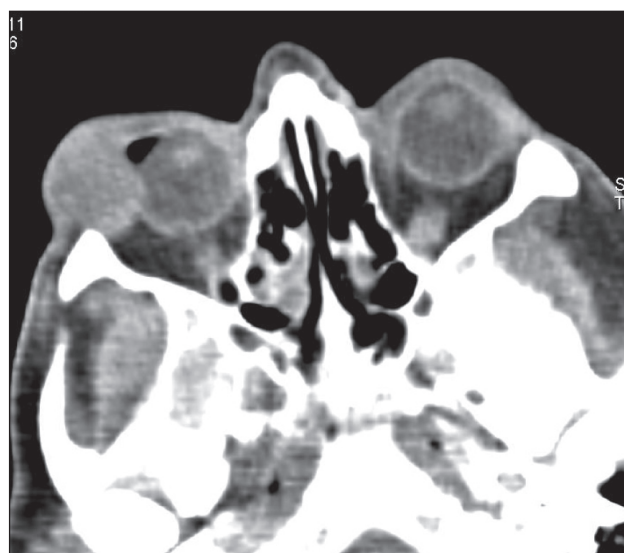
Рис. 2. ПЭТ-скан. В проекции слезной железы справа определяется метаболически активное образование ($SUV_{max}=9,6$)

Рис. 3. При компьютерной томографии в проекции слезной железы справа определяется новообразование, которое равномерно накапливает контраст во все фазы. Образование интимно прилегает к склеральной оболочке глазного яблока

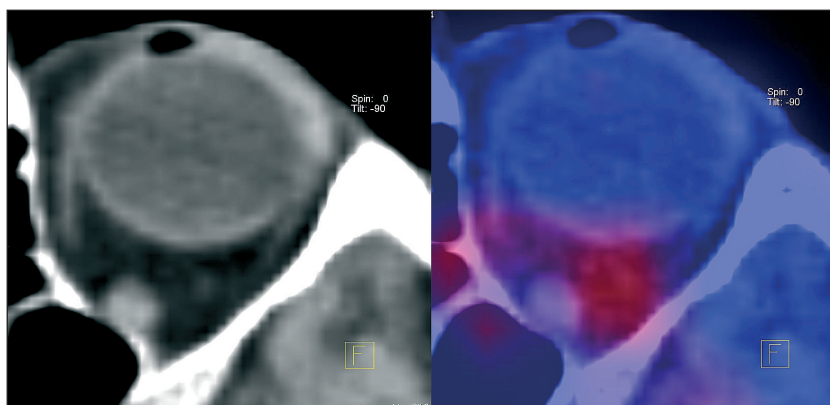


Рис. 4. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, внутриглазное образование визуализируется крайне нечетко, метаболическая активность $SUV_{max}=2,1$

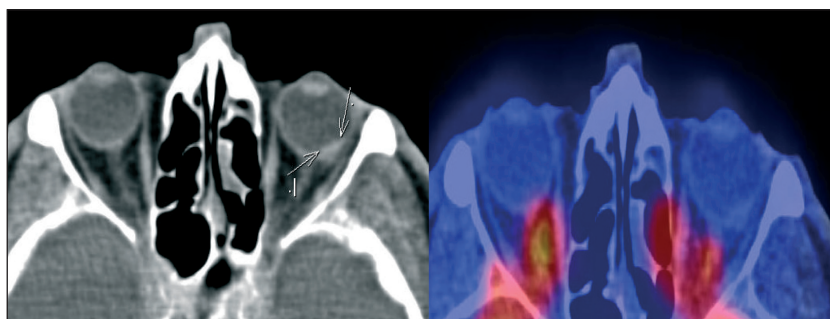


Рис. 5. При позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, в нижне-наружном сегменте заднего полюса глазного яблока определяется метаболически не активное ($SUV_{max}=1,8$) образование с бугристыми контурами, интенсивно накапливающее контрастное вещество

ское заключение: пигментная веретенчатая меланома сосудистой оболочки с инвазией в склеру и ретробульбарную клетчатку.

Таким образом, меланома хориоидеи при позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, имеет значимо

более низкую метаболическую активность по сравнению с меланомами экстраокулярных локализаций и со злокачественными новообразованиями органа зрения параорбитальной и орбитальной областей, что, вероятно, объясняется наличием гемато-офтальмического барьера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В., Панова И.Е., Семёнова Л.Е., Галямова Ю.В., Лукина Е.Ю., Новиков Е.В., Важенин И.А., Важенина Д.А., Кузнецова И.В. Первый опыт лечения меланомы хориоидеи на роботизированном линейном ускорителе «Cyber Knife» // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 48–50.
2. Кански Д.Д. Клиническая офтальмология: систематизированный подход. М., 2006. 733 с.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской онкологии (ESMO). М., 2004. С. 77–79.
4. Онкология. Клинические рекомендации / Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьяловой. М., 2007. 720 с.

5. Офтальмология: национальное руководство / Под ред. Е.И. Сидоренко. М., 2007. 408 с.

6. Солодкий В.А., Фомин Д.К. Современные тенденции развития ядерной медицины в Российской Федерации и мире в целом // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55, № 4. С. 413–415.

7. Тюрин И.Е. Диагностическая онкорadiология // Практическая онкология. 2007. Т. 8, № 4. С. 188–193.

8. Prabhakaran V.C., Gupta A., Huilgol S.C., Selva D. Basal cell carcinoma of the eyelids // Compr. Ophthalmol. Update. 2007. Vol. 8 (1). P. 1–14.

Поступила 27.02.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Важенина Дарья Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»; врач-радиолог ПЭТ-центра, ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» (г. Челябинск), Российская Федерация. Тел.: (351) 232-78-77. E-mail: dariavazhenina@mail.ru

Панова Ирина Евгеньевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (г. Челябинск), Российская Федерация. Тел.: (351) 232-78-77. E-mail: dariavazhenina@mail.ru

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

THE ROLE OF POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF EYE CANCER OF THE ORGAN OF VISION

D.A. Vazhenina, I.E. Panova

Chelyabinsk Regional Clinical Cancer Center, 42, Blyukher Street, 454000-Chelyabinsk, Russia
e-mail: dariavazhenina@mail.ru

Abstract

The experience of application of positron-emission tomography in diagnosis of eye cancer has been described.

Key words: eye cancer, diagnosis, PET-CT.

REFERENCES

1. Vazhenin A.V., Panova I.E., Semenova L.E., Galyamova Yu.V., Lukina E.Yu., Novikov E.V., Vazhenin I.A., Vazhenina D.A., Kuznetsova I.V. First experience in treatment of choroidal melanoma using the «Cyber Knife» robotic linear accelerator // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2012. № 1. P. 48–50. [in Russian]
2. Kanski D.D. Clinical ophthalmology: a systematic approach. M., 2006. 733 p. [in Russian]
3. Minimal clinical recommendations of the European Society of Medical Oncology (ESMO). M., 2004. P. 77–79. [in Russian]
4. *Oncology. Clinical Recommendations* / Eds. V.I. Chissov, S.L. Dar'jalova. M., 2007. 720 p. [in Russian]
5. *Ophthalmology: national leadership* / Eds. E.I. Sidorenko. M., 2007. 408 p. [in Russian]
6. Solodkij V.A., Fomin D.K. Present-day trends in development of nuclear medicine in the Russian Federation and the world at large // *Voprosy onkologii*. 2009. Vol. 55 (4). P. 413–415. [in Russian]
7. Tjurin I.E. Diagnostic onkoradiologiya // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. Vol. 8 (4). P. 188–193. [in Russian]
8. Prabhakaran V.C., Gupta A., Huilgol S.C., Selva D. Basal cell carcinoma of the eyelids // *Compr. Ophthalmol. Update*. 2007. Vol. 8 (1). P. 1–14.

ABOUT THE AUTHORS

Vazhenina Daria Andreevna, MD, DSc, Assistant Professor of the Department of Oncology, Imaging Diagnosis and Radiation Therapy, South Ural State Medical University; radiologist, Chelyabinsk Regional Clinical Cancer Center (Chelyabinsk), Russian Federation. E-mail: dariavazhenina@mail.ru. Phone: +7 351 232-78-77

Panova Irina Evgenyevna, MD, DSc, Professor, Head of the Ophthalmology Department, South Ural State Medical University (Chelyabinsk), Russian Federation. E-mail: dariavazhenina@mail.ru. Phone: +7 351 232-78-77

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЛЕГКОГО

Ю.А. Рагулин

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

Аннотация

В проблеме адъювантного лечения немелкоклеточного рака легкого остается много нерешенных вопросов, наибольшие дискуссии вызывает послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ). За последние десятилетия произошли существенные изменения в оценке результатов лечения и определении показаний к использованию различных методик. Совершенствование диагностических методов в предоперационном стадировании заболевания и использование современной радиологической аппаратуры позволяет улучшить показатели выживаемости больных операбельным немелкоклеточным раком легкого с метастазами в медиастинальных лимфоузлах. Представлены результаты наиболее значимых исследований по изучению ПОЛТ с акцентом на применение современных технологий диагностики и лечения. Продолжающиеся рандомизированные исследования позволят получить новые сведения об эффективности ПОЛТ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, послеоперационная лучевая терапия.

Одним из наиболее дискуссионных в современной онкологии остается вопрос о послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) радикально оперированного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Актуальность проблемы обусловлена высокими показателями заболеваемости, многообразием клинических форм опухоли, агрессивным течением и неудовлетворительными результатами лечения в целом. Достижения торакальной хирургии второй половины прошлого века вселяли определенную надежду на значимое улучшение исходов операций при раке легкого, а проведение послеоперационной лучевой терапии считалось обязательным этапом, позволяющим снизить частоту местных рецидивов и увеличить выживаемость больных. Дальнейшее совершенствование хирургических вмешательств при раке легкого, прежде всего на путях лимфооттока, и широкое внедрение в клиническую онкологию эффективных цитостатических химиопрепаратов создали предпосылки для переоценки роли послеоперационного облучения. Проведенные сравнительные рандомизированные исследования конца XX в. демонстрировали порой диаметрально противоположные результаты и не могли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению ПОЛТ.

Ключевую роль в формировании представления об эффективности ПОЛТ у больных, оперированных по поводу рака легкого, сыграл проведенный в 1998 г. PORT-Meta-analysis [16]. Полученные результаты более чем на десятилетие определили практическую значимость ПОЛТ и легли в основу многих рекомендаций по лечению рака легкого. Метаанализ включал только рандомизированные исследования из различных центров с репрезентативными данными и большим числом включенных больных. Однако несмотря на высокий методологический уровень и статистическую значимость, многими специалистами он воспринимается как образец некорректно проведенного исследования. Сразу после публикации этого метаанализа последовала критика, основанная на дефектах проведения [10, 14, 17]. Среди недостатков указывались назначение лучевой терапии без соответствующих показаний, использование устаревшей радиологической аппаратуры, неправильно подобранные поля облучения, очаговые дозы и ряд других менее значимых фактов. Тем не менее в практической онкологии PORT Meta-analysis значимо повлиял на частоту назначения лучевой терапии и надолго сформировал устойчивое негативное отношение к ней [3, 7].

В последующих исследованиях авторы постарались учесть недостатки ранее опубликованных работ и представить обновленные данные. Опубликованный в 2006 г. анализ, основанный на базе данных «Surveillance Epidemiology and End Results», содержал информацию о больных раком легкого II–III стадии, получавших лечение с 1998 по 2002 г. Проанализированы индивидуальные данные 7 465 больных, 47 % из которых проводили ПОЛТ. Показано, что в когорте пациентов с N_0 и N_1 использование послеоперационного облучения сопровождалось значимым снижением выживаемости, в то время как в подгруппе больных со статусом N_2 ПОЛТ достоверно увеличивала продолжительность жизни. Общая пятилетняя выживаемость в этой подгруппе составила 27 % у больных, получивших ПОЛТ, и 20 % у больных, не получивших лучевой терапии после удаления опухоли. При этом у больных группы с ПОЛТ размер первичной опухоли был больше, как и количество пораженных лимфоузлов, по сравнению с группой наблюдения. Радиологические технологии, используемые у больных этого исследования, близки к современным, поэтому полученные данные с большей долей вероятности можно использовать в качестве рекомендательной базы. Вместе с тем следует отметить, что анализ носит ретроспективный характер, при этом на выбор лечебной тактики могли повлиять характеристики опухолевого процесса и особенности выполненной операции. Например, наличие опухоли в срезе бронха являлось показанием для назначения ПОЛТ у больных с N_{0-1} , формируя не только «неблагоприятную группу», но и способствуя генерации более агрессивных опухолевых клонов после недостаточной подведенной дозы облучения. Наиболее значимым недостатком исследования является отсутствие данных о методах проведения лучевой терапии, суммарной очаговой дозе и полях облучения. Многофакторный анализ показал, что пожилой возраст, распространенность опухоли T_{3-4} , N_2 и большее число пораженных лимфатических узлов оказывают отрицательное воздействие на выживаемость, тогда как женский пол и большее число удаленных лимфоузлов явились факторами, статистически значимо позитивно влияющими на выживаемость [11].

Несомненно, что наибольшей доказательной базой по оценке эффективности адъювантного лечения обладают исследования цитостатических препаратов. Результатом работы большого числа научных групп явились рекомендации по назначению послеоперационной химиотерапии у радикально оперированных больных НМРЛ II стадии и выше. Эффективное системное воздействие на отдаленные субклинические метастазы в значительной степени способствует повышению роли локального контроля, достигаемого проведением ПОЛТ. В этой связи клиническая значимость по-

слеоперационного облучения может быть оценена в аспекте ее сочетания с лекарственной терапией, а результаты должны быть получены в исследованиях другого формата [5, 9, 12, 19].

В рандомизированном исследовании III фазы по изучению адъювантной химиотерапии цисплатином и винорельбином в лечении операбельных больных НМРЛ IB–IIA стадии (ANITA) ПОЛТ была рекомендована при поражении регионарных лимфоузлов, но не являлась обязательной [8]. Рандомизации не проводилось, каждый центр индивидуально принимал решение о проведении лучевой терапии. ПОЛТ получили 232 из 840 больных (33,3 % в группе наблюдения и 21,6 % в группе химиотерапии). При однофакторном анализе было выявлено, что ПОЛТ оказывает отрицательное влияние на общую выживаемость. У больных с pN_1 отмечены лучшие показатели выживаемости в группе наблюдения, в то время как ПОЛТ оказала отрицательное воздействие в группе химиотерапии. В отличие от данной группы у больных с pN_2 улучшение достигнуто как в группе химиотерапии, так и в группе наблюдения. Ретроспективный анализ подгрупп выявил положительный эффект ПОЛТ у больных с pN_2 заболеванием и негативное влияние у больных с pN_1 , получающих послеоперационную адъювантную химиотерапию.

В недавно опубликованной работе представлены сведения о 2 115 радикально оперированных больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения (pN_2) [15]. Пациенты проходили лечение в 2004–2006 гг., все получали адъювантную химиотерапию, 918 (43,4 %) из них проведена послеоперационная лучевая терапия. В ходе анализа данных выявлено увеличение медианы выживаемости у больных, получивших ПОЛТ (42 мес), по сравнению с больными без лучевой терапии (38 мес), $p=0,048$. Пятилетняя выживаемость увеличилась до 39,8 % по сравнению с 34,7 %, соответственно. Таким образом, авторы сделали вывод о преимуществах проведения ПОЛТ с использованием современного оборудования на фоне адъювантной химиотерапии.

Особый интерес представляет исследование C. Billiet et al. (2014), в котором авторы показали, что современные технологии лучевой терапии позволяют снижать число местных рецидивов и увеличивать выживаемость радикально оперированных больных раком легкого IIIA стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов [4]. Для оценки эффективности применения современных аппаратов ранее опубликованные исследования III фазы были разделены на группы в зависимости от использования или неиспользования линейных ускорителей. Оценка выживаемости проведена в 11 рандомизированных исследованиях, включающих 2 387 пациентов. В четырех из них применялись только линейные ускорители, как правило, СОД составляла от 50 до 60 Гр при обычном фракциони-

ровании. Для всей группы больных не было выявлено пользы добавления ПОЛТ (ОР 1,02 (95 % ДИ 0,84–1,24), $p=0,84$). Однако значимое улучшение выживаемости отмечено при использовании линейных ускорителей (ОР 0,76 (95 % ДИ 0,61–0,95), $p=0,02$). Используя коэффициент относительного риска, авторы рассчитали теоретический выигрыш общей выживаемости за счет использования современных технологий ПОЛТ при I–III стадиях НМРЛ, который составил 1,32. В 8 рандомизированных исследованиях (1 677 пациентов) была оценена частота местных рецидивов. В трех использовались только линейные ускорители, показано, что их применение позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов с ОР 0,31 (95 % ДИ 0,12–0,79, $p=0,01$). Любопытным представляется анализ 4 исследований, включающих 357 пациентов с N_2 , получивших индукционную химиотерапию, частота локальных рецидивов в них составляла от 30 до 60 %. На основании ранее полученных данных авторы провели гипотетическое моделирование и показали, что современная ПОЛТ на линейных ускорителях снижает частоту локального рецидива с ОР 0,31. С учетом последних сведений сделано предположение о снижении частоты первичных и кумулятивных рецидивов у больных III стадии с 30 и 60 % без ПОЛТ до 10 и 20 % при ее проведении соответственно. В свою очередь, снижение на две трети частоты местного прогрессирования заболевания приведет к повышению пятилетней выживаемости на 13 %.

Интереснейшие результаты получены при анализе группы радикально оперированных больных НМРЛ национальной базы данных рака (NCDB), по которым представлены полные сведения об адъювантной терапии [6]. Основным изучаемым параметром стала общая выживаемость и ее зависимость от патологической стадии заболевания, гистологического подтипа опухоли и параметров послеоперационной терапии. В исследование включены данные 30 552 больных НМРЛ II–IIIА стадии, получавших лечение с 1998 по 2006 г. Показано, что проведение ПОЛТ было сопряжено со снижением показателей пятилетней выживаемости пациентов с N_0 (48 против 37,7 %, $p<0,001$) и N_1 (39,4 против 34,8 %, $p<0,001$), в то время как у больных с N_2 отмечено увеличение данного показателя (27,8 против 34,1 %, $p<0,001$). Важным обстоятельством, влияющим на отдаленные результаты, стала суммарная очаговая доза; установлено, что пациенты, которые получили СОД 45–54 Гр продемонстрировали лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами без лучевой терапии (пятилетняя выживаемость: 38 против 27,8 %, $p<0,001$), в то время как у пациентов, получавших более 54 Гр, отдаленные результаты были сходны с показателями больных без ПОЛТ. При многофакторном анализе применение доз 45–54 Гр ассоциировалось с улучшением общей

выживаемости (ОР летальности 0,85 (95 % ДИ 0,76–0,94), $p<0,001$).

В настоящее время проводится исследование Lung Adjuvant Radiotherapy Trial (LungART), в котором в объем послеоперационной лучевой терапии будут включаться медиастинальные области, где обнаружены пораженные лимфатические узлы, а также зоны наибольшего риска метастазирования при конкретных локализациях опухоли [13]. Предполагается включение 700 радикально оперированных больных раком легкого с метастатическим поражением лимфоузлов средостения. Дизайн исследования и стратификация ориентированы на применение современных достижений в диагностике (ПЭТ-КТ, медиастиноскопия) и лечении (3D комформное облучение, неоадъювантная и адъювантная химиотерапия). Пока не представлены предварительные данные, набор в исследование продолжается, по его результатам ожидается получение большого объема сведений по использованию современных технологий послеоперационной лучевой терапии у больных с III стадией НМРЛ.

Другое рандомизированное исследование запланировано китайскими специалистами, его целью является сравнительная оценка выживаемости больных с лучевой терапией и без нее (NCT00880971). Характерным его отличием является выполнение органосохраняющей операции (лобэктомия, билобэктомия) и использование 3D комформного облучения. Пациенты с III стадией НМРЛ контрольной группы получают 4 цикла адъювантной химиотерапии по схеме NP, в основной группе после лекарственной терапии будет проводиться конвенциональная лучевая терапия до СОД 50 Гр.

На сегодняшний день очевидным является факт улучшения результатов лучевой терапии за счет использования качественных систем планирования и подведения доз облучения. Эффект достигается не только за счет более интенсивного воздействия на очаги поражения, но и благодаря меньшему повреждению окружающих здоровых тканей. Следует отметить, что аналогичные цели преследует применение режимов гиперфракционирования лучевой терапии. Накопленный мировой опыт лечения неоперабельного рака легкого подтверждает данное положение, демонстрируя улучшение показателей выживаемости и локального контроля, и ставит вопрос о возможности дробления дневной дозы при послеоперационной лучевой терапии радикально оперированного рака легкого [2, 18]. Радиобиологические основы указанных режимов облучения могут иметь реальный практический выигрыш при проведении ПОЛТ. Пока лишь в единичных исследованиях приведены сведения о безопасности и эффективности данного подхода, и, несомненно, данный вопрос требует дальнейшего изучения [1].

Таким образом, в настоящее время послеоперационную лучевую терапию следует считать необходимым компонентом комплексного лечения больных резектабельным НМРЛ IIIA стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов. Выделение предикторных клинических и морфологических факторов позволит сформировать группы высокого

риска прогрессирования и оптимизировать лечебные подходы. Малоизученным остается вопрос о возможности использования нетрадиционных режимов фракционирования при проведении ПОЛТ, что может открыть дополнительные возможности улучшения результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого.

ЛИТЕРАТУРА

1. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Бойко А.В., Пикин О.В., Глушко В.А. Хирургическое и комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого IIIA–B стадии // Онкология. 2013. Т. 1. № 5. С. 4–9.
2. Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Feltl D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100 (1). P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.
3. Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P., Schrag D. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66 (2). P. 492–499.
4. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Doooms C., Haustermans K., De Leyn P., De Ruysscher D. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110 (1). P. 3–8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Bogart J., Aronowitz J. Localized non-small cell lung cancer: adjuvant radiotherapy in the era of effective systemic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 5004–5010.
6. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D., Kim A.W., Decker R.H., Husain Z.A. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (1):148–55. doi: 10.1097/JTO.0000000000000406.
7. Decker R., Wilson L. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 20. P. 184–187.
8. Douillard J., Rosell R., De Lena M., Riggi M., Hurteloup P., Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. P. 695–701. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044.
9. Heon S., Johnson B.E. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. Vol. 144 (3). P. 39–42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.039.
10. Kal H.B., El Sharouni S.Ya., Struikmans H. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* 1998. Vol. 352 (9137). P. 1385–1386.
11. Lally B., Zelterman D., Colasanto J., Haffty B., Detterbeck F., Wilson L. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2998–3006.
12. Leong D., Rai R., Nguyen B., Lee A., Yip D. Advances in adjuvant systemic therapy for non-small-cell lung cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (4). P. 633–645. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.633.
13. Le Pêcheux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data // *Oncologist.* 2011. Vol. 16 (5). P. 672–681. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0150.
14. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384–1385.
15. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A., Nickleach D.C., Liu Y., Lipscomb J., Ramalingam S.S., Rajpara R.S., Force S.D., Fernandez F.G., Owonikoko T.K., Pillai R.N., Khuri F.R., Curran W.J., Higgins K.A. Post-Operative Radiotherapy (PORT) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (3). P. 462–471. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
16. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group // *Lancet.* 1998. Vol. 352 (9124). P. 257–263.
17. Rowell NP Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet.* 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384.
18. Soliman M., Yaromina A., Appold S., Zips D., Reiffenstahl C., Schreiber A., Thames H.D., Krause M., Baumann M. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 299–304. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.008.
19. Wakelee H., Stephenson P., Keller S., Wagner H., Herskovic A., Komaki R., Marks R.S., Perry M.C., Livingston R.B., Johnson D.H. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590 // *Lung Cancer.* 2005. Vol. 48 (3). P. 389–397.

Поступила 27.12.14

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рагулин Юрий Александрович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением лучевого и хирургического лечения заболеваний торакальной области с группой лечения заболеваний молочной железы, Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск (Российская Федерация). Тел.: 8 905 641-87-80. E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-код: 6453-6594

Автор данной статьи подтвердил отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

CURRENT STATE OF POSTOPERATIVE RADIOTHERAPY OF LUNG CANCER

Yu.A. Ragulin

A.F. Tsyba Medical Radiological Research Center affiliated to P.A. Gertsen Moscow Cancer Research Institute, 4, Korolev Street, Obninsk, 249036, Kaluga region, Russia.
e-mail: mrrc@mrrc.obninsk.ru, yuri.ragulin@mail.ru

Abstract

The problem adjuvant treatment of non-small cell lung cancer there are many unresolved questions, postoperative radiation therapy (PORT) is more controversial. Over the last decade there have been significant changes in the assessment of treatment results and treatment indications. Improvements in diagnostics of preoperative staging and the use of modern radiological technics improve survival in patients with resectable non-small cell lung cancer with mediastinal lymph nodes metastasis. This article presents the results of the most significant studies PORT with the modern technologies of diagnostics and treatment. Ongoing randomized trials will provide new data on the effectiveness of PORT.

Key words: non-small cell lung cancer, postoperative radiation therapy.

REFERENCES

1. Kolbanov K.I., Trakhtenberg A.Kh., Boyko A.V., Pikin O.V., Glushko V.A. Surgical and combination treatments in patients with Stage IIIA-B non-small cell lung carcinoma // *Onkologiya*. 2013. Vol. 1 (5). P. 4–9. [in Russian]
2. Baumann M., Herrmann T., Koch R., Matthiessen W., Appold S., Wahlers B., Kepka L., Marschke G., Feltl D., Fietkau R., Budach V., Dunst J., Dziadziuszko R., Krause M., Zips D. Final results of the randomized phase III CHARTWEL-trial (ARO 97-1) comparing hyperfractionated-accelerated versus conventionally fractionated radiotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) // *Radiother. Oncol.* 2011. Vol. 100 (1). P. 76–85. doi: 10.1016/j.radonc.2011.06.031.
3. Bekelman J., Rosenzweig K., Bach P., Schrag D. Trends in the use of postoperative radiotherapy for resected non-small-cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006. Vol. 66 (2). P. 492–499.
4. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Doooms C., Haustermans K., De Leyn P., De Ruyscher D. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis // *Radiother. Oncol.* 2014. Vol. 110 (1). P. 3–8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
5. Bogart J., Aronowitz J. Localized non-small cell lung cancer: adjuvant radiotherapy in the era of effective systemic therapy // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 5004–5010.
6. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D., Kim A.W., Decker R.H., Husain Z.A. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (1):148–55. doi: 10.1097/JTO.0000000000000406.
7. Decker R., Wilson L. Postoperative radiation therapy for non-small cell lung cancer // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008. Vol. 20. P. 184–187.
8. Douillard J., Rosell R., De Lena M., Riggi M., Hurloup P., Mahe M. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008. Vol. 72. P. 695–701. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044.
9. Heon S., Johnson B.E. Adjuvant chemotherapy for surgically resected non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012. 144 (3). P. 39–42. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.03.039.
10. Kal H.B., El Sharouni S.Ya., Struikmans H. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. 1998. Vol. 352 (9137). P. 1385–1386.
11. Lally B., Zelterman D., Colasanto J., Haffty B., Detterbeck F., Wilson L. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. P. 2998–3006.
12. Leong D., Rai R., Nguyen B., Lee A., Yip D. Advances in adjuvant systemic therapy for non-small-cell lung cancer // *World J. Clin. Oncol.* 2014. Vol. 5 (4). P. 633–645. doi: 10.5306/wjco.v5.i4.633.
13. Le Péchoux C. Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data // *Oncologist*. 2011. Vol. 16 (5). P. 672–681. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0150.
14. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384–1385.
15. Mikell J.L., Gillespie T.W., Hall W.A., Nickleach D.C., Liu Y., Lipscomb J., Ramalingam S.S., Rajpara R.S., Force S.D., Fernandez F.G., Owonikoko T.K., Pillai R.N., Khuri F.R., Curran W.J., Higgins K.A. Post-Operative Radiotherapy (PORT) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* 2015. Vol. 10 (3). P. 462–471. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.
16. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group // *Lancet*. 1998. Vol. 352 (9124). P. 257–263.
17. Rowell NP Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. 1998. Vol. 352 (9137). P. 1384.
18. Soliman M., Yaromina A., Appold S., Zips D., Reiffenstahl C., Schreiber A., Thames H.D., Krause M., Baumann M. GTV differentially impacts locoregional control of non-small cell lung cancer (NSCLC) after different fractionation schedules: subgroup analysis of the prospective randomized CHARTWEL trial // *Radiother. Oncol.* 2013. Vol. 106 (3). P. 299–304. doi: 10.1016/j.radonc.2012.12.008.
19. Wakelee H., Stephenson P., Keller S., Wagner H., Herskovic A., Komaki R., Marks R.S., Perry M.C., Livingston R.B., Johnson D.H. Post-operative radiotherapy (PORT) or chemoradiotherapy (CPORT) following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC) does not increase the expected risk of death from intercurrent disease (DID) in Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) trial E3590 // *Lung Cancer*. 2005. Vol. 48 (3). P. 389–397.

ABOUT THE AUTHOR

Ragulin Yuriy Alexandrovich, MD, PhD, Head of Department of Radiation and Surgical Treatment of Diseases of Thoracic Region with Group of Treatment of Breast Cancer, A. Tsyb Medical Radiological Research Centre (Obninsk), Russian Federation. Phone: +7 905 641-87-80. E-mail: yuri.ragulin@mail.ru. SPIN-code: 6453-6594

ОСОБЕННОСТИ КАНЦЕРОГЕНЕЗА АДЕНОКАРЦИНОМЫ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Г.А. Раскин^{1,2}, С.В. Петров³, Р.В. Орлова^{1,2}

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий,

г. Санкт-Петербург¹

Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет²

Казанский государственный медицинский университет³

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 70, e-mail: rasking@list.ru¹

Аннотация

Рак толстой кишки – одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей, занимающая лидирующие в мире позиции по летальности от рака. Выделяют четыре основных пути канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки: трансформация аденомы в карциному; HNPCC (наследственный непипозный рак толстой кишки); развитие рака «de novo»; трансформация хронического колита. Во всех из них, кроме синдрома Линча, все больше внимания уделяют стволовым ткань-коммитированным клеткам как мишеням мутаций и источнику злокачественных опухолей. Впоследствии возникающие из них стволовые раковые клетки рассматривают как причину химиорезистентности опухолей, развития рецидивов и метастазов. Таким образом, изучение данной популяции клеток может кардинально изменить подходы к лечению пациентов с аденокарциномой толстой кишки.

Ключевые слова: аденокарцинома толстой кишки, канцерогенез, стволовые клетки.

Рак толстой кишки (РТК) – одна из наиболее распространенных форм злокачественных опухолей, занимающая лидирующие позиции по показателям летальности в мире. По данным ВОЗ [9], эта патология в мире занимает третье место по заболеваемости у мужчин (663 000 случаев в 2012 г., 10 % от всех случаев злокачественных новообразований) и второе у женщин (571 000 случаев, 9,4 % от общего числа). На развитые страны приходится 60 % случаев РТК. В 2012 г. зарегистрировано около 693 000 летальных исходов от рака толстой кишки, что составляет 8 % от общей онкологической смертности, занимая четвертое место в структуре смертности среди новообразований. В России РТК занимает второе место по заболеваемости (24671 случай в 2008 г.) после рака легкого у мужчин и второе место (31048 случаев в 2008 г.) после рака молочной железы у женщин. По смертности у мужчин занимает третье место после раков легкого и желудка и второе место после рака молочной железы у женщин [1, 9].

Заболеваемость раком толстой кишки возросла во многих странах, где до этого она была низкой, но снизилась (в Северной Америке), стабилизировалась (Северная и Восточная Европа) или увеличилась незначительно, где до настоящего времени она была высокой. Заболеваемость РТК среди иммигрантов и их потомков быстро доходит до уровня страны, куда люди переехали, что доказывает значение образа жизни, диеты и других факторов окружающей среды в развитии данного новообразования [5]. Рак толстой кишки редко встречается

до 40 лет (риск возникновения увеличивается с возрастом), за исключением людей с генетической предрасположенностью или предрасполагающими факторами, такими как хронические воспалительные заболевания толстой кишки или проживание в странах с высокой заболеваемостью [23, 29, 45]. Частота рака прямой кишки у мужчин примерно на 50 % выше, чем у женщин, а ободочной на – 20 %. Соотношение случаев рака прямой кишки и карциномы ободочной кишки выше в популяциях с высокой заболеваемостью [4]. Смертность от РТК в мире составляет примерно половину от заболеваемости, однако имеется ее значительная вариабельность в зависимости от возможностей лечения, с наиболее низкой смертностью в странах с высокой заболеваемостью, но высоким уровнем жизни [5, 9].

В настоящее время выделяют как минимум четыре основных пути канцерогенеза аденокарциномы толстой кишки:

- трансформация аденомы в карциному;
- HNPCC тип (синдром Линча);
- развитие рака «de novo»;
- трансформация хронического колита.

Наиболее распространенный – трансформация аденомы в рак. Большинство аденом протекают как бессимптомные доброкачественные поражения, которые выявляются случайно при эндоскопическом исследовании. Однако небольшая часть этих опухолей может озлокачествляться, что и является наиболее частой причиной возникновения колоректального рака [22]. Выделяют три основных

гистологических типа аденом: тубулярная, villous (ворсинчатая) и тубуловиллезная. По определению аденомы толстой кишки имеют различную степень дисплазии: от легкой до тяжелой. Тяжелая дисплазия в аденоме – это высокий риск возникновения рака, особенно в случаях, когда опухоль превышает 1 см и имеет значительный villous компонент [22, 51]. В 1988 г. В.А. Vogelstein et al. [59] представили многоэтапную генетическую модель колоректального канцерогенеза, которая подразумевает мутацию APC-гена (аденоматозного полипоза толстой кишки) как первый этап развития рака [16]. APC-ген связан с возникновением семейного аденоматозного полипоза и вовлечен в регуляцию β -катенина, организацию цитоскелета, апоптоз, контроль клеточного цикла и адгезию [43]. Мутация APC-гена выявляется более чем в 80 % аденом и аденокарцином толстой кишки [38, 44, 48]. APC-белок – это главный фактор в Wnt-связанном киназном пути, он ингибирует клеточную пролиферацию путем связывания β -катенина с последующим его разрушением [17, 63]. Однако мутантный тип APC не способен связывать и разрушать β -катенин, в результате чего последний проникает в ядро, активируя c-myc, циклин D1 и c-jun гены, что запускает клеточную пролиферацию [10, 56]. Мутация гена K-Ras предполагается вторым генетическим событием в колоректальном канцерогенезе [17]. Активирующая мутация K-ras-гена была выявлена в большом количестве опухолей человека, она приводит к стимуляции клеточной пролиферации, трансформации и дедифференцировке клеток [10]. Мутации гена Ras встречаются в 58 % аденом с размером более 1 см и в 47 % карцином. Однако в аденомах меньше 1 см мутации K-Ras встречаются лишь в 9 % случаев [59]. Кроме того, одинаковые точечные мутации K-Ras выявляются в аденомах и аденокарциномах у одних и тех же пациентов, что указывает, таким образом, на участие мутации K-Ras в ранней стадии канцерогенеза [51]. Мутация гена p53 – наиболее важное событие, устанавливающее границу между аденомой и аденокарциномой [48]. P53 – типичный ген опухолевой супрессии, его мутация выявляется в различных злокачественных новообразованиях, в том числе в 75 % случаев аденокарциномы толстой кишки, и редко встречается в аденомах [11]. Как внутреннее, так и внешнее воздействие могут активировать p53, что приводит к увеличению его количества и аресту клеточного цикла в G1-фазе, осуществляя тем самым сверхточную точку (checkpoint). Это создает условия для репарации поврежденной ДНК, если это возможно, или через различные другие гены отправляет клетку в апоптоз. Таким образом, клетка с поврежденной ДНК не пропускается в следующую стадию клеточного цикла [28, 60, 61]. Мутация гена p53 приводит к накоплению в ядре белка, который не способен выполнять свою функцию и ведет к трансформации аденомы в рак.

Второй путь канцерогенеза характерен для синдрома Линча. Впервые синдром был описан в 1913 г. А.С. Warthin [62] как наследуемый первично-множественный рак толстой кишки, эндометрия, желудка. Опухоли данных пациентов характеризуются нестабильностью коротких нуклеотидных повторов или микросателлитов [14]. Микросателлитная нестабильность связана с мутацией генов MSH2, MLH1, PMS2 и MSH6, которые в норме осуществляют репарацию ДНК [21, 35]. Большинство микросателлитных последовательностей генома располагаются в некодируемой зоне, и их мутация не приводит к последствиям. Однако в ряде генов микросателлиты находятся в экзонах, и их мутация может привести к злокачественной трансформации клетки. Это трансформирующий фактор роста бета тип 2 [31], инсулиноподобный фактор роста, тип 2 [46], регуляторы клеточного цикла [64] и апоптоза [39]. Мутации в генах репарационной системы неспаренных нуклеотидов ДНК наследуются по аутосомно-доминантному принципу, таким образом, важной задачей является выявление таких пациентов с целью предупреждения развития синхронных раков, а кроме того, более тщательное наблюдение родственников, у которых еще синдром Линча не проявился клинически.

Третий механизм канцерогенеза – это развитие рака «de novo». В 1980-х годах несколько японских исследователей доложили, что они выявляли у человека карциномы «плоского» (flat) типа с диаметром менее 10 мм, возникающие de novo, у которых наблюдалась тенденция инвазии в более глубокие слои на ранней стадии [26, 27, 42]. Эти аденокарциномы «плоского» типа реже имеют мутации APC- и K-ras-генов, чем экзофитные раки, несмотря на то, что мутация p53 выявляется на том же уровне [18]. Однако эпигенетическая инактивация Ras-ассоциированного фактора (RASSF) 1A из-за гиперметилирования промотора часто выявляется в карциномах плоского типа. RASSF1A регулирует проапоптотический путь через гетеродимеризацию с эффектором Ras – NORE1 и взаимодействует с проапоптотической киназой MST-1, которая запускает апоптотический эффект Ras [19]. Таким образом, считается, что инактивация RASSF1A обуславливает аберрацию сигнального пути ras без мутации K-ras-гена. Данные результаты предполагают важную роль RASSF1A совместно с p53 в возникновении рака de novo.

Последний из путей канцерогенеза связывают с воспалительными изменениями в толстой кишке. В 1925 г. Крон и Розенберг впервые сообщили о колоректальном раке, связанном с воспалительными изменениями в толстой кишке. После этого было выявлено, что колоректальный рак встречается с высокой частотой у пациентов с тяжелой формой неспецифического язвенного колита, в особенности после 8–10 лет с начала заболевания [12, 24, 36, 55]. Дисплазия плоского типа считается

предраковым состоянием у пациентов с воспалительными заболеваниями толстой кишки [8]. Таким образом, карциногенез «воспалительного» типа выглядит следующим образом: воспалительные изменения прогрессируют в скрытую дисплазию, затем в легкую и тяжелую дисплазию, которая трансформируется в рак [34]. Недавно была разработана модель «воспалительного» канцерогенеза на мышах [52]. Было замечено увеличение концентрации нескольких ассоциированных с воспалением генов, регулируемых общим транскрипционным фактором NF-κB [25], таких как циклооксигеназа 2 (COX2) [3], индуцируемый нитрид оксид синтаза (iNOS) [15], интерферон-γ, фактор некроза опухоли-α и интерлейкин-1β [47] в воспаленной слизистой оболочке толстой кишки и чей уровень оставался высоким в опухолях. NF-κB – это центральный регулятор транскрипционной активности большого количества генов, вовлеченных в клеточную адгезию, иммунный и провоспалительный ответы, апоптоз, клеточную дифференцировку и рост. NF-κB стимулирует эти гены в интестинальном эпителии в ответ на воспаление и репарацию слизистой оболочки. Однако хроническая активация NF-κB вызывает повышение скорости обновления эпителиальных клеток и выработку активных радикалов кислорода и азота (RON), повреждающих ДНК. Считается, что данные явления могут спровоцировать процесс канцерогенеза. Использование естественных ингибиторов экспрессии NF-κB приводит к подавлению канцерогенеза, связанного с воспалением [20, 33, 53, 54].

Как в экспериментальных работах, так и в исследованиях на человеческом материале все исследователи приходят к выводу, что изменения в дифференцированных и пролиферирующих клетках крипт не могут приводить к возникновению рака. Лишь последовательные мутации в стволовых клетках донных отделов крипт могут вызывать развитие опухоли. Таким образом, если принять стволово-клеточную концепцию канцерогенеза за основу, то выделение различных путей возникновения рака – *de novo* или через этап аденомы – является некоторым образом искусственным, так как в обоих случаях должен произойти ряд мутаций в стволовой клетке. Только в случае развития рака *de novo* первая мутация является «молчащей», а при развитии аденомы сопровождается более выраженной пролиферацией клеток. Однако, как и в случае нормальной слизистой оболочки, последующая мутация в любой клетке аденомы, кроме стволовой, не вызовет возникновение рака. Более того, согласно концепции о поле канцеризации, т.е. об участке визуально нормальной слизистой оболочки с большим содержанием стволовых клеток с онкогенной мутацией, злокачественная трансформация не обязательно должна произойти в клетке адено-

мы. Иными словами, аденома может считаться маркером онкогенной мутации, но, строго говоря, не является обязательным этапом возникновения колоректальной аденокарциномы.

После ряда мутаций в нормальной стволовой клетке она трансформируется в раковую, сохраняя при этом экспрессию генов, поддерживающих ее в недифференцированном состоянии. Остается не совсем ясной пролиферативная активность стволовых клеток, как нормальных, так раковых. По данным К.М. Пожарисского [2], стволовые клетки кишки имеют длинный клеточный цикл и редко делятся. Другие авторы, применив *Lgr5* в качестве маркера стволовых клеток, показали, что данные клетки активно пролиферируют, а потеря экспрессии *Lgr5* приводит к подавлению пролиферации [49, 50]. Ряд работ предлагает компромисс, выделяя две популяции стволовых клеток, основываясь на их локализации и динамике клеточного цикла [30, 37]. Быстро пролиферирующие стволовые клетки экспрессируют *Lgr5*, *CD133* и *Sox9* и присутствуют на протяжении всего кишечника. Эти клетки расположены между Панетовскими клетками и обновляют эпителий крипт и ворсин в течение трех дней [7, 41]. Вторая популяция стволовых клеток – медленно пролиферирующие, экспрессируют *Bmi1* или мышинный *Tert* (*mTert*). Их значительно меньше по сравнению с первой популяцией, и количество уменьшается от двенадцатиперстной кишки к ободочной кишке [32, 40]. Полная абляция *Lgr5*-позитивных клеток в эксперименте не приводила к нарушению гомеостаза кишечника, более того, через некоторое время *Bmi1*-позитивные клетки могли восстанавливать популяцию *Lgr5*⁺ клеток [57]. Кроме того, S. Buczacki et al. [6] сообщили о влиянии химиопрепаратов на фенотип *LGR5* позитивных раковых клеток. При добавлении иринокана эти клетки переставали пролиферировать и теряли экспрессию *LGR5*. Опухоль-инициирующая активность в данных клетках была низкая. Устранение препарата и пересаживание клеток приводило к восстановлению экспрессии *LGR5* и пролиферативной активности. L. Vermeulen et al. [58] показали, что стромальные миофибробласты, окружающие стволовые раковые клетки, способны не только поддерживать *Wnt-1* – сигналинг, но также активировать его в более дифференцированных раковых клетках, тем самым вызывая у них свойства стволовых. P.B. Gupta et al. [13] показали, что *LGR5/CD133*-негативная клеточная популяция (т.е. без стволовых клеток) обладает колониеобразующей способностью, несмотря на крайне низкую частоту – лишь 0,03 % клеток данной популяции формировали колонии. Таким образом, стволовые клетки, как нормальные, так и раковые, представляют собой динамическую популяцию клеток, способных трансформироваться под воздействием внешних факторов, утрачивать или приобретать экспрессию различных генов. Такие

свойства стволовых раковых клеток делают их малоуязвимыми как для обычной химиотерапии, так и для таргетных препаратов. Однако их изучение

является важной проблемой, способной увеличить выживаемость онкологических пациентов, в том числе с аденокарциномой толстой кишки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Смертность от злокачественных новообразований // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010. № 2. С. 87–117.
2. Пожарисский К.М. Экспериментальный анализ морфогенеза и патогенеза эпителиальных опухолей кишечника: Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1978. 402 с.
3. Agoff S.N., Brentnall T.A., Crispin D.A., Taylor S.L., Raaka S., Haggitt R.C., Reed M.W., Afonina I.A., Rabinovitch P.S., Stevens A.C., Feng Z., Bronner M.P. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia // *Am. J. Pathol.* 2000. Vol. 157 (3). P. 737–745.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. WHO classification of tumors of the digestive system. IARC: Lyon, 2010. 417 p.
5. Boyle P., Levin B. (eds.) World Cancer Report. IARC: Lyon, 2008.
6. Buczaczk S., Davies R.J., Winton D.J. Stem cells, quiescence and rectal carcinoma: An unexplored relationship and potential therapeutic target // *Br. J. Cancer.* 2011. Vol. 105 (9). P.1253–1259. doi: 10.1038/bjc.2011.362.
7. Cheng H., Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types // *Am. J. Anat.* 1974. Vol. 141 (4). P. 537–561.
8. Craft C.F., Mendelsohn G., Cooper H.S., Yardley J.H. Colonic “precancer” in Crohn’s disease // *Gastroenterology.* 1981. Vol. 80 (3). P. 578–584.
9. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2012 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Электронный ресурс] // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
10. Fodde R., Smits R., Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer // *Nat. Rev. Cancer.* 2001. Vol. 1 (1). P. 55–67.
11. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer // *Annu Rev. Genomics Hum. Genet.* 2002. Vol. 3. P. 101–128.
12. Greenstein A.J. Cancer in inflammatory bowel disease // *Mt. Sinai. J. Med.* 2000. Vol. 67 (3). P. 227–240.
13. Gupta P.B., Fillmore C.M., Jiang G., Shapira S.D., Tao K., Kuperwasser C., Lander E.S. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells // *Cell.* 2011. Vol. 146 (4). P. 633–644. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.026.
14. Haydon A.M., Jass J.R. Emerging pathways in colorectal-cancer development // *Lancet Oncol.* 2002. Vol. 3. P. 83–88.
15. Hussain S.P., Amstad P., Raja K., Ams S., Nagashima M., Bennett W.P., Shields P.G., Ham A.J., Swenberg J.A., Marrogi A.J., Harris C.C. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease // *Cancer Res.* 2000. Vol. 60 (13). P. 3333–3337.
16. Ichii S., Horii A., Nakatsuru S. Inactivation of both APC alleles in an early stage of colon adenomas in a patient with familial adenomatous polyposis (FAP) // *Hum. Mol. Genet.* 1992. Vol. 1. P. 387–390.
17. Ilyas M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development // *J. Pathol.* 2005. Vol. 205 (2). P. 130–144.
18. Kashida H., Kudo S.E. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management // *Int. J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 11 (1). P. 1–8.
19. Khokhlatchev A., Rabizadeh S., Xavier R., Nedwidek M., Chen T., Zhang X.F., Seed B., Avruch J. Identification of a novel Ras-regulated proapoptotic pathway // *Curr. Biol.* 2002. Vol. 12 (4). P. 253–265.
20. Kim M., Miyamoto S., Yasui Y., Oyama T., Murakami A., Tanaka T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice // *Int. J. Cancer.* 2009. Vol. 124 (2). P. 264–271. doi: 10.1002/ijc.23923.
21. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer // *Cell.* 1996. Vol. 87. P. 159–170.
22. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey // *J. Clin. Pathol.* 1982. Vol. 35. P. 830–841.
23. Koo L.C., Mang O.W., Ho J.H. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong // *Nutr. Cancer.* 1997. Vol. 28. P. 289–301.
24. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // *Am. J. Gastroenterol.* 1997. Vol. 92. P. 204–211.
25. Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappaB: Its role in health and disease // *J. Mol. Med.* 2004. Vol. 82 (7). P. 434–448.
26. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine // *Cancer.* 1989. Vol. 64. P. 950–955.
27. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine // *Cancer.* 1988. Vol. 61. P. 829–834.
28. Levine A.J. P53, the cellular gatekeeper for growth and division // *Cell.* 1997. Vol. 88. P. 323–331.
29. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., Andrews K.S., Brooks D., Bond J., Dash C., Giardiello F.M., Glick S., Johnson D., Johnson C.D., Levin T.R., Pickhardt P.J., Rex D.K., Smith R.A., Thorson A., Winawer S.J. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // *Gastroenterology.* 2008. Vol. 134 (5). P. 1570–1595. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.002.
30. Li L., Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals // *Science.* 2010. Vol. 327 (5965). P. 542–545. doi: 10.1126/science.1180794.
31. Markowitz S., Wang J., Myeroff L., Parsons R., Sun L., Lutterbaugh J., Fan R.S., Zborowska E., Kinzler K.W., Vogelstein B. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability // *Science.* 1995. Vol. 268 (5215). P. 1336–1338.
32. Montgomery R.K., Carlone D.L., Richmond L.A., Farilla L., Kranendonk M.E., Henderson D.E., Baffour-Awuah N.Y., Ambruzs D.M., Fogli L.K., Algra S., Breault D.T. Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2011. Vol. 108 (1). P.179–184. doi: 10.1073/pnas.1013004108.
33. Miyamoto S., Epifano F., Curini M., Genovese S., Kim M., Ishigamori-Suzuki R., Yasui Y., Sugie S., Tanaka T. A novel prodrug of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice // *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60 (5). P. 675–684. doi: 10.1080/01635580802008286.
34. Okayasu I. Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence // *Pathol. Int.* 2012. Vol. 62 (6). P. 368–380. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02807.x.
35. Peltomaki P., Vasen H.F. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study: The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer // *Gastroenterology.* 1997. Vol. 113. P.1146–1158.
36. Pierdomenico M., Negroni A., Stronati L., Vitali R., Prete E., Bertin J., Gough P.J., Aloï M., Cucchiara S. Necroptosis is active in children with inflammatory bowel disease and contributes to heighten intestinal inflammation // *Am. J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 109 (2). P. 279–287. doi: 10.1038/ajg.2013.403.
37. Potten C.S., Gandara R., Mahida Y.R., Loeffler M., Wright N.A. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? // *Cell Prolif.* 2009. Vol. 42 (6). P. 731–750. doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00642.x.
38. Powell S.M., Zilz N., Beazer-Barclay Y., Bryan T.M., Hamilton S.R., Thibodeau S.N., Vogelstein B., Kinzler K.W. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis // *Nature.* 1992. Vol. 359 (6392). P. 235–237.
39. Rampino N., Yamamoto H., Ionov Y., Li Y., Sawai H., Reed J.C., Perucho M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype // *Science.* 1997. Vol. 275 (5302). P. 967–969.
40. Sangiorgi E., Capecchi M.R. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells // *Nature Genet.* 2008. Vol. 40 (7). P. 915–920. doi: 10.1038/ng.165.
41. Sato T., van Es J.H., Snippert H.J., Stange D.E., Vries R.G., van den Born M., Barker N., Shroyer N.F., van de Wetering M., Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts // *Nature.* 2011. Vol. 469 (7330). P. 415–418. doi: 10.1038/nature09637.
42. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo // *Cancer.* 1989. Vol. 64 (5). P. 1138–1146.
43. Sieber O.M., Tomlinson I.P., Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics function and disease // *Mol. Med. Today.* 2000. Vol. 6. P. 462–469.
44. Smith A.J., Stern H.S., Penner M., Hay K., Mitri A., Bapat B.V., Gallinger S. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons // *Cancer Res.* 1994. Vol. 54 (21). P. 5527–5530.
45. Soliman A.S., Bondy M.L., Raouf A.A., Makram M.A., Johnston D.A., Levin B. Cancer mortality in Menofeia, Egypt: comparison with US mortality rates // *Cancer Causes Control.* 1999. Vol. 10 (5). P. 349–354.

46. Souza R.F., Appel R., Yin J. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. P. 255–257.
47. Stallmach A., Giese T., Schmidt C., Ludwig B., Mueller-Molaian I., Meuer S.C. Cytokine/chemokine transcript profiles reflect mucosal inflammation in Crohn's disease // *Int. J. Colorectal Dis.* 2004. Vol. 19 (4). P. 308–315.
48. Takahashi M., Wakabayashi K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents // *Cancer Sci.* 2004. Vol. 95. P. 475–480.
49. Takahashi H., Ishii H., Nishida N., Takemasa I., Mizushima T., Ikeda M., Yokobori T., Mimori K., Yamamoto H., Sekimoto M., Doki Y., Mori M. Significance of Lgr5(+ve) cancer stem cells in the colon and rectum // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (4). P. 1166–1174. doi: 10.1245/s10434-010-1373-9.
50. Takeda K., Kinoshita I., Shimizu Y., Matsuno Y., Shichinohe T., Dosaka-Akita H. Expression of LGR5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (1). P. 263–270.
51. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies // *J. Carcinog.* 2009. Vol. 8. P. 5–15.
52. Tanaka T., Kohno H., Suzuki R. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate // *Cancer Sci.* 2003. Vol. 94. P. 965–973.
53. Tanaka T., Oyama T., Yasui Y. Dietary supplements and colorectal cancer // *Curr. Nuetraceut. Res.* 2008. Vol. 6. P. 165–188.
54. Tanaka T., Yasui Y., Ishigamori-Suzuki R., Oyama T. Citrus compounds inhibit inflammation – and obesity-related colon carcinogenesis in mice // *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60. Suppl. 1. P. 70–80. doi: 10.1080/01635580802381253.
55. Tazawa H., Kawaguchi T., Kobayashi T., Kuramitsu Y., Wada S., Satomi Y., Nishino H., Kobayashi M., Kanda Y., Osaki M., Kitagawa T., Hosokawa M., Okada F. Chronic inflammation-derived nitric oxide causes conversion of human colonic adenoma cells into adenocarcinoma cells // *Exp. Cell Res.* 2013. Vol. 319 (18). P. 2835–2844. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.08.006.
56. Tetsu O., McCormick K. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells // *Nature.* 1999. Vol. 398. P. 422–426.
57. Tian H., Biehs B., Warming S., Leong K.G., Rangell L., Klein O.D., de Sauvage F.J. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable // *Nature.* 2011. Vol. 478 (7368). P. 255–259. doi: 10.1038/nature10408.
58. Vermeulen L., De Sousa E., Melo F., van der Heijden F., Cameron K., de Jong J.H., Borovski T., Tuynman J.B., Todaro M., Merz C., Rodermond H., Sprick M.R., Kemper K., Richel D.J., Stassi G., Medema J.P. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12 (5). P. 468–476. doi: 10.1038/ncb2048.
59. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319 (9). P. 525–532.
60. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network // *Nature.* 2000. Vol. 408. P. 307–310.
61. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 594–604.
62. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma // *Arch. Intern. Med.* 1913. Vol. 12. P. 546–555.
63. Westphalen C.B., Asfaha S., Hayakawa Y., Takemoto Y., Lukin D.J., Nuber A.H., Brandtner A., Setlik W., Remotti H., Muley A., Chen X., May R., Houchen C.W., Fox J.G., Gershon M.D., Quante M., Wang T.C. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer-initiating cells // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124 (3). P. 1283–1295.
64. Yoshitaka T., Matsubara N., Ikeda M., Tanino M., Hanafusa H., Tanaka N., Shimizu K. Mutations of E2F-4 trinucleotide repeats in colorectal cancer with microsatellite instability // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 227 (2). P. 553–557.

Поступила 13.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Раскин Григорий Александрович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. E-mail: raskin@list.ru. SPIN-код: 4569-9756

Петров Семен Венедиктович, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологии, Казанский государственный медицинский университет (г. Казань), Российская Федерация

Орлова Рашида Вахидовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (г. Санкт-Петербург), Российская Федерация. SPIN-код: 9932-6170

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

SPECIAL FEATURES OF CARCINOGENESIS OF COLON ADENOCARCINOMA

G.A. Raskin^{1,2}, S.V. Petrov³, R.V. Orlova^{1,2}

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St-Petersburg¹
 Medical Faculty, St-Petersburg State University²
 Kazan State Medical University³
 70, Leningradskaya Street, 197758-St.-Petersburg, e-mail: raskin@list.ru¹

Abstract

Colorectal cancer is one of the most common malignancies and the leading cause of cancer-related death. There are 4 basic colon carcinogenic steps: malignant transformation of adenoma into carcinoma; HNPCC (hereditary nonpolyposis colon cancer); cancer «de novo»; chronic colitis malignant transformation. All of them, except for Lynch syndrome, are increasingly focused on stem tissue-committed cells as mutation targets and the source of malignancies. Subsequently, cancer stem cells are considered as the cause of chemoresistance of tumors, metastases and relapses. Thus, the study of the cell population can dramatically change approaches to the treatment of patients with colorectal adenocarcinoma.

Key words: colon adenocarcinoma, carcinogenesis, stem cells.

REFERENCES

1. Davydov M.I., Aksel' E.M. Cancer-related death // Vestnik RONC im. N.N. Blohina RAMN. 2010. № 2. P. 87–117. [in Russian]
2. Pozharisskij K.M. Experimental analysis of morphogenesis and pathogenesis of intestinal epithelial tumors: DSc. thesis. L., 1978. 402 p. [in Russian]
3. Agoff S.N., Brentnall T.A., Crispin D.A., Taylor S.L., Raaka S., Haggitt R.C., Reed M.W., Afonina I.A., Rabinovitch P.S., Stevens A.C., Feng Z., Bronner M.P. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia // Am. J. Pathol. 2000. Vol. 157 (3). P. 737–745.
4. Bosman F.T., Carneiro F., Hruban R.H. et al. WHO classification of tumors the digestive system. IARC: Lyon, 2010. 417 p.
5. Boyle P., Levin B. (eds.) World Cancer Report. IARC: Lyon, 2008.
6. Buczaccki S., Davies R.J., Winton D.J. Stem cells, quiescence and rectal carcinoma: An unexplored relationship and potential therapeutic target // Br. J. Cancer. 2011. Vol. 105 (9). P.1253–1259. doi: 10.1038/bjc.2011.362.
7. Cheng H., Leblond C.P. Origin, differentiation and renewal of the four main epithelial cell types in the mouse small intestine. V. Unitarian Theory of the origin of the four epithelial cell types // Am. J. Anat. 1974. Vol. 141 (4). P. 537–561.
8. Craft C.F., Mendelsohn G., Cooper H.S., Yardley J.H. Colonic “precancer” in Crohn’s disease // Gastroenterology. 1981. Vol. 80 (3). P. 578–584.
9. Ferlay J., Shin H.R., Bray F. et al. GLOBOCAN 2012 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 10 [Электронный ресурс] // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Режим доступа: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
10. Fodde R., Smits R., Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer // Nat. Rev. Cancer. 2001. Vol. 1 (1). P. 55–67.
11. Grady W.M., Markowitz S.D. Genetic and epigenetic alterations in colon cancer // Annu Rev. Genomics Hum. Genet. 2002. Vol. 3. P. 101–128.
12. Greenstein A.J. Cancer in inflammatory bowel disease // Mt. Sinai. J. Med. 2000. Vol. 67 (3). P. 227–240.
13. Gupta P.B., Fillmore C.M., Jiang G., Shapira S.D., Tao K., Kuperwasser C., Lander E.S. Stochastic state transitions give rise to phenotypic equilibrium in populations of cancer cells // Cell. 2011. Vol. 146 (4). P. 633–644. doi: 10.1016/j.cell.2011.07.026.
14. Haydon A.M., Jass J.R. Emerging pathways in colorectal-cancer development // Lancet Oncol. 2002. Vol. 3. P. 83–88.
15. Hussain S.P., Amstad P., Raja K., Ambs S., Nagashima M., Bennett W.P., Shields P.G., Ham A.J., Swenberg J.A., Marrogi A.J., Harris C.C. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: A cancer-prone chronic inflammatory disease // Cancer Res. 2000. Vol. 60 (13). P. 3333–3337.
16. Ichii S., Horii A., Nakatsuru S. Inactivation of both APC alleles in an early stage of colon adenomas in a patient with familial adenomatous polyposis (FAP) // Hum. Mol. Genet. 1992. Vol. 1. P. 387–390.
17. Ilyas M. Wnt signalling and the mechanistic basis of tumour development // J. Pathol. 2005. Vol. 205 (2). P. 130–144.
18. Kashida H., Kudo S.E. Early colorectal cancer: concept, diagnosis, and management // Int. J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 11 (1). P. 1–8.
19. Khokhlatchev A., Rabizadeh S., Xavier R., Nedwied M., Chen T., Zhang X.F., Seed B., Avruch J. Identification of a novel Ras-regulated proapoptotic pathway // Curr. Biol. 2002. Vol. 12 (4). P. 253–265.
20. Kim M., Miyamoto S., Yasui Y., Oyama T., Murakami A., Tanaka T. Zerumbone, a tropical ginger sesquiterpene, inhibits colon and lung carcinogenesis in mice // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (2). P. 264–271. doi: 10.1002/ijc.23923.
21. Kinzler K.W., Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer // Cell. 1996. Vol. 87. P. 159–170.
22. Konishi F., Morson B.C. Pathology of colorectal adenomas: A colonoscopic survey // J. Clin. Pathol. 1982. Vol. 35. P. 830–841.
23. Koo L.C., Mang O.W., Ho J.H. An ecological study of trends in cancer incidence and dietary changes in Hong Kong // Nutr. Cancer. 1997. Vol. 28. P. 289–301.
24. Kornbluth A., Sachar D.B. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee // Am. J. Gastroenterol. 1997. Vol. 92. P. 204–211.
25. Kumar A., Takada Y., Boriek A.M., Aggarwal B.B. Nuclear factor-kappaB: Its role in health and disease // J. Mol. Med. 2004. Vol. 82 (7). P. 434–448.
26. Kuramoto S., Oohara T. Flat early cancers of the large intestine // Cancer. 1989. Vol. 64. P. 950–955.
27. Kuramoto S., Oohara T. Minute cancers arising de novo in the human large intestine // Cancer. 1988. Vol. 61. P. 829–834.
28. Levine A.J. P53, the cellular gatekeeper for growth and division // Cell. 1997. Vol. 88. P. 323–331.
29. Levin B., Lieberman D.A., McFarland B., Andrews K.S., Brooks D., Bond J., Dash C., Giardiello F.M., Glick S., Johnson D., Johnson C.D., Levin T.R., Pickhardt P.J., Rex D.K., Smith R.A., Thorson A., Winawer S.J. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology // Gastroenterology. 2008. Vol. 134 (5). P. 1570–1595. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.002.
30. Li L., Clevers H. Coexistence of quiescent and active adult stem cells in mammals // Science. 2010. Vol. 327 (5965). P. 542–545. doi: 10.1126/science.1180794.
31. Markowitz S., Wang J., Myeroff L., Parsons R., Sun L., Lutterbaugh J., Fan R.S., Zborowska E., Kinzler K.W., Vogelstein B. Inactivation of the type II TGF-beta receptor in colon cancer cells with microsatellite instability // Science. 1995. Vol. 268 (5215). P. 1336–1338.
32. Montgomery R.K., Carlone D.L., Richmond L.A., Farilla L., Kranendonk M.E., Henderson D.E., Baffour-Awuah N.Y., Ambruzs D.M., Fogli L.K., Algra S., Breault D.T. Mouse telomerase reverse transcriptase (mTert) expression marks slowly cycling intestinal stem cells // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2011. Vol. 108 (1). P.179–184. doi: 10.1073/pnas.1013004108.
33. Miyamoto S., Epifano F., Curini M., Genovese S., Kim M., Ishigamori-Suzuki R., Yasui Y., Sugie S., Tanaka T. A novel produg of 4'-geranyloxy-ferulic acid suppresses colitis-related colon carcinogenesis in mice // Nutr. Cancer. 2008. Vol. 60 (5). P. 675–684. doi: 10.1080/01635580802008286.
34. Okayasu I. Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence // Pathol. Int. 2012. Vol. 62 (6). P. 368–380. doi: 10.1111/j.1440-1827.2012.02807.x.
35. Peltomaki P., Vasen H.F. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study: The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer // Gastroenterology. 1997. Vol.113. P.1146–1158.
36. Pierdomenico M., Negroni A., Stronati L., Vitali R., Prete E., Bertin J., Gough P.J., Aloï M., Cucchiara S. Necroptosis is active in children with inflammatory bowel disease and contributes to heighten intestinal inflammation // Am. J. Gastroenterol. 2014. Vol. 109 (2). P. 279–287. doi: 10.1038/ajg.2013.403.
37. Potten C.S., Gandara R., Mahida Y.R., Loeffler M., Wright N.A. The stem cells of small intestinal crypts: where are they? // Cell Prolif. 2009. Vol. 42 (6). P. 731–750. doi: 10.1111/j.1365-2184.2009.00642.x.
38. Powell S.M., Zilz N., Beazer-Barclay Y., Bryan T.M., Hamilton S.R., Thibodeau S.N., Vogelstein B., Kinzler K.W. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis // Nature. 1992. Vol. 359 (6392). P. 235–237.
39. Rampino N., Yamamoto H., Ionov Y., Li Y., Sawai H., Reed J.C., Perucho M. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype // Science. 1997. Vol. 275 (5302). P. 967–969.
40. Sangiorgi E., Capecechi M.R. Bmi1 is expressed in vivo in intestinal stem cells // Nature Genet. 2008. Vol. 40 (7). P. 915–920. doi: 10.1038/ng.165.
41. Sato T., van Es J.H., Snippert H.J., Stange D.E., Vries R.G., van den Born M., Barker N., Shroyer N.F., van de Wetering M., Clevers H. Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts // Nature. 2011. Vol. 469 (7330). P. 415–418. doi: 10.1038/nature09637.
42. Shimoda T., Ikegami M., Fujisaki J., Matsui T., Aizawa S., Ishikawa E. Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo // Cancer. 1989. Vol. 64 (5). P. 1138–1146.
43. Sieber O.M., Tomlinson I.P., Lamlum H. The adenomatous polyposis coli (APC) tumour suppressor – genetics function and disease // Mol. Med. Today. 2000. Vol. 6. P. 462–469.
44. Smith A.J., Stern H.S., Penner M., Hay K., Mitri A., Bapat B.V., Gallinger S. Somatic APC and K-ras codon 12 mutations in aberrant crypt foci from human colons // Cancer Res. 1994. Vol. 54 (21). P. 5527–5530.
45. Soliman A.S., Bondy M.L., Raouf A.A., Makram M.A., Johnston D.A., Levin B. Cancer mortality in Menofeia, Egypt: comparison with US mortality rates // Cancer Causes Control. 1999. Vol. 10 (5). P. 349–354.
46. Souza R.F., Appel R., Yin J. Microsatellite instability in the insulin-like growth factor II receptor gene in gastrointestinal tumours // Nat. Genet. 1996. Vol. 14. P. 255–257.
47. Stallmach A., Giese T., Schmidt C., Ludwig B., Mueller-Molaijan I., Meuer S.C. Cytokine/chemokine transcript profiles reflect mucosal inflammation in Crohn’s disease // Int. J. Colorectal Dis. 2004. Vol. 19 (4). P. 308–315.
48. Takahashi M., Wakabayashi K. Gene mutations and altered gene expression in azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rodents // Cancer Sci. 2004. Vol. 95. P. 475–480.
49. Takahashi H., Ishii H., Nishida N., Takemasa I., Mizushima T., Ikeda M., Yokobori T., Mimori K., Yamamoto H., Sekimoto M., Doki Y,

- Mori M. Significance of Lgr5(+ve) cancer stem cells in the colon and rectum // *Ann. Surg. Oncol.* 2011. Vol. 18 (4). P. 1166–1174. doi: 10.1245/s10434-010-1373-9.
50. Takeda K., Kinoshita I., Shimizu Y., Matsuno Y., Shichinohe T., Dosaka-Akita H. Expression of LGR5, an intestinal stem cell marker, during each stage of colorectal tumorigenesis // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (1). P. 263–270.
51. Tanaka T. Colorectal carcinogenesis: review of human and experimental animal studies // *J. Carcinog.* 2009. Vol. 8. P. 5–15.
52. Tanaka T., Kohno H., Suzuki R. A novel inflammation-related mouse colon carcinogenesis model induced by azoxymethane and dextran sodium sulfate // *Cancer Sci.* 2003. Vol. 94. P. 965–973.
53. Tanaka T., Oyama T., Yasui Y. Dietary supplements and colorectal cancer // *Curr. Nutraceut. Res.* 2008. Vol. 6. P. 165–188.
54. Tanaka T., Yasui Y., Ishigamori-Suzuki R., Oyama T. Citrus compounds inhibit inflammation – and obesity-related colon carcinogenesis in mice // *Nutr. Cancer.* 2008. Vol. 60. Suppl. 1. P. 70–80. doi: 10.1080/01635580802381253.
55. Tazawa H., Kawaguchi T., Kobayashi T., Kuramitsu Y., Wada S., Satomi Y., Nishino H., Kobayashi M., Kanda Y., Osaki M., Kitagawa T., Hosokawa M., Okada F. Chronic inflammation-derived nitric oxide causes conversion of human colonic adenoma cells into adenocarcinoma cells // *Exp. Cell Res.* 2013. Vol. 319 (18). P. 2835–2844. doi: 10.1016/j.yexcr.2013.08.006.
56. Tetsu O., McCormick K. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells // *Nature.* 1999. Vol. 398. P. 422–426.
57. Tian H., Biehs B., Warming S., Leong K.G., Rangell L., Klein O.D., de Sauvage F.J. A reserve stem cell population in small intestine renders Lgr5-positive cells dispensable // *Nature.* 2011. Vol. 478 (7368). P. 255–259. doi: 10.1038/nature10408.
58. Vermeulen L., De Sousa E., Melo F., van der Heijden F., Cameron K., de Jong J.H., Borovski T., Tuynman J.B., Todaro M., Merz C., Rodermond H., Sprick M.R., Kemper K., Richel D.J., Stassi G., Medema J.P. Wnt activity defines colon cancer stem cells and is regulated by the microenvironment // *Nat. Cell Biol.* 2010. Vol. 12 (5). P. 468–476. doi: 10.1038/ncb2048.
59. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R., Kern S.E., Preisinger A.C., Leppert M., Nakamura Y., White R., Smits A.M., Bos J.L. Genetic alterations during colorectal-tumor development // *N. Engl. J. Med.* 1988. Vol. 319 (9). P. 525–532.
60. Vogelstein B., Lane D., Levine A.J. Surfing the p53 network // *Nature.* 2000. Vol. 408. P. 307–310.
61. Vousden K.H., Lu X. Live or let die: the cell's response to p53 // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 594–604.
62. Warthin A.S. Heredity with reference to carcinoma // *Arch. Intern. Med.* 1913. Vol. 12. P. 546–555.
63. Westphalen C.B., Asfaha S., Hayakawa Y., Takemoto Y., Lukin D.J., Nuber A.H., Brandtner A., Setlik W., Remotti H., Muley A., Chen X., May R., Houchen C.W., Fox J.G., Gershon M.D., Quante M., Wang T.C. Long-lived intestinal tuft cells serve as colon cancer-initiating cells // *J. Clin. Invest.* 2014. Vol. 124 (3). P. 1283–1295.
64. Yoshitaka T., Matsubara N., Ikeda M., Tanino M., Hanafusa H., Tanaka N., Shimizu K. Mutations of E2F-4 trinucleotide repeats in colorectal cancer with microsatellite instability // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996. Vol. 227 (2). P. 553–557.

ABOUT THE AUTHORS

Raskin Grigory Alexandrovich, DM, PhD, Leading Researcher, Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies (St-Petersburg), Russian Federation. E-mail: rasking@list.ru

Petrov Semyen Venediktovich, MD, DSc, Professor, Pathology Department, Kazan State Medical University (Kazan), Russian Federation

Orlova Rashida Vakhidovna, DSc, Professor, Head of Oncology Department, Medical Faculty of St-Petersburg State University (St-Petersburg), Russian Federation

РОЛЬ НЕЙРЕГУЛИНОВ И ФАКТОРА РОСТА ГЕПАТОЦИТОВ В РАЗВИТИИ КАСТРАЦИОННО-РЕФРАКТЕРНОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Л.В. Спирина^{1,2}, Е.А. Усынин¹, Е.М. Слонимская^{1,2}, И.В. Кондакова¹,
А.К. Горбунов¹

Томский НИИ онкологии¹

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

Аннотация

Развитие кастрационно-резистентного рака предстательной железы является важной проблемой современной онкологии, ухудшающей течение и качество жизни пациентов. Основное внимание в обзоре сосредоточено на системе ростовых факторов – нейрегулинов и факторе роста гепатоцитов (HGF) – непосредственных лигандов тирозинкиназ ErbB и рецептора фактора роста гепатоцитов c-Met, активация которых запускает каскад сигнальных путей, завершающийся стимуляцией пролиферации раковых клеток, их миграцией в условиях развития нечувствительности к кастрационному лечению.

Ключевые слова: рак предстательной железы, нейрегулины, HGF, c-Met, ErbB.

Введение

Только 80 % больных с метастатическим раком предстательной железы реагируют на 1-ю линию гормональной терапии в виде химической или хирургической кастрации, у оставшихся больных развивается кастрационно-рефрактерный рак (КРРПЖ), что ухудшает их выживаемость [18].

Общеизвестным является факт, что развитие резистентности к антиандрогенной терапии ассоциировано с активацией сигнальных путей, которая приводит к стимуляции пролиферации раковых клеток, их миграции и инвазии, в связи с чем особое внимание уделяется тирозинкиназным рецепторам ErbB и c-Met и их лигандам, которые принимают активное участие в этих процессах [37]. С этих позиций в настоящее время активно изучаются новые патогенетические подходы для диагностики и лечения КРРПЖ.

Семейство нейрегулинов и тирозинкиназа ErbB, роль в онкогенезе

ErbB представляет собой семейство тирозинкиназ, состоящее из 4 членов: рецептор EGFR (EGFR, ErbB1), HER2 (ErbB2, p185neu), HER3 (ErbB3) и HER4 (ErbB4). EGFR связывается с 6 различными лигандами, включающими эпидермальный фактор роста, TGF- α , амфигулин, гепарин связывающий эпидермальный фактор роста (heparin binding epidermal growth factor – HB-EGF), бетацеллюлин и эпигулин [12]. Кроме того, существуют и другие лиганды, способные активировать ErbB, образующие семейство херегулинов (heregulin proteins) или нейрегулины (NRG). Они связываются с ErbB3 и

ErbB4 тирозинкиназами. В настоящее время выделено 3 таких ErbB лиганда: нейрегулин-2 (NRG-2) [7] нейрегулин-3 (NRG-3) и нейрегулин-4 (NRG-4) [13, 42]. Кроме того, показано, что HB-EGF, бетацеллюлин и эпигулин могут активировать рецепторы ErbB3 и ErbB4 [7, 13, 42]. При связывании рецептора со своим лигандом происходит активация соответствующих сигнальных эффекторов, связанных с MAPK киназным сигнальным каскадом (mitogen-activated protein kinase pathway) и одновременно с фосфотидилинозитол-3-киназным путем (PI-3K).

Посредством связывания с соответствующими мембранными белками нейрегулины оказывают свое влияние на различные ткани, вызывая рост и дифференцировку клеток. Сигнальные пути, активирующиеся при связывании нейрегулинов с тирозинкиназными рецепторами на поверхности нервных клеток ErbB, играют ключевую роль в регулировке пролиферации и дифференциации Шванновских клеток, формирующих миелиновый слой в периферической нервной системе.

Считается, что система нейрегулинов играет важную роль в развитии опухолей за счет регуляции HER2 рецепторов, называемых также ErbB2 [25, 29]. Велико значение нейрегулинов и их тирозинкиназных рецепторов в развитии ряда опухолей: рака молочной железы, плоскоклеточных карцином головы и шеи, а также рака предстательной железы [9, 15, 33].

В литературе показано разнонаправленное действие NRG на жизнедеятельность клетки, которое связано с типом активированного рецептора.

Развитие процесса клеточной гибели происходит при связывании с рецепторами ErbB-2/ErbB-3, а увеличение пролиферативной активности – при связывании с рецепторами ErbB-1/ErbB-1 или ErbB-1/ErbB-2. Такая модификация передаваемого сигнала от лиганда NRG и запускающаяся следом активация соответствующих тирозинкиназ объясняются активацией сигнального пути JNK (c-Jun N-terminal kinase), что осуществляется независимо от состояния протеинкиназы m-TOR, классически участвующей в передаче сигналов с активированных рецепторов [31]. Считается, что JNK внутриклеточный каскад активируется в ответ на действие внеклеточных стрессовых сигналов, следствием чего является изменение транскрипционной активности белков, регулирующих процессы клеточного деления и апоптоз. Также известно, что активация JNK сигнального пути находится в ассоциации с экспрессией рецепторов андрогенов, уровнем ПСА [35].

В ряде работ представлены данные о том, что ErbB3 связывающий протеин 1 (ErbB3 binding protein 1 – EBP1) осуществляет регуляцию экспрессии андрогеновых рецепторов (AR) и связанных с ними генов. Н. Zhou (2011) предполагает, что одним из возможных механизмов развития КРПЖ является отсутствие белка EBP1, что приводит к инициации транскрипции неактивных или поврежденных белков, составляющих AR [43]. Дополнительным действием ростовых факторов NRG является их влияние на процесс ангиогенеза. Нейрегулины способны усиливать продукцию VEGF за счет активации ErbB3 через аутокринные и паракринные механизмы, а именно за счет стимуляции p85 PI-3K/Akt, ERK1/2 (MAPK3/MAPK1) и p38 MAPK путей (MAPK14, MAPK11, MAPK12/ERK6 и MAPK13) [40].

Показано значение нейрегулинов в прогнозировании исхода рака предстательной железы. Высокое содержание лигандов связано с благоприятным прогнозом заболевания и увеличением безрецидивной и общей выживаемости больных. При этом снижение их экспрессии ассоциировано с развитием КРПЖ [11].

С этих позиций становится понятным интерес исследователей к изучению применения препаратов, влияющих на выбранные сигнальные мишени. Так, в экспериментальных условиях показано, что длительная андрогенная абляция на культуре опухолей предстательной железы приводит к активации тирозинкиназ, Akt–m-TOR сигнального пути. При этом использование гормональной терапии на фоне применения ингибиторов m-TOR способствует увеличению цитотоксического эффекта и апоптозу опухолевых клеток, что, вероятно, обусловлено увеличением чувствительности опухоли к данным препаратам [28]. Также показано, что развитие нечувствительности к терапии ингибиторами тирозинкиназ на культуре

клеток, резистентных к действию антиандрогенной терапии, связано с HER3 рецептором (ErbB3) [6]. В экспериментальных работах D. Carrion-Salip et al. (2012) представлен факт того, что ингибирование HER3 моноклональным антителом снижает уровень активации Akt–m-TOR сигнального пути и способствует восстановлению чувствительности данных клеток к действию ингибиторов тирозинкиназ.

Фактор роста гепатоцитов (HGF) и его рецептор c-Met, роль в онкогенезе

Протоонкоген c-Met локализован на 7 хромосоме 7q21-31, его продуктом является тирозинкиназа c-Met. Этот рецептор расположен в большинстве эпителиальных клеток таких органов, как печень, поджелудочная железа, предстательная железа, почки [8]. Его лигандом является фактор роста гепатоцитов (HGF), который оказывает разнообразное действие на жизнедеятельность клеток, в том числе на их способность к миграции, процессы клеточной дифференцировки и морфогенеза тканей [5]. Данный ростовой фактор секретируется мезенхимальными клетками в качестве предшественника, который при действии экстраклеточных протеаз превращается в его активную форму.

При связывании рецептора с его лигандом происходит фосфорилирование тирозинкиназ, находящихся в составе рецептора, что сопровождается активацией сигнальных эффекторов, таких как рецептор ростового фактора, связанный с протеином 2 (growth factor receptor-bound protein 2 – GRB2), Src, представленный гомологом 2 (Src homology-2-containing – SHC) и других. Результатом подобного действия является активация различных сигнальных каскадов: MAPK, связанного с пролиферацией клеток, изменением клеточной подвижности и регуляцией клеточного цикла [27]; PI3K/Akt, JNK, [10], STAT3 [38], что сопровождается активацией процессов инвазии и распространения опухолевых клеток [34].

В последнее время большое значение придается взаимодействию между изучаемыми ростовыми факторами [20]. Так, тирозинкиназа c-Met связана с системой эпидермального фактора роста (EGFR). Выявлена активация c-Met при связывании EGFR с соответствующими лигандами (EGF, TGF- α) [17]. Существуют доказательства связи c-Met с другими членами EGFR семейства, такими как ErbB2 и ErbB3 [3]. Также существуют свидетельства его связи с рецепторами тромбоцитарного фактора роста (platelet-derived growth factor receptor – PDGFR) и Axl, что играет важную роль в развитии рака мочевого пузыря [39].

Фактор роста гепатоцитов и его рецептор c-Met играют важную роль в прогрессировании рака предстательной железы. В ряде работ показан высокий сывороточный уровень фактора при развитии метастатического рака предстательной

железы [26], что ассоциировано с плохим исходом заболевания [14]. Активация с-Met выявлена в 75–100 % метастатических опухолей и ассоциирована с развитием КРРПЖ [19]. В целом высокий уровень экспрессии с-Met, по мнению ряда авторов, может рассматриваться в качестве дополнительного информативного показателя, позволяющего идентифицировать больных с неблагоприятным прогнозом заболевания [30].

Учитывая важную роль гиперактивации с-Met в развитии гормонрезистентного рака предстательной железы, в настоящее время формируются подходы для оценки в качестве мишеней таргетной терапии основных метаболитов этого сигнального пути [21]. В условиях эксперимента показано, что применение ингибиторов с-Met в комбинации с антиандрогенной терапией демонстрирует противоопухолевую активность на культуре клеток рака предстательной железы [36], а также способствует увеличению чувствительности клеток опухоли к ионизирующему излучению [41].

На основании данных патогенетических механизмов разрабатываются подходы к развитию таргетной терапии КРРПЖ [37]. Так, известно, что препарат лапатиниб (lapatinib) может снижать уровень активации ErbB при их связывании с лигандом NRG, а кризотиниб (crizotinib) – с-MET при связывании с HGF. Результатом подобного действия является снижение активации сигнального метаболита Akt и снижение пролиферативной активности опухолевых клеток.

Протеолитическая регуляция ErbB и с-Met сигнальных путей

Важное регулирующее влияние на каскады сигнальных систем в клетке оказывают внутриклеточные протеиназы [1]. Известна роль протеасом в модификации и расщеплении основных компонентов сигнальных каскадов, активируемых тирозинкиназой ErbB. Показано, что 26S протеасомы осуществляют разрушение убиквитинированного белка p185HER2 – одного из компонентов мембранной части рецептора эпидермального фактора роста, что коррелирует с интенсивностью эндцитоза самого рецептора [24]. Значимое влияние на направленность и интенсивность протеолитической регуляции оказывают интегрины. Так, интегрин alpha6/beta1 способствует протеасом-зависимому разрушению лиганда Erb2 в опухоли молочной железы [32].

В настоящее время показано участие изучаемых лигандов в функционировании самой протеасомной системы. Имеются данные о том, что под влиянием нейрегулина происходит активация синтеза S4 АТФ-зависимой субъединицы 26S протеасом [4]. В ряде работ представлены данные о роли протеасом как основного регуляторного механизма связи нейрегулинов с компонентами других сигнальных систем. Отмечается зависимость между функционированием белков теплового шока Hsp70 и снижением нейрегулин-зависимой активации за счет усиления протеасомной деградации компонентов с-Jun сигнального пути [22].

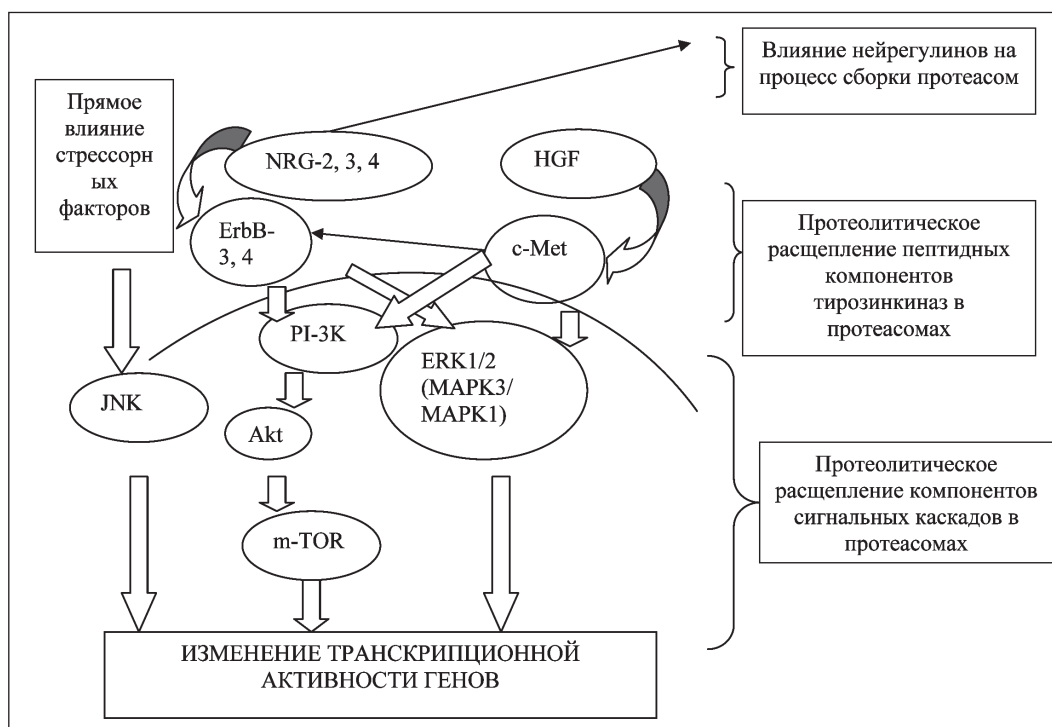


Рис. 1. Схема протеолитической регуляции тирозинкиназ ErbB, с-Met в клетке.

Примечание: NRG – нейрегулин; с-Met – тирозинкиназа с-Met; HGF – фактор роста гепатоцитов; ErbB – тирозинкиназа ErbB; PI-3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT – протеинкиназа B; ERK1/2 – митоген-активируемая киназа (MAPK3/MAPK1); JNK – с-Jun N-терминальная киназа

Протеолитическая регуляция системы фактора роста гепатоцитов (HGF) и его непосредственного рецептора также возможна при помощи протеасом. Цитоплазматическая часть рецептора с-Met разрушается в протеасомах, в то время как С-терминальные и N-терминальные части деградируют за счет презелин-регулируемого внутримембранного протеолиза (PS-RIP, presenilin-regulated intramembrane proteolysis) или при участии лизосом [16, 2]. Также выявлено, что бортезомиб – ингибитор протеасом – способен снижать уровень экспрессии HGF в клетках множественной миеломы в условиях эксперимента [23].

Можно полагать, что протеолитическая регуляция тирозинкиназ ErbB и с-Met возможна при участии протеасом на разных уровнях (рис. 1). Основными ключевыми мишенями протеолиза являются как сами рецепторы, так и компоненты сигнальных путей: PI-3K/Akt, ERK1/2 (МАРК3/МАРК1). Стоит отметить, что существуют данные о том, что регуляторные взаимосвязи могут иметь непрямой характер за счет влияния лигандов на

процессы сборки мультифункциональных полиферментативных комплексов. Это более характерно для нейрегулинов, что указывает на значение внутриклеточных протеиназ в регуляторных механизмах онкогенеза.

Заключение

Таким образом, на основании анализа существующих научных фактов можно прийти к заключению об актуальности изучения систем ErbB, с-Met, их лигандов в развитии кастрационно-рефрактерного рака предстательной железы. В настоящее время отсутствуют значимые клинические данные о роли представленных молекулярных маркеров в развитии, прогрессировании и эффективности лекарственного лечения данного заболевания. Необходимо отметить, что расширение данных фундаментальных знаний тесным образом связано не только с разработкой новых прогностических и предсказательных критериев КРПЖ, но и с разработкой новых подходов лекарственной терапии для этой сложной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Ancot F., Leroy C., Muharram G., Lefebvre J., Vicogne J., Lemiere A., Kherrouche Z., Foveau B., Pourtier A., Melnyk O., Giordano S., Chotteau-Lelievre A., Tulasne D. Shedding-generated Met receptor fragments can be routed to either the proteasomal or the lysosomal degradation pathway // Traffic. 2012. Vol. 13 (9). P. 1261–1272. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01384.x
3. Bachleitner-Hofmann T., Sun M.Y., Chen C.T., Tang L., Song L., Zeng Z., Shah M., Christensen J.G., Rosen N., Solit D.B., Weiser M.R. HER kinase activation confers resistance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogene-addicted gastric cancer cells // Mol. Cancer Ther. 2008. Vol. 7 (11). P. 3499–3508. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0374.
4. Barnes C.J., Li F., Talukder A.H., Kumar R. Growth factor regulation of a 26S proteasomal subunit in breast cancer // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11 (8). P. 2868–2874.
5. Basilio C., Arnesano A., Galluzzo M., Comoglio P.M., Michieli P. A high affinity hepatocyte growth factor-binding site in the immunoglobulin-like region of Met // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. P. 21267–21277.
6. Carrion-Salip D., Panosa C., Menendez J.A., Puig T., Oliveras G., Pandiella A., De Llorens R., Massaguer A. Androgen-independent prostate cancer cells circumvent EGFR inhibition by overexpression of alternative HER receptors and ligands // Int. J. Oncol. 2012. Vol. 41 (3). P. 1128–1138. doi: 10.3892/ijo.2012.1509.
7. Chang H., Riese D.J., Gilbert W., Stern D.E., McMahan U.J. Ligands for ErbB-family receptors encoded by a neuregulin-like gene // Nature. 1997. Vol. 387. P. 509–512.
8. Comoglio P.M., Giordano S., Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience // Nat. Rev. Drug Discov. 2008. Vol. 7. P. 504–516.
9. Cruz J.J., Ocana A., Del Barco E., Pandiella A. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18. P. 421–430.
10. Garcia-Guzman M., Dolfi F., Zeh K., Vuori K. Met-induced JNK activation is mediated by the adapter protein Crk and correlates with the Gab1 - Crk signaling complex formation // Oncogene. 1999. Vol. 1. P. 7775–7786.
11. Grimsley S.J., Shini S., Underwood M.A., Edwards J. Heregulin expression and prognosis in prostate adenocarcinoma // Urol. Int. 2011. Vol. 87 (3). P. 363–368. doi: 10.1159/000328627.
12. Groenen L.C., Nice E.C., Burgess A.W. Structure-function relationships for the EGF/TGF- α family of mitogens // Growth Factors. 1994. Vol. 11. P. 235–257.
13. Harari D., Tzahar E., Romano J., Shelly M., Pierce J.H., Andrews G.C., Yarden Y. Neuregulin-4: a novel growth factor that acts through the ErbB-4 receptor tyrosine kinase // Oncogene. 1999. Vol. 18. P. 2681–2689.
14. Humphrey P.A., Halabi S., Picus J., Sanford B., Vogelzang N.J., Small E.J., Kantoff P.W. Prognostic significance of plasma scatter factor/hepatocyte growth factor levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer: results from cancer and leukemia group B 150005/9480 // Clin. Genitourin. Cancer. 2006. Vol. 4. P. 269–274.
15. Hynes N.E., Lane H.A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors // Nat. Rev. Cancer. 2005. Vol. 5. P. 341–354.
16. Jeffred M., Taylir M., Weidner K.M., Omura S., Vande Wiude G.F. Degradation of the Met tyrosine kinase receptor by the ubiquitin-proteasome pathway // Mol. Cell Biol. 1997. Vol. 17 (2). P. 799–808.
17. Jo M., Stolz D.B., Esplen J.E., Dorko K., Michalopoulos G.K., Strom S.C. Cross-talk between epidermal growth factor receptor and c-Met signal pathways in transformed cells // J. Biol. Chem. 2000. Vol. 275. P. 8806–8811.
18. Kehinde E.O., Maghrebi M.A., Anim J.T. The importance of determining the aggressiveness of prostate cancer using serum and tissue molecular markers // Can. J. Urol. 2008. Vol. 15 (2). P. 3967–3974.
19. Knudsen B.S., Edlund M. Prostate cancer and the met hepatocyte growth factor receptor // Adv. Cancer Res. 2004. Vol. 91. P. 31–67.
20. Lai A.Z., Abella J.V., Park M. Crosstalk in Met receptor oncogenesis // Trends Cell Biol. 2009. Vol. 19 (10). P. 542–551. doi: 10.1016/j.tcb.2009.07.002.
21. Lee R.J., Smith M.R. Targeting MET and VEGFR Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer // Cancer J. 2013. Vol. 19 (1). P. 90–98.
22. Li C., Ma J., Zhao H., Blagg B.S., Dobrowsky R.T. Induction of heat shock protein 70 (Hsp70) prevents neuregulin-induced demyelination by enhancing the proteasomal clearance of c-Jun // ASN Neuro. 2012. Vol. 4 (7). P. 425–437. doi: 10.1042/20120047.
23. Li J.X., Fei X.M., Lu H., Hu H.J., Li J.Y. Effect of proteasome inhibitor on migration ability and hepatocyte growth factor expression of bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma patients // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Za Zhi. 2011. Vol. 19 (5). P. 1204–1208.
24. Magnifico A., Tagliabue E., Ardini E., Casalini P., Colnaghi M.I., Menaes S. Heregulin beta1 induces the down regulation and the ubiquitin-proteasome degradation pathway of p185HER2 oncoprotein // FEBS Lett. 1998. Vol. 422 (2). P. 129–131.
25. Montero J.C., Rodriguez-Barrueco R., Ocana A., Diaz-Rodriguez E., Wsparis-Ogando A., Pandiella A. Neuregulins and cancer // Clin. Cancer Res. 2008. Vol. 14 (11). P. 3237–3241.
26. Naughton M., Picus J., Zhu X., Catalona W.J., Vollmer R.T., Humphrey P.A. Scatter factor-hepatocyte growth factor elevation in the serum of patients with prostate cancer // J. Urol. 2001. Vol. 165. P. 1325–1328.
27. Paumelle R., Tulasne D., Kherrouche Z., Plaza S., Leroy C., Reveneau S., Vandenbunder B., Fafaur V. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates the ETS1 transcription factor by a RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway // Oncogene. 2002. Vol. 21. P. 2309–2319.

28. Pfeil K., Edel I.E., Putz T., Ramonet R., Culig Z., Ueberall F., Bartsch G., Klocker H. Long-term androgen-ablation causes increased resistance to PI3K/Akt pathway inhibition in prostate cancer cells // *Prostate*. 2004. Vol. 58 (3). P. 259–268.
29. Pignon J.C., Koopmansch B., Nolens G., Delacroix L., Waltregny D., Winkler R. Androgen receptor controls EGFR and ERBB2 gene expression at different levels in prostate cancer cell lines // *Cancer Res*. 2009. Vol. 69 (7). P. 2941–2949. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3760.
30. Ryan C.J., Rosenthal M., Ng S., Alumkal J., Picus G., Gravis G., Fizazi K., Forget F., Machiels J.P., Srinivas S., Zhu M., Nabg R., Oliner K.S., Jiang Y., Loh E., Dubey S., Gerritsen W.R. Targeted MET inhibition in castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II study and biomarker analysis with rilotumumab plus mitoxantrone and prednisone // *Clin. Cancer Res*. 2013. Vol. 19 (1). P. 215–224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2605.
31. Schmukler E., Shai B., Ehrlich M., Pinkas-Kramarski R. Neuregulin promotes incomplete autophagy of prostate cancer cells that is independent of mTOR pathway inhibition // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (5). e36828. doi: 10.1371/journal.pone.0036828.
32. Shimizu H., Seiki T., Asada M., Yoshimatsu K., Koyama N. Alpha6-beta1 integrin induces proteasome-mediated cleavage of erbB2 in breast cancer cells // *Oncogene*. 2003. Vol. 22 (6). P. 831–839.
33. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. 1987. Vol. 235. P. 177–182.
34. Syed Z.A., Yin W., Hughes K., Gill J.N., Shi R., Clifford J.L. HGF/c-met/Stat3 signaling during skin tumor cell invasion: indications for a positive feedback loop // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 180. doi: 10.1186/1471-2407-11-180.
35. Tinz M., Chn B., Chqn S.Y., Semenas J., Abrahamson P.A., Diveyi N. Interaction between c-jun and androgen receptor determines the outcome of taxane therapy in castration resistant prostate cancer // *PLoS One*. 2013. Vol. 8 (11). e79573. doi: 10.1371/journal.pone.0079573.
36. Tu W.H., Zhu C., Clark C., Christensen J.C., Sun Z. Efficacy of c-Met inhibitor for advanced prostate cancer // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 556. doi: 10.1186/1471-2407-10-556.
37. Wicha M.S. B4 androgen ablation: attacking the prostate cancer stem cell // *J. Clin. Invest*. 2013. Vol. 123 (2). P. 563–565. doi: 10.1172/JCI67460.
38. Xiao G.H., Jeffers M., Bellacosa A., Mitsuuchi Y., Vande Woude G.F., Testa J.R. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. P. 247–252.
39. Yeh C.Y., Shin S.M., Yeh H.H., Wu T.J., Shin J.W., Chang T.Y. [et al.]. Transcriptional activation of the Axl and PDGFR-alpha by c-Met through a ras- and Src-independent mechanism in human bladder cancer // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 139. doi: 10.1186/1471-2407-11-139.
40. Yonezawa M., Wada K., Tatsuguchi A., Akamatsu A., Gudis K., Seo T., Mitsui K., Nagata K., Tanaka S., Fujimori S., Sakamoto C. Heregulin-induced VEGF expression via the ErbB3 signaling pathway in colon cancer // *Digestion*. 2009. Vol. 80 (4). P. 215–225. doi: 10.1159/000229775.
41. Yu H., Li X., Sun S., Gao X., Zhou D. c-Met inhibitor SU11274 enhances the response of the prostate cancer cell line DU145 to ionizing radiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2012. Vol. 427 (3). P. 659–665. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.117.
42. Zhang D., Sliwkowski M.X., Mark M., Frantz G., Akita R., Sun Y., Jilian K., Crowley C., Brush J., Godowski P.J. Neuregulin-3 (NRG3): a novel neural tissue-enriched protein that binds and activates ErbB4 // *PNAS (USA)*. 1997. Vol. 94 (18). P. 9562–9567.
43. Zhou H., Zhang Y., Hamburger A.W. EBP1 inhibits translation of androgen receptor mRNA in castration resistant prostate cancer cells // *Anticancer Res*. 2011. Vol. 31 (10). P. 3129–3135.

Поступила 2.03.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Спирина Людмила Викторовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 51-45-98. E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 1336-8363

Усынин Евгений Анатольевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 41-80-92. E-mail: gusi@list.ru. SPIN-код: 1804-0292

Слонимская Елена Михайловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения общей онкологии, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 41-80-92. E-mail: slonimskaya@yandex.ru. SPIN-код: 7763-6417

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией биохимии опухолей, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 51-25-29. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 9338-4149

Горбунов Алексей Константинович, врач-ординатор, Томский НИИ онкологии (г. Томск), Российская Федерация. Тел.: 8 (3822) 41-80-92. E-mail: goorbunov@gmail.com. SPIN-код: 3590-3479

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

ROLE OF NEUREGULINS AND HEPATOCYTE GROWTH FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF CASTRATION-RESISTANT PROSTATE CANCER

L.V. Spirina^{1,2}, E.A. Usynin¹, E.M. Slonimskaya^{1,2}, I.V. Kondakova¹, A.K. Gorbunov¹

Tomsk Cancer research Institute¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, Tomsk, 634009, Russia, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru¹

Abstract

The development of castration-resistant prostate cancer is an important problem of modern oncology. The review is focused on the system of growth factors – neuregulins and hepatocyte growth factor (HGF), direct

ligands of ErbB tyrosine protein kinases and hepatocyte growth factor receptor, c-Met, the activation of which triggers a cascade of signaling pathways, ending by the stimulation of proliferation of cancer cells, their migration under conditions of the development of tolerance to the treatment of castration.

Key words: prostate cancer, neuregulins, HGF, c-Met, ErbB.

REFERENCES

1. Spirina L.V., Kondakova I.V., Ussynin Y.A., Kolomiets L.A., Choinzonov E.L., Mukhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome activity in cancer tissues // *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]
2. Ancot F., Leroy C., Muharram G., Lefebvre J., Vicogne J., Lemiére A., Kherrouche Z., Foveau B., Pourtier A., Melnyk O., Giordano S., Chotteau-Lelievre A., Tulasne D. Shedding-generated Met receptor fragments can be routed to either the proteasomal or the lysosomal degradation pathway // *Traffic*. 2012. Vol. 13 (9). P. 1261–1272. doi: 10.1111/j.1600-0854.2012.01384.x
3. Bachleitner-Hofmann T., Sun M.Y., Chen C.T., Tang L., Song L., Zeng Z., Shah M., Christensen J.G., Rosen N., Solit D.B., Weiser M.R. HER kinase activation confers resistance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogene-addicted gastric cancer cells // *Mol. Cancer Ther.* 2008. Vol. 7 (11). P. 3499–3508. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0374.
4. Barnes C.J., Li F., Talukder A.H., Kumar R. Growth factor regulation of a 26S proteasomal subunit in breast cancer // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11 (8). P. 2868–2874.
5. Basilico C., Arnesano A., Galluzzo M., Comoglio P.M., Michieli P. A high affinity hepatocyte growth factor-binding site in the immunoglobulin-like region of Met // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 21267–21277.
6. Carrion-Salip D., Panosa C., Menendez J.A., Puig T., Oliveras G., Pandiella A., De Llorens R., Massaguer A. Androgen-independent prostate cancer cells circumvent EGFR inhibition by overexpression of alternative HER receptors and ligands // *Int. J. Oncol.* 2012. Vol. 41 (3). P. 1128–1138. doi: 10.3892/ijo.2012.1509.
7. Chang H., Riese D.J., Gilbert W., Stern D.E., McMahan U.J. Ligands for ErbB-family receptors encoded by a neuregulin-like gene // *Nature*. 1997. Vol. 387. P. 509–512.
8. Comoglio P.M., Giordano S., Trusolino L. Drug development of MET inhibitors: targeting oncogene addiction and expedience // *Nat. Rev. Drug Discov.* 2008. Vol. 7. P. 504–516.
9. Cruz J.J., Ocana A., Del Barco E., Pandiella A. Targeting receptor tyrosine kinases and their signal transduction routes in head and neck cancer // *Ann. Oncol.* 2007. Vol. 18. P. 421–430.
10. Garcia-Guzman M., Dolfi F., Zeh K., Vuori K. Met-induced JNK activation is mediated by the adapter protein Crk and correlates with the Gab1 - Crk signaling complex formation // *Oncogene*. 1999. Vol. 1. P. 7775–7786.
11. Grimsley S.J., Shini S., Underwood M.A., Edwards J. Heregulin expression and prognosis in prostate adenocarcinoma // *Urol. Int.* 2011. Vol. 87 (3). P. 363–368. doi: 10.1159/000328627.
12. Groenen L.C., Nice E.C., Burgess A.W. Structure-function relationships for the EGF/TGF- α family of mitogens // *Growth Factors*. 1994. Vol. 11. P. 235–257.
13. Harari D., Tzahar E., Romano J., Shelly M., Pierce J.H., Andrews G.C., Yarden Y. Neuregulin-4: a novel growth factor that acts through the ErbB-4 receptor tyrosine kinase // *Oncogene*. 1999. Vol. 18. P. 2681–2689.
14. Humphrey P.A., Halabi S., Picus J., Sanford B., Vogelzang N.J., Small E.J., Kantoff P.W. Prognostic significance of plasma scatter factor/hepatocyte growth factor levels in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer: results from cancer and leukemia group B 150005/9480 // *Clin. Genitourin. Cancer*. 2006. Vol. 4. P. 269–274.
15. Hynes N.E., Lane H.A. ERBB receptors and cancer: the complexity of targeted inhibitors // *Nat. Rev. Cancer*. 2005. Vol. 5. P. 341–354.
16. Jefford M., Taylir M., Weidner K.M., Omura S., Vande Wiude G.F. Degradation of the Met tyrosine kinase receptor by the ubiquitin-proteasome pathway // *Mol. Cell Biol.* 1997. Vol. 17 (2). P. 799–808.
17. Jo M., Stolz D.B., Esplen J.E., Dorko K., Michalopoulos G.K., Strom S.C. Cross-talk between epidermal growth factor receptor and c-Met signal pathways in transformed cells // *J. Biol. Chem.* 2000. Vol. 275. P. 8806–8811.
18. Kehinde E.O., Maghrebi M.A., Anim J.T. The importance of determining the aggressiveness of prostate cancer using serum and tissue molecular markers // *Can. J. Urol.* 2008. Vol. 15 (2). P. 3967–3974.
19. Knudsen B.S., Edlund M. Prostate cancer and the met hepatocyte growth factor receptor // *Adv. Cancer Res.* 2004. Vol. 91. P. 31–67.
20. Lai A.Z., Abella J.V., Park M. Crosstalk in Met receptor oncogenesis // *Trends Cell Biol.* 2009. Vol. 19 (10). P. 542–551. doi: 10.1016/j.tcb.2009.07.002.
21. Lee R.J., Smith M.R. Targeting MET and VEGFR Signaling in Castration-Resistant Prostate Cancer // *Cancer J.* 2013. Vol. 19 (1). P. 90–98.
22. Li C., Ma J., Zhao H., Blagg B.S., Dobrowsky R.T. Induction of heat shock protein 70 (Hsp70) prevents neuregulin-induced demyelination by enhancing the proteasomal clearance of c-Jun // *ASN Neuro*. 2012. Vol. 4 (7). P. 425–437. doi: 10.1042/20120047.
23. Li J.X., Fei X.M., Lu H., Hu H.J., Li J.Y. Effect of proteasome inhibitor on migration ability and hepatocyte growth factor expression of bone marrow mesenchymal stem cells in multiple myeloma patients // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Za Zhi*. 2011. Vol. 19 (5). P. 1204–1208.
24. Magnifico A., Tagliabue E., Ardini E., Casalini P., Colnaghi M.I., Menaed S. Heregulin beta1 induces the down regulation and the ubiquitin-proteasome degradation pathway of p185HER2 oncoprotein // *FEBS Lett.* 1998. Vol. 422 (2). P. 129–131.
25. Montero J.C., Rodriguez-Barrueco R., Ocana A., Diaz-Rodriguez E., Wsparis-Ogando A., Pandiella A. Neuregulins and cancer // *Clin. Cancer Res.* 2008. Vol. 14 (11). P. 3237–3241.
26. Naughton M., Picus J., Zhu X., Catalona W.J., Vollmer R.T., Humphrey P.A. Scatter factor-hepatocyte growth factor elevation in the serum of patients with prostate cancer // *J. Urol.* 2001. Vol. 165. P. 1325–1328.
27. Paumelle R., Tulasne D., Kherrouche Z., Plaza S., Leroy C., Reveneau S., Vandenbunder B., Fafeur V. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates the ETS1 transcription factor by a RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway // *Oncogene*. 2002. Vol. 21. P. 2309–2319.
28. Pfeil K., Edel I.E., Putz T., Ramonet R., Culig Z., Ueberall F., Bartsch G., Klocker H. Long-term androgen-ablation causes increased resistance to PI3K/Akt pathway inhibition in prostate cancer cells // *Prostate*. 2004. Vol. 58 (3). P. 259–268.
29. Pignon J.C., Koopmansch B., Nolens G., Delacroix L., Waltregny D., Winkler R. Androgen receptor controls EGFR and ERBB2 gene expression at different levels in prostate cancer cell lines // *Cancer Res.* 2009. Vol. 69 (7). P. 2941–2949. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3760.
30. Ryan C.J., Rosenthal M., Ng S., Alumkal J., Picus G., Gravis G., Fizazi K., Forget F., Machiels J.P., Srinivas S., Zhu M., Nabg R., Oliner K.S., Jiang Y., Loh E., Dubey S., Gerritsen W.R. Targeted MET inhibition in castration-resistant prostate cancer: a randomized phase II study and biomarker analysis with rilotumumab plus mitoxantrone and prednisone // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19 (1). P. 215–224. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2605.
31. Schmukler E., Shai B., Ehrlich M., Pinkas-Kramarski R. Neuregulin promotes incomplete autophagy of prostate cancer cells that is independent of mTOR pathway inhibition // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (5). e36828. doi: 10.1371/journal.pone.0036828.
32. Shimizu H., Seiki T., Asada M., Yoshimatsu K., Koyama N. Alpha6-beta1 integrin induces proteasome-mediated cleavage of erbB2 in breast cancer cells // *Oncogene*. 2003. Vol. 22 (6). P. 831–839.
33. Slamon D.J., Clark G.M., Wong S.G., Levin W.J., Ullrich A., McGuire W.L. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene // *Science*. 1987. Vol. 235. P. 177–182.
34. Syed Z.A., Yin W., Hughes K., Gill J.N., Shi R., Clifford J.L. HGF/c-met/Stat3 signaling during skin tumor cell invasion: indications for a positive feedback loop // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 180. doi: 10.1186/1471-2407-11-180.
35. Tinz M., Chtn B., Chqn S.Y., Semenas J., Abrahamson P.A., Diveyi N. Interaction between c-jun and androgen receptor determines the outcome of taxane therapy in castration resistant prostate cancer // *Plos One*. 2013. Vol. 8 (11). e79573. doi: 10.1371/journal.pone.0079573.
36. Tu W.H., Zhu C., Clark C., Christensen J.C., Sun Z. Efficacy of c-Met inhibitor for advanced prostate cancer // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 10. P. 556. doi: 10.1186/1471-2407-10-556.
37. Wicha M.S. B4 androgen ablation: attacking the prostate cancer stem cell // *J. Clin. Invest.* 2013. Vol. 123 (2). P. 563–565. doi: 10.1172/JCI67460.
38. Xiao G.H., Jeffers M., Bellacosa A., Mitsunuchi Y., Vande Woude G.F., Testa J.R. Anti-apoptotic signaling by hepatocyte growth factor/Met via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt and mitogen-activated protein kinase pathways // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2001. Vol. 98. P. 247–252.
39. Yeh C.Y., Shin S.M., Yeh H.H., Wu T.J., Shin J.W., Chang T.Y. [et al.]. Transcriptional activation of the Axl and PDGFR- α by c-Met through a ras- and Src-independent mechanism in human bladder cancer // *BMC Cancer*. 2011. Vol. 11. P. 139. doi: 10.1186/1471-2407-11-139.
40. Yonezawa M., Wada K., Tatsuguchi A., Akamatsu A., Gudis K., Seo T., Mitsui K., Nagata K., Tanaka S., Fujimori S., Sakamoto C. Heregulin-induced VEGF expression via the ErbB3 signaling path-

way in colon cancer // *Digestion*. 2009. Vol. 80 (4). P. 215–225. doi: 10.1159/000229775.

41. Yu H., Li X., Sun S., Gao X., Zhou D. c-Met inhibitor SU11274 enhances the response of the prostate cancer cell line DU145 to ionizing radiation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 427 (3). P. 659–665. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.117.

42. Zhang D., Sliwkowski M.X., Mark M., Frantz G., Akita R., Sun Y., Jillian K., Crowley C., Brush J., Godowski P.J. Neuregulin-3 (NRG3): a novel neural tissue-enriched protein that binds and activates ErbB4 // *PNAS (USA)*. 1997. Vol. 94 (18). P. 9562–9567.

43. Zhou H., Zhang Y., Hamburger A.W. EBP1 inhibits translation of androgen receptor mRNA in castration resistant prostate cancer cells // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (10). P. 3129–3135.

ABOUT THE AUTHORS

Spirina Lyudmila Viktorovna, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 51-45-98. E-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 1336-8363

Usynin Evgeny Anatolyevich, Md, PhD, Researcher, General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 41-80-92. E-mail: gusi@list.ru. SPIN-code: 1804-0292

Slonimskaya Elena Mikhailovna, MD, DSc, Professor, Head of General Oncology Department, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 41-80-92. E-mail: slonimskaya@rambler.ru. SPIN-code: 7763-6417

Kondakova Irina Viktorovna, Tumor Biochemistry, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 51-25-29. E-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 9338-4149

Gorbunov Alexey Konstantinovich, intern, Tomsk Cancer Research Center (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 41-80-92. E-mail: goorbunov@gmail.com. SPIN-code: 3590-3479

АКАДЕМИК НИКОЛАЙ ВАСИЛЬЕВ: ЖИЗНЬ В НАУКЕ

Е.Л. Чойнзонов^{1,2}, Н.В. Чердынцева^{1,3}, С.А. Некрылов³

Томский НИИ онкологии¹

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

Национальный исследовательский Томский государственный университет³
634050, г. Томск, пр. Ленина, 36. e-mail: san_hist@sibmail.com³

Аннотация

В статье представлен биографический очерк о выдающемся российском ученом, академике РАМН, профессоре Н.В. Васильеве.

Ключевые слова: академик Н.В. Васильев, история российской онкологии и иммунологии, российской онкологии.

Имя Николая Владимировича Васильева (1930–2001) хорошо известно в широких кругах медицинской науки. Это человек, унаследовавший и универсально развивший накопленные многими предыдущими поколениями интеллектуальные и духовные качества, вобравший в себя все богатство отечественной и зарубежной культуры и научной мысли.

Н.В. Васильев родился 16 января 1930 года в г. Ялта Крымской Автономной Советской Социалистической Республики в семье ученых-биологов. Его дед — известный томский хирург, профессор Николай Иванович Березнеговский (1875–1926). Отец Владимир Феофилактович Васильев (1900–1950) — выпускник биологического отделения физико-математического факультета Томского государственного университета, научный сотрудник Никитского ботанического сада, а впоследствии профессор, заведующий кафедрой ботаники Воронежской сельскохозяйственной академии. Мать, Любовь Николаевна Березнеговская (1906–1995), также выпускница Томского государственного университета, впоследствии заведующая кафедрой фармакогнозии с курсом ботаники Томского медицинского института. Несомненно, что творческая атмосфера в семье, культ знаний, интеллигентности, образованности, порядочности и труда оказали огромное влияние на выбор будущей профессии юного Николая. По воспоминаниям Николая Владимировича, его воспитанию много времени уделяла бабушка Антонина Петровна Березнеговская (1878–1956), одна из первых слушательниц Бестужевских высших женских курсов в Петербурге.

Детство Николая Владимировича пришлось на сложнейшие для страны годы индустриализации и

коллективизации. По воспоминаниям Л.Н. Березнеговской, постоянно ощущалась нехватка продуктов питания. В это время отец Николая получил предложение на заведование кафедрой в Воронежской сельскохозяйственной академии, и семья переехала в Воронеж.

Для юного Николая Васильева большим испытанием стала Великая Отечественная война. С начала войны Воронеж периодически подвергался бомбардировкам. Несмотря на это, занятия в средней школе № 61, где учился Николай, не прекращались. По воспоминаниям Л.Н. Березнеговской, однажды после бомбардировки Николай принес два осколка, которые упали на его ранец. Уехать из Воронежа удалось только 6 июля 1942 г., Л.Н. Березнеговская с матерью и сыном были эвакуированы в с. Большое Шелковниково Рубцовского района Алтайского края.

Осенью 1943 г. вместе с матерью Николай переехал в Томск, где продолжил учебу в школе. Занимался в кружке при кафедре биохимии (руководитель профессор Л.Д. Кашевник). После окончания с серебряной медалью мужской средней школы № 43 (1947) поступил на лечебный факультет Томского медицинского института. В эти годы в ТМИ работали блестящие ученые и педагоги, которые оказали серьезное влияние на молодого студента. Среди них были академики АМН СССР Н.В. Вершинин, А.Г. Савиных, профессора С.П. Карпов, Д.Д. Яблоков, И.С. Венгеровский, Д.И. Гольдберг, И.Н. Осипов, Б.С. Пойзнер, А.Г. Сватикова, Г.Г. Стукс, В.И. Суздальский, А.Г. Фетисов, С.П. Ходкевич, Т.Д. Янович и др. Еще в студенческие годы он приобщился к научно-исследовательской работе сначала в студенческом кружке кафедры биохимии, а затем



микробиологии, выступал с докладами на научных студенческих конференциях. К окончанию института он уже имел 5 опубликованных научных работ. Был председателем совета СНО им. Н.И. Пирогова.

В 1953 г. Н.В. Васильев с отличием окончил институт по специальности «лечебное дело» с квалификацией «врач». Затем последовала аспирантура на кафедре микробиологии у члена-корреспондента АМН СССР С.П. Карпова. На кафедре он прошел путь от аспиранта до профессора, заведующего кафедрой, академика АМН СССР. Успешно защищенные кандидатская диссертация (1959), а затем и докторская (1968) открыли перед ним возможность возглавить ряд научных направлений по регуляции иммунитета, онкоэпидемиологии, иммунологии экстремальных состояний, экологическим и биомедицинским последствиям природных и техногенных катастроф.

Основными направлениями научной деятельности Н.В. Васильева были: изучение влияния природных и антропогенных стрессорных факторов на иммунную систему и состояние здоровья человека, изучение патогенетической роли общего адаптационного синдрома в условиях срыва его защитных механизмов в формировании различных патологических процессов неинфекционной природы, включая аллергию, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания и развитие учения о роли системы нейроиммунно-эндокринной регуляции, в которой иммунная система является равноправным компонентом. Под руководством Н.В. Васильева исследовано состояние факторов неспецифической резистентности и иммунитета на фоне воздействия субэкстремальных и экстремальных факторов антигенной и неантигенной природы, выполнен цикл работ по изучению влияния процесса адаптации человека к субэкстремальным климатическим и произ-

водственным условиям на показатели естественного и приобретенного иммунитета. На примере адаптации к условиям Заполярья и аридной зоны (Туркмения) установлена выраженность этих реакций и наличие их вариантов, направленных на адаптацию через активацию или, напротив, через минимизацию функций (1963–1992). В деталях разработана иммунология острого общего адаптационного синдрома. Сформулировано предположение о наличии у системы иммунитета «пакета программ» – стратегий, на этой основе даны новые методологические основы иммунотерапии злокачественных новообразований. Впервые оценено состояние системы иммунитета на различных этапах злокачественного роста в эксперименте и клинике, при этом опровергнуто предположение о развитии первичной тотальной иммунодепрессии на фоне прогрессирования злокачественных опухолей. Показано, что иммуносупрессия в условиях злокачественного роста имеет вторичный характер и не является всесторонней. В области неинфекционной эпидемиологии Н.В. Васильев выполнил цикл работ, характеризующих закономерности формирования искусственных биогеохимических провинций в окрестностях больших городов, влияние этих процессов на состояние биосферы и здоровье человека. Он обосновал возможности использования аэрокосмических методов для медицинского мониторинга окружающей среды.

Академиком Н.В. Васильевым были организованы более 30 экспедиций на территории Сибири, Дальнего Востока и Монголии, по результатам которых был подготовлен 3-томный «Атлас онкологических заболеваний в Сибири и на Дальнем Востоке» (Томск, 1995). Итогом систематического сопоставления биомедицинских последствий ядерных катастроф (Чернобыль, Алтай – Семипа-

латинск, Заполярье, Южный Урал) явилась коллективная монография «Социальные и медицинские последствия ядерных катастроф» (Киев, 1998).

Существенное место в научной биографии Н.В. Васильева занимает проблема космобиологических связей во Вселенной, решаемая им в ключе представлений академика В.И. Вернадского. Следует отметить, что многие проблемы новой биологии человека, поднятые Н.В. Васильевым, созвучны идеям В.И. Вернадского о ноосфере и ноосферогенезе. В частности, вслед за В.И. Вернадским он утверждал, что не техногенез, а совместная эволюция биосферы и человечества есть путеводная звезда к научному «синтезу Космоса». Эти же мысли звучат и в его работе «Наука и общество в XXI веке», которую некоторые ученые называют научным завещанием: «Каждый наш шаг вверх по винтовой лестнице познания лишь увеличивает (по крайней мере, пока) круг непознанного. Процесс этот подобен восхождению на высокую башню, с вершины которой отчетливо видно, сколь удалился от нас горизонт... Познанная нами доля Мира составляет, вероятно, даже не проценты, а их тысячные от непознанной его части, и представляем мы себе его истинную природу и сложность не лучше, чем муха устройство компьютера, на чехле которого она потирает лапки».

Н.В. Васильев на протяжении почти 40 лет курировал уникальное в мировой науке направление, посвященное изучению экологических последствий падения Тунгусского метеорита (1908). В 1959 г. он был участником первой комплексной самостоятельной «тунгусской» экспедиции (КСЭ) на место падения Тунгусского метеорита, а с 1962 г. практически неизменным ее руководителем. В 1962 г. по его инициативе была создана Комиссия по метеоритам и космической пыли СО АН СССР (РАН), зам. председателя которой был Н.В. Васильев (1963–2001). Под редакцией Николая Владимировича вышло 10 тематических сборников, посвященных проблеме Тунгусского метеорита, проведен ряд международных научных форумов (Москва, 1995; Болонья, Италия, 1996; Москва – Красноярск, 1998). При его участии составлен Каталог геофизических эффектов, связанных с падением Тунгусского метеорита. Н.В. Васильев был одним из организаторов Государственного природного заповедника «Тунгусский» (1995).

Н.В. Васильев вместе с будущими академиками А.И. Потаповым, Е.Д. Гольдбергом, Р.С. Карповым, М.А. Медведевым был в числе организаторов Томского научного центра Академии медицинских наук СССР. После открытия в 1979 г. НИИ онкологии ТНЦ СО АМН СССР Н.В. Васильев был назначен заместителем директора по научной работе. По его инициативе были развернуты лаборатория онкоиммунологии в НИИ онкологии и лаборатория экспериментальных биологических моделей в составе ТНЦ СО АМН СССР.

В конце 1970-х – начале 1980-х гг. иммунология была одной из наиболее бурно развивавшихся дисциплин. В это время были систематизированы доказательства роли иммунной системы в патогенезе злокачественного роста. По сути, основным был тезис о том, что злокачественные новообразования возникают на фоне тотальной иммуннодепрессии. Неэффективность противоопухолевого иммунитета связывали либо с угнетением иммунной системы, либо с толерантностью по отношению к опухоли ввиду отсутствия или низкой экспрессии специфических опухолеассоциированных антигенов. У Н.В. Васильева был собственный взгляд на эту проблему, который сформировался на основании его исследований в области неинфекционной иммунологии. Предпосылками к формированию тематики по иммунологии опухолей во вновь созданной лаборатории были его представления о том, что регуляция онтогенеза клеточных популяций, в том числе и на генетическом уровне, осуществляется благодаря комбинированному воздействию нервной, эндокринной и иммунной систем и что экзо- либо эндогенные воздействия, затрагивающие функции этих систем, приводят к нарушениям в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки и в конце концов к злокачественному росту. Взаимоотношения иммунной системы и трансформированных клеток неоднозначны, и конечный результат определяется комплексом факторов, включающих особенности опухоли, наследственно обусловленные особенности функционирования иммунной системы и систем ее регуляции, экзогенными влияниями различной природы как прямого повреждающего действия (химические и биологические онкогены), так и влияющих на нейроиммуногормональный гомеостаз (стрессорные воздействия психоэмоционального генеза как фактор риска формирования и развития злокачественных новообразований). В связи с тем, что риск возникновения онкологических заболеваний не одинаков у разных индивидуумов даже в условиях сходных по природе повреждающих воздействий, особый интерес представляло сравнительное изучение состояния механизмов противоопухолевой резистентности у нормальных и имеющих генетическую предрасположенность к злокачественному росту организмов. Сотрудниками лаборатории в тесной кооперации с подразделениями института и другими учреждениями проводились исследования по двум направлениям:

– комплексное изучение состояния системы иммунитета и неспецифической резистентности на фоне развития злокачественных опухолей в эксперименте и клинике, сопоставление иммунитета в условиях химического канцерогенеза, беременности и трансплантационного конфликта, наследственной предрасположенности к злокачественному росту,

– поиск прогностических иммунологических факторов, разработка методов иммуномодуляции и иммунокоррекции.

В результате многолетних исследований была дана системная характеристика иммунологической ситуации при опухолевом росте, которая свидетельствует о том, что организм распознает опухоль, но не может ее отторгнуть. При этом речь идет не столько об иммунодефиците, сколько о перестройке функционирования системы иммунитета, которая имеет элементы сходства с аналогичной ситуацией при физиологической беременности. Врожденная, или генетическая, предрасположенность оказывает существенное влияние на состояние противоопухолевой резистентности. Именно тогда Николай Владимирович Васильев в присущей ему художественной манере сформулировал тезис о том, что «главная задача онкоиммунологии – получить ключ к управлению программой функционирования системы иммунитета. Образно говоря, надо научить организм отторгать опухоль, так же, как организм матери в положенное время отторгает плод».

На основе систематизации собственных новых данных и накопленных мировой наукой фундаментальных знаний Н.В. Васильев дал свое оригинальное определение иммунитета: «Иммунитет – совокупность эволюционно сложившихся механизмов, обеспечивающих распознавание «своего» и «чужого» и формирование соответствующих реакций организма. Эти реакции направлены либо на уничтожение (отторжение «чужого»), что происходит при заражении инфекционными возбудителями и пересадке чужеродного трансплантата, либо на охрану «чужого» в «своем», что происходит в норме при физиологической беременности, в случае патологии – при злокачественном росте».

Н.В. Васильев стоял у истоков создания в Томском медицинском институте медико-биологического факультета (1975). В конце 1986 г. в Томском медицинском институте по инициативе Н.В. Васильева была организована вторая в Советском Союзе кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующим которой он стал. Одновременно с развитием общей иммунологии Н.В. Васильев принял деятельное участие в организации нового прикладного направления в здравоохранении г. Томска – клинической иммунологии и аллергологии. В 1990 г. в г. Томске было проведено первое совещание заведующих кафедрами иммунологии России, на котором был создан методический совет по преподаванию иммунологии в российских медицинских вузах.

Судьба сложилась так, что Н.В. Васильев вынужден был переехать в Харьков. С 1992 по 2001 г. Н.В. Васильев – заместитель директора по науке Харьковского НИИ микробиологии им. Мечникова (с 1996 г. – по совместительству). С 1996 г. – заместитель директора по науке Государственного природного заповедника «Тунгусский», замести-

тель главы администрации по науке Тунгусско-Чунского района Эвенкийского автономного округа Красноярского края.

Широко эрудированный и высокоинтеллектуальный ученый, он обладал огромным обаянием, притягивая к себе людей и в первую очередь студенческую молодежь. Великолепное лекторское мастерство, нестандартность мышления, оригинальная методическая обработка учебного материала вызвали восхищение у студентов, индуцировали огромный интерес к научно-исследовательской работе в области микробиологии и иммунологии. Некоторые студенты докладывали о материалах своих исследований на научных студенческих конференциях медицинских институтов других городов и всесоюзных конференциях. При этом Н.В. Васильев в течение длительного времени сам руководил студенческим кружком.

Всего Н.В. Васильевым опубликовано 610 научных работ, в том числе 41 монография, подготовлено 58 кандидатов и 13 докторов медицинских наук. Среди его учеников профессора Т.И. Коляда, В.В. Климов, К.И. Чуйкова, Е.Л. Чойнзонов, А.В. Лепехин, Е.С. Смольянинов, Л.П. Волкотруб, Л.Ф. Писарева, Н.В. Чердынцева, И.В. Кондакова и др.

Н.В. Васильев по праву считается создателем томской научной школы иммунологов. Официальным признанием его научных заслуг явилось избрание его в 1978 г. членом-корреспондентом, в 1980 г. – действительным членом АМН СССР, в 1998 г. – действительным членом РАЕН, в 1996 г. – членом Академии экологических наук Украины.

Активная жизненная позиция академика Н.В. Васильева воплощалась в разнообразной общественной деятельности. Он являлся членом Комитета по метеоритам РАН, членом президиума СО РАМН. В 1963–1992 гг. – заместитель, затем председатель правления Томского отделения Всесоюзного общества микробиологов и Томского отделения Всесоюзного общества иммунологов, член правлений Всесоюзного общества микробиологов и Всесоюзного общества иммунологов. Входил в состав ряда координационных советов и комиссий Минздрава РСФСР и Сибирского филиала АМН СССР, был заместителем председателя Координационного совета по иммунологии и иммунопатологии Сибирского филиала АМН СССР.

В качестве астронома-любителя с 1967 г. принимал участие в работе Томского отделения Всесоюзного астрономо-геодезического общества, был председателем этого общества. С 1967 г. являлся членом комиссии, впоследствии ответственным организатором научных исследований мезосферных облаков в Сибири Межведомственного геофизического комитета при президиуме АН СССР. Был членом редколлегии журналов «Вопросы онкологии», «Бюллетень СО РАМН». Избирался председателем Томского областного комитета защиты мира, Томского отделения общества «Знание». В 1959–1973 гг. – заместитель редактора,

общественный редактор многотиражной газеты «За медицинские кадры» ТМИ.

Многоплановой была его комсомольская и партийная работа. Состоял в КПСС (1953–1991). В 1953–1955 гг. – секретарь, в 1955–1957 гг. – член комитета ВЛКСМ ТМИ, в 1952–1957 гг. – член Кировского райкома, в 1954–1956 гг. – член Томского горкома ВЛКСМ, в 1956–1959 гг. – член ревизионной комиссии Томского обкома ВЛКСМ. В 1956–1957 гг. – заместитель секретаря партбюро санитарного факультета, в 1960-х – заместитель секретаря, член партбюро ТМИ, ответственный за научную работу. В 1958 г. Н.В. Васильев возглавлял студенческий отряд, направленный на уборку урожая на целинных землях Северного Казахстана. Депутат Томского областного Совета народных депутатов в 1989–1992 гг.

Академик Н.В. Васильев был не только очень популярным человеком, но и влиятельным ученым. Его доклады, на которые собиралось большое количество людей, отличались не только широтой постановки научной проблемы, но и методической новизной, интересными, зачастую неизвестными фактами, неожиданным перекидыванием мостиков между классическими и новыми горизонтами эволюционной биологии и медицины. Это был свежий взгляд на проблему. Он умел объединять людей идеями, дарить людям надежду. Сила его была в непрерывном генерировании идей, он ставил вопросы, показывал будущие пути научной мысли.

За свой труд Н.В. Васильев был удостоен ордена «Знак Почета» (1976), медали «Ветеран труда» (1986). Помимо государственных наград, Н.В. Васильев был награжден серебряной медалью ВДНХ СССР (1979) и серебряной медалью РАЕН (1999), орденом Святого равноапостольного князя Владимира Великого III ст. (1999). В 1996 г. именем Н.В. Васильева названа малая планета Солнечной системы № 6482, открытая 2 марта 1990 г. в

Европейской Южной обсерватории бельгийским астрономом Э.У. Элстом.

Николай Владимирович Васильев очень любил Томск, заботился о его процветании. Еще в середине 70-х гг. он предложил программу экологического оздоровления города и области, которая не потеряла своей актуальности и сегодня. Работая в Харькове, он не терял связи с томскими коллегами, приглашал на конференции, издавал совместные монографии.

Академик В.П. Казначеев о Н.В. Васильеве писал: «Среди элиты 60-х гг. можно назвать очень немногих людей пассионарного, целеустремленного, гражданского вдохновения. Среди этих немногих – в моей памяти светлый образ моего друга Николая Владимировича Васильева. Его наследие и дальше будет служить российскому естествознанию и чести нашей российской культуры и науки».

Высоко оценивал Н.В. Васильева и академик РАМН А.И. Потапов, считая, что он занимает достойное место среди блестящей плеяды томских ученых-медиков. «Не потому, что он тоже был академиком, – отмечал А.И. Потапов, – а потому, что по своему восприятию происходящего вокруг он был выдающимся ученым».

В своем дневнике 30 января 2001 г. Николай Владимирович писал: «Все происходящее снова и снова подталкивает к мысли о том, что времени осталось гораздо меньше, чем я себе представлял. Надо торопиться. На этой полувеселой волне проработал весь день, к вечеру стало полегче».

15 февраля 2001 г. Николая Владимировича Васильева не стало. Память о замечательном ученом живет и в наши дни. Свидетельством тому является ежегодная Всероссийская конференция молодых ученых-онкологов, посвященная памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». В 2005 г. на здании Томского НИИ онкологии в память об Н.В. Васильеве установлен горельеф.

ЛИТЕРАТУРА

1. Березнеговская Л.Н. Из моих воспоминаний. Томск, 2001.
2. Чойнзонов Е.Л., Мендрин Г.И., Чердынцева Н.В., Климов В.В., Красноженов Е.П., Писарева Л.Ф., Смольянинов Е.С. Томская школа иммунологии. Жизненный путь ученого и гражданина: К 50-летию научно-педагогической деятельности акад. РАМН и РАЕН Н.В. Васильева (1930–2001) // Бюллетень сибирской медицины. 2002. Т. 1, № 3. С. 7–12.

3. Мендрин Г.И., Федорова Т.С., Карпова М.Р., Красноженов Е.П., Коломийцев А.Ю. Томская школа микробиологов. Томск, 2003.

4. Фоминых С.Ф., Некрылов С.А., Грибовский М.В., Мендрин Г.И., Венгеровский А.И., Новицкий В.В. Профессора медицинского факультета Императорского (государственного) Томского университета – Томского медицинского института – Сибирского государственного медицинского университета (1878–2013): Биографический словарь. Томск, 2013. Т. 1.

Поступила 6.05.15

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чойнзонов Евгений Лхамцыренович, академик РАН, доктор медицинских наук, директор Томского НИИ онкологии. Телефон: (3822) 511039. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 2240-8730

Чердынцева Надежда Викторовна, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по науке Томского НИИ онкологии. Адрес: 634050, г.Томск, пер.Кооперативный, 5. Телефон: (3822) 51-53-42, E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-код: 5344-0990, ResearcherID: C-7943-2012, Scopus Author ID: 6603911744, ORCID iD: orcid.org/0000-0003-1526-9013

Некрылов Сергей Александрович, доктор исторических наук, профессор, профессор кафедры современной отечественной истории Национального исследовательского Томского государственного университета Министерства образования и науки РФ. Тел.: 8(3822) 534354. E-mail: medicinahistory@yandex.ru. SPIN-код: 4770-8484

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

ACADEMICIAN NIKOLAY VASILIEV: LIFE IN SCIENCE

E.L. Choinzonov^{1,2}, N.V. Cherdyntseva^{1,3}, S.A. Nekrylov³

Tomsk Cancer Research Institute¹,
Siberian State Medical University, Tomsk²,
National Research Tomsk State University³
36, Lenina Street, 634050-Tomsk, e-mail: san_hist@sibmail.com³

Abstract

The article presents a biographical sketch of the outstanding Russian scientist, academician of RAMS, Professor N.V. Vasiliev.

Key words: Academician N.V. Vasiliev, history of Russian oncology and immunology.

REFERENCES

1. *Bereznegovskaja L.N.* From my memories. Tomsk, 2001. [in Russian].
2. *Choinzonov E.L., Mendrina G.I., Cherdyntseva N.V., Klimov V.V., Krasnozhenov E.P., Pisareva L.F., Smoljaninov E.S.* Tomsk school of immunology. The life of a scientist and a citizen: to the 50th anniversary of scientific-pedagogical activity of Academician of RAMS and RANS N.V. Vasiliev (1930–2001) // *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2002. Vol. 1 (3). P. 7–12. [in Russian].
3. *Mendrina G.I., Fedorova T.S., Karpova M.R., Krasnozhenov E.P., Kolomijcev A.Ju.* Tomsk school of microbiology. Tomsk, 2003. [in Russian].
4. *Fominyh S.F., Nekrylov S.A., Gribovskij M.V., Mendrina G.I., Vengerovskij A.I., Novickij V.V.* Professors of medical faculty of the Imperial (State) Tomsk University – Siberian State Medical University (1878–2013): Biographical Dictionary. Tomsk, 2013. Vol. 1. [in Russian]

ABOUT THE AUTHORS

Choinzonov Evgeny Lhamatsirenovich, MD, DSc, Professor, Academician of RAS, Director of the Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 51-10-39. E-mail: nii@oncology.tomsk.ru

Cherdyntseva Nadezhda Viktorovna, Professor, Deputy Director for Basic Science, Head of Laboratory of Molecular Oncology and Immunology, Tomsk Cancer Research Institute (Tomsk), Russian Federation. Phone: +7 (3822) 51-53-42. E-mail: nvch@oncology.tomsk.ru. SPIN-code: 5344-0990

Nekrylov Sergey Aleksandrovich, Professor, the Department of Modern Russian History, National Research Tomsk State University (Tomsk), Russian Federation. Тел.: 8 (3822) 53-43-54. E-mail: medicinahistory@yandex.ru

РОЛЬ ЭРИБУЛИНА В УВЕЛИЧЕНИИ ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ЗАСЕДАНИЯ ЭКСПЕРТНОГО СОВЕТА ЭКСПЕРТОВ-ОНКОЛОГОВ СИБИРСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА «ОДНА ПРЕДШЕСТВУЮЩАЯ ЛИНИЯ ХИМИОТЕРАПИИ: РЕГИСТРАЦИЯ ХАЛАВЕНА® ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ МРМЖ. КЛИНИЧЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА И ПРЕИМУЩЕСТВО В ОБЩЕЙ ВЫЖИВАЕМОСТИ» (29 МАРТА 2015 г., г. ИРКУТСК)

**О.В. Борисов¹, Д.М. Вьюшков², В.Е. Войцицкий³, В.В. Дворниченко⁴,
Н.В. Жуков⁵, Е.Н. Имянитов⁶, С.А. Коломиец⁷, А.Ф. Лазарев⁸,
А.А. Модестов⁹, А.П. Перинов¹⁰, М.Г. Пимкин¹¹, Д.М. Пономаренко⁴,
Т.Ю. Семиглазова⁶, Ю.И. Тюкалов¹², Е.Л. Чойнзонов¹²**

ГУЗ «Хакасский республиканский онкологический диспансер», г. Абакан¹,
БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск²,
ГБУЗ НСО «Новосибирский областной онкологический диспансер»³,
ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», г. Иркутск⁴,
ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, г. Москва⁵,
ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург⁶,
ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер», г. Кемерово⁷,
КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул⁸,
КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»⁹,
ГБУЗ «Бурятский республиканский клинический онкологический диспансер», г. Улан-Удэ¹⁰,
ГУЗ «Забайкальский краевой онкологический диспансер», г. Чита¹¹,
Томский НИИ онкологии¹²

Совещание Экспертного совета было посвящено проблеме диссеминированного рака молочной железы (РМЖ), распространенности РМЖ в Российской Федерации и Сибирском федеральном округе, вопросам выбора критериев оценки эффективности терапии местнораспространенного и метастатического РМЖ, последним результатам рандомизированных клинических исследований эрибулина (торговое название – Халавен®). В рамках совещания были обсуждены вопросы статистики, терапии метастатического рака молочной железы, трудности, стоящие перед специалистами при подборе терапии, существующие проблемы отечественного здравоохранения в области онкологии.

Главный врач Томского НИИ онкологии, к.м.н. Ю.И. Тюкалов представил статистические данные по заболеваемости и смертности от рака молочной железы в Сибирском федеральном округе и сравнил их с показателями по Российской Федерации (рис. 1). Сибирский федеральный округ представлен 12 субъектами РФ, на его территории проживают 19,3 млн человек, из них 53,5 % – женщины, 61,9 % населения проживает в городах. В структуре заболеваемости женского населения РМЖ находится на

первом месте, его доля в Российской Федерации в целом составляет 20,9 %, в СФО – 20,4 %. Заболеваемость РМЖ в СФО, в период с 1999 по 2013 г. неуклонно возрастает – с 38,2 до 49,4 случаев на 100 тыс. населения. По РФ прирост заболеваемости РМЖ за аналогичный период составил 23 %. Пик заболеваемости пришелся на 2010 г. Эксперты связывают данный факт с активным внедрением программы по модернизации здравоохранения в РФ, в период действия которой онкологические клиники были оснащены современным диагностическим оборудованием, что привело к увеличению выявляемости злокачественных новообразований. Далее Ю.И. Тюкалов предоставил данные по удельному весу I стадии РМЖ от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом, в 2013 г. этот показатель по РФ был равен 21,4, по СФО – 22,8 % (табл. 1).

Удельный вес больных с III–IV стадиями РМЖ от числа пациенток с впервые в жизни установленным диагнозом в Российской Федерации в 2013 г. составил 31,9 %, в СФО – 30,9 %. Распределение данного показателя по субъектам СФО представлено в табл. 2. В 2013 г. показатель летальности на первом году жизни с момента установления



Рис.1. Распространенность рака молочной железы (на 100 тыс. населения) в РФ

Таблица 1

Удельный вес больных с I стадией опухолевого процесса в территориальных образованиях СФО

Административные субъекты СФО	2007 г.	2013 г.
Алтайский край	44,2 %	31,5 %
Забайкальский край	23,9 %	28,6 %
Новосибирская область	21,2 %	35,5 %
Томская область	21,7 %	17,9 %
Омская область	36,2 %	39,9 %
Кемеровская область	12,4 %	18,0 %
Иркутская область	19,3 %	36,6 %
Республика Тыва	11,5 %	39,2 %
Республика Хакасия	16,8 %	34,5 %
Красноярский край	30,8 %	41,9 %
Республика Бурятия	18,1 %	27,6 %
Республика Алтай	38,3 %	34,6 %

Таблица 2

Удельный вес больных с III–IV стадиями РМЖ в территориальных образованиях СФО

Административные субъекты СФО	2007 г.	2013 г.
Алтайский край	31,0 %	28,8 %
Забайкальский край	41,3 %	29,4 %
Новосибирская область	35,9 %	27,5 %
Томская область	36,0 %	30,1 %
Омская область	42,8 %	32,8 %
Кемеровская область	35,8 %	35,1 %
Иркутская область	41,2 %	36,1 %
Республика Тыва	34,6 %	29,4 %
Республика Хакасия	40,4 %	33,0 %
Красноярский край	44,3 %	26,0 %
Республика Бурятия	35,3 %	31,7 %
Республика Алтай	31,9 %	42,3 %

диагноза РМЖ по России составил 7,4 %, по СФО – 7,3 %.

Заведующий отделением химиотерапии Иркутского областного онкологического диспансера Д.М. Пономаренко представил доклад на тему «Рак молочной железы в Иркутской области», в рамках которого осветил вопросы статистики, диагностики, распределение рака молочной железы по подтипам и возможности индивидуализации его лечения. В Иркутской области РМЖ, так же как и в РФ, – один из наиболее часто устанавливаемых диагнозов, он составляет 10,8 % среди всех впервые выявленных случаев. Кроме того, больные РМЖ являются самой большой группой диспансерного наблюдения, в Иркутском ООД они составляют 18,1 %. Возраст больных от 23 до 94 лет, медиана – 60 лет. Начиная с 2010 г. количество пациенток с диагнозом РМЖ, выявляемых ежегодно, составляет примерно 950 человек, в частности, в 2014 г. на учет были поставлены 934 больных. Показатель заболеваемости РМЖ в период с 2011 по 2014 г. колеблется в диапазоне от 42 до 44 на 100 тыс. населения. Смертность от данного заболевания в тот же период составила 14–15 на 100 тыс. населения.

В настоящее время в Иркутской области активно выявляются более 40 % пациентов с РМЖ, что определенным образом влияет на количество больных с запущенными новообразованиями молочной железы. За последние пять лет отмечено некоторое снижение этого показателя (в пределах 3 %), но он по-прежнему остается довольно высоким – около 35 % от общего числа выявленных случаев РМЖ. В то же время снижается летальность на первом году жизни после постановки диагноза РМЖ: в 2010 г. этот показатель равнялся 10,1 %, в 2014 г. – 7,3 %, что привело к накоплению диспансерной группы больных, которая увеличилась с 7920 пациенток в 2010 г. до 9036 пациенток по состоянию на конец 2014 г. Также выросло количество больных РМЖ, находящихся на учете в течение 5 лет и более, в 2010 г. их было 55,8 %, в 2014 г. – 58,6 %. Достигнутые успехи лечения РМЖ, полученные в Иркутской области, не могут не радовать, но в то же время есть перспективы роста. В ряде экономически развитых стран 5-летняя выживаемость у больных РМЖ достигает 90 %. Естественно, что за полученными успехами лечения больных РМЖ стоит своевременно и адекватно назначенная лекарственная терапия. В 2014 г. в Иркутском онкологическом диспансере лекарственную терапию получили 1146 пациенток РМЖ, из них 474 больных – по поводу рака молочной железы, прогрессирующего после первичного лечения локальной стадии заболевания, 79 больных – по поводу первично-метастатического РМЖ. Терапия РМЖ назначается с учетом биологического подтипа опухоли (рис. 2). Д.М. Пономаренко отметил, что специалисты добились серьезных успехов в лечении гормоно- и Her2-позитивного

РМЖ, эффективная терапия которых значительно улучшает прогноз. При этом больные с трижды негативным фенотипом опухоли имеют менее благоприятный прогноз, и выбор терапии для них существенно ограничен. Наряду с наиболее распространенными гистотипами РМЖ в Иркутской области ежегодно регистрируются пациенты с особыми морфологическими формами, большая часть которых относится к трипл-негативным вариантам: крибриформная, тубулярная, муцинозная, апокриновая, медуллярная, железисто-кистозная, метастатическая формы опухолей. Доля этих больных не превышает 2 %. Всем пациентам до подбора терапии РМЖ должны быть выполнены обязательные молекулярно-генетические тесты: РЭ, РП, Her2, Ki67. Факультативно пациенты могут быть обследованы на предмет наличия мутаций в генах *BRCA1* и *BRCA2*. В 2014 г. в Иркутской области было выполнено 1093 ИГХ-тестов, 14,18 % (n=155) составили Her2-положительные (3+) РМЖ. В заключение докладчик отметил, что РМЖ представляет собой распространенное заболевание, объединяющее широкий круг новообразований, отличающихся молекулярно-генетическими характеристиками, прогнозом и подходами в лечении, и выразил надежду, что наше совещание позволит улучшить подходы к лечению пациентов с РМЖ, имеющих неблагоприятный прогноз (трипл-негативные и Her2-негативные опухоли).

Заведующий отделом оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России (г. Москва), к.м.н. Н.В. Жуков доложил о современных критериях оценки эффективности препаратов, используемых в клинических исследованиях. Несмотря на то, что в них обычно используются различные критерии оценки эффективности терапии, только общая выживаемость (ОВ) является реальным отражением выигрыша пациента от лечения, «измеряя» изменение продолжительности жизни больных, происходящее благодаря проведению терапии. Ряд показателей, таких как выживаемость без прогрессирования, частота

Подтип	HR	Her2	Ki67
Люминальный А	+	-	<14%
Люминальный В	+	-	>13%
	+	+	любой
Her2 позитивный	-	+	любой
Базальноподобный	-	-	любой
особые гистологические подтипы	эндокриночувствительные	крибриформная, тубулярная, муцинозная	
	эндокринонечувствительные	апокриновая, медуллярная, железисто-кистозная, метастатическая	

Рис. 2. Молекулярные подтипы, иммунофенотипический и морфологический профиль РМЖ [2]

объективного ответа, частота достижения контроля над болезнью и др., также используются в качестве «суррогатных» критериев эффективности, а их достоверное увеличение также учитывается регуляторными органами разных стран при принятии решения о выдаче разрешения для применения препаратов для лечения того или иного вида опухолей. Использование суррогатных (отличных от общей выживаемости) критериев оценки эффективности терапии обосновывается тем, что они более просты для оценки и не зависят от лечения, которое пациент получает после завершения терапии в рамках исследования. При этом предполагается, что суррогатные показатели находятся в прямой корреляции с общей выживаемостью, т.е. их достоверное улучшение должно транслироваться в увеличение продолжительности жизни больных. Однако, как показывает анализ результатов исследований, посвященных лечению распространенного РМЖ, такая взаимосвязь существует далеко не всегда: увеличение частоты объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и др. зачастую не приводят к увеличению общей выживаемости, а, значит, возможность новых препаратов, зарегистрированных на основании улучшения суррогатных маркеров, достигать основной цели лечения – увеличения продолжительности жизни больных – остается неподтвержденной. Кроме антрациклинов и таксанов, продемонстрировавших достоверное увеличение общей выживаемости в первых линиях терапии метастатического РМЖ, до последнего времени практически не было цитостатиков, показавших в рандомизированных исследованиях свою эффективность в отношении продления жизни пациентов. В особенности это касалось препаратов, использовавшихся для третьей и последующих линий лечения. Больные метастатическим РМЖ, расцениваемым в последние годы как хроническое заболевание, нуждаются в длительном лекарственном лечении. В то же время, по данным F. Cardoso (2002), для большинства пациентов до недавнего времени выигрыш в продолжительности жизни после первых трех линий терапии оставался крайне невелик. За исключением доцетаксела, ни один препарат в монотерапии не демонстрировал увеличение ОБ при лечении метастатического РМЖ, так как конечными точками, достижение которых в исследованиях становилось основанием для регистрации этих препаратов, были отличные от ОБ показатели. Результаты исследования EMBRACE, опубликованные в 2011 г., убедительно продемонстрировали достоверное увеличение ОБ при монотерапии эрибулином по сравнению с терапией по выбору врача у пациентов с местнораспространенным и метастатическим РМЖ. Эти данные особенно значимы с учетом того, что в исследование были включены больные, исчерпавшие резервы терапии антрациклинами и таксанами, и эффективность

их лечения существенно меньше по сравнению с ранними линиями терапии. Тем не менее на фоне терапии эрибулином достоверное увеличение ОБ было клинически значимым и составило 2,7 мес по сравнению с терапией по выбору врача [3].

Руководитель лаборатории молекулярной онкологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), профессор Е.Н. Имянитов представил сообщение о молекулярных механизмах воздействия цитостатиков, появление которых во второй половине XX века совершило революцию в лечении злокачественных опухолей. При некоторых видах новообразований применение одних цитостатиков позволяет добиться полного излечения. Аджьювантная терапия может существенно увеличить число излеченных больных, подвергнутых радикальной операции. Даже если полное излечение пациента невозможно, проведение химиотерапии позволяет увеличить продолжительность жизни. Одной из групп цитостатиков являются ингибиторы микротрубочек, в число которых входит эрибулин. Микротрубочки играют существенную роль в функционировании и делении клеток, и нарушение их функции под воздействием некоторых цитостатиков запускает процесс апоптоза, что приводит к гибели опухолевых клеток. Е.Н. Имянитов напомнил об истории открытия эрибулина и его эффективности в предклинических испытаниях, продемонстрировавших необратимое воздействие препарата на опухолевые клетки, что является крайне важным при прерывистом режиме введения. Помимо непосредственного цитостатического воздействия в эксперименте было показано, что эрибулин приводит к ремоделированию кровотока опухоли, а также снижает способность опухолевых клеток к миграции и метастазированию за счет блокирования эпителиально-мезенхимального перехода.

Руководитель отделения инновационных методов терапии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (г. Санкт-Петербург), д.м.н. Т.Ю. Семиглазова представила доклад на тему: «Терапия HER2-отрицательного РМЖ, резистентного к антрациклинам и таксанам: обоснованный выбор в пользу общей выживаемости». В сообщении было отмечено, что геном опухолевых клеток рака молочной железы хорошо изучен за последнее столетие, однако РМЖ остается на первом месте по заболеваемости и смертности среди злокачественных новообразований. Несмотря на то, что РМЖ является визуальной локализацией и хорошо пальпируется, количество пациентов, выявляемых на поздних стадиях заболевания, остается практически неизменным, составляя до 30 % от общего числа больных, и только 40 % из них переживают 5-летний рубеж. В 2014 г. по результатам очередного заседания исследовательского комитета ASCO был опубликован доклад, в котором было отмечено, что метастатический РМЖ (mPMЖ) остается

неизлечимым заболеванием, целями терапии которого являются: увеличение продолжительности жизни, контроль над симптомами заболевания и оптимизация качества жизни. При выборе терапии мРМЖ предпочтение отдается последовательной монокимиотерапии; назначение полихимиотерапии обосновано при жизнеугрожающих симптомах заболевания с целью достижения быстрого их контроля, когда есть только один шанс для назначения терапии. Опыт показывает, что ответ на вторую и последующие линии химиотерапии существенно зависит от эффективности предшествующего лечения. Маловероятно, что пациенты, не ответившие на первые две линии терапии, ответят на терапию третьей или последующих линий. Химиотерапию следует продолжать до прогрессирования заболевания при ее переносимости, так как это умеренно повышает общую выживаемость и существенно – выживаемость до прогрессирования, однако необходимо соблюдать баланс с токсичностью и качеством жизни больной. В вышеуказанном докладе исследовательского комитета ASCO подчеркнута необходимость в «клинических исследованиях, которые приводят к результатам, клинически значимым для пациентов (т.е. статистически значимому увеличению выживаемости, улучшению качества жизни, или и к тому, и другому)». Общая выживаемость была выбрана в качестве первичной конечной точки экспертами всех четырех рабочих групп (по изучению рака молочной железы, поджелудочной железы, легких и толстой кишки), созданных ASCO для обсуждения результатов клинических исследований. Минимальное дополнительное улучшение, которое можно считать клинически значимым результатом, было определено как относительный риск (HR) $\leq 0,8$, соответствующий улучшению медианы ОВ на срок от 2,5 до 6 мес, в зависимости от клинических условий (линии терапии и подтипа заболевания). Далее были представлены данные о результатах клинических исследований препарата эрибулин. Известно, что эрибулин продемонстрировал эффективность и приемлемый профиль токсичности в ряде исследований II фазы, после получения результатов которых стало возможным начало исследований III фазы. Первое из них, исследование EMBRACE [3], включало 762 больных с местнораспространенным и метастатическим РМЖ, ранее получавших антрациклины и таксаны. Пациентки были рандомизированы в две группы в соотношении 2:1, первая группа получала эрибулин в дозе 1,4 мг/м² в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла, вторая группа – монотерапию по выбору врача. В данном исследовании 43 % больных получали эрибулин в качестве 3-й линии терапии по поводу распространенного РМЖ, остальным пациенткам он был назначен в качестве 4-й и более поздних линий терапии. Несмотря на то, что у таких предлеченных больных сложно

было ожидать выраженного эффекта от лечения, первичная конечная точка исследования была достигнута – в группе терапии эрибулином медиана общей выживаемости составила 13,2 мес по сравнению с 10,5 мес в группе сравнения ($p=0,014$). Полученные результаты стали основанием для первоначальной регистрации эрибулина в качестве монотерапии для 3-й и последующих линий терапии местнораспространенного и метастатического РМЖ (после антрациклинов и таксанов) в США, странах Европы и Японии. С этим же показанием эрибулин был зарегистрирован и в России в 2012 г. Во втором исследовании III фазы (исследовании 301) эффективность и безопасность эрибулина сравнивалась с аналогичными показателями для капецитабина [4]. В исследование было включено 1102 пациента, наблюдавшихся на базе 210 исследовательских центров по всему миру, включая Россию, и оно является одним из наиболее крупных проведенных исследований в области лечения мРМЖ. Больные рандомизировались в группы терапии эрибулином и капецитабином в соотношении 1:1, доза эрибулина была такой же, как в исследовании EMBRACE, доза капецитабина – 1250 мг/м², 2 раза в сут, в 1–14-й дни, каждые 3 нед. Хотя в последние годы появились доказательства аналогичной эффективности и снижения частоты необходимости редукции дозы и временного прекращения терапии при использовании капецитабина в начальной дозе 1000 мг/м² 2 раза в сут, эти данные отсутствовали при разработке дизайна исследования, поэтому препарат использовался в зарегистрированной дозе (Hennessy et al., 2005; Zielinski et al., 2010). Несмотря на отсутствие стандартов для лечения больных мРМЖ, уже получивших антрациклины и таксаны, в этой ситуации врачи часто выбирают капецитабин, эффективность которого (в отношении возможности увеличения ряда суррогатных критериев оценки) подтверждается результатами большого количества ключевых клинических исследований (Blum et al., 1999; Blum et al., 2001; O'Shaughnessy et al., 2002). В связи с этим именно капецитабин был выбран в качестве препарата сравнения в исследовании 301. В качестве первичных конечных точек были выбраны два показателя – общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Большинство больных (около 70 %) составляли пациентки с HER2-отрицательным статусом опухоли. При этом в исследование вошли не столь интенсивно предлеченные больные – для 52 % больных терапия исследования стала 2-й, а для 20 % – 1-й линией терапии по поводу распространенного РМЖ. По результатам исследования медиана общей выживаемости у пациенток, получавших эрибулин, составила 15,9 мес, капецитабин – 14,5 мес. Хотя тенденция к улучшению ОВ в группе эрибулина появлялась на достаточно ранних сроках терапии и сохраня-

лась на протяжении всего исследования, различие между группами не было достоверным ($p=0,056$). Данный анализ проводился в популяции ITT после регистрации 905 (82 %) летальных исходов в исследовании. Различий в другой первичной точке исследования – выживаемости без прогрессирования (ВБП) – получено не было: медиана ВБП в группе эрибулина составила 4,1 мес, в группе капецитабина – 4,2 мес ($p=0,3045$). Вторичные конечные точки – частота объективного ответа (ЧОО) и частота клинического эффекта – были сопоставимы в обеих группах: ЧОО в группе терапии эрибулином – 11,0 %, в группе терапии капецитабином – 11,5 %, частота клинического эффекта – 26,3 % и 26,8 % соответственно.

Влияние вариантов лечения, использовавшихся после прогрессирования заболевания, на общую выживаемость часто наблюдается в исследованиях, где есть дисбаланс частоты перевода на альтернативные варианты терапии. Однако в рамках недавно проведенного анализа было показано, что последующие линии терапии, использовавшиеся в обеих группах, соответствовали современным стандартам лечения, и различия ОВ должны рассматриваться как валидные. Кроме того, в рамках дополнительного апостериорного анализа (представленного на конференции SABCS 2013) было показано, что противоопухолевая терапия, проводившаяся после завершения исследования 301, не оказала влияния на ОВ. В рамках изначально запланированного эксплоративного анализа в группе эрибулина отмечалось достоверное улучшение ОВ у HER2-негативных пациенток ($n=755$) на 2,4 мес по сравнению с группой капецитабина – 15,9 и 13,5 мес ($p=0,030$), на 3,9 мес при ER-негативном раке молочной железы – 14,4 и 10,5 мес ($p=0,0162$) и на 5 мес – при раке молочной железы с тройным негативным фенотипом – 14,4 и 9,4 мес ($p=0,0062$) соответственно.

При анализе частоты побочных явлений установлено, что нейтропения отмечалась чаще при использовании эрибулина, чем капецитабина, – 54 % и 16 % соответственно, что было ожидаемым, учитывая профиль безопасности обоих препаратов. В целом, уровень гематологических нежелательных явлений при использовании эрибулина соответствовал данным, полученным в исследовании EMBRACE, при этом частота фебрильной нейтропии при использовании эрибулина была низкой (2,0 %), даже по сравнению с предыдущим исследованием (4,6 %). Частота негематологических побочных явлений в целом соответствовала ранее полученным данным для обоих препаратов, из них наиболее частым в группе капецитабина был ладонно-подошвенный синдром (45 %), в группе эрибулина – алопеция (35 %).

Таким образом, несмотря на то, что первичная цель исследования не была достигнута, выявлена тенденция к номинальному повышению ОВ в груп-

пе эрибулина, что потенциально свидетельствует о том, что этот препарат не уступает капецитабину при лечении данной патологии. Кроме того, в подгруппах пациенток с HER2- и ER-опухолями, получавшими эрибулин, наблюдалось статистически значимое увеличение ОВ. Возможность наличия двух вариантов лечения с различными профилями безопасности и аналогичной переносимостью является очевидным преимуществом. Полученные результаты стали основанием для подачи в регуляторные органы Евросоюза запроса о расширении показаний для применения эрибулина, который был одобрен в июле 2014 г. Теперь Халавен в монотерапии показан при лечении местнораспространенного и метастатического рака молочной железы, прогрессирующего после завершения минимум одного режима химиотерапии, проводившейся по поводу распространенного процесса; режим ранее проводившейся терапии должен включать антрациклин и таксан, использовавшиеся адьювантно или по поводу метастатической фазы заболевания, за исключением пациентов, не пригодных для проведения такой терапии [1].

Для принятия решения по одобрению расширения показаний для применения Халавена Европейским агентством по контролю за оборотом лекарственных средств (ЕМА) было запрошено проведение объединенного анализа результатов исследований EMBRACE и 3014. В ЕМА хотели удостовериться в преимуществе эрибулина по сравнению с контрольным видом лечения в отдельных подгруппах, в зависимости от статуса HER2 и наличия тройного негативного фенотипа. В частности, было запрошено проведение объединенного анализа показателей ОВ, полученных в исследовании 301, а также обновленных результатов оценки ОВ (при наличии 77 % данных), полученных в исследовании 305 (EMBRACE), в зависимости от статуса HER2 и наличия тройного негативного фенотипа. Также было запрошено проведение анализа выживаемости без прогрессирования заболевания (PFS) в популяции пациентов с РМЖ с тройным негативным фенотипом. Ввиду различий в дизайне двух исследований, простое объединение данных без коррекции могло бы привести к появлению систематических ошибок вследствие того, что в группе эрибулина оказалось больше пациентов, получавших терапию последних линий, поэтому производилась коррекция данных. Всего в объединенный анализ вошли данные о 1864 больных, из которых 1062 получали эрибулин и 802 – препарат сравнения (из них 593 больных, т.е. 74 %, получали капецитабин). По результатам объединенного анализа, в общей популяции выявлено достоверное улучшение ОВ в группе эрибулина: на 2,4 мес по сравнению с контрольной группой – 15,2 и 12,8 мес соответственно ($p=0,003$); данное различие появлялось рано и сохранялось в течение всего периода терапии. В подгруппе HER2-негативных пациентов

эрибулин обеспечивал достоверное увеличение по сравнению с контрольным режимом терапии почти на 3 мес – 15,2 и 12,3 мес соответственно, а среди больных РМЖ с тройным негативным фенотипом эрибулин по сравнению с контрольным режимом терапии достоверно увеличивал медиану ОВ на 4,7 мес – 12,9 и 8,2 мес соответственно ($p=0,006$).

Таким образом, по результатам объединенного анализа данных двух крупных рандомизированных исследований III фазы было доказано, что:

- эрибулин достоверно увеличивает ОВ по сравнению с другими препаратами в монотерапии в общей популяции и среди больных Her2-негативным РМЖ, и с РМЖ с тройным негативным фенотипом;

- увеличение выживаемости на фоне терапии эрибулином было не только статистически, но и клинически значимо;

- профиль безопасности эрибулина был стабильным в различных исследованиях, а побочные эффекты поддаются коррекции.

Поэтому эрибулин следует расценивать как химиотерапию выбора при лечении распространенного РМЖ у пациентов, получавших ранее таксаны и антрациклины после завершения как минимум одной линии химиотерапии по поводу распространенного процесса.

После основных докладов состоялась дискуссия, во время которой специалисты обсуждали место эрибулина в терапии метастатического РМЖ, а также перспективы, открывающиеся перед специалистами в связи с изменениями показаний к применению эрибулина: в России, вслед за США и странами Европы, на основании данных приведенных исследований, эрибулин был одобрен для применения у пациентов с местнораспространенным или метастатическим раком молочной железы, получивших ранее не менее одного режима химиотерапии по поводу распространенного заболевания. Предшествующая терапия должна включать

антрациклины и таксаны, в адьювантном режиме или в условиях метастатической формы заболевания за исключением тех пациентов, которым не могли назначаться данные препараты [1].

Главный онколог СФО, академик РАН, профессор Е.Л. Чойнзонов, резюмируя прослушанные доклады, еще раз подчеркнул, что в эпоху доказательной медицины выбор тактики лечения должен быть основан на результатах рандомизированных исследований и препараты, достоверно увеличивающие общую выживаемость, следует использовать последовательно для достижения максимально возможной продолжительности жизни пациентов. Эрибулин увеличивает общую выживаемость у пациентов с неблагоприятным прогнозом заболевания, в том числе с тройным отрицательным или HER2-отрицательным фенотипом, а также при метастатическом поражении 2 и более органов. С учетом новых показаний эрибулин должен стать в ближайшее время препаратом, который онкологи СФО смогут использовать в своей ежедневной практике.

Подводя итоги заседания специалисты пришли к следующему заключению:

- появление эрибулина в арсенале онкологов, несомненно, является большим достижением в лечении РМЖ;

- чем раньше начато лечение эффективными препаратами, тем больший эффект можно ожидать;

- наибольший выигрыш в ОВ от применения эрибулина будут иметь пациенты с тройным отрицательным и HER2-отрицательным статусом опухоли. Но не стоит лишать пациентов с Her2-позитивным фенотипом возможности лечиться эрибулином, поскольку необходимость применения химиотерапевтических препаратов существует и у этих пациентов.

По мнению экспертов, эрибулин должен занять важное место в лечении больных метастатическим РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Халавен (РУ ЛП-001782 от 24.07.2012 (с изменениями от 25.11.14)).
2. Семглазов В.Ф. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2012. Т. 58, № 2. С. 148–152.
3. Cortes J., O'Shaughnessy J., Loesch D., Blum J.L., Vahdat L.T., Petrakova K., Chollet P., Manikas A., Diéras V., Delozier T., Vladimirov V., Cardoso F., Koh H., Bougnoux P., Dutcus C.E., Seegobin S., Mir D., Men-

eses N., Wanders J., Twelves C. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study // Lancet. 2011. Vol. 377 (9769). P. 914–923. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60070-6.

4. Kaufman P.A., Cortes J., Awada A., Yelle L., Perez E.A., Velikova G., Olivo M.S., He Y., Dutcus C.E., Cortes J. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33 (6). P. 594–601. doi: 10.1200/JCO.2013.52.4892.

ПРОФЕССОР ВАЛЕРИЙ ВЛАДИМИРОВИЧ СТАРИНСКИЙ (к 75-летию со дня рождения)



3 июля 2015 г. исполнилось 75 лет со дня рождения заслуженного деятеля науки РФ доктора медицинских наук, профессора Валерия Владимировича Старинского, заместителя генерального директора по научной работе Федерального медицинского исследовательского центра им. П.А. Герцена Минздрава России.

В.В. Старинский в 1963 г. окончил Минский государственный медицинский институт и был направлен в одну из участковых больниц Гродненской области. В 1967 г. он поступил в аспирантуру МНИОИ им. П.А. Герцена. С тех пор вся его трудовая деятельность связана с этим институтом, где он прошел путь от аспиранта до заместителя директора. В 1970 г. Валерий Владимирович защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, в 1989 г. – доктора медицинских наук, в 1994 г. ему присвоено звание профессора.

Профессор В.В. Старинский – один из ведущих ученых страны в области организации онкологической службы – широко известен не только в Российской Федерации, но и за ее пределами. Высокий профессионализм, эрудиция, организаторские способности, информированность в вопросах онкологической службы позволяют ему выделять приоритеты в научно-практических исследованиях. Его научные исследования охватывают различные стороны организации противораковой борьбы: изучение онкоэпидемиологической ситуации в стране, разработка мер профилактики

рака, совершенствование принципов организации онкологической службы и формирования программ научных исследований по этим направлениям, разработка системы федерального ракового регистра, федеральных стандартов диагностики и лечения злокачественных новообразований.

Результатом эпидемиологических исследований явились создание прогноза и анализ онкологической заболеваемости и состояния онкопомощи в регионах России. Разработаны концепции прогнозирования радиационного риска и планирования медицинской помощи населению отдельных территорий, нормализации экологической, санитарно-гигиенической и медико-биологической ситуации. Проводимый В.В. Старинским эпидемиологический анализ как в России в целом, так и по отдельным территориям лег в основу региональных программ профилактики онкологических заболеваний.

При его непосредственном участии разрабатывались методология планирования онкологической сети (потребность, профильность коечного фонда территории, амбулаторной помощи) с учетом уровней и структуры заболеваемости, целевые научные программы по борьбе с отдельными формами злокачественных новообразований, Федеральная целевая программа по социально значимым заболеваниям (подпрограмма «Онкология») (2002–2006 и 2007–2011 гг.), а также Национальная противораковая программа (2009–2015 гг.), разработаны учебная программа и учебно-тематические планы

дополнительного профессионального образования врачей по онкологии и унифицированная учебная программа и учебно-тематические планы дополнительного образования врачей, участвующих в мероприятиях, направленных на совершенствование организации онкологической помощи населению. Результаты его научных исследований легли в основу более 30 нормативных документов Минздрава РФ. С 1998 г. В.В. Старинский возглавляет Республиканский центр информационных технологий в онкологии с ежегодным изданием книг статистических справочников по заболеваемости, смертности от злокачественных новообразований и состоянию онкологической помощи населению РФ. Он принимал непосредственное участие в разработке Порядка оказания медицинской помощи населению при онкологических заболеваниях – приказов МЗ РФ № 944-н от 03.12.2009 и № 915-н от 15.11.2012, регламентирующих этапы оказания медицинской помощи, правила организации деятельности медицинской организации по профилю «онкология», стандарт ее оснащения и рекомендуемые штатные нормативы.

В.В. Старинский является членом Центрального межведомственного экспертного совета по установлению причинной связи заболеваний с радиационным облучением. В течение многих лет он является ученым секретарем Ассоциации онкологов России, заместителем председателя Московского городского общества онкологов, что позволяет ему активно влиять на развитие отечественной онкологии.

Большое внимание Валерий Владимирович уделяет подготовке высококвалифицированных кадров, его ученики возглавляют различные практические онкологические учреждения России. Под его руководством защищено 24 диссертации, в том числе 8 докторских. Им опубликовано более 600 научных работ, в том числе 6 монографий, 36 книг, 42 методические рекомендации.

Научные заслуги В.В. Старинского оценены Правительством России, в 1998 г. он награжден орденом Дружбы, в 2011 г. – орденом Почета, в 2004 г. ему присвоено звание «Заслуженный деятель науки Российской Федерации». В.В. Старинский является заместителем главного редактора журнала «Онкология. Журнал имени П.А. Герцена», членом редколлегий журналов «Паллиативная медицина и реабилитация», «Проблемы клинической медицины», действительным членом Международной академии наук по экологии и безопасности жизнедеятельности, членом диссертационного совета Д 208.047.01 – по специальности «онкология» и «медицинская радиология».

Коллектив Федерального медицинского исследовательского центра им. П.А. Герцена, редколлегия журнала «Онкология. Журнал имени П.А. Герцена», ученики, коллеги и друзья от всей души поздравляют Валерия Владимировича Старинского с замечательным юбилеем и желают ему больших творческих успехов и доброго здоровья.

*Редакционная коллегия
«Сибирского онкологического журнала»*

ПАМЯТИ АЛЕКСАНДРА ИЛЬИЧА ПАЧЕСА



7 декабря 2014 г., на 90-м году жизни после тяжелой продолжительной болезни скончался выдающийся отечественный ученый, хирург-онколог, организатор здравоохранения, ветеран Великой Отечественной войны, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, лауреат Государственной премии и Премии им. Н.Н. Петрова Александр Ильич Пачес.

Родился А.И. Пачес 20 сентября 1925 г. в Одессе. В 1942 г. А.И. Пачес окончил школу в городе Фрунзе и поступил в архитектурный институт. В 1943 г. после окончания военного училища в Ташкенте – фронт. Александр Ильич Пачес прошел боевой путь артиллериста-танкиста от Сталинграда до Праги. В 1945 г. он закончил войну на Дальнем Востоке в Порт-Артуре участием в разгроме Квантунской армии Японии. Был награжден орденом Красной Звезды и шестью медалями за освобождение почти всех столиц Европы.

В 1952 г. окончил с отличием Киргизский государственный медицинский институт. С 1952 по 1955 г. проходил обучение в клинической ординатуре по специальности «хирургия». Александр Ильич Пачес – ученик основоположника отечественной онкологии, профессора Николая Николаевича Петрова. В 1957 г. в г. Фрунзе А.И. Пачес защитил диссертацию, получив ученую степень кандидата медицинских наук. Он создал и возглавил Республиканский онкологический диспансер Министерства здравоохранения Киргизской ССР. В г. Душанбе А.И. Пачес организовал первую в СССР кафедру онкологии, работал ассистентом, доцентом и профессором кафедры факультетской

и госпитальной хирургии по онкологии, являлся главным онкологом Министерства здравоохранения Таджикской Республики.

В 1964 г. в Институте экспериментальной и клинической онкологии в Москве он защищает докторскую диссертацию, и в 1965 г. директор института и Президент АМН Н.Н. Блохин приглашает его на работу в Москву. В 1968 г. был утвержден в звании профессора по специальности «онкология». Александр Ильич Пачес организовал и возглавил первое в нашей стране отделение по изучению опухолей головы и шеи. Созданная им клиника стала головным организационно-методическим, научным центром, кузницей кадров и прообразом созданных впоследствии отделений в городах России, республиках СНГ. В 1968 г. под его руководством был создан Всесоюзный комитет по изучению опухолей головы и шеи, впоследствии преобразованный в Проблемную комиссию «Опухоли головы и шеи» Научного совета по злокачественным новообразованиям Российской академии медицинских наук.

Исследования, посвященные целому ряду проблем в области диагностики и лечения опухолей головы и шеи, проведенные под руководством Александра Ильича, получили признание и внедрены в практическое здравоохранение не только в нашей стране, но и за рубежом. А.И. Пачес является основоположником нового направления в клинической онкологии – службы онкологической помощи больным опухолями головы и шеи.

Профессор А.И. Пачес – автор более 250 научных работ и 18 монографий, под его руководством было защищено более 70 докторских и кандидат-

ских диссертаций. Постоянно востребованная книга «Опухоли головы и шеи» выдержала 5 изданий. Александр Ильич Пачес многие годы был председателем Московского онкологического общества. Большое внимание А.И. Пачес уделял подготовке высокопрофессиональных научных кадров, щедро делясь накопленным опытом с коллегами и проходящими обучение и подготовку докторами из различных регионов России, что позволило вывести специальность на современный мировой уровень. Александр Ильич являлся образцом ученого с блестящей эрудицией и высокопрофессиональным отношением к своей собственной деятельности и работе коллег.

Художник Александр Пачес – тончайший лирический певец природы. Любимым занятием после хирургии всегда была живопись. У Александра Ильича состоялось 15 персональных выставок живописных работ.

Светлая память об Александре Ильиче надолго сохранится в сердцах близких, учеников, коллег, друзей и пациентов. Выражаем глубокие соболезнования родным и близким.

*Российское общество специалистов
по опухолям головы и шеи
Коллектив Томского НИИ онкологии
Редакционная коллегия
«Сибирского онкологического журнала»*



Российская наука понесла трагическую потерю, 31 мая 2015 г., на 71 году жизни скоропостижно скончался видный ученый, один из ведущих отечественных специалистов в области иммунологии, директор Научно-исследовательского института экспериментальной диагностики и терапии опухолей, доктор медицинских наук, профессор Анатолий Юрьевич Барышников.

Анатолий Юрьевич Барышников родился 21 сентября 1944 г. в селе Шаранга Шарангского района Кировской области. В 1969 г. окончил Витебский медицинский институт по специальности «лечебное дело», с 1971 по 1974 г. проходил обучение в аспирантуре ИЭиКО АМН СССР. А.Ю. Барышников начал трудовую деятельность в Онкологическом центре в 1974 г. в должности младшего научного сотрудника лаборатории вирусологии опухолей, с 1978 г. – младший научный сотрудник, с 1981 г. – старший научный сотрудник экспериментальной иммуно-терапии, с 1987 г. – ведущий научный сотрудник лаборатории, с 1988 г. – главный научный сотрудник клинической радиоиммунологии, с 1992 г. – заведующий лабораторией экспериментальной диагностики, с 1998 г. – заместитель директора РОНЦ по научной работе – директор НИИ ЭД и ТО.

В 1975 г. Анатолий Юрьевич Барышников защитил кандидатскую диссертацию «Экспериментальные материалы по изучению вирусной терапии опухолей в условиях нагрузки РЭС и дозированной гипертермии», в 1985 г. – докторскую диссертацию «Моноклональные антитела и ксеногенные сыворотки в иммунодиагностике лейкоза человека». А.Ю. Барышникову принадлежит приоритет крупных разработок в области иммунодиагностики лейкозов и лимфом человека. С учениками и сотрудниками лаборатории он создавал оригинальные иммунологические диагностикумы для определения дифференцированных и лейкозоассоциированных антигенов, на основе теоретических положений по дифференцировке гемопоэтических клеток принимал активное

участие в разработке критериев диагностики иммунологических подвариантов лейкозов и лимфом. Теоретические положения и разработка диагностикумов, а также организация их производства привели к внедрению в практику здравоохранения нового метода – иммунодиагностики гемобластозов.

А.Ю. Барышников внес значительный вклад в развитие гибридной технологии и клеточной инженерии. Благодаря его усилиям в РФ созданы и производятся моноклональные антитела, создана уникальная коллекция гибридом-продуцентов моноклональных антител против дифференцированных антигенов клеток крови человека и опухолеассоциированных антигенов. А.Ю. Барышников разрабатывал новое направление в лечении злокачественных новообразований – биотерапию. По его инициативе созданы противоопухолевые вакцины, которые с успехом проходят клинические испытания. Он руководил разработкой терапевтических гуманизированных моноклональных антител, созданием новых средств доставки противоопухолевых препаратов и изучением новых противоопухолевых препаратов.

Профессор А.Ю. Барышников – автор 460 статей в рецензируемых журналах, 14 монографий, 54 патентов. Анатолий Юрьевич Барышников проводил большую научно-педагогическую работу, являлся профессором кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Под его руководством выполнено и защищено 18 докторских и 70 кандидатских диссертаций, он был создателем и бессменным главным редактором «Российского биотерапевтического журнала», членом редколлегии 4 научных журналов.

Анатолий Юрьевич был талантливым ученым и руководителем, пользовался заслуженным авторитетом и уважением. Светлая память о нем надолго сохранится в наших сердцах.

*Редакционная коллегия
«Сибирского онкологического журнала»*

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

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 5 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 веществ.

Глубокоуважаемые коллеги!

Организационный комитет приглашает вас принять участие в ежегодном **Конгрессе Российской ассоциации радиологов**, который состоится **5-7 ноября 2015 года в Москве**, в конференц-центре отеля «Radisson Slavyanskaya» (пл. Европы, 2, ст. м. «Киевская»).

Конгресс проводится в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №161 от 31.03.2015.

За последние годы Конгресс РАР превратился в самое заметное событие в области российской лучевой диагностики. Интересная программа, известные лекторы, семинары, дискуссии, выставка, удобное расположение конгресс-центра и другие положительные стороны привлекают большое число участников из России и зарубежных стран.

Основная тема Конгресса 2015 года – лучевая диагностика в онкологии. Однако не останутся в стороне и другие сферы рентгенологии и радиологии. Будет уделено внимание инновационным, междисциплинарным подходам к решению проблем клинической медицины, комплексному использованию современных технологий медицинской визуализации.

В ПРОГРАММЕ:

- Сессии, посвященные применению современных методов медицинской визуализации в онкологии
- Учебный курс, организованный совместно с Международным обществом скелетной радиологии
- Учебный курс по торакальной радиологии (совместно с Европейским Обществом Торакальной Радиологии)
- Научные сессии по всем разделам лучевой диагностики (современные технологии медицинской визуализации в реализации программ модернизации здравоохранения, в том числе в области сердечно-сосудистых заболеваний, неврологии, травмы, онкологии, фтизиатрии, перинатологии и др.)
- Секции по радиобиологии, радиохимии, медицинской физике, телемедицине, радиационной гигиене и лучевой безопасности
- Заседания по лучевой терапии
- Школы и мастер-классы от компаний
- Сессии для рентген-лаборантов
- Выставка с участием ведущих производителей и поставщиков оборудования, контрастных веществ

Тезисы и доклады принимаются до 1 сентября 2015 года.

Также будет организован традиционный конкурс молодых радиологов, победители которого будут премированы грантом РАР.

С более детальной информацией о конгрессе можно ознакомиться на сайте

www.congress-ph.ru