

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ
МЕДИЦИНСКИХ НАУК
СИБИРСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ ОНКОЛОГИИ

Издается с мая 2002 г.

Учредитель:
Учреждение РАМН
Научно-исследовательский
институт онкологии СО РАМН

Индекс по каталогу «Роспечать» – 46827

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

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

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

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



Подписано в печать 07.03.2012 г.
Формат 84x1081/16.

Бумага офсетная №1. Печать офсетная.
Гарнитура Times New Roman Cyr
Печ. л. 5,6; усл. печ. л. 9,5; уч.-изд. л. 9,7.
Тираж 1000 экз. Заказ.

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

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

SIBERIAN JOURNAL OF ONCOLOGY

SIBIRSKIY ONCOLOGICHESKIY ZHURNAL

Двухмесячный научно-практический журнал

№ 1(55)

2013

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

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

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

Генеральный спонсор журнала
ООО Медицинская компания
«Томскинтерсервис»

При перепечатке ссылка
на «Сибирский онкологический журнал» обязательна

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор –

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

Заместители главного редактора –

В.Е. Гольдберг, *д.м.н., профессор*
Н.В. Чердынцева, *д.б.н., профессор*

Отв. секретарь –

С.Г. Афанасьев, *д.м.н.*

Члены редколлегии:

С.А. Величко, *д.м.н., профессор*
Г.И. Коваленко, *д.м.н., профессор*
Л.А. Коломиец, *д.м.н., профессор*
Л.И. Мусабаева, *д.м.н., профессор*
С.А. Некрылов, *д.и.н., профессор*
В.А. Новиков, *д.м.н.*
В.М. Перельмутер, *д.м.н., профессор*
Л.Ф. Писарева, *д.м.н., профессор*
Е.М. Слонимская, *д.м.н., профессор*
С.А. Тузиков, *д.м.н., профессор*
В.В. Удут, *д.м.н., член-корр. РАМН, профессор*
Л.Н. Уразова, *д.б.н., профессор*
Е.Р. Черных, *д.м.н., профессор*

Редакционный совет:

А.В. Важенин (*Челябинск*)
М.В. Волков (*Владивосток*)
В.В. Дворниченко (*Иркутск*)
Ю.А. Дыхно (*Красноярск*)
А.А. Егоров (*Кемерово*)
П.М. Иванов (*Якутск*)
П.Д. Каратаев (*Якутск*)
В.Л. Коваленко (*Хабаровск*)
С.А. Коломиец (*Томск*)
В.К. Косенок (*Омск*)
Н.Э. Косых (*Хабаровск*)
А.Ф. Лазарев (*Барнаул*)
В.Г. Лалетин (*Иркутск*)
С.В. Лесков (*Чита*)
Ю.А. Магарилл (*Кемерово*)
А.А. Модестов (*Красноярск*)
Ю.Э. Наров (*Новосибирск*)
М.М. Наумов (*Тюмень*)
А.П. Перинов (*Улан-Удэ*)
С.В. Сидоров (*Новосибирск*)
С.Н. Тараканов (*Магадан*)
В.Д. Тимофеев (*Абакан*)
А.А. Шайн (*Тюмень*)

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-chief –

E.L. Choyzonov, *DSc, Academician of RAMS,*
Professor

Deputy Editor-in-chief –

V.G. Goldberg, *DSc, Professor*
N.V. Cherdyntseva, *DSc, Professor*

Executive secretary –

S.G. Afanasyev, *DSc*

Editorial members:

S.A. Velichko, *DSc, Professor*
G.I. Kovalenko, *DSc, Professor*
L.A. Kolomiets, *DSc, Professor*
L.I. Musabaeva, *DSc, Professor*
S.A. Nekrylov, *DHc, Professor*
V.A. Novikov, *DSc*
V.M. Perelmuter, *DSc, Professor*
L.F. Pisareva, *DSc, Professor*
E.M. Slonimskaya, *DSc, Professor*
S.A. Tuzikov, *DSc, Professor*
V.V. Udut, *DSc, Associate Member of RAMS, Professor*
L.N. Urazova, *DSc, Professor*
E.P. Chernykh, *DSc, Professor*

Editorial committee:

A.V. Vazhenin (*Chelyabinsk*)
M.V. Volkov (*Vladivostok*)
V.V. Dvornichenko (*Irkutsk*)
Yu.A. Dykhno (*Krasnoyarsk*)
A.A. Egorov (*Kemerovo*)
P.M. Ivanov (*Yakutsk*)
P.D. Karataev (*Yakutsk*)
V.L. Kovalenko (*Khabarovsk*)
S.A. Kolomiets (*Tomsk*)
V.K. Kosenok (*Omsk*)
N.E. Kosykh (*Khabarovsk*)
A.F. Lazarev (*Barnaul*)
V.G. Laletin (*Irkutsk*)
S.V. Leskov (*Chita*)
Yu.A. Magarill (*Kemerovo*)
A.A. Modestov (*Krasnoyarsk*)
Yu.E. Narov (*Novosibirsk*)
M.M. Naumov (*Tyumen*)
A.P. Perinov (*Ulan-Ude*)
S.V. Sidorov (*Novosibirsk*)
S.N. Tarakanov (*Magadan*)
V.D. Timofeev (*Abakan*)
A.A. Shain (*Tyumen*)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М., Левит М.Л., Гагарина Т.Ю., Пушкарева И.К., Вальков М.Ю.</i> Высокая суммарная доза облучения улучшает выживаемость больных локализованной формой мелкоклеточного рака легкого: результаты одноцентрового ретроспективного анализа	5
<i>Гулидов И.А., Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Иванова И.Н., Курсова Л.В., Гоголин Д.В., Рагулин Ю.А.</i> Сравнение традиционной лучевой терапии с методикой ускоренного гиперфракционирования в химиолучевом лечении локализованного мелкоклеточного рака легкого	12
<i>Давтян А.Г., Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н.</i> Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка	16
<i>Штин В.И., Новиков В.А., Балацкая Л.Н., Красавина Е.А.</i> Качество жизни как критерий эффективности лечения и реабилитации больных опухолевыми процессами полости носа и придаточных пазух	22
<i>Королева Е.С., Гольдберг В.Е., Алифирова В.М., Симолина Е.И.</i> Роль онконевральных антител паранеопластической полиневропатии в ранней диагностике рака	28

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

<i>Шевченко А.В., Коненков В.И., Бабышкина Н.Н., Савенкова О.В., Слонимская Е.М.</i> Анализ ассоциаций полиморфизма гена VEGF-A в позициях -2578A/C и +936C/T с разным рецепторным статусом у больных раком молочной железы	32
<i>Завьялова М.В., Телегина Н.С., Вторушин С.В., Перельмутер В.М., Слонимская Е.М., Денисов Е.В., Чердынцева Н.В., Паталяк С.В.</i> Особенности морфологического строения люминального А типа рака молочной железы	38
<i>Беспалов В.Г., Жабин А.А., Стуков А.Н., Беляева О.А., Муразов Я.Г., Семенов А.Л., Коньков С.А., Крылова И.М.</i> Синергизм противоопухолевого действия диоксидета и цисплатина на модели асцитной опухоли яичника	42
<i>Хышиктуев Б.С., Каюкова Е.В., Каюков В.А., Терешков П.П.</i> Спектр высших жирных кислот опухолевой ткани при раке шейки матки с различной степенью дифференцировки	47

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

<i>Волкова Е.Э., Вашакмадзе Л.А., Хомяков В.М., Мамонтов А.С.</i> Ускоренная госпитальная реабилитация больных после расширенно-комбинированных операций по поводу рака грудного отдела пищевода и кардии	52
<i>Балаев П.И., Борзунов Д.Ю.</i> Возможности костной пластики по Г.А. Иллизарову в восстановительном лечении пациентов с первичными опухолями костей голени	59
<i>Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Одинцова И.Н., Гурина Л.И., Волков М.В., Алексеева Г.Н.</i> Эпидемиология рака почки в Приморском крае	65
<i>Великая В.В., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Гольдберг В.Е., Попова Н.О.</i> Комплексное лечение больных местнораспространенным раком молочной железы с проведением нейтронной терапии на послеоперационный рубец	71

ОБЗОРЫ

<i>Бит-Сава Е.М., Белогурова М.Б.</i> Наследственный рак молочной железы	75
<i>Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А.</i> Онкотропная папилломавирусная инфекция и прогноз течения рака шейки матки	82

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

Информация о работе диссертационного совета Д 001.032.01 при ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в 2012 г.	88
--	----

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

Skripchak Yu.V., Kononova G.V., Asakhin S.M., Levit M.L., Gagarina T.Yu., Pushkareva I.K., Valkov M.Yu.
High total dose radiation improves survival of patients with locally advanced small cell lung cancer:
results of single-central retrospective analysis ----- 5

Gulidov I.A., Zolotkov A.G., Mardynsky Yu.S., Ivanova I.N., Kursova L.V., Gogolin D.V., Ragulin Yu.A.
Comparison of conventional radiotherapy and accelerated hyperfractionated radiotherapy
in chemoradiation treatment for small cell lung cancer -----12

Davtyan A.G., Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Titova L.N. Comparative analysis of long-term results
of surgical and combination therapy for differentiated adenocarcinoma and undifferentiated gastric cancer ----16

Shtin V.I., Novikov V.A., Balatskaya L.N., Krasavina E.A. Life quality as a criterion of treatment
and rehabilitation effectiveness of patients with nasal cavity and paranasal sinus cancer -----22

Korolyeva E.S., Goldberg V.E., Alifirova V.M., Simolina E.I. Role of onconeural antibodies
of paraneoplastic polyneuropathy in early cancer detection -----28

LABORATORY AND EXPERIMENTAL STUDIES

Shevchenko A.V., Kononov V.I., Babysheva N.N., Savenkova O.V., Slonimskaya E.M.
Analysis of associations of vegf-a gene polymorphism at positions 2578A/C and +936C/T
with different receptor status in breast cancer patients -----32

*Zavyalova M.V., Telegina N.S., Vtorushin S.V., Perelmuter V.M., Slonimskaya E.M., Denisov E.V.,
Cherdyntseva N.V., Patalyak S.V.* Morphological study of luminal breast cancer -----38

*Bespalov V.G., Zhabin A.A., Stukov A.N., Beliaeva O.A., Murazov I.G., Semenov A.L., Kon'kov S.A.,
Krylova I.M.* Synergism of antitumor action of dioxet and cisplatin in model of ascitic ovarian tumor -----42

Khyshiktuev B.S., Kayukova E.V., Kayukov V.A., Tereshkov P.P. The fatty acid spectrum of tumor
tissue in cervical cancer with different histopathologic grades -----47

PRACTICE OF ONCOLOGY

Volkova E.E., Vashakmadze L.A., Khomyakov V.M., Mamontov A.S. Accelerated hospital rehabilitation
of patients after extended-combined surgeries for cancer of thoracic esophagus and cardia -----52

Balaev P.I., Borzunov D.Yu. Osteoplasty by g.a. ilizarov in orthopedic rehabilitation of patients
with primary tumors of leg bones -----59

Pisareva L.F., Boyarkina A.P., Odintsova I.N., Gurina L.I., Volkov M.V., Alexeeva G.N.
Kidney cancer incidence in the primorsky krai -----65

Velikaya V.V., Musabaeva L.I., Lisin V.A., Goldberg V.E., Popova N.O. Multimodality treatment of patients
with locally advanced breast cancer including neutron therapy delivered to the postoperative cicatrix -----71

REVIEWS

Bit-Sava E.M., Belogurova M.B. Hereditary breast cancer -----75

Churuksaeva O.N., Kolomiets Л.А. Oncotropic papillomavirus infection and prognosis
for patients with cervical cancer -----82

CHRONICLE. INFORMATION

Information Dissertation Board D001.032.01 at Tomsk Reserch in stutite of SBRAMS for 2012 -----88

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 616.24–006.6–036.8:615.849.1

ВЫСОКАЯ СУММАРНАЯ ДОЗА ОБЛУЧЕНИЯ УЛУЧШАЕТ ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ФОРМОЙ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО: РЕЗУЛЬТАТЫ ОДНОЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

Ю.В. Скрипчак¹, Г.В. Кононова¹, С.М. Асахин^{1,2}, М.Л. Левит^{1,2},
Т.Ю. Гагарина¹, И.К. Пушкарева², М.Ю. Вальков^{1,2}

*ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск¹
ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»²
163000, г. Архангельск, Троицкий пр., 51, e-mail: m_valkov@mail.ru¹*

Проведено ретроспективное изучение общей выживаемости больных ЛМ-МРЛ, получавших не менее 2 курсов химиотерапии и дистанционную ЛТ в СОД не менее 50 Гр на первичный очаг. Больные группы СОДст (n=71) получили облучение грудной клетки в стандартно рекомендованной дозе, в группе СОДэск (n=69) суммарная доза составляла 60–74 Гр по биологическому эквиваленту. Лучевую терапию в режиме ускоренного фракционирования с эскалацией дозы (УГФЭД) чаще применяли в группе СОДэск. Более 1, 3 и 5 лет жили пациенты из группы СОДэск и СОДст соответственно в 54 % (95 % ДИ 42–65 %) и 32 % (95 % ДИ 23–44 %), p=0,11; в 25 % (95 % ДИ 16–36 %) и 1 % (95 % ДИ 0–8 %), p=0,0003; в 17 % (95 % ДИ 10–28 %) и 0 % (95 % ДИ 0–5 %) случаях (p=0,0007). Медиана выживаемости в группах составила 14 (95 % ДИ 10–17 мес) и 9 (95 % ДИ 8–11 мес) мес, $\chi^2=16,8$, p<0,0001 соответственно. При многофакторном анализе только СОД 60 Гр и выше независимо снижала риск смерти (ОР 0,57 (ДИ 0,37–0,88), p=0,012). Увеличение СОД выше стандартно рекомендуемых 50–58 Гр может привести к улучшению выживаемости больных ЛМ-МРЛ. Окончательное подтверждение этой гипотезы возможно только в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Ключевые слова: локализованный мелкоклеточный рак легкого, лучевая терапия.

HIGH TOTAL DOSE RADIATION IMPROVES SURVIVAL OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED SMALL CELL LUNG CANCER: RESULTS OF SINGLE-CENTRAL RETROSPECTIVE ANALYSIS

Yu.V. Skripchak¹, G.V. Kononova¹, S.M. Asakhin^{1,2}, M.L. Levit^{1,2}, T.Yu. Gagarina¹, I.K. Pushkareva², M.Yu. Valkov^{1,2}
*Northern State Medical University, Arkhangelsk¹
Arkhangelsk Clinical Cancer Center²
51, Troitskiy pr., 163000-Arkhangelsk, Russia, e-mail: m_valkov@mail.ru¹*

The overall survival of patients with locally advanced small cell lung cancer who received at least 2 courses of chemotherapy and external beam radiation therapy at a total dose >50 Gy delivered to the primary tumor was retrospectively studied. Patients were divided into 2 groups. Patients in the standard treatment group (n=71) were treated to 50–58 Gy total dose. The dose escalation group (n=69) was treated to 60–74 Gy. Accelerated fractionation regimen in radiotherapy was more frequently given in dose escalation treatment group. The 1-, 3- and 5-year survival rates in the dose escalated and standard dose groups were respectively 54 % (95 % CI 42–65 %) and 32 % (95 % CI 23–44 %), p=0,11; 25 % (95 % CI 16–36 %) and 1 % (95 % CI 0–8 %), p=0,0003; 17 % (95 % CI 10–28 %) and 0 % (95 % CI 0–5 %) (p=0,0007). The median survival was 14 months (95 % CI 10–17 months) in the dose escalated treatment group and 9 months (95 % CI 8–11 months) in patients of the standard treatment group ($\chi^2=16,8$, p<0,0001). Multifactorial analysis showed that a total dose of ≥ 60 Gy resulted in reduction in risk of death (RR 0,57 (CI 0,37–0,88), p=0,012). Radiation dose escalation can result in improvement of local control for patients with locally advanced small cell lung cancer. Prospective randomized studies are required to finally confirm this hypothesis.

Key words: locally advanced small cell lung cancer, radiation therapy.

Раком легкого ежегодно заболевают более чем 50 тыс. человек в РФ, а в мире – более 1,2 миллиона. В общей структуре мировой и российской онкологической заболеваемости эта опухоль занимает первое место [1, 2, 13]. Мелкоклеточный

рак легкого (МРЛ) составляет 18–25 % всех случаев рака легкого, его доля в последние десятилетия снижается. Только треть из обратившихся за помощью имеют локализованное поражение (ЛМ-МРЛ).

При Л-МРЛ ведущим методом лечения, как и при диссеминированной форме, является химиотерапия, включающая дуплеты либо три препарата. Стандартным и наиболее популярным режимом химиотерапии в настоящее время является сочетание платины и этопозиды [3, 18–20]. Согласно данным рандомизированных исследований и метаанализов, доказанной является польза облучения (ЛТ) грудной клетки. Это приводит к увеличению 2-летней выживаемости на 5,4 % [16]. Стандартными схемами ЛТ на сегодня являются 50–54 Гр в режиме традиционного фракционирования (ТФ) и 45 Гр в режиме ускоренного гиперфракционирования [12, 22].

Большинство больных Л-МРЛ погибают от прогрессирования опухоли, причем в 50 % случаев, в том числе и локального, в пределах поля облучения. В связи с этим в ряде нерандомизированных исследований были предприняты попытки увеличения суммарной дозы на первичный очаг в грудной клетке как в режиме ТФ [17, 21], так и с использованием нетрадиционного фракционирования [7]. В настоящее время ведутся два рандомизированных исследования, изучающих такую возможность [10].

В клинике Архангельского клинического онкологического диспансера (АКОД) с 1996 г. применяется схема ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы, характеризующаяся более высокой биологически эквивалентной суммарной дозой (БЭД), чем рекомендованные [2]. Она была введена в локальные стандарты лечения в 2002 г.

Цель исследования – ретроспективный анализ выживаемости больных Л-МРЛ в зависимости от БЭД облучения в составе схем химиолучевого лечения.

Материал и методы

В исследование включали больных Л-МРЛ, получавших химиолучевое лечение в условиях АКОД с марта 1991 г. по декабрь 2006 г. Основными критериями отбора были локализованная форма МРЛ (M_0) и получение химиолучевой терапии. Специальными дополнительными критериями отбора для ЛТ была доза облучения не ниже 50 Гр по биологическому эквиваленту для традиционного фракционирования, для ХТ – не менее 2 курсов химиотерапии не менее чем двумя препаратами в стандартных дозах. Профилактическое облучение головного мозга после достижения полной или практически полной регрессии опухоли было вве-

дено в стандарты лечения Л-МРЛ в АКОД после 2005 г. и допускалось в исследовании.

Лучевую терапию проводили на гамма-терапевтических установках РОКУС-АМ (Равенство, СПб.) и линейном ускорителе электронов Clinac 2100 C (Varian, USA). Согласно стандарту лечения, принятому в ГБУ АО АКОД, в объем облучения входят область первичного очага и зоны регионарного лимфатического метастазирования. Элективное облучение средостения при отсутствии признаков медиастинальных метастазов проводят всем больным. Отступы для компенсации субклинического микроскопического распространения, неточностей в воспроизведении укладок и смещения опухоли вследствие дыхательных движений составляют 2–3 см в верхне-нижнем и 1,5–2 см в передне-заднем и медиально-латеральном направлениях. Лимфатические узлы надключичной области со стороны поражения облучают только в случае их метастатического поражения. Облучение осуществляли по 2D методике с двух встречных полей. Сокращение полей до размеров, соответствующих размерам исходной первичной опухоли и регионарных метастазов, предпринимается по достижении дозы 40–44 Гр либо ее биологического эквивалента.

В исследование включались больные, получившие суммарную дозу облучения не ниже стандартной, подведенную в режимах традиционного фракционирования (ТФ) и ускоренного гиперфракционирования с эскалацией дозы (УГФЭД). Облучение в режиме ТФ проводили по 2 Гр ежедневно 5 раз в нед. Схема УГФЭД состоит в двукратном в день облучении с промежутком между дневными фракциями 5–7 ч. Первоначально разовая доза составляет 1,4 Гр, затем, по достижении СОД 42 Гр и сокращения полей, ее увеличивают до 1,6 Гр. Суммарно в режиме УГФЭД подвели дозу 64,4–67,2 Гр, что эквивалентно 71–74 Гр, подведенным в режиме ТФ [11].

Химиотерапию осуществляли отдельно от ЛТ. В соответствии с установленной в ГБУ АО АКОД программой радикального лечения при Л-МРЛ проводят 2 индукционных и 2–4 консолидирующих курса не менее чем двумя препаратами. До 2000 г. это были, как правило, циклофосфан 1000 мг/м², доксорубин 40 мг/м² и винкристин 1 мг/м² (CAV), либо метотрексат 30 мг/м² (СAM) каждые 28 дней. После 2000 г. применяется главным образом схема PE – цисплатин 100 мг/м² в 1-й день и этопозид по 100 мг в 1, 2, 3-й дни каждые 21–28 дней. Кроме того, про-

водилась химиотерапия по схемам ТС (паклитаксел 135 мг/м² в 1-й день и карбоплатин АУС 5 мг/м² в 1-й день каждые 3–4 нед), GP (гемцитабин 1000 мг/м² в 1-й и 8-й дни и цисплатин 70 мг/м² в 1-й день каждые 3–4 нед), IP (иринотекан 60 мг/м² в 1, 8 и 15-й дни и цисплатин 60 мг/м² в 1-й день каждые 3–4 нед).

В соответствии с целью исследования отобранных для анализа больных Л-МРЛ разделили на 2 группы. Группа 1 – облучение с эскалацией дозы до СОД, превышающей 58 Гр на первичный очаг (СОДэск). Группа 2 (контрольная) – химиолучевая терапия с облучением до стандартной дозы 50–58 Гр в пересчете на традиционное фракционирование (СОДст).

Распределения больных в группах по качественным и порядковым признакам оценивали с помощью критерия χ^2 , по непрерывным – с помощью критерия Стьюдента либо его непараметрического аналога – U-теста Манна–Уитни. Все сравнения были двусторонними. Статистически значимым уровнем различий установлено значение $p < 0,05$.

Основным критерием эффективности лечения была принята общая выживаемость больных,

рассчитанная как временной промежуток между датой установления диагноза и датой смерти от любой причины. Выживаемость больных оценивали путем построения таблиц дожития (life tables), графически представляли в виде кривых Каплана–Майера, сравнивали между группами с помощью лог-рангового критерия. Цензурирование проводили по дате последней проверки базы канцер-регистра либо по дате последней явки на контрольный осмотр. Выживаемость представляли в виде Me (95 % доверительный интервал (95 % ДИ)), кумулятивную выживаемость – в виде % (95 % ДИ). Оценку влияния на общую выживаемость исходных факторов (демографических, характеризующих опухоль и лечение) осуществляли с помощью регрессии Кокса. Введение переменных в модель осуществляли форсированным методом.

Результаты и обсуждение

Всего для анализа отобрано 140 больных Л-МРЛ (табл. 1). Из них 71 – получил суммарную дозу ЛТ на область опухолевого поражения в диапазоне

Таблица 1

Распределение больных Л-МРЛ по исходным характеристикам

Признак	Доза облучения на опухоль, иГр		p
	60–74 (СОДэск)	50-59 (СОДст)	
Возраст, лет			
До 40	1 (5,8 %)	1 (1,4 %)	0,053
40–49	13 (18,8 %)	17 (23,9 %)	
50–59	18 (26,1 %)	32 (45,1 %)	
60–69	30 (43,5 %)	19 (26,8 %)	
70 и старше	4 (5,8 %)	2 (2,8 %)	
Пол			
Женский	4 (5,8 %)	3 (4,2 %)	0,717
Мужской	65 (94,2 %)	68 (95,8 %)	
Стадия			
I	9 (13,0 %)	9 (12,7 %)	0,993
II	14 (20,3 %)	14 (19,7 %)	
III	46 (66,7 %)	48 (67,6 %)	
Клинико-анатомическая форма			
Периферический рак	6 (8,7 %)	8 (11,3 %)	0,780
Центральный рак	63 (91,3 %)	63 (88,7 %)	
Фракционирование			
ТФ	28 (40,6 %)	65 (91,5 %)	<0,0001
УГФЭД	41 (59,4 %)	6 (8,5 %)	
Всего	69 (100 %)	71 (100 %)	

**Показатели кумулятивной выживаемости больных Л- МРЛ
в зависимости от изоэффективной суммарной дозы на опухоль**

Выживаемость, лет	Доза облучения на опухоль, иГр						p
	60–74 (СОДэск)			50–59 (СОДст)			
	%	ДИ-	ДИ+	%	ДИ-	ДИ+	
1	53,6	42,0	64,9	32,4	22,7	43,9	0,1083
2	29,0	19,6	40,6	7,0	3,0	15,5	0,0048
3	24,6	16,0	36,0	1,4	0,3	7,6	0,0003
4	21,7	13,6	32,8	0,0	0,0	5,1	0,0002
5	17,4	10,2	28,0	0,0	0,0	5,1	0,0007

50–58 Гр по биологическому эквиваленту (1-я группа), 69 больных – 60–74 Гр по изоэффекту. Больные в анализируемых группах были равномерно распределены по основным критериям, определяющим прогноз, – стадии, полу, клинко-анатомической форме Л-МРЛ. Более пожилые пациенты получали облучение в повышенной суммарной дозе. При этом повышенная по сравнению со стандартно рекомендуемой суммарная доза значимо чаще была подведена в режиме ускоренного гиперфракционирования.

Медиана времени последующего наблюдения к моменту анализа составила 140 мес, при этом 134 пациента погибли, из них 71 (100 %) – в группе

СОД_{ст}, 63 (91 %) – в группе СОД_{эск} (табл. 2). Показатели кумулятивной выживаемости в группе СОДэск были статистически значимо более благоприятными по сравнению с таковыми в группе СОДст, начиная со второго года наблюдения. Более 5 лет были живы 12 (17,4 %) больных, получивших повышенные дозы ЛТ, и ни одного – в стандартной группе. Медиана выживаемости в группах составила соответственно 13,5 (95 % ДИ, 9,5–17,4) мес в группе СОДэск и 9,0 (95 % ДИ, 8,8–11,2) мес в группе СОДст, $\chi^2=16,8$, $p<0,0001$ (рис. 1).

Учитывая ретроспективный характер исследования и неравномерность в распределении больных в группах по возрасту и режиму фракционирования

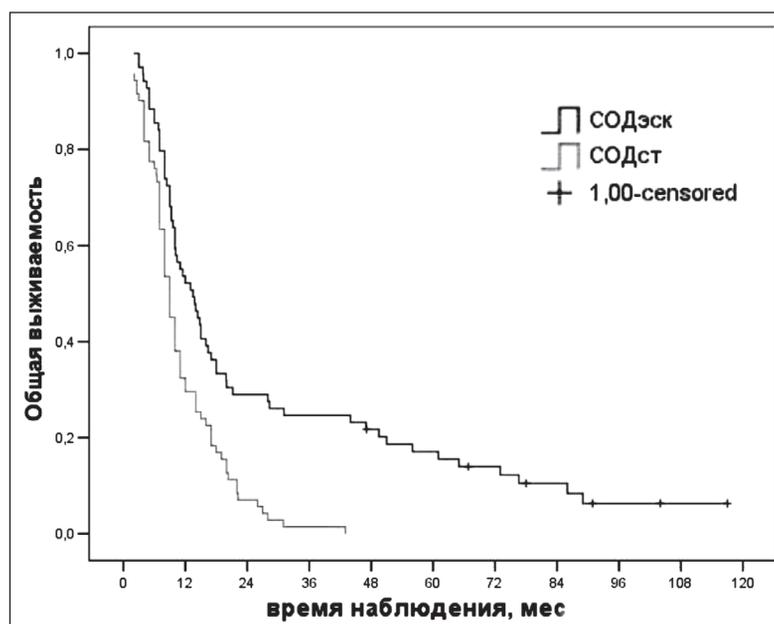


Рис. 1. Показатели общей выживаемости у больных локализованным МРЛ в зависимости от способа лучевой терапии

Таблица 3

Результаты регрессионного анализа

Фактор	Нескорректированные				Скорректированные			
	ОР	ДИ-	ДИ+	p	ОР	ДИ-	ДИ+	p
1 СОД 60 Гр и более	0,48	0,33	0,69	0,000	0,57	0,37	0,88	0,012
2 УГФЭД	0,53	0,37	0,77	0,001	0,75	0,47	1,21	0,239
3 Женский пол	0,53	0,23	1,21	0,132	0,72	0,30	1,69	0,445
4 Возраст >65 лет	1,25	0,82	1,92	0,299	1,01	0,63	1,60	0,975
5 III стадия	1,26	0,88	1,79	0,203	1,04	0,72	1,50	0,834
6 Центральный рак	0,55	0,31	0,99	0,045	0,57	0,31	1,05	0,072

Примечание: референтные группы: 1. Стандартная (50–59 Гр) СОД. 2. Традиционное фракционирование. 3. Мужской пол. 4. Возраст моложе 65 лет. 5. I–II стадия. 6. Периферический РЛ.

ния, проведен регрессионный анализ (табл. 3). При первичном анализе значимое положительное влияние на прогноз имели повышенная, по сравнению со стандартной, суммарная доза облучения, режим фракционирования УГФЭД и центральная локализация Л-МРЛ. После коррекции по другим факторам статистически значимое влияние на прогноз оказала только суммарная доза ЛТ: при СОД 60 иГр и выше ОР составило 0,57 (95 ДИ, 0,37–0,88), что соответствует снижению риска смерти от любой причины на 43 %.

В настоящем ретроспективном исследовании показано, что суммарная доза облучения на опухоль может быть значимым фактором прогноза при локализованной форме мелкоклеточного рака легкого: при дозе на опухолевый очаг, по биологическому эффекту составляющей 60 Гр и более, большие Л-МРЛ имели более низкий риск смерти от любой причины по сравнению со стандартной дозой. Химиотерапия является основным методом лечения МРЛ, однако при локализованной его форме облучение первичного очага и зон регионарного лимфооттока приводит к увеличению 2-летней выживаемости на 5,4 % [16]. Применение ЛТ на грудную клетку в настоящее время входит в рекомендованный стандарт лечения при Л-МРЛ.

При этом, однако, существуют вопросы, требующие решения в научных исследованиях, к ним относят и величину суммарной дозы облучения. Современный стандарт дозы основан на результатах наиболее успешных опубликованных рандомизированных клинических исследований. Это ставший классическим режим [22] ежедневного двукратного в день облучения по 1,5 Гр за 30 фракций, на фоне химиотерапевтического дуплета, начиная со второго цикла химиотерапии, и ранее

установленный во многих исследованиях стандарт дозы при использовании однократного в день облучения до эквивалента 50 Гр в режиме ТФ [4, 14]. Будет ли эффективным дальнейшее повышение дозы – покажут результаты двух рандомизированных исследований, которые в настоящее время проводятся в Европе и США [10].

В нескольких исследованиях было изучено влияние дозы на противоопухолевый эффект лечения. Например, в рандомизированном исследовании [8] сравнивали противоопухолевую эффективность суммарных доз 25 и 37,5 Гр на грудную клетку разовыми фракциями 2,5 Гр, что выше традиционного размера фракции 1,8–2,0 Гр. Актуарная частота внутригрудного прогрессирования была значимо выше у больных, получивших СОД 25 Гр – 80 %, против 69 % при СОД 37,5 Гр. В другом ретроспективном исследовании увеличение частоты внутригрудного локального контроля при Л-МРЛ наблюдали после повышения СОД с 30 до 50 Гр [6]. Через 2,5 года после лечения локальный контроль в группе пациентов, получивших СОД 30 Гр, составлял 16 % по сравнению с 63 % у пациентов, получивших облучение в дозе 50 Гр. В третьем исследовании локальный контроль достигал 96 % после СОД, эквивалентной 60 Гр [15].

Максимально переносимая доза при ТФ одновременно с химиотерапией платиной и этопозидом, согласно данным исследования 1-й фазы, проведенного Группой В по изучению рака и лейкемии (CALGB), может быть выше 70 Гр, для режима ускоренного гиперфракционирования с разовой дозой 1,5 Гр, подводимой дважды в день, она равна 45 Гр [7].

Целью настоящего исследования было изучение общей выживаемости больных Л-МРЛ. Этот критерий

рий эффективности включает в себя и локальный контроль, и риск смерти от токсичности, и от отдаленных метастазов, что, учитывая высокий риск смерти больных, является наиболее адекватной оценкой эффекта лечения. Суммарная доза в диапазоне 60–74 Гр по изоэффекту привела к снижению риска смерти от любой причины на 43 % (ОР – 0,57) по сравнению со стандартной. Ретроспективный характер исследования не позволяет оценить вклад каждого из компонентов (локальный контроль, риск отдаленного прогрессирования, токсичность).

Еще одним важным фактором, определяющим эффективность современной ЛТ при химиолучевом лечении Л-МРЛ, является использование нетрадиционного фракционирования. Ускоренное гиперфракционирование (УГФ), согласно радиобиологическим предпосылкам [9], снижает риск ускоренной репопуляции клоногенов опухоли за счет сокращения общего времени лечения, однако, при этом наблюдается повышение острой токсичности. Два опубликованных рандомизированных исследования по сравнению схем УГФ с традиционными показали конфликтующие результаты.

В исследовании А.Т. Turrisi et al. [22] продемонстрировано преимущество в выживаемости у больных, получавших УГФ по 1,5 Гр дважды в день ежедневно до 45 Гр по сравнению с 45 Гр за 25 фракций в течение 5 нед. В обеих группах облучение начиналось одновременно с первым из 4 запланированных курсов ХТ по схеме РЕ. Более 5 лет живы 26 % и 16% больных соответственно. Эзофагит III степени и выше чаще встречался в группе УГФ – 27 % против 11 %.

В исследовании NCCTG 262 больных были рандомизированы на получение ЛТ в режиме однократного (50,4 Гр за 28 фракций) и двукратного в день (48 Гр за 32 фракции с двухнедельным перерывом после 24 Гр) дистанционного облучения, начинавшегося вместе с четвертым из 6 запланированных курсов РЕ. Двухлетняя выживаемость в группах была аналогичной – 45 % и 47 %, что, по мнению многих экспертов, может быть следствием расщепления схемы УГФ [5].

В нашем исследовании при многофакторном анализе не удалось продемонстрировать преимущества схемы УГФЭД перед ТФ (ОР – 0,75 (ДИ 0,47–1,21), $p=0,239$). Причиной этого может быть то, что по локальным стандартам АКОД ЛТ начиналась в последовательном режиме после 2–4

курсов химиотерапии, когда ускоренная репопуляция клоногенов была включена, и общее время облучения было не столь определяющим фактором. В целом показатели 5-летней выживаемости в основной группе (17,4 %) сопоставимы с лучшими результатами опубликованных исследований, что свидетельствует об эффективности высоких доз ЛТ при лечении Л-МРЛ.

Недостатком настоящего исследования является ретроспективный характер. Учитывая нерегулярный и отрывочный характер записей о токсичности лечения, трудно было учесть этот фактор. Кроме того, базы данных популяционного регистра не содержат важных сведений об исходном состоянии больных и дефиците массы тела. Эти показатели в большой степени определяют прогноз жизни больных. Однако достаточно жесткие критерии отбора в этот анализ (СОД ЛТ не менее 50 Гр и не менее 2 курсов ХТ в лечебной дозе), вероятно, позволили избежать попадания больных с оценкой по ECOG менее 2 и выраженным дефицитом массы тела в анализ.

Еще одним фактором, отрицательно влияющим на валидность анализа, служит длительное время набора больных в исследование. Пациенты на ранних стадиях набора с большей вероятностью могли иметь отдаленные метастазы по сравнению с обследованными с помощью МСКТ в последние годы. Использование релевантных методов статистического анализа, сравнительно большая для такой редкой патологии популяция больных позволяют частично нивелировать эти указанные недостатки.

Все вышесказанное обуславливает необходимость проведения проспективного рандомизированного исследования для проверки гипотезы о большей эффективности более высокой суммарной дозы при Л-МРЛ. Однако, учитывая то, что подходящие больные встречаются достаточно редко (в Архангельской области – в среднем 7 пациентов в год), требуется кооперация нескольких центров.

Таким образом, в настоящем ретроспективном исследовании показано, что увеличение суммарной дозы выше стандартно рекомендуемых 50–58 Гр может привести к улучшению выживаемости больных Л-МРЛ. Окончательное подтверждение этой гипотезы возможно только в рамках проспективного рандомизированного исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. № 20 (3s). С. 52–90.
2. Кононова Г.В., Вальков М.Ю., Пушкарева И.К. Химиолучевое лечение локализованных форм мелкоклеточного рака легкого: отдаленные результаты // Материалы XI Российского онкологического конгресса. М., 2007. С. 19.
3. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2009. С. 13–15.
4. Birch R., Omura G.A., Greco F.A., Perez C.A. Patterns of failure in combined chemotherapy and radiotherapy for limited small cell lung cancer: Southeastern Cancer Study Group experience // NCI Monogr. 1988. № 6. P. 265–270.
5. Bonner J.A., Sloan J.A., Shanahan T.G. et al. Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma // J. Clin. Oncol. 1999. Vol. 17. P. 2681–2685.
6. Choi N.C., Carey R.W. Importance of radiation dose in achieving improved loco-regional tumor control in limited stage small-cell lung carcinoma: an update // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1989. Vol. 17 (2). P. 307–310.
7. Choi N.C., Herndon J.E. II, Rosenman J. et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer // J. Clin. Oncol. 1988. Vol. 16. P. 3528–3536.
8. Coy P., Hodson I., Payne D.G. et al. The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1988. Vol. 14 (2). P. 219–226.
9. De Ruysscher D., Pijls-Johannesma M., Bentzen S.M. et al. 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.
10. Faivre-Finn C., Blackhall F., Snee M. et al. Improving survival with thoracic radiotherapy in patients with small cell lung cancer. The CONVERT and the REST trials // Clin. Oncology. 2010. Vol. 22. P. 547–549.
11. Fowler J.F. Practical time-dose evaluations, or how to stop worrying and learn to love linear quadratics / Technical basis of radiation therapy / Eds. S.H. Levitt, J.A. Purdy, C.A. Perez, P. Poortmans. Springer, 2012. P. 8–46.
12. Gregor A., Drings P., Burghouts J. et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study // J. Clin. Oncol. 1997. Vol. 15. P. 2840–2849.
13. Jemal A., Siegel R., Xu J. et al. Global cancer statistics // CA Cancer J. Clin. 2011. Vol. 61 (2). P. 69–90.
14. Osterlind K., Hansen H.H., Hansen H.S. et al. Chemotherapy versus chemotherapy plus irradiation in limited small cell lung cancer. Results of a controlled trial with 5 years follow-up // Br. J. Cancer. 1986. Vol. 54 (1). P. 7–17.
15. Papac R.J., Son Y., Bien R. et al. Improved local control of thoracic disease in small cell lung cancer with higher dose thoracic irradiation and cyclic chemotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1987. Vol. 13 (7). P. 993–998.
16. Pignon J.P., Arriagada R., Ihde D.C. et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small cell lung cancer // N. Engl. J. Med. 1992. Vol. 327. P. 1618–1624.
17. Roof K.S., Fidias P., Lynch T.J. et al. Radiation dose escalation in limited-stage small-cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2003. Vol. 57 (3). P. 701–708.
18. Sculier J.P., Lafitte J.J., Efremidis A. et al. A phase III randomised study of concomitant induction radiochemotherapy testing two modalities of radiosensitisation by cisplatin (standard versus daily) for limited small-cell lung cancer // Ann. Oncol. 2008. Vol. 19(10). P. 1691–1697.
19. Skarlos D.V., Samantas E., Briassoulis E. et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG) // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12 (9). P. 1231–1238.
20. Takada M., Fukuoka M., Kawahara M. et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104 // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20 (14). P. 3054–3060.
21. Tomita N., Kodaira T., Hida T. et al. The impact of radiation dose and fractionation on outcomes for limited-stage small-cell lung cancer // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2010. Vol. 76 (4). P. 1121–1126.
22. Turrisi A.T., Kim K., Blum R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide // N. Engl. J. Med. 1999. Vol. 340. P. 265–271.

Поступила 25.07.12

СРАВНЕНИЕ ТРАДИЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ С МЕТОДИКОЙ УСКОРЕННОГО ГИПЕРФРАКЦИОНИРОВАНИЯ В ХИМИОЛУЧЕВОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО

И.А. Гулидов, А.Г. Золотков, Ю.С. Мардынский, И.Н. Иванова,
Л.В. Курсова, Д.В. Гоголин, Ю.А. Рагулин

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России, г. Обнинск, 249036, Россия, г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: ivanirka@gmail.com

Представлены 5-летние результаты лечения 69 больных с локализованным мелкоклеточным раком легкого IIА–IIIА стадий. Лучевая терапия проведена в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы: разовая очаговая доза 1 + 1,5 Гр с интервалом 5–6 ч, суммарная очаговая доза 60–70 Гр в зависимости от общего состояния и функции легких. Полный эффект со стороны первичной опухоли в легком был достигнут у 13 (42 %) пациентов, медиана выживаемости составила 28 мес. Показатели 5-летней выживаемости – 26,2 %. Токсичность III степени по шкале RTOG в легком – 3,2 %, в перикарде – 6,5 %. Лучевых реакций III–IV степени со стороны крови и пищевода выявлено не было.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, ускоренное гиперфракционирование, химиолучевая терапия, острые лучевые реакции.

COMPARISON OF CONVENTIONAL RADIATION THERAPY AND ACCELERATED HYPERFRACTIONATED RADIATION THERAPY IN CHEMORADIATION TREATMENT FOR SMALL CELL LUNG CANCER

I.A. Gulidov, A.G. Zolotkov, Yu.S. Mardynsky, I.N. Ivanova,
L.V. Kursova, D.V. Gogolin, Yu.A. Ragulin
*Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk
4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia,
e-mail: ivanirka@gmail.com*

The 5-year treatment outcomes of 69 patients with stage IIА–IIIА locally advanced small cell lung cancer have been presented. Accelerated hyperfractionated radiotherapy was administered in the uneven daily dose fractionation (single dose of 1 + 1,5 Gy with a 5–6 hour interval to a total dose of 60–70 Gy) depending on the health status and lung function. The complete response was achieved in 13 (42 %) patients, the median survival was 28 months and the 5-year survival rate was 26,2 %. Grade III lung and pericardium toxicities (according to RTOG toxicity scale) were observed in 3,2 % and 6,5 % of patients, respectively. No grade III–IV radiation-induced blood and esophageal damages were found.

Key words: small cell lung cancer, accelerated hyperfractionated radiotherapy, chemoradiotherapy, acute radiation-induced reactions.

В нашей стране ежегодно регистрируется около 65 тыс. заболеваний раком лёгкого. Мелкоклеточный рак лёгкого (МРЛ) встречается примерно у 15–20 % больных этой патологией, что составляет около 13 000 в год. Если в 70–90-х годах прошлого столетия МРЛ выявлялся у 25–30 % всех больных раком лёгкого, то в последние годы он встречается не более чем у 20 % пациентов, связывают этот факт с уменьшением числа курящих [5, 6]. Кроме того, новые диагностические методы (КТ, МРТ, ПЭТ) позволяют выявить МРЛ на более ранних стадиях: локализованный рак ранее выявлялся у 25 % больных, а в последние годы – у 40 %.

Мелкоклеточный рак лёгкого относится к наиболее злокачественно протекающим опухолям, которые характеризуются коротким анамнезом, быстрым течением, ранним метастазированием. В настоящее время общепризнано, что операция при МРЛ показана только при ранних стадиях ($T_{1-2}N_{0-1}$) [1–7]. При этом она должна дополняться 4 курсами адъювантной комбинированной химиотерапии (ХТ). Из общего числа больных оперируются не более 5 %.

Как правило, МРЛ – высокочувствительная к химио- и лучевой терапии (ЛТ) опухоль. Очень важным моментом в ХТ данного заболевания стала смена I линии. В настоящее время в качестве

ХТ первой линии лечения применяется схема ЕР (этопозид 100 мг/м^2 + цисплатин 30 мг/м^2 , в 1, 8, 15-й день), которая заменила ранее широко применявшуюся схему САУ. Это особенно актуально для локализованного МРЛ, так как режим ЕР более удобен для комбинации с лучевой терапией, благодаря меньшей гематологической токсичности и потенцирующему эффекту на облучение.

Установлено, что клетки МРЛ имеют низкую способность к восстановлению сублетальных повреждений, которая делает их более чувствительными к ЛТ в режиме гиперфракционирования, когда используются дозы облучения менее традиционных 2 Гр за фракцию [1–3]. При этом ускоренные курсы имеют преимущество перед традиционными в связи со свойственной МРЛ значительной величиной пролиферативного пула, коротким временем удвоения опухоли, высокой способности к репопуляции и гетерогенности новообразования.

В настоящее время установлено, что отрицательное влияние на выживаемость больных неоперабельным раком легкого оказывает удлинение курса ЛТ. Следовательно, перспективным является применение нетрадиционных режимов облучения в химиолучевом лечении МРЛ, позволяющих сократить сроки, а также стоимость лечения [5, 8]. Таким образом, остаётся актуальным поиск оптимального фракционирования дозы ионизирующего излучения и его суммарной дозы; время, последовательность, схема полихимиотерапии.

Цель исследования – изучить эффективность химиолучевого лечения локализованного МРЛ ПА–PIA стадий.

Материал и методы

В исследование включены 69 пациентов с морфологической верификацией МРЛ, которые были разделены на 2 группы:

1-я группа (n=31) – ЛТ в режиме ускоренного гиперфракционирования с неравномерным дроблением дневной дозы РОД 1 + 1,5 Гр с интервалом 5–6 ч, СОД 50–60 Гр;

2-я группа (n=38) – традиционная ЛТ, РОД 2 Гр, СОД 60 Гр.

Всем пациентам проводилось 4 курса ХТ в режиме ЕР одновременно с началом ЛТ. Лучевая терапия проводилась 5 дней в нед на гамма-терапевтических аппаратах типа «АГАТ» и «РОКУС»,

а также на линейных ускорителях Philips SL 20, SL 75.

Отбор пациентов для химиолучевого лечения осуществлялся по принципу ожидаемой переносимости лечения. Это были преимущественно мужчины, в возрасте от 39 до 74 лет на момент начала лечения, в основном с ПА–PIB ст. – 55 (79,7 %) больных, в том числе в 1-й – 25 (80,6 %) и во 2-й группе – 30 (78,9 %) пациентов, в остальных случаях – МРЛ PIA ст. Все больные ранее не получали лучевой терапии; у них отсутствовали тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации (инфаркт миокарда, ИБС, сахарный диабет), статус по шкале Карновского – не ниже 70 %. Сроки наблюдения – не менее 5 лет после завершения лучевого лечения.

Эффективность методики лучевой терапии определяли по следующим критериям: излеченность первичного очага, размеры которого оценивали через 2 мес после окончания ЛТ. Состояние первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов изучалось при каждом плановом обследовании больных. Показатели выживаемости рассчитывали актуальным методом Каплана–Мейера, сравнение результатов между двумя группами проведено с использованием Log-Rank теста. Кроме того, сравнивали частоту и тяжесть лучевых реакций и повреждений согласно классификации, используемой в исследованиях RTOG и EORTC.

Результаты и обсуждение

Полный и выраженный эффект лечения со стороны первичной опухоли легкого был достигнут в 1-й группе у 13 (42 %), в контрольной группе – у 9 (24 %) больных. Медиана выживаемости составила 28 и 17 мес соответственно; 3-летняя выживаемость в 1-й группе – 40,1 %, во 2-й – 19,2 %; 5-летняя выживаемость – 26,2 % против 16,5 %, p=0,048 (Log-Rank test) (рис. 1).

В процессе химиолучевого лечения МРЛ все больные получали сопроводительную (поддерживающую) терапию, необходимость которой была обусловлена 2 причинами:

– обострением или декомпенсацией сопутствующей соматической патологии (хроническая обструктивная болезнь лёгких, ИБС, артериальная гипертензия, сахарный диабет, атеросклероз церебральных артерий, хронические заболевания ЖКТ, почек);

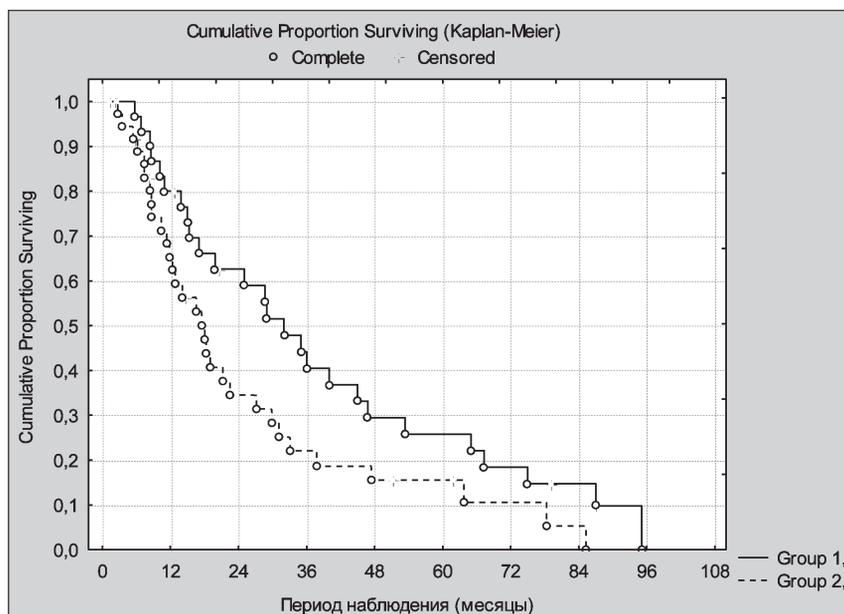


Рис. 1. Показатели отдаленной выживаемости пациентов с локализованным МРЛ в зависимости от метода лечения

– развитием лучевых реакций со стороны пищевода и лёгких.

На протяжении первых двух лет после лечения у 17 (54,8 %) человек из основной группы и 26 (68,4 %) – из контрольной было выявлено рецидивирование или прогрессирование МРЛ в регионарных и отдалённых лимфоузлах, втором лёгком, костях, головном мозге и других органах. В этих случаях были проведены паллиативные или симптоматические курсы ЛТ на вновь выявленные очаги в сопровождении II линии ХТ. В ряде случаев проведено несколько (в среднем 5–8) курсов химиолучевой терапии, что значительно увеличило продолжительность жизни данных больных.

Эзофагит I–II степени был наиболее частым проявлением острых лучевых реакций и, как правило, развивался при СОД 25–35 Гр. В 1-й группе он встречался несколько чаще, чем во 2-й – 83,9 % против 76,3 %. Назначалась симптоматическая терапия. Миелотоксичность I–II степени в сравниваемых группах встречалась с одинаковой частотой – у 12 (38,7 %) и 13 (34,2 %) больных соответственно. Ни в одном случае тяжесть острых реакций не являлась причиной незапланированного перерыва лучевой терапии. Токсичность III степени по шкале RTOG со стороны легкого встречалась в 3,2 %, перикарда – в 6,5 %, соответственно у 1 и

2 пациентов 1-й группы (таблица). Эзофагитов и эпидермитов III–IV степени не наблюдалось.

По данным литературы, после радикального курса ЛТ развиваются лучевые повреждения лёгких и сердца, которые в некоторых случаях осложняются дыхательной недостаточностью, сердечной недостаточностью, кровохарканием, лёгочным кровотечением [2, 7]. Указанная патология требует коррекции в амбулаторных или стационарных условиях. В абсолютном большинстве случаев лечение больных осуществляется консервативными методами. Используются противовоспалительные, антибактериальные, бронхо-муколитические, кардиотропные средства. По показаниям – бронхоскопические и трансторакальные санации. Успешная коррекция указанной выше патологии позволяет осуществлять и продолжать специфическое химиолучевое лечение.

Международная практика показывает, что нельзя анализировать общую выживаемость пациентов с данной патологией без изучения химиолучевых реакций и повреждений. Они лимитируют как количество курсов ХТ, так и суммарные дозы облучения. В обеих группах больных не было зафиксировано ни одного случая смерти в процессе лечения, тогда как в мировой практике при использовании конформной лучевой терапии, аппаратов

Таблица

Частота и степень тяжести лучевых повреждений в сравниваемых группах

Лучевые повреждения		I ст.	II ст.	III ст.	Всего
Пневмонит/ пневмофиброз	1-я группа	9 (29,0 %)	7 (22,6 %)	1 (3,2 %)	17 (54,8 %)
	2-я группа	13 (34,2%)	9 (23,7%)	-	22 (57,9%)
Перикардит	1-я группа	6 (19,4%)	4 (12,9%)	2 (6,5%)	12 (38,7%)
	2-я группа	11 (28,9%)	7 (18,4%)	-	18 (47,4%)

с модуляцией интенсивности ионизирующего излучения наблюдается до 5 % летальных исходов, непосредственно связанных с лечением [7].

Проведено изучение факторов прогноза: стадия, величина и локализация опухоли, степень регрессии, методика облучения. Единственным фактором прогноза, оказавшим достоверное влияние на 5-летнюю общую выживаемость в обеих изучаемых группах больных, оказалась полная регрессия новообразования, что соответствует мировому опыту [4, 11]. Таким образом, наше исследование проведено в соответствии с принятыми в международной практике методами лечения данной группы больных [6, 9]. Все больные получили химиолучевое лечение – «раннюю ЛТ», при которой доказаны лучшие результаты выживаемости [5, 10]. Нами подтверждено радиобиологическое обоснование применения ускоренных курсов дистанционной лучевой терапии этого агрессивного злокачественного новообразования. Очевидно, что сокращение длительности курса лучевой терапии усиливает подавление пролиферативного пула клеток МРЛ и приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов.

Заключение

Методика неравномерного дробления дневной дозы лучевой терапии на две фракции 1 + 1,5 Гр с 5–6-часовым интервалом удовлетворительно переносится больными при лечении МРЛ IIВ–IIIA стадии. Показатели 5-летней выживаемости составили 26,2 % против 16,5 % при традиционном фракционировании дозы облучения, $p=0,048$ (Log-Rank test). Таким образом, методика ускоренного

гиперфракционирования позволила достоверно увеличить пятилетнюю выживаемость у больных локализованной формой МРЛ. Перспективно дальнейшее совершенствование методик химиолучевого лечения больных МРЛ с использованием ускоренного гиперфракционирования дозы и современных схем химиотерапии

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бычков М. Б.* Мелкоклеточный рак лёгкого. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2006. С. 203–208.
2. *Золотков А.Г., Мардынский Ю. С., Гулидов И.А.* Терапевтическая радиология. Руководство для врачей «Лучевая терапия опухолей лёгких» / Под ред. А.Ф. Цыба, Ю.С. Мардынского. М., 2010. С. 170–173.
3. *Золотков А.Г., Мардынский Ю.С., Гулидов И.А. и др.* Повышение эффективности лучевой терапии рака легкого: клинические и экономические проблемы // Клиническая радиология. 2008. № 3. С. 16–20.
4. *Курсова Л.В., Рагулин Ю.А., Пасов В.Н., Иванова И.Н.* Лечение больных лучевым экссудативным перикардитом // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 37–41.
5. *Лучевая терапия в лечении рака: Практическое руководство / Под ред. рабочей группы ВОЗ.* М., 2000. С. 101–114.
6. *Скрипчак Ю.В., Кононова Г.В., Асахин С.М. и др.* Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 6 (48). С. 74–82.
7. *Turrisi A.T., Kim K., Blum R. et al.* Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 340 (4). P. 265–271.
8. *Gaspar L.E.* Limited small cell lung cancer (stage 1-3): observation from the NCL // *ASCO.* 2004. Abs. 7042.
9. *Komaki R., Paulus R., Ettinger D.S. et al.* Phase II Study of Accelerated High-Dose Radiotherapy With Concurrent Chemotherapy for Patients With Limited Small-Cell Lung Cancer: Radiation Therapy Oncology Group Protocol 0239 // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2012. Vol. 83 (4). P. 531–536.
10. *Thatcher N.* Some treatment concepts in SCLC // VII Eur. Conf. Perspectives in lung cancer. Athens, 2006. P. 67–73.
11. *Quioix E.* Is there are improvement of survival in SCLC patients? // II Intern. Conf. New perspectives in the treatment of SCLC. Lausanne, 2002. P. 129–130.

Поступила 23.07.12

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО И КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

А.Г. Давтян, В.Ю. Скоропад, Б.А. Бердов, Л.Н. Титова

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, г. Обнинск, 249036, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Королева, 4, e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Представлен сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка (НРЖ). Показано, что результаты лечения больных дифференцированной аденокарциномой значимо лучше, чем НРЖ, что с наибольшей степенью статистической значимости проявляется при хирургическом лечении ($p=0,001$). Применение интенсивной предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр позволяет значимо улучшить результаты лечения НРЖ, не сказываясь, однако, на результатах лечения больных дифференцированной аденокарциномой. В наибольшей степени преимущества комбинированного лечения у больных НРЖ проявляются в случае опухолей, не прорастающих за пределы серозной оболочки (pT_{1-3}), и при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N_0).

Ключевые слова: недифференцированный рак желудка, комбинированное и хирургическое лечение, отдаленные результаты лечения.

COMPARATIVE ANALYSIS OF LONG-TERM RESULTS OF SURGICAL AND COMBINATION THERAPY FOR DIFFERENTIATED ADENOCARCINOMA AND UNDIFFERENTIATED GASTRIC CANCER

A.G. Davtyan, V.Yu. Skoropad, B.A. Berdov, L.N. Titova
Medical Radiological Research Center RAMS, Obninsk

4, Korolyeva Street, 249036-Obninsk, Kaluga region, Russia, e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

The comparative analysis of long-term results of surgical and combined modality treatment for differentiated adenocarcinoma and undifferentiated gastric carcinoma (UGC) has been presented. Treatment outcomes of patients with differentiated adenocarcinoma were shown to be significantly superior to those of patients with UGC ($p=0,001$). Intensive preoperative radiation therapy at a total dose of 20–27 Gy resulted in a significant improvement of treatment outcomes in patients with UGC, showing no any improvement of treatment outcomes in patients with differentiated adenocarcinoma. The benefits of combination treatment for patients with UGC were observed in cases with tumors not spreading through the serosa (pT_{1-3}) and with no evidence of regional lymph nodes involvement (N_0).

Key words: undifferentiated gastric carcinoma, surgical and combination treatment, long-term treatment results.

Несмотря на глобальное снижение заболеваемости раком желудка, во всем мире отмечается рост его диффузных форм, к которым относятся и недифференцированный рак желудка (НРЖ) [12, 13]. В последние годы появляется все больше исследований, обосновывающих роль морфологического строения опухоли в качестве одного из основных прогностических факторов. По данным многих авторов, низкая степень дифференцировки опухоли является независимым фактором неблагоприятного прогноза [11, 14, 15]. Более того, в ряде исследований было продемонстрировано, что даже наличие компонентов недифференцированного рака у больных дифференцированной аденокар-

циномой желудка также является значимым фактором негативного прогноза [4, 18]. Так, Н. Shimizu et al. [18] показали, что 5-летняя выживаемость при относительно ранних стадиях (pT_{1-2}), в случае наличия комплексов недифференцированного рака, у больных с дифференцированными формами достоверно ниже, чем в группе больных с дифференцированной аденокарциномой ($p=0,011$). При многофакторном анализе авторы подтвердили, что наличие недифференцированного компонента опухоли является независимым фактором негативного прогноза. С.Н. Неред и соавт. [5] на большом клиническом материале показали, что у больных НРЖ расширение объема лимфодиссекции до D_2

не привело к улучшению отдаленных результатов, более того, абсолютные цифры выживаемости были даже ниже, по сравнению с объемом лимфодиссекции D₁. В то же время, по данным ряда авторов, для НРЖ характерна более высокая чувствительность к лучевому воздействию, и, соответственно, могут быть достигнуты лучшие результаты при применении комбинированного лечения [1, 6–9]. В предыдущей нашей публикации было убедительно показано, что НРЖ отличается от дифференцированной аденокарциномы клиническим течением, а также имеет особенности в развитии рецидивов. Так, НРЖ достоверно чаще встречался у женщин и в более молодом возрасте; чаще встречался в виде местнораспространенных процессов; отличался массивным лимфогенным метастазированием; реже локализовался в дистальном отделе и гораздо чаще тотально поражал желудок; имел большие размеры; характеризовался преобладанием инфильтративных форм. Основным путем прогрессирования НРЖ являлась перитонеальная диссеминация [6].

Цель исследования – провести сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения у больных с дифференцированным и недифференцированным раком желудка.

Материал и методы

В ФГБУ МРНЦ Минздрава России за период с 1972 по 2011 г. находились на обследовании и лечении 1304 больных раком желудка, которым были выполнены радикальные либо паллиативные (в резекционном объеме) оперативные вмешательства. У 118 (9 %) больных был установлен диагноз НРЖ (G₄), а у 508 (39 %) больных – дифференцированная аденокарцинома (G_{1–2}). Интенсивная предоперационная лучевая терапия в СОД 20–27 Гр была проведена 51 больному НРЖ и 248 больным дифференцированной аденокарциномой на гамма-терапевтических установках «Рокус» и «Агат Р», а с 1999 г. – высокоэнергетическим фотонным излучением на ускорителе электронов Philips SL 20. В зону облучения включали первичную опухоль +4–5 см тканей от определяемой границы опухоли, перигастральные лимфатические узлы, лимфатические коллекторы в области чревного ствола и его ветвей. Как правило, в поле облучения попадал весь желудок.

Предоперационную лучевую терапию проводили по трем методикам: интенсивно-концентрированный курс (32 больных), динамическое фракционирование дозы (14 больных), методика дневного дробления дозы (19 больных). Интенсивное предоперационное облучение проводили по 4 Гр за фракцию ежедневно в течение 5 дней. Суммарная очаговая доза составляла 20 Гр. Интервал от окончания лучевой терапии до операции не превышал 5 дней. Методика динамического фракционирования дозы заключалась в подведении суммарной очаговой дозы 27 Гр за 11 дней, включая два выходных после первого и перед последним сеансами облучения. Все фракции, размер которых варьировал от 2,5 до 7 Гр, подводились за 2 сеанса с интервалом 4–5 ч. Интервал от окончания лучевой терапии до операции составлял от 1 до 3 дней. В последние годы использовали методику дробления дневной очаговой дозы на две фракции. Суммарная очаговая доза 25 Гр подводилась за 5 последовательных дней, по две фракции по 2,5 Гр с интервалом 4–5 ч. Операция выполнялась через 4–5 дней после завершения лучевой терапии.

В работе использована классификация рака желудка TNM (7-е издание UICC, 2009). Для статистической обработки был применен лицензионный коммерческий биомедицинский пакет Prism 3 (Graph Pad Software, Inc., США). Достоверность различий между показателями оценивали с помощью точного критерия Фишера, использовали двусторонний тест. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В табл. 1 представлен сравнительный анализ 3-, 5- и 10-летней выживаемости больных дифференцированной аденокарциномой и НРЖ в целом по группам и в зависимости от различных клинических и демографических факторов. Выживаемость больных дифференцированными формами рака желудка оказалась статистически достоверно выше во все сроки наблюдения ($p=0,04$), что в целом согласуется с данными литературы [2–4, 10, 16, 17]. Так, P.R. Patel et al. [16] при анализе результатов хирургического лечения 773 больных показали, что у пациентов низко- и недифференцированным раком желудка (G₃, G₄) выживаемость была существенно ниже, чем у больных с высоко- и умереннодифференцированными формами (G₁, G₂). С.Н.

Таблица 1

Сравнительный анализ выживаемости больных дифференцированной аденокарциномой и НРЖ в зависимости от клинико-демографических факторов

Фактор, морфологическое строение		Выживаемость, %			p
		3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Вся группа	G ₁₋₂	65 ± 2	54 ± 3	41 ± 3	0,04
	G ₄	53 ± 6	41 ± 6	28 ± 6	
Возраст >55	G ₁₋₂	61 ± 3	48 ± 3	33 ± 4	0,9
	G ₄	53 ± 8	44 ± 8	32 ± 8	
Возраст ≤ 55	G ₁₋₂	70 ± 4	62 ± 4	54 ± 5	0,001
	G ₄	52 ± 8	34 ± 8	24 ± 8	
Мужской пол	G ₁₋₂	63 ± 3	50 ± 3	36 ± 3	0,8
	G ₄	57 ± 8	47 ± 8	32 ± 9	
Женский пол	G ₁₋₂	69 ± 4	60 ± 4	52 ± 5	0,002
	G ₄	46 ± 8	30 ± 8	23 ± 8	
pN ₀	G ₁₋₂	74 ± 3	63 ± 3	50 ± 3	0,11
	G ₄	59 ± 7	48 ± 8	38 ± 8	
pN+	G ₁₋₂	41 ± 4	30 ± 4	20 ± 4	0,4
	G ₄	37 ± 10	21 ± 9	10 ± 7	
pT ₁₋₃	G ₁₋₂	75 ± 2	61 ± 3	48 ± 3	0,03
	G ₄	62 ± 8	46 ± 8	35 ± 8	
pT _{4a/b}	G ₁₋₂	41 ± 4	36 ± 4	28 ± 4	0,7
	G ₄	46 ± 8	36 ± 8	30 ± 8	

Неред и соавт. [5] исследовали результаты лечения более 2300 больных раком желудка и показали, что медиана выживаемости, 3- и 5-летняя выживаемость при НРЖ были достоверно ниже, чем при других гистологических формах, – 18,0 мес, 38,6 % и 31,1 %, тогда как при аденокарциноме – 31,5 мес, 51,7 % и 45,3 % соответственно (p<0,0001). В.В. Кутуков и соавт. [3] на основании анализа результатов хирургического лечения 1480 больных раком желудка показали, что наиболее низкий показатель 1-летней выживаемости был отмечен именно у больных с НРЖ – 38 %, для сравнения, при дифференцированной аденокарциноме он составил 84 %. Аналогичные данные приводят P.R. Rohatgi et al. [17], в частности, выявлено, что у больных низко- и недифференцированными формами рака желудка медиана выживаемости значимо ниже, чем у пациентов с высоко- и умереннодифференцированными формами (p=0,02).

Факторный анализ нашего исследования показал, что возраст и пол больных оказывали

значительное влияние на отдаленные результаты лечения. В старшей возрастной группе (более 55 лет) и у мужчин различий выживаемости в зависимости от морфологического строения опухоли не было. В то же время у больных более молодого возраста и у женщин выживаемость при дифференцированных формах рака желудка была значимо выше (p=0,001–0,002).

Поражение регионарных лимфатических узлов, которое является основным фактором негативного прогноза при раке желудка, приводило к снижению показателя выживаемости во все сроки в два раза и более, причем различий в зависимости от этого фактора у больных различным морфологическим строением опухоли не выявлено (p=0,11–0,4). Категория pT оказывала значимое влияние на показатели выживаемости, при прорастании опухоли до субсерозного слоя включительно, выживаемость больных дифференцированными формами рака желудка была достоверно выше, чем НРЖ (p=0,03). При выходе опухоли за пределы серозного

Таблица 2

Сравнительный анализ выживаемости больных дифференцированной аденокарциномой и НРЖ в зависимости от клинических факторов и вариантов лечения

Фактор, морфологическое строение		Выживаемость, %			p
		3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Хирургическое лечение	G ₁₋₂	66 ± 4	55 ± 4	47 ± 4	0,001
	G ₄	40 ± 8	24 ± 8	15 ± 8	
Комбинированное лечение	G ₁₋₂	63 ± 3	52 ± 4	37 ± 4	0,8
	G ₄	65 ± 8	52 ± 8	40 ± 8	
pT ₁₋₃ , хирургическое лечение	G ₁₋₂	78 ± 4	66 ± 4	54 ± 5	0,008
	G ₄	56 ± 13	39 ± 14	10 ± 9	
pT ₁₋₃ , комбинированное лечение	G ₁₋₂	72 ± 3	57 ± 4	45 ± 4	0,5
	G ₄	55 ± 11	50 ± 11	43 ± 11	
pT _{4a/b} , хирургическое лечение	G ₁₋₂	43 ± 6	35 ± 6	31 ± 6	0,27
	G ₄	27 ± 10	20 ± 10	10 ± 10	
pT _{4a/b} , комбинированное лечение	G ₁₋₂	37 ± 7	32 ± 7	17 ± 7	0,6
	G ₄	40 ± 11	35 ± 12	27 ± 13	
N ₀ , хирургическое лечение	G ₁₋₂	79 ± 3	66 ± 4	56 ± 5	0,001
	G ₄	49 ± 11	36 ± 11	18 ± 11	
N ₀ , комбинированное лечение	G ₁₋₂	72 ± 3	61 ± 4	50 ± 5	0,65
	G ₄	70 ± 9	61 ± 9	50 ± 10	
N+, хирургическое лечение	G ₁₋₂	36 ± 6	28 ± 6	25 ± 6	0,4
	G ₄	30 ± 12	15 ± 9	15 ± 9	
N+, комбинированное лечение	G ₁₋₂	46 ± 6	30 ± 6	16 ± 5	0,9
	G ₄	56 ± 14	31 ± 14	11 ± 10	
Гастрэктомия, хирургическое лечение	G ₁₋₂	70 ± 4	59 ± 4	51 ± 4	0,005
	G ₄	39 ± 11	34 ± 11	17 ± 10	
Гастрэктомия, комбинированное лечение	G ₁₋₂	68 ± 4	57 ± 4	44 ± 4	0,4
	G ₄	62 ± 11	56 ± 4	29 ± 13	
СРЖ, хирургическое лечение	G ₁₋₂	70 ± 4	62 ± 4	52 ± 5	0,046
	G ₄	49 ± 13	41 ± 13	20 ± 12	
СРЖ, комбинированное лечение	G ₁₋₂	70 ± 4	60 ± 5	45 ± 5	0,34
	G ₄	73 ± 11	57 ± 13	31 ± 16	

Примечание: СРЖ – субтотальная резекция желудка.

слоя и распространении на окружающие органы отдаленные результаты лечения практически не различались (p=0,7).

В табл. 2 представлен сравнительный анализ выживаемости больных дифференцированной аденокарциномой и НРЖ в зависимости от клинических факторов, вариантов вида и объема лечения, а также их комбинации. Как следует из

представленных данных, хирургическое лечение НРЖ было неэффективным и приводило к крайне низким показателям 3-, 5- и 10-летней выживаемости, что согласуется с данными литературы [2, 3, 5, 16, 17]. Соответствующие показатели при хирургическом лечении больных дифференцированной аденокарциномой были значимо выше (p=0,001). Применение комбинированного лечения с предо-

перационной лучевой терапией СОД 20–27 Гр приводило к тому, что показатели выживаемости у больных НРЖ увеличивались в 1,5–2,5 раза и не отличались от таковых при дифференцированной аденокарциноме ($p=0,8$). Таким образом, применение предоперационной лучевой терапии способствовало улучшению отдаленных результатов лечения НРЖ и не оказывало влияния на результаты лечения больных дифференцированной аденокарциномой.

В тех случаях, когда опухоль располагалась в пределах стенки желудка без инвазии серозной оболочки (pT_{1-3}), отдаленные результаты хирургического лечения дифференцированной аденокарциномы были значимо выше, чем НРЖ ($p=0,008$). Применение предоперационной лучевой терапии приводило к тому, что эти показатели сравнивались ($p=0,5$) за счет увеличения показателя выживаемости больных НРЖ. Однако в тех случаях, когда опухоль проросла серозную оболочку или имела инвазия в окружающие структуры, уровень выживаемости существенно снижался; применение комбинированного лечения не оказывало влияния на отдаленные результаты вне зависимости от морфологического строения опухоли.

При отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов результаты хирургического лечения НРЖ были неудовлетворительными, только 1/3 больных прожили более 5 лет после операции; при дифференцированной аденокарциноме результаты были значимо выше ($p=0,001$). Применение интенсивной предоперационной лучевой терапии значительно увеличивало показатели выживаемости больных НРЖ, не сказываясь, однако, на аналогичных показателях лечения дифференцированной аденокарциномы. Метастатическое поражение лимфатических узлов при раке желудка, как известно, является наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза. Независимо от метода лечения и морфологического строения опухоли отдаленные результаты в этом случае закономерно снижались. Вместе с тем при НРЖ было отмечено их существенное (почти в 2 раза) увеличение в первые 5 лет после операции.

При анализе зависимости отдаленных результатов лечения от объема оперативного вмешательства оказалось, что при хирургическом лечении выполнение как гастрэктомии, так и субтотальной резекции желудка сопровождалось статистически

значимыми преимуществами у больных дифференцированной аденокарциномой по сравнению с НРЖ ($p=0,046-0,005$). Причем наибольшее различие в пользу дифференцированной аденокарциномы имело место при гастрэктомии, т.е. при наличии заведомо прогностически неблагоприятных (по размеру, локализации, стадии и т.д.) опухолей. Применение предоперационной лучевой терапии приводило к тому, что отдаленные результаты лечения не различались в зависимости от морфологического строения опухоли, таким образом, лучевое воздействие позволило нивелировать негативное прогностическое влияние низкой дифференцировки опухоли.

А.В. Важенин [1] представил анализ 3-летней выживаемости больных раком желудка после комбинированного и хирургического лечения в зависимости от морфологической структуры опухоли, в котором было показано, что положительное влияние предоперационной лучевой терапии наблюдалось при низкодифференцированном и недифференцированном раке желудка. После хирургического лечения более 3 лет прожили 33,3 % больных с НРЖ. Применение предоперационного облучения почти в 2 раза улучшило эти результаты, 3-летняя выживаемость составила 62,5 % ($p<0,02$). А.И. Шмак, В.Н. Суколинский [9] применяли более высокую суммарную очаговую дозу облучения – 35 Гр за 5 фракций, в сочетании с антиоксидантным витаминным комплексом в течение 2 лет после операции. В исследование было включено более 500 больных, из них 240 составили основную группу. Отмечено значимое улучшение отдаленных результатов лечения при комбинированном лечении: 5-летняя выживаемость увеличилась на 20 % ($p<0,05$), количество местных рецидивов уменьшилось с 8,7 до 0,8 % ($p<0,002$). Увеличение уровня 5-летней выживаемости на 21–30 % было отмечено в следующих случаях: при II–IIIВ стадии; pT_{3-4} ; $pN+$; инфильтративном и недифференцированном раке желудка. В многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном М.И. Талаевым и соавт. [8], сравнивались результаты хирургического и комбинированного (с предоперационной лучевой терапией) лечения рака желудка. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что предоперационная лучевая терапия способствовала значимому увеличению показателей 3-летней (с 48 до 64 %) и 5-летней (с 35 до 52 %)

выживаемости. Последующее наблюдение за больными подтвердило преимущество комбинированного метода лечения перед хирургическим. При лечении рака проксимального отдела желудка В.И. Столяров и соавт. [7] сообщили о статистически значимом (с 17,9 до 35,8 %, $p < 0,05$) повышении показателя 5-летней выживаемости больных, леченных с применением предоперационного облучения. Преимущества комбинированного метода по сравнению с хирургическим были наиболее выражены в случае недифференцированного рака, когда 5-летняя выживаемость составила 50,6 % и 2,8 % соответственно.

Таким образом, отдаленные результаты лечения больных дифференцированной аденокарциномой значимо лучше, чем НРЖ, что с наибольшей степенью статистической значимости проявляется при хирургическом лечении ($p = 0,001$). Применение интенсивной предоперационной лучевой терапии в СОД 20–27 Гр позволяет значимо улучшить результаты лечения НРЖ, не сказываясь, однако, на результатах лечения больных дифференцированной аденокарциномой. В наибольшей степени преимущества комбинированного лечения у больных НРЖ проявляются в случае опухоли, не прорастающих за пределы серозной оболочки (pT_{1-3}) и при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфатических узлов (N_0).

ЛИТЕРАТУРА

1. Важенин А.В. Лучевая терапия в комбинированном и паллиативном лечении рака желудка. Челябинск, 2000. 112 с.
2. Завьялова М.В., Перельмутер В.М., Степанов И.В. и др. Роль инвазивных свойств опухоли в развитии лимфогенного метастазирования при кишечном и диффузном типах рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 1 (43). С. 16–20.
3. Кутуков В.В., Круглова Т.С., Чернухин А.А. Результаты лечения рака желудка в зависимости от гистологической структуры опухоли // Онкохирургия. 2008. № 1. С. 43.
4. Лазарев А.Ф., Климачев В.В., Авдалян А.М. Клинико-морфологические аспекты и прогноз рака желудка сложного гистологического строения // Российский онкологический журнал. 2003. № 3. С. 11–15.
5. Неред С.Н., Клименков А.А. Хирургическое лечение рака желудка с высоким риском имплантационного метастазирования // Вопросы онкологии. 2005. Т. 51, № 1. С. 75–80.
6. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Давтян А.Г. Сравнительный анализ клинических проявлений и особенностей метастазирования дифференцированной аденокарциномы и недифференцированного рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 4 (52). С. 20–24.
7. Столяров В.И., Волков О.Н., Канаев С.В., Фролова З.В. Комбинированный метод в лечении рака проксимального отдела желудка // Хирургия. 1987. № 9. С. 77–81.
8. Талаев М.И., Старинский В.В., Ковалев Б.Н. и др. Результаты комбинированного лечения рака антрального отдела и тела желудка // Вопросы онкологии. 1990. № 12. С. 1485–1488.
9. Шмак А.И., Суколинский В.Н. Отдаленные результаты применения интенсивных режимов лучевой терапии в предоперационном периоде у операбельных больных раком желудка // Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск, 2004. Ч. 2. С. 182.
10. Юшков П.В. Зависимость особенностей отдаленного метастазирования и прогноза рака желудка от гистологического типа первичной опухоли и объема регионарных лимфогенных метастазов // Архив патологии. 1996. № 4. С. 36–38.
11. Adachi Y., Yasuda K., Inomata M. et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma: well versus poorly differentiated type // Cancer. 2000. Vol. 89 (7). P. 1418–1424.
12. Borch K., Jonsson B., Tarpila E. et al. Changing pattern of histological type, location, stage and outcome of surgical treatment of gastric carcinoma // Br. J. Surg. 2000. Vol. 87 (5). P. 618–626.
13. Kunisaki C., Akiyama H., Nomura M. et al. Clinicopathological features of gastric carcinoma in younger and middle-aged patients: a comparative study // J. Gastrointest. Surg. 2006. Vol. 10 (7). P. 1023–1032.
14. Llanos O., Butte J.M., Crovari F. et al. Survival of young patients after gastrectomy for gastric cancer // World J. Surg. 2006. Vol. 30 (1). P. 17–20.
15. Manfe A.Z., Segalina P., Faccioli M.A. Prognostic factors in gastric cancer. Our experience and review of the literature // Minerva Chir. 2000. Vol. 55 (5). P. 299–305.
16. Patel P.R., Yao J.C., Hess K. et al. Effect of timing of metastasis/disease recurrence and histologic differentiation on survival of patients with advanced gastric cancer // Cancer. 2007. Vol. 110 (10). P. 2186–2190.
17. Rohatgi P.R., Yao J.C., Hess K. et al. Outcome of gastric cancer patients after successful gastrectomy: influence of the type of recurrence and histology on survival // Cancer. 2006. Vol. 107 (11). P. 2576–2580.
18. Shimizu H., Ichikawa D., Komatsu S. et al. The decision criterion of histological mixed type in “T1/T2” gastric carcinoma – comparison between TNM classification and Japanese classification of gastric cancer // J. Surg. Oncol. 2011. Vol. 105 (4). P. 102–110.

Поступила 18.12.12

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ И РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ ОПУХОЛЕВЫМИ ПРОЦЕССАМИ ПОЛОСТИ НОСА И ПРИДАТОЧНЫХ ПАЗУХ

В.И. Штин, В.А. Новиков, Л.Н. Балацкая, Е.А. Красавина

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

В качестве критерия эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий оценивалось качество жизни у 28 больных с опухолями полости носа и околоносовых пазух, которым выполнялось протезирование костных структур средней зоны лица тканевыми и пористыми имплантатами из никелида титана, а также послеоперационная магнитно-лазерная терапия. До лечения наблюдались выраженные изменения физического ($81,1 \pm 3,2$ балла) и эмоционального ($70,4 \pm 9,1$ балла) функционирования. В раннем послеоперационном периоде отмечалась положительная динамика по шкалам физического ($86,2 \pm 8,1$ балла), ролевого ($92 \pm 6,3$ балла) и социального ($92 \pm 9,6$ балла) функционирования. Опухолевый процесс и хирургическое лечение значительно сказывались на показателях проблем с питанием ($27,5 \pm 8,9$ балла) и речью (24 ± 10 балла). В дальнейшем отмечалось постепенное снижение уровня проблем на фоне проводимых реабилитационных мероприятий. Послеоперационная магнитолазерная терапия способствовала более гладкому течению репаративных процессов и предупреждала развитие тяжелых рубцовых изменений в жевательных мышцах. Экзопротезирование обеспечивало оптимальное прохождение воздушного потока и правильное звукопроникновение. Использование данных методик значимо снижало уровень проблем с питанием и речью, эти показатели через 3 и 12 мес равнялись – $13 \pm 7,9$ и $9,5 \pm 7,4$ балла ($p < 0,05$); $9 \pm 7,4$ и 7 ± 6 баллам соответственно ($p < 0,05$).

Ключевые слова: опухоли полости носа и околоносовых пазух, хирургическая реабилитация, качество жизни.

LIFE QUALITY AS A CRITERION OF TREATMENT AND REHABILITATION EFFECTIVENESS OF PATIENTS WITH NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUS CANCER

*V.I. Shtin, V.A. Novikov, L.N. Balatskaya, E.A. Krasavina
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk,
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: novikov@oncology.tomsk.ru*

Life quality as a criterion of treatment and rehabilitation effectiveness was assessed in 38 patients with nasal cavity and paranasal sinus tumors, who underwent prosthetics of bone structures of the middle part of the face using tissue and porous implants made of titanium nickelid and postoperative magnetic laser therapy. Prior to treatment, marked changes in physical ($81,1 \pm 3,2$ points) and emotional ($70,4 \pm 9,1$ points) functioning were observed. Early postoperative period was characterized by positive dynamics on scales of physical ($86,2 \pm 8,1$ points), role ($92 \pm 6,3$ points) and social ($92 \pm 9,6$ points) functioning. Neoplastic process and surgical treatment had a significant impact on problems with nutrition ($27,5 \pm 8,9$ points) and speech (24 ± 10 points). Gradual decrease in the problem level was subsequently observed under conditions of rehabilitation procedures. Postoperative magnetic laser therapy contributed to smoother course of reparative processes and prevented the development of severe cicatricial changes in the masticatory muscles. Exoprosthetics provided optimal air flow passing and correct pronunciation of sounds. The use of the above techniques significantly reduced the level of problems with nutrition and speech ($13 \pm 7,9$ and $9,5 \pm 7,4$ points ($p < 0,05$) in 3 months and $9 \pm 7,4$ and 7 ± 6 points ($p < 0,05$) in 12 months, respectively).

Key words: nasal cavity and paranasal sinus tumors, surgical rehabilitation, life quality.

Наиболее сложной задачей реконструктивной хирургии, по мнению большинства пластических хирургов, является выполнение восстановительных операций при лечении больных распространенными опухолевыми процессами полости носа и придаточных пазух [2, 4, 5]. Анатомические особенности челюстно-лицевой области являются причиной того, что даже небольшие по объему новообразования являются показанием для обширных деструктивных вме-

шательств [3, 8]. Следствием лечения становятся инвалидизация и коммуникативная изоляция большого числа лиц трудоспособного возраста. Это значительно сказывается на качестве жизни больных и вызывает необходимость выполнения одномоментных реконструктивно-восстановительных вмешательств [6, 9].

Для реабилитации этой сложной категории больных в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН (г. Томск) был разработан комплекс лечебно-

реабилитационных мероприятий, включавший индивидуальное эндопротезирование послеоперационных дефектов костных структур лицевого скелета имплантатами из никелида титана и магнитолазерную терапию. С целью оценки эффективности разработанной методики проводилось исследование качества жизни пациентов. Оценка качества жизни помогает получить всестороннюю картину болезни и включает в себя информацию об основных сферах жизнедеятельности человека [1, 7]. При изучении качества жизни оценивают показатели, связанные и не связанные с заболеванием, которые могут изменяться во времени в зависимости от состояния больного и проводимого лечения. В связи с этим оценка качества жизни считается одним из важнейших параметров эффективности и переносимости проводимого лечения, наряду с общепринятыми клинико-лабораторными показателями [1].

Цель исследования – изучить качество жизни пациентов с новообразованиями полости носа и придаточных пазух на этапах лечения, включающего эндопротезирование костных структур субкраниальной области имплантатами из никелида титана и послеоперационную магнитолазерную терапию.

Материал и методы

В исследование включено 28 пациентов, получавших лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН с 2002 по 2010 г. Из них у 22 больных диагностированы злокачественные опухоли полости носа и придаточных пазух III–IV стадий. В 6 случаях были выявлены доброкачественные опухоли полости носа и придаточных пазух. Всем пациентам со злокачественными опухолями проводилось комбинированное лечение, включающее предоперационную лучевую терапию и хирургическое вмешательство. Больным с доброкачественными опухолями выполнялась комбинированная электрорезекция верхней челюсти. Во всех случаях оперативный этап лечения включал эндопротезирование костных структур средней зоны лица имплантатами из никелида титана, в послеоперационном периоде проводилась магнитолазерная терапия по разработанной программе.

Изучение качества жизни проводилось в сравнительном аспекте в двух группах больных:

– I группа – 18 пациентов, которым осуществлялась имплантация тканевых эндопротезов из никелида титана;

– II группа – 10 больных, у которых замещение костных структур производилось пористыми индивидуальными имплантатами из никелида титана.

Изучение качества жизни (КЖ) больных исследуемых групп проводилось в рамках Международного протокола Европейской организации исследования и лечения рака (EORTS). Использован наиболее чувствительный при онкологических заболеваниях общий опросник EORTC QLQ-C30 (version 3.0) и специфический для больных опухолями головы и шеи опросник QLQ-H&N35. Сбор данных осуществлялся методом самостоятельного заполнения анкет-опросников пациентами, которым объяснялись цели и задачи исследования. Оценка КЖ выполнялась в следующие сроки: до начала лечения; через 1, 3 и 12 мес после операции.

Статистическая обработка результатов проведена методом вариационной статистики с помощью пакета программ «STATISTICA 6.0» с использованием t-критерия Стьюдента для зависимых переменных. Для каждого вариационного ряда определены средняя арифметическая величина (M), средняя ошибка средней арифметической величины (m). Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверность различий средних арифметических величин определена по абсолютному показателю точности (P), по таблице процентных точек распределения Стьюдента в зависимости от коэффициента достоверности (t) и числа степеней свободы (n). На основании t-критерия по таблице Стьюдента определена вероятность различия (p). Различие считалось статистически значимым при $p < 0,05$, т.е. в тех случаях, когда вероятность различия составляла больше 95 %.

Результаты и обсуждение

При поступлении в стационар у большинства пациентов распространение опухолевого процесса соответствовало III–IV стадиям. Это проявлялось выраженной деформацией лица, приводило к нарушению приема пищи вследствие болевого синдрома и поражения жевательных мышц. Нередко наблюдались проявления интоксикации на фоне распада опухоли. Все эти факторы способствовали снижению показателей физического функционирования в предоперационном периоде до 80,1 ±

$\pm 9,4$ балла в I группе и $81,1 \pm 13,2$ – во II группе ($p > 0,05$). Дальнейшей отрицательной динамике показателей физического функционирования способствовало выполнение обширного хирургического вмешательства. Операционная травма сказывалась на возможности больных выполнять работу, связанную с физической нагрузкой, поэтому у большинства из них в послеоперационном периоде отмечались повышенная утомляемость, слабость и снижение показателей физического функционирования до $72 \pm 10,5$ балла в I группе и $71,1 \pm 12,1$ балла во II группе ($p > 0,05$). При проведении исследования через 3 мес после операции отмечено постепенное возрастание этих показателей – до $81,5 \pm 9,1$ и $78,1 \pm 11$ баллов ($p > 0,05$) соответственно. Указанная положительная динамика напрямую была связана с возможностью вернуться к обычному образу жизни в более ранние сроки. Это стало возможным в связи с сокращением сроков реабилитации пациентов и отсутствием функциональных ограничений для физического функционирования в результате применения комплекса реабилитационных мероприятий с индивидуальным эндопротезированием и послеоперационной магнитолазерной терапией. Более быстрая ликвидация реактивных явлений в послеоперационной полости способствовала нормализации функции жевания и приема пищи, а восстановление целостности эпителия полости носа и придаточных пазух приводило к улучшению согревания и увлажнения вдыхаемого воздуха и нормализации функции дыхания. В отдаленные сроки исследования, через 12 мес после окончания лечения большинство пациентов не испытывали затруднений при выполнении работы, требующей значительных физических усилий. Показатель физического функционирования составил $86,2 \pm 8,1$ балла в I группе и $81,2 \pm 10,4$ балла у пациентов II группы ($p < 0,05$).

Распространенный опухолевый процесс, выраженный болевой синдром, а также ожидание калечащей операции существенно сказывались на эмоциональном состоянии больных, это приводило к снижению показателей эмоционального функционирования до $70,4 \pm 9,1$ балла у пациентов с тканевыми эндопротезами (I группа) и до $70,9 \pm 12,1$ балла ($p > 0,05$) у пациентов с пористыми эндопротезами (II группа). В послеоперационном периоде отмечалось уменьшение тревожности

и подавленности. Ощущение эмоционального подъема в связи с «избавлением» от опухолевого процесса способствовало повышению показателей эмоционального функционирования до $79,5 \pm 9,4$ и $80,1 \pm 10,4$ балла соответственно ($p > 0,05$). В дальнейшем также отмечалась положительная динамика. Это было связано с полным восстановлением функции глазного яблока на стороне протезирования, функции речи и нормализации приема пищи. Хороший косметический и функциональный результат помог вернуть интерес к жизни у большинства больных, что способствовало повышению уровня эмоционального функционирования до $83 \pm 8,9$ балла в I группе и $81,9 \pm 10,3$ балла во II группе ($p > 0,05$) через 12 мес после лечения.

Нарушения физического и эмоционального функционирования оказывали значительное влияние на социальные взаимоотношения пациентов. Вследствие изменения внешнего вида и преходящих функциональных нарушений большинство пациентов предпочитали ограничить свои социальные контакты лишь самыми близкими людьми. Это приводило к снижению уровня показателя социального функционирования в течение первого месяца после операции до $63,1 \pm 11,4$ балла в I группе и $60,2 \pm 13$ баллов у пациентов II группы. Однако постепенная полная ликвидация функциональных нарушений и удовлетворительный косметический результат на фоне послеоперационных реабилитационных мероприятий давали возможность большинству пациентов вернуться в общество полноценными людьми, не чувствуя себя ограниченными и не стыдящимися своего внешнего вида. Это способствовало повышению уровня показателей социального функционирования, который составил через 12 мес $92 \pm 9,6$ балла и $86,1 \pm 9,3$ балла соответственно ($p < 0,05$) (рис. 1).

При анализе показателей качества жизни по симптоматическим шкалам установлено, что поражение опухолью структур субкраниальной области вызывало значительные проблемы с питанием пациентов. Тризм жевательных мышц, а также выраженный болевой синдром зачастую приводили к полной невозможности приема твердой пищи (рис. 2). Уровень проблем с питанием в предоперационном периоде составлял $15,5 \pm 8,5$ балла в I группе и $13,6 \pm 9,2$ балла во II группе. Радикальное удаление опухоли с резекцией жевательных мышц, альвеолярного отростка верхней челюсти и твердого неба

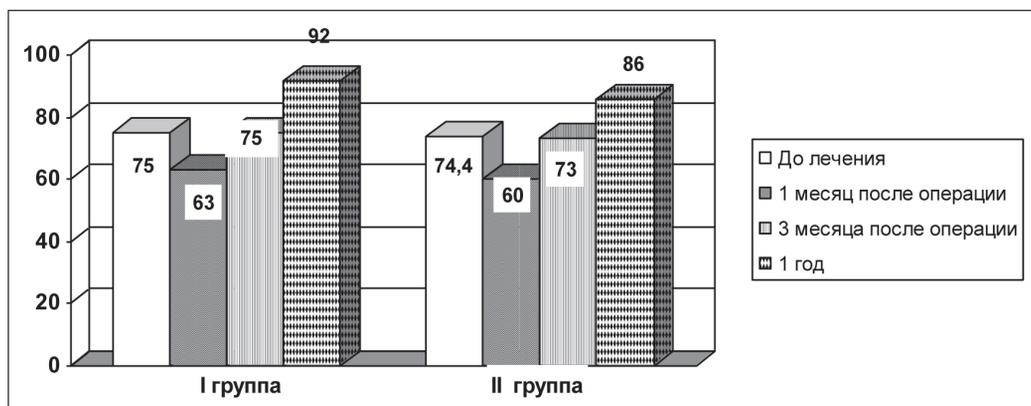


Рис. 1. Уровень социального функционирования больных с опухолями полости носа и околоносовых пазух

приводило к нарушению процесса жевания и вызывало трудности при глотании пищи. Это нашло свое отражение в возрастании показателей уровня проблем с питанием до $27,5 \pm 8,9$ и $33,4 \pm 12,6$ балла в раннем послеоперационном периоде. С целью восстановления функций жевания и глотания нами использовался ряд реабилитационных методик. Начиная с 10-х сут после операции проводилась магнитолазерная терапия, которая способствовала сокращению сроков заживления раневой поверхности, предотвращая тем самым развитие воспалительных осложнений и выраженных фиброзных изменений в области послеоперационной полости и жевательных мышц. Параллельно проводилась механотерапия по общепринятой методике. Пациентам с резецированными твердым небом и альвеолярным отростком производилось восполнение утраченных костных структур замещающими экзопротезами из медицинской пластмассы. Испол-

зование указанных методик позволяло полностью восстановить функцию жевания и глотания, что давало возможность пациентам принимать любую пищу и приводило к снижению уровня проблем с питанием через 3 мес до $13 \pm 7,9$ балла у пациентов с тканевыми имплантатами и до $18,8 \pm 10,4$ балла у больных с пористыми имплантатами ($p < 0,05$). В дальнейшем сохранялась положительная динамика, и уровень проблем с приемом пищи через 12 мес составил $9 \pm 7,4$ и $12,2 \pm 7,7$ балла соответственно ($p > 0,05$) (рис. 2).

Подобная тенденция наблюдается и при изучении проблем с речью (рис. 3). Возрастание показателей проблем с речью в раннем послеоперационном периоде было связано с необходимостью привыкания пациентов к новым условиям звукопроизношения, в результате нарушения целостности структур, отграничивающих полость рта от полости носа и придаточных пазух. Показатели

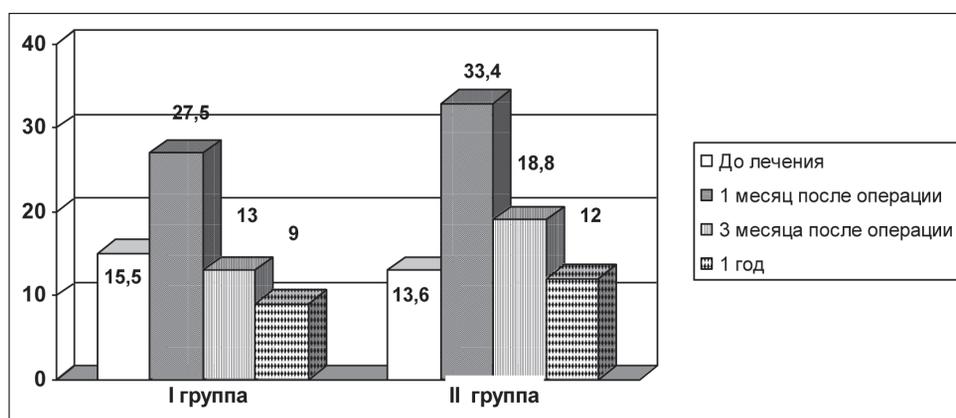


Рис. 2. Уровень проблем с приемом пищи у больных с опухолями полости носа и околоносовых пазух на этапах лечения и реабилитации

составили 24 ± 10 баллов у пациентов I группы и $23,8 \pm 9,8$ балла – во II группе. С целью устранения дефектов между полостью рта и полостью носа проводилось замещающее экзопротезирование, которое способствовало восстановлению естественных условий для оптимального прохождения воздушного потока и правильного звукопроизношения. Это проявилось в снижении уровня показателей проблем с речью до $9,5 \pm 7,4$ и $18,1 \pm 10,3$ балла ($p < 0,05$) через 3 мес после операции. Через 12 мес уровень проблем с речью составил 7 ± 6 баллов в I группе и $11,2 \pm 8,4$ балла во II группе соответственно ($p < 0,05$) (рис. 3).

Нарушение функций приема пищи и речи способствовало изменению уровня проблем с социальными контактами. В предоперационном периоде показатель проблем с социальными контактами составил $13,6 \pm 8,4$ балла у пациентов с тканевыми эндопротезами и $14,9 \pm 9,5$ балла в группе больных с пористыми эндопротезами. В раннем послеоперационном периоде сохранялась отрицательная динамика. В результате функциональных и косметических проблем пациенты старались максимально ограничить свой круг общения, что способствовало повышению уровня проблем с социальными контактами до $19,1 \pm 9,3$ и $24,2 \pm 11,4$ балла соответственно ($p < 0,05$). Восстановление нарушенных функций организма с использованием разработанного комплекса реабилитационных мероприятий привело к снижению уровня проблем с социальными контактами до $9 \pm 6,7$ и $14,4 \pm 9,4$ балла через 3 мес ($p < 0,05$). Через 12 мес после ле-

чения эти показатели составили $8 \pm 5,4$ и $12,5 \pm 8,3$ балла соответственно ($p < 0,05$).

Все вышеуказанные показатели сопоставимы с данными исследования общего статуса здоровья. Исходное снижение общего статуса здоровья в сравниваемых группах до $50,8 \pm 11,8$ и $51,2 \pm 13,4$ балла ($p > 0,05$) было обусловлено выраженностью функциональных расстройств на фоне онкологического заболевания либо посттравматических деформаций лицевого скелета. В раннем послеоперационном периоде, вследствие операционной травмы, этот показатель снижался до $43,5 \pm 9,9$ балла в I группе и до $40,8 \pm 13,1$ балла во II группе ($p > 0,05$). В дальнейшем наблюдалось постепенное увеличение показателя общего статуса здоровья на фоне проводимых реабилитационных мероприятий до $59,1 \pm 9,8$ и $53,2 \pm 13,3$ балла соответственно ($p < 0,05$). Предотвращение развития выраженных функциональных и косметических дефектов в результате применения индивидуального протезирования и послеоперационной магнитолазерной терапии способствовало улучшению общего статуса здоровья через 12 мес до $72 \pm 8,9$ балла у пациентов с тканевыми имплантатами и до $69,7 \pm 12,3$ балла у больных с пористыми имплантатами ($p > 0,05$).

Таким образом, в ходе исследования были установлены различия в длительности восстановления измененных функций и ликвидации последствий операционной травмы у пациентов с пористыми и тканевыми имплантатами. В связи с тем, что у пациентов с тканевыми имплантатами длительность заживления раневой поверхности была короче, чем

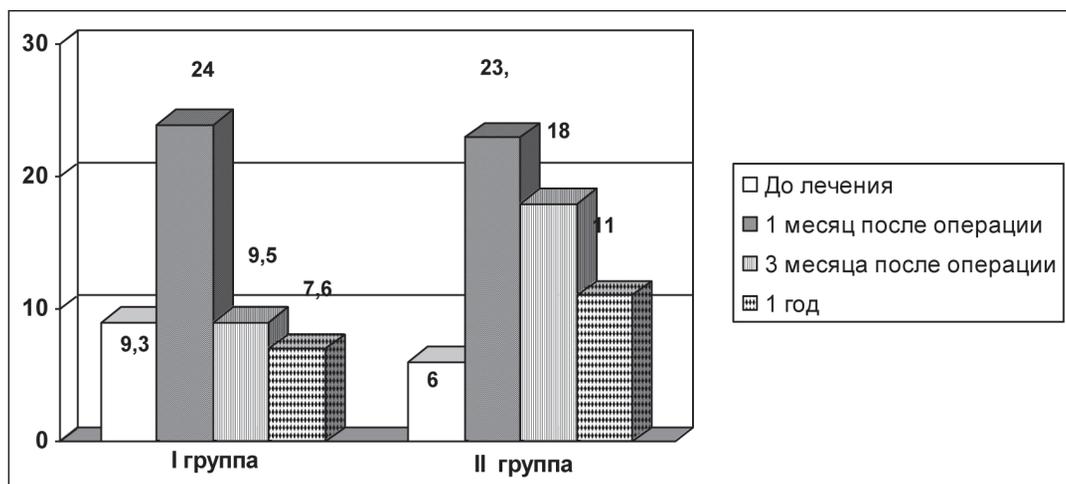


Рис. 3. Уровень проблем с дыханием у больных с опухолями полости носа и околоносовых пазух на этапах лечения и реабилитации

в группе больных с пористыми имплантатами, и отсутствовали воспалительные осложнения, наблюдалось более быстрое восстановление функций речи и приема пищи. Это проявилось более низкими показателями проблем с питанием, речью и социальными контактами по сравнению с группой пациентов с пористыми эндопротезами. Полученные результаты позволяют говорить о большей физиологичности и функциональности тканевых имплантатов и делают их использование в восстановительной хирургии субкраниальной области более предпочтительным. Учитывая все вышесказанное, можно сделать вывод, что использование комплекса реабилитационных мероприятий, включающего индивидуальное эндопротезирование и послеоперационную магнитолазерную терапию, оказывает положительное влияние на качество жизни пациентов, позволяет большинству из них вернуться в общество и к обычному образу жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбоносков И.В., Семенов Ф.В. Сравнительный анализ качества лечения больных риносинуситами до и после внедрения методов функциональной эндоскопической хирургии // Российская ринология. 2002. № 2. С. 61–62.
2. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи. М., 1997. 460 с.
3. Коробкина Е.С. Комплексная лучевая диагностика новообразований придаточных пазух носа и прилежащих анатомических областей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 22 с.
4. Матякин Е.Г., Подвязников С.О. Опухоли головы и шеи. Справочник по онкологии / Под ред. Н.Н.Трапезникова, И.В. Поддубной. М.: Каппа, 1996.
5. Новиков В.А., Мусабиева Л.И., Кицманюк З.Д., Лисин В.А. Опухоли полости носа и околоносовых пазух (новые технологии в лечении и реабилитации). Томск: Изд-во НТЛ, 2002. 202 с.
6. Пискунов Г.З., Косяков С.Я., Старостина Е.Г. Исследование качества жизни в оториноларингологии – насущная необходимость для повышения качества лечения // Российская ринология. 2002. № 2. С. 18–19.
7. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуйкова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3 (45). С. 29–34.
8. Штиль А.А. Злокачественные новообразования полости носа и носовых пазух. СПб., 2000. 144 с.
9. Gillespie M.B., Brodsky M.B., Day T.A. et al. Swallowing-related quality of life after head and neck cancer treatment // Laryngoscope. 2004. Vol. 114 (8). P. 1362–1367.

Поступила 11.07.12

РОЛЬ ОНКОНЕВРАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА

Е.С. Королева¹, В.Е. Гольдберг², В.М. Алифирова¹, Е.И. Симолина²

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

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²

634050, г. Томск, Московский тракт, 2, e-mail: kattorina@list.ru¹

Проведенное исследование показывает значимость онконевральных антител как маркеров паранеопластической полиневропатии в ранней диагностике некоторых форм рака. У 2/3 пациентов клиника полиневропатии возникла минимум за 6 мес до обнаружения опухоли, нейрональные антитела детектированы в сыворотке крови более чем у 50 % больных.

Ключевые слова: паранеопластическая полиневропатия, онконевральные антигены, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого.

ROLE OF ONCONEURAL ANTIBODIES OF PARANEOPLASTIC POLYNEUROPATHY IN EARLY CANCER DETECTION

E.S. Korolyeva¹, V.E. Goldberg², V.M. Alifirova¹, E.I. Simolina²

Siberian State Medical University, Tomsk¹

Cancer Research Institute SB RAMS, Tomsk²

2, Moskovsky Tract Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: kattorina@list.ru¹

The present study shows significance of onco-neural antibodies as markers of paraneoplastic polyneuropathy in early cancer detection. Symptoms of polyneuropathy occurred at least 6 months before tumor detection in 2/3 patients, neuronal antibodies were detected in blood serum of more than 50 % of patients.

Key words: paraneoplastic polyneuropathy, onco-neural antibodies, breast cancer, small cell lung cancer.

Актуальность изучения влияния злокачественных новообразований на нервную систему связана с ранней диагностикой рака. Клиническая манифестация паранеопластической полиневропатии (ППНП) предшествует обнаружению первичного очага малигнизации у 70 % пациентов и позволяет сосредоточиться на поиске определенного типа опухоли. У 75 % таких больных впоследствии получают положительные результаты скрининга на наличие злокачественного опухолевого процесса. Клиническое подозрение в данном случае составляет основу успешной совместной работы онкологов и неврологов [1, 5, 10, 13].

Клетки некоторых типов злокачественных опухолей, большей частью мелкоклеточного рака легких (МКРЛ) и рака молочной железы (РМЖ), эктопически синтезируют внутриклеточные нейрональные белки с молекулярной массой от 20 до 80 кДа, которые относятся к группе гетероорганических антигенов, то есть антигенов, присущих тканям, не гомологичным опухоли (феномен антигенной дивергенции). В ответ развивается аутоиммунная реакция организма, продукция онконевральных аутоантител, которые вместе с Т-лимфоцитами взаимодействуют

с теми структурами нервной системы, в которых присутствуют нормальные белки, идентичные паранеопластическим антигенам. В конечном счете, это влечет за собой повреждение нейронов и периферических нервных волокон [8, 9, 11, 14, 15].

Нейрональные аутоантитела представляют собой IgG, циркулирующие в крови и проникающие в цереброспинальную жидкость (ЦСЖ) путем пассивной диффузии приблизительно 800:1. Обобщая литературные данные, можно предположить, что определенные онконевральные антитела связаны с определенными типами опухолей: anti-Hu – ассоциированы с МКРЛ, anti-Ri – с РМЖ, anti-Yo – детектируются при раке яичников. У пациентов с МКРЛ в 35 % случаев образуются антитела к потенциалзависимым кальциевым каналам, в 23 % случаев образуются антитела к Hu-антигену [2, 4].

В подавляющем большинстве случаев при развитии ППНП играют роль следующие типы нейрональных антител: anti-Hu (ANNA-1), anti-CV2 (CRMP5), ANNA-3, anti-MAG и антиамфифизинные антитела [10, 12]. Примерно у 80 % пациентов с прогрессирующей полиневропатией и идентифицированными в сыворотке

крови anti-Hu антителами, концентрация которых превышает 1:500, выявляется МКРЛ. При РМЖ в крови часто накапливаются anti-CV2 антитела, приводящие к неврологическому дефициту со стороны периферических нервов [11].

Материал и методы

Обследовано 88 пациентов в отделении химиотерапии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН за период с 01.01.2011 по 30.06.2012. Среди них 61 пациентка с РМЖ, средний возраст которых составил 53 ± 9 лет, и 27 больных с МКРЛ, средний возраст которых составил 58 ± 7 лет. Во всех случаях диагноз полиневропатии был установлен согласно критериям ВОЗ (1999) и подтвержден данными электронейромиографии. Критериями включения в исследование являлись подтвержденный гистологически рак без метастатического поражения головного и спинного мозга, при отсутствии других заболеваний центральной и периферической нервной системы на момент обследования. Для проверки достоверности лабораторного метода исследования была набрана контрольная группа, состоящая из 24 человек с неотягощенным онкологическим и неврологическим анамнезом, средний возраст – 32 ± 8 лет.

Аутоантитела класса IgG человека к 6 различным нейрональным антигенам (амфифизину, CV2/CRMP5, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo и Hu) определяли *in vitro* в сыворотке крови 24 пациенток с РМЖ (I группа) и 24 пациентов с МКРЛ (II группа) с помощью набора Neuronal Antigens Profile EUROLINE, IgG (Euroimmun AG, Германия), основанного на методе иммуноблоттинга и содержащего тестовые стрипы, на которые нанесены параллельные полосы высокоочищенных антигенов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 17.0 for Windows. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05 (p – достигнутый уровень значимости). Описание качественных данных проводилось путем построения таблиц сопряженности с указанием абсолютных и относительных (%) частот встречаемости признаков. Для определения достоверности различий качественных признаков использовали анализ таблиц сопряженности (кри-

терий χ^2 Пирсона, а также двусторонний точный тест Фишера в случае, если ожидаемое значение хотя бы в одной ячейке таблицы сопряженности было меньше 5). Проверка на нормальность распределения количественных данных проводилась по критерию Шапиро–Вилка. Обобщение результатов исследования проводили с использованием описательных статистик: медиана (Me) и интерквартильный размах (в виде 25 и 75 перцентилей, Q1 – Q3) – для данных, не соответствующих нормальному закону распределения; среднее значение (M) и стандартное отклонение (σ) – для нормально распределенных данных. Сравнение двух независимых выборок проводили при помощи критерия Стьюдента для нормально распределенных количественных признаков, критерия Манна–Уитни – для сравнения количественных признаков, не подчиняющихся нормальному закону распределения, и порядковых признаков [3, 6, 7].

Результаты и обсуждение

В процессе проведения исследования установлено, что у 87 % женщин, страдающих РМЖ III стадии, и у 71 % пациентов с МКРЛ III стадии неврологические симптомы возникли до диагностики злокачественной опухоли за 24 (8–30) и 11 (6–12) мес соответственно. Манифестация полиневропатии имела место у 53 % онкологических больных на доклинической стадии опухолевого процесса, что является характерным диагностическим признаком ППНП. Различия по продолжительности полиневропатии до верификации диагноза при данных патогномичных формах рака являются статистически значимыми, $p=0,008$. Длительность онкологического заболевания существенно не отличалась в двух группах и составила 8 (3–26) мес при РМЖ и 6 (0–12) мес при МКРЛ.

Онконевральные антитела детектированы в сыворотке крови 71 % пациентов с РМЖ, у 25 % больных с МКРЛ и в 17 % образцов, полученных от здоровых доноров. При РМЖ маркеры ППНП представлены anti-MA2 антителами в 58 % случаев. При МКРЛ 13 % обнаруженных IgG относились к классу anti-Yo антител, 8 % – к классу anti-Hu антител (рис. 1). Обнаруженные антитела свойственны данным формам малигнизаций и участвуют в повреждении периферических нервов. Кроме того, у 17 % пациентов с диагнозом РМЖ в сыворотке кро-

Таблица

Результаты сравнительного анализа иммуноблоттинга в сравниваемых группах

Антитела	Z	p12	Z	p13	Z	p23
Anti-CV2	0,72	0,474	0,72	0,474	0,00	1,00
Anti-MA2	3,74	0,001*	3,02	0,004*	0,52	0,604
Anti-Yo	0,00	1,000	0,94	0,350	0,52	0,604
Anti-Hu	0,00	1,000	0,00	1,000	0,72	0,474

Примечание: * – различия статистически значимы в сравниваемых группах ($p < 0,05$); p12 – достигнутый уровень значимости при сравнении частоты встречаемости признака в группах 1 и 2; p13 – достигнутый уровень значимости в группах 1 и 3; p23 – достигнутый уровень значимости в группах 2 и 3; Z – критерий с поправкой Йейтса на непрерывность.

ви встречались одновременно 2 вида нейрональных антител – anti-MA2 и anti-Yo антитела.

Проводя сравнительный анализ данных иммуноблоттинга исследуемых групп пациентов со злокачественными новообразованиями и контрольной группы, выявили ряд статически значимых различий между больными и здоровыми индивидами, а также между двумя формами рака (таблица). Обращает на себя внимание тот факт, что 17 % участников группы контроля имели антитело-положительные результаты исследования сыворотки крови. У половины из них обнаружили признаки аксонально-демиелинизирующей полиневропатии по результатам электронейромиографии при

отсутствии клинических симптомов поражения периферических нервных волокон. Выяснили также отягощенный онкологический анамнез, причем раком легкого, нейрональные антитела которого и были обнаружены в крови этих людей, болели их самые близкие родственники – отец, брат. Привычными методами визуализации объемных образований у лиц, подозрительных в отношении рака, выявлено не было. Дальнейшая тактика ведения таких пациентов включает тщательное обследование у онколога и невролога каждые 6 мес, поскольку злокачественная опухоль в подобных ситуациях может обнаружиться в течение ближайших 2–4 лет.

Заключение

Проведенное исследование, несомненно, показывает значимость онконевральных антител как маркеров ППНП в ранней диагностике некоторых форм рака. Действительно, у 2/3 пациентов анализируемой выборки клиника полиневропатии возникла минимум за 6 мес до обнаружения опухоли и подтверждена данными неврологического обследования и результатами электронейромиографии. Нейрональные антитела детектированы в сыворотке крови более чем у 50 % данной когорты онкологических больных. В большинстве случаев типы антител соответствуют виду новообразования, при котором они выявлены. Кроме того, онконевральные антитела, обнаруженные у здоровых людей, позволяют предположить, опираясь на результаты клинического, параклинического неврологического обследования и методы визуализации, дальнейший онкологический прогноз относительно локализации опухоли и сроков ее клинической манифестации.

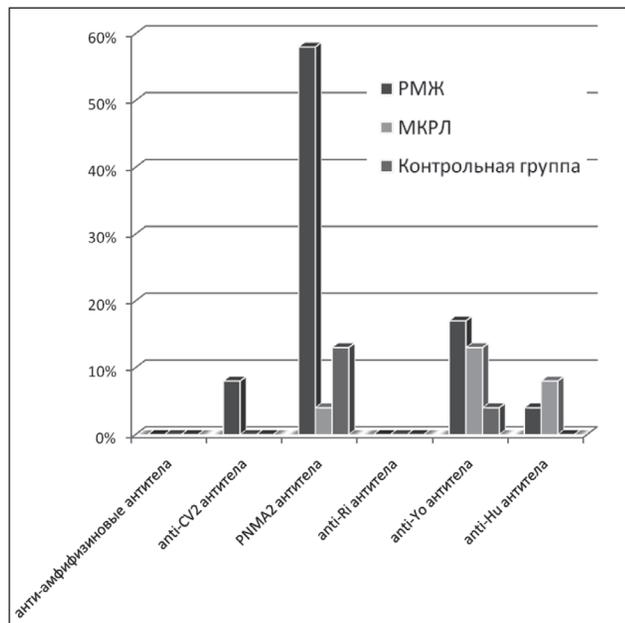


Рис. 1. Распределение различных типов нейрональных антител среди онкологических пациентов и здоровых доноров (группа контроля)

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П., Михайлова З.Д. Паранеопластические синдромы в клинике внутренних болезней. Н. Новгород: НГМА, 2008. 112 с.
2. Беляков К.М., Алясова А.В., Густов А.В. Особенности течения паранеопластических полиневропатий у больных раком молочной железы // Материалы X конференции «Нейроиммунология». 2001. Т. 2. С. 49.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.
4. Дворецкий Л.И. Паранеопластические синдромы // Консилиум медиком. 2003. Т. 3, № 3. С. 12–18.
5. Левин О.С. Полинейропатии: Клиническое руководство. М.: Медицинское информационное агентство, 2005. 495 с.
6. Леонов В.П. Как описывать статистику в медицине: Руководство для авторов, редакторов и рецензентов. М.: Практическая медицина, 2011. 488 с.
7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 2004. 352 с.
8. Шнайдер Н.А., Дыхно Ю.А., Ежикова В.В. Структура и частота встречаемости паранеопластического неврологического синдрома при онкопатологии органов грудной клетки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1 (49). С. 63–70.
9. Akamatsu W., Okano H.J., Osumi N. et al. Mammalian ELAV-like neuronal RNA-binding proteins HuB and HuC promote neuronal development in both the central and the peripheral nervous systems // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999. Vol. 96. P. 9885–9890.
10. Bruyn R.P.M. Paraneoplastic polyneuropathy // Handbook Clin. Neurol. 1987. № 7. P. 465–473.
11. Buckanovich R.J., Yang Y.L., Darnell R.B. The Onconeural Antigen Nova-1 Is a Neuron-Specific RNA-Binding Protein, the Activity of which Is Inhibited by Paraneoplastic Antibodies // J. Neuroscience. 1996. Vol. 16 (3). P. 1114–1122.
12. De Beukelaar J.W., Sillevius Smitt P.A. Managing paraneoplastic neurological disorders // Oncologist. 2006. Vol. 11 (3). P. 292–305.
13. Kempler P. Neuropathies. Pathomechanism, clinical presentation, diagnosis, therapy. Springer, 2002. 208 p.
14. Molina-Garrido M.J., Guillen-Ponce C., Martinez S. Guirado-Risueño M. Diagnosis and current treatment of neurological paraneoplastic syndromes // Clin. Transl. Oncol. 2006. Vol. 8 (11). P. 796–801.
15. Musunuru K., Darnell R.B. Paraneoplastic neurologic disease. Antigens: RNA-Binding Proteins and Signaling Proteins in Neuronal Degeneration // Annu. Rev. Neurosci. 2001. Vol. 24. P. 239–262.

Поступила 6.12.12

УДК: 618.19–006.6:575.113

АНАЛИЗ АССОЦИАЦИЙ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА VEGF-A В ПОЗИЦИЯХ -2578A/C И +936C/T С РАЗНЫМ РЕЦЕПТОРНЫМ СТАТУСОМ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**А.В. Шевченко¹, В.И. Коненков¹, Н.Н. Бабышкина²,
О.В. Савенкова², Е.М. Слонимская^{2,3}**

*ФГБУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии»
СО РАМН, г. Новосибирск¹*

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск²

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск³
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2, e-mail: shalla64@mail.ru¹;
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: nbabyshkina@mail.ru²*

Проведено исследование функционального полиморфизма гена VEGF-A в позициях -2578 промоторного региона и +936 3' нетранслируемого региона у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) с разным рецепторным статусом опухоли с целью выявления информативных маркеров, ассоциированных с риском развития заболевания. В анализ включены образцы ДНК 292 женщин с РМЖ. Генотипирование полиморфизмов С-2578А и С+936Т VEGF-A осуществляли методом рестрикционного анализа продуктов амплификации (ПДРФ-анализ). Выявлены особенности распределения генотипов VEGF-A у пациенток с наличием эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в опухолевых тканях и генотипы, ассоциированные с риском развития рецидивов РМЖ.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецепторный статус опухоли, полиморфизм VEGF-A гена.

ANALYSIS OF ASSOCIATIONS OF VEGF-A GENE POLYMORPHISM AT POSITIONS 2578A/C
AND +936C/T WITH DIFFERENT RECEPTOR STATUS IN BREAST CANCER PATIENTS

A.V. Shevchenko¹, V.I. Konenkov¹, N.N. Babyshkina², O.V. Savenkova², E.M. Slonimskaya^{2,3}

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Novosibirsk¹

Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk²

Siberian State Medical University, Tomsk³

2, Timakova Street, 630117-Novosibirsk, Russia, e-mail: shalla64@mail.ru¹;

5, Kooperativny Street 634050-Tomsk, Russia, e-mail: nbabyshkina@mail.ru²

The study of functional polymorphism of the VEGF-A gene at positions -2578 in the promoter region and +936 in the 3' untranslated region in breast cancer patients with different receptor status of the tumor was undertaken to identify markers associated with risk of breast cancer. DNA samples from 292 women with breast cancer were analyzed. The genotyping of C-2578A and C+936T VEGF-A polymorphisms was performed using the method of restriction analysis of amplification products. The distributions of VEGF-A genotypes in patients having estrogen and progesterone receptors in tumor tissues were investigated and genotypes associated with risk of breast cancer recurrences were detected.

Key words: breast cancer, receptor status of the tumor, VEGF-A gene polymorphism.

Индукцированный опухолью ангиогенез играет важную роль в прогрессии опухолевого роста и диссеминировании. Вновь сформированные кровеносные сосуды снабжают опухоль питательными веществами и кислородом, выводят продукты метаболизма клеток опухоли, генерируют паракринные стимулы, способствующие процессу

метастазирования. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) – основной сигнальный белок в инициации ангиогенеза, активно продуцируемый гипоксически-ми опухолевыми клетками, макрофагами и другими клетками иммунной системы [5]. В предыдущие десятилетия были выделены и идентифицированы различные виды VEGF-семейства, структурно

близкие между собой и являющиеся лигандами для рецепторов VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E и плацентарные факторы роста 1 и 2. VEGF-A, являясь многофункциональным цитокином и центральным регулятором физиологического и патологического ангиогенеза, участвует в процессах пролиферации, миграции и предотвращает апоптоз циркулирующих предшественников эндотелиальных клеток [19].

При раке молочной железы (РМЖ) экспрессия mRNA VEGF-A увеличена в опухолевых тканях по сравнению с нормальной тканью [6]. Причем уровень высокой экспрессии mRNA VEGF-A ассоциирован с негативным рецепторным статусом, низкой степенью дифференцировки опухоли, отсутствием клинического эффекта при антиэстрогенной терапии у больных РМЖ [17]. Показано, что уровень избыточной экспрессии VEGF-A связан со снижением общей и безрецидивной выживаемости больных раком молочной железы, в том числе при ранних стадиях [7, 16, 22].

Производство VEGF-A стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, цитокины, а также стероидные гормоны. Функциональные полиморфные сайты, определяющие уровень продукции VEGF-A, выявлены как в области промотора 5'-нетранслируемого региона, так и в 3'-нетранслируемом регионе гена [28]. С повышенным уровнем экспрессии гена VEGF-A связывают аллель -2578C, а аллель +936T – со сниженным уровнем продукции VEGF-A и его низким содержанием в плазме крови [14, 25].

В настоящее время выявлены ассоциации между полиморфизмом гена +936C/T VEGF-A и риском развития рака молочной железы [8, 10, 13, 23]. Кроме того, имеются данные, что -634CC VEGF-A может рассматриваться в качестве неблагоприятного прогностического фактора, связанного с показателями безрецидивной выживаемости у больных РМЖ с гиперэкспрессией рецептора к эпидермальному фактору роста (HER-2/neu) [18]. В единичных исследованиях изучен вклад полиморфизма гена -578A/C VEGF-A в риск формирования рецидивов у эстроген/прогестерон (ER/PR) позитивных больных РМЖ [11].

Вышеизложенное свидетельствует о важной роли уровня VEGF-A в состоянии системы регуляции ангиогенеза и его связи с аллельными

вариантами полиморфных участков регуляторных областей гена VEGF-A, их прогностической значимости. Целью настоящего исследования явилось изучение ассоциации функционального полиморфизма гена VEGF-A в позициях -2578 промоторного региона и +936 3' нетранслируемого региона с разным рецепторным статусом опухоли у пациенток с РМЖ.

Материалы и методы

В исследование включены 292 больных первичным операбельным РМЖ стадии T₁₋₄N₀₋₃M₀, которые получали комбинированное лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в 1996–2006 гг. У всех пациентов диагноз был верифицирован морфологически. Средний возраст женщин на момент заболевания составил 51,6 года (20–79 лет). Сроки наблюдения за больными составили более 5 лет. За этот период у 14 (4,8 %) пациенток были диагностированы местные рецидивы РМЖ.

Изучение экспрессии ER, PR и HER-2/neu в ткани молочной железы проводили на парафиновых срезах иммуногистохимически с применением стрептавидин-биотинового метода. При исследовании применяли антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (поликлональное, рабочее разведение 1:500, кроличьи). Экспрессию рецепторов к половым гормонам оценивали по 3-балльной шкале (слабая, средняя и выраженная степени).

Выделение ДНК проводили из лейкоцитов периферической крови с помощью протеиназы К и фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов C-2578A и C+936T гена VEGF-A осуществляли методом полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов (ПЦР-ПДРФ анализ), с использованием специфичных праймеров [3, 12] и эндонуклеаз рестрикции Bgl II и Fae I (СибЭнзим, Новосибирск). Работа проводилась с соблюдением принципов добровольности и конфиденциальности в соответствии с «Основными законами законодательства РФ об охране здоровья граждан» (Указ Президента РФ от 24.12.93 № 2288). На данное исследование было получено разрешение комитета по биомедицинской этике ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных про-

грамм «Statistica 6.0». Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали метод двусторонней точной оценки Фишера [4]. Риск развития РМЖ у носителей различных генотипов гена VEGF-A оценивали с помощью критерия отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

Результаты генотипирования исследуемых полиморфных вариантов гена VEGF-A у больных РМЖ в зависимости от экспрессии ER, PR, HER-2/neu представлены в табл. 1. Показано, что мажорный генотип гена VEGF-A –2578AA ассоциирован с прогестерон-позитивными опухолями по отношению к прогестерон-негативным (OR=1,89; p=0,041). Кроме того, при PR+ рецепторном статусе частота встречаемости комбинации гомозиготных генотипов –2578AA/+936CC была значимо выше относительно PR-негативных (OR=2,20; p=0,026).

Отмечена высокая частота встречаемости ER-негативных опухолей по сравнению с ER-положительными среди носителей комбинации гетерозиготных генотипов –2578AC/+936CT данных полиморфизмов (OR=0,46; p=0,037). Частота

встречаемости данной комбинации генотипов была выше и в группе PR-негативных пациенток по сравнению с PR+ группой, но различия не достигали статистической значимости (OR=0,49; p=0,063) (табл. 1).

Схожая направленность была определена и при изучении ассоциаций в группах больных, характеризующихся наличием или отсутствием экспрессии в опухоли рецепторов и к эстрогену и к прогестерону. Так, у больных с ER+/PR+ статусом значимо преобладала комбинация гомозиготных генотипов –2578AA/+936CC (OR=2,46; p=0,045), тогда как комбинация гетерозиготных генотипов –2578AC/+936CT чаще выявлялась в выборке больных, негативных по экспрессии как ER, так и PR (OR=0,38; p=0,026) (табл. 2). Статистически значимых различий в распределении частот генотипов VEGF-A -2578A/C и +936C/T между пациентами с наличием и отсутствием экспрессии рецепторов к HER-2/neu установлено не было.

Для поиска взаимосвязи изучаемых полиморфизмов с клиническим течением и исходом заболевания был проведен сравнительный анализ характера распределения генотипов VEGF-A в группах пациенток с наличием и отсутствием мест-

Таблица 1

Распределение частот генотипов VEGF-A у больных РМЖ в зависимости от рецепторного статуса опухоли

VEGFA	ER+	ER-	OR (95 % CI)	PR+	PR-	OR (95 % CI)	Her2/neu +	Her2/neu -	OR (95 % CI)
C-2578A	n=191	n=101		n=173	n=116		n=48	n=186	
AA	26,7 %	21,8 %	1,31 (0,71–2,41)	29,5 %	18,1 %	1,89 (1,03–3,50)*	16,7 %	27,4 %	0,53 (0,21–1,28)
AC	49,2 %	57,4 %	0,72 (0,43–1,20)	48,5 %	56,9 %	0,72 (0,43–1,18)	56,2 %	50,0 %	1,29 (0,65–2,56)
CC	24,1 %	20,8 %	1,21 (0,65–2,26)	22,0 %	25,0 %	0,84 (0,47–1,52)	27,1 %	22,6 %	1,27 (0,58–2,77)
C+936T	n=193	n=100		n=174	n=116		n=48	n=187	
CC	74,1 %	65,0 %	1,54 (0,88–2,68)	73,6 %	68,1 %	1,30 (0,75–2,25)	62,5 %	72,2 %	0,64 (0,31–1,32)
CT	22,3 %	33,0 %	0,82 (0,33–1,03)	23,0 %	29,3 %	0,72 (0,41–1,27)	35,4 %	24,6 %	1,68 (0,81–3,49)
TT	3,6 %	2,0 %	1,84 (0,34–13,1)	3,4 %	2,6 %	1,35 (0,29–6,94)	2,1 %	3,2 %	0,64 (0,03–4,88)
C-2578A/ C+936T	n=190	n=99		n=171	n=115		n=47	n=185	
AA/CC	21,1 %	15,1 %	1,49 (0,75–3,02)	23,4 %	12,1 %	2,20 (1,09–4,51)**	10,7 %	21,1 %	0,45 (0,14–1,28)
AA/CT	4,7 %	7,1 %	0,65 (0,21–2,02)	5,8 %	5,2 %	1,13 (0,36–3,61)	6,4 %	5,4 %	1,19 (0,25–4,99)
AA/TT	1,1 %	0 %	NS	0,6 %	0,9 %	0,67 (0,02–24,8)	0 %	1,1 %	NS
AC/CC	36,8 %	37,4 %	0,98 (0,57–1,67)	36,8 %	38,3 %	0,94 (0,56–1,58)	34,0 %	36,2 %	0,91 (0,44–1,87)
AC/CT	10,5 %	20,2 %	0,46 (0,22–0,96)***	9,9 %	18,3 %	0,49 (0,23–1,04)****	23,4 %	12,4 %	2,15 (0,89–5,14)
AC/TT	2,1 %	0 %	NS	2,3 %	0 %	NS	0 %	1,1 %	NS
CC/CC	15,8 %	12,1 %	1,36 (0,63–2,97)	12,9 %	17,4 %	0,70 (0,35–1,42)	17,0 %	14,6 %	1,20 (0,46–3,04)
CC/CT	7,4 %	6,1 %	1,23 (0,42–3,73)	7,7 %	6,1 %	1,32 (0,47–3,78)	6,4 %	7,0 %	0,90 (0,19–3,60)
CC/TT	0,5 %	2,0 %	0,26 (0,01–3,66)	0,6 %	1,7 %	0,33 (0,01–4,74)	2,1 %	1,1 %	2,01 (0,18–21,5)

Примечание: * – p=0,041, ** – p=0,026, *** – p=0,037, **** – p=0,063, NS – различия не значимы.

Распределение частот генотипов VEGF-A у больных раком молочной железы с ER+/PR+ и ER-/PR- статусом опухоли

VEGFA	ER+/PR+	ER-/PR-	OR (95 % CI)
C-2578A	n=149	n=75	
AA	29,5 %	18,7 %	1,83 (0,88–3,82)
AC	49,0 %	61,3 %	0,61 (0,33–1,11)
CC	21,5 %	20,0 %	1,09 (0,52–2,31)
C+936T	n=151	n=75	
CC	74,8 %	65,3 %	1,58 (0,83–3,00)
CT	21,2 %	32,0 %	0,57 (0,29–1,12)
TT	4,0 %	2,7 %	1,51 (0,26–15,6)
C-2578A/ C+936T	n=148	n=74	
AA/CC	23,0 %	10,8 %	2,46 (1,02–6,15)*
AA/CT	6,1 %	8,0 %	0,73 (0,22–2,62)
AA/TT	0,7 %	0 %	NS
AC/CC	37,8 %	40,5 %	0,89 (0,49–1,64)
AC/CT	8,8 %	20,4 %	0,38 (0,16–0,91)**
AC/TT	2,7 %	0 %	NS
CC/CC	13,5 %	13,5 %	1,00 (0,41–2,45)
CC/CT	6,7 %	4,1 %	1,71 (0,42–9,98)
CC/TT	0,7 %	2,7 %	0,24 (0,01–4,81)

Примечание: * – $p=0,045$, ** – $p=0,026$, NS – различия не значимы.

ных рецидивов РМЖ за 5-летний период наблюдения. Из двух исследуемых полиморфизмов гена VEGF-A и их комбинаций наиболее существенные результаты были получены для полиморфного локуса +936C/T. Так, риск развития рецидива РМЖ у носительниц мажорного генотипа +936CC оказался значительно выше, чем у носителей других генотипов (OR=1,42; $p=0,021$). Следует отметить, что гетерозиготный вариант +936CT гена VEGF-A был связан с менее агрессивным течением рака молочной железы, поскольку был выявлен в 27,7 % наблюдений только у пациенток без признаков местного прогрессирования и не регистрировался ни в одном случае у больных с наличием рецидивов (табл. 3).

Наличие в опухоли рецепторов эстрогенов и прогестерона определяет не только показания к назначению эндокринной терапии у больных раком молочной железы, но и свидетельствует об относительно благоприятном прогнозе заболевания. Однако исследование дополнительных клеточных факторов, характеризующих чувствительность опухолевых клеток к терапии и определяющих адекватную тактику лечения, является весьма актуальным научным направлением. Среди возможных

молекулярно-генетических маркеров особое место занимает фактор роста эндотелия сосудов. Данные исследований последних лет свидетельствуют о возможной взаимосвязи уровня VEGF-A как с содержанием рецепторов стероидных гормонов в опухоли [2], так и с эффективностью адъювантной химио/гормонотерапии и прогнозом течения заболевания больных РМЖ [1, 15]. Экспериментальные исследования подтверждают сведения о возможном участии в поддержании роста опухолевых клеток сигнальных путей, инициируемых VEGF-A, а коэкспрессия VEGF-A и его рецепторов в опухолевых клетках указывает на возможное участие этих белков в аутокринной регуляции роста опухоли [21]. Поскольку аллельные варианты гена VEGF-A влияют на уровень экспрессии соответствующих белков, они могут являться одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения болезней, и их выявление может быть использовано для определения прогноза заболевания.

Проведенный нами анализ взаимосвязи двух полиморфизмов гена VEGF-A с рецепторным статусом больных РМЖ показал, что комбинация гетерозиготных вариантов -2578AC/+936CT ассоциирована с ER-, PR- а также ER/PR-негативными

Распределение частот генотипов VEGF-A у больных раком молочной железы с наличием/отсутствием рецидива заболевания

VEGFA	Рецидив	Без рецидива	OR (95 % CI)
C-2578A	n=14	n=47	
AA	35,7 %	34,0 %	1,08 (0,24–4,33)
AC	50,0 %	51,1 %	0,96 (0,25–3,69)
CC	14,3 %	14,9 %	0,95 (0,09–5,99)
C+936T	n=14	n=47	
CC	100 %	70,2 %	1,42 (1,18–1,72)*
CT	0 %	27,6 %	0,00 (0,00–0,95)**
TT	0 %	2,1 %	NS
C-2578A/ C+936T	n=14	n=47	
AA/CC	35,7 %	23,4 %	1,82 (0,39–7,64)
AA/CT	0 %	10,6 %	0,00 (0,00–3,71)
AA/TT	0 %	0 %	NS
AC/CC	50,0 %	38,3 %	1,61 (0,42–6,28)
AC/CT	0 %	10,6 %	0,00 (0,00–3,71)
AC/TT	0 %	2,1 %	NS
CC/CC	14,3 %	8,5 %	1,79 (0,14–14,2)
CC/CT	0 %	6,4 %	NS
CC/TT	0 %	0 %	NS

Примечание: * – $p=0,021$, ** – $p=0,027$, NS – различия не значимы.

опухолями. Однако в исследованиях Wehrschoetz et al. (2009) не выявлено ассоциаций между полиморфизмом в позиции C+936T 3'-нетранслируемого региона VEGF-A и рецепторным статусом [29]. По данным Rodrigues et al. (2012), наличие +936CT + TT VEGF-A генотипов ассоциируется со снижением риска развития РМЖ [23]. Низкий уровень экспрессии VEGF-A при наличии аллеля А, по видимому, обеспечивает протективное действие +936CT и +936TT генотипов в плане предрасположенности к возникновению РМЖ и сопряжен с более благоприятным клиническим течением заболевания.

Напротив, для PR-положительных пациентов нами выявлено повышение частоты встречаемости гомозиготного варианта -2578AA, а носительство комбинации гомозиготных генотипов 2578AA/+936CC ассоциировано с ER+/PR+ опухолями. В настоящее время в литературе не существует единого мнения о роли полиморфизма C-2578A гена VEGF-A в оценке риска развития РМЖ, также недостаточно изучен вопрос о его взаимосвязи с показателями гормонозависимости опухоли – PR и ER [9, 24, 27]. Тем не менее рядом

исследований показано, что носительство -2578CC аллельного варианта, сопряженного с высоким уровнем продукции VEGF-A, ассоциировано как с ER+/PR+ статусом, так и низкими показателями безрецидивной выживаемости у больных РМЖ [11, 26]. Это, видимо, позволяет, несмотря на достаточно благоприятные характеристики ER+/PR+ пациентов, выделить среди них подгруппу с неблагоприятным исходом. Для +936CC варианта обнаружена значимая взаимосвязь не только с ER/PR-позитивным статусом, но и со степенью дифференцировки опухоли [20]. Следует отметить, что противоречивость имеющихся данных может быть связана как с различным объемом исследуемых выборок, так и их популяционными особенностями.

Нами определена четкая связь +936CC генотипа с риском развития рецидивов РМЖ. Кроме того, показано, что носительство гетерозиготного +936CT генотипа в большей мере ассоциировано с безрецидивным течением заболевания. Учитывая, что высокий уровень экспрессии VEGF-A связывают с высоким риском рецидива РМЖ и снижением выживаемости [26], можно предположить вклад в развитие этого вида прогрессии именно генотипа

+936CC, определяющего высокий уровень экспрессии белкового продукта.

Таким образом, проведенное исследование указывает на то, что полиморфизм гена VEGF-A в позициях -2578A/C и +936C/T является одним из факторов, определяющих индивидуальные особенности течения РМЖ, и исследование полиморфных вариантов гена VEGF-A может быть использовано для определения прогноза заболевания. Одновременный учет уровня экспрессии стероидных рецепторов в опухолевых тканях, генотипа пациентки по полиморфным участкам генов факторов регуляции ангиогенеза при дальнейшем клиническом анализе позволит определить в пределах отдельных молекулярных подтипов РМЖ подгруппы с наиболее агрессивным течением заболевания и неблагоприятным исходом.

Работа выполнена в рамках интеграционного научного проекта СО РАМН «Молекулярно-генетические механизмы формирования и прогрессии рака молочной железы: разработка критериев риска, прогноза клинического течения и чувствительности к химиотерапии на основании выявления информативных маркеров опухоли и организма» 2006–2008 гг.

ЛИТЕРАТУРА

- Arias-Pulido H., Chaher N., Gong Y. et al. Tumor stromal vascular endothelial growth factor A is predictive of poor outcome in inflammatory breast cancer // *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 298.
- Bando H., Weich H., Brokelmann M. et al. Association between intratumoral free and total VEGF, soluble VEGFR-1, VEGFR-2 and prognosis in breast cancer // *Br. J. Cancer*. 2005. Vol. 92. P. 553–561.
- Banyasz I., Szabo S., Bokodi G. et al. Genetic polymorphisms of vascular endothelial growth factor in severe preeclampsia // *Mol. Hum. Reprod*. 2006. Vol. 12. P. 233–236.
- Bland J., Altman D. Education and debate. The odds ratio // *BMJ*. 2000. Vol. 320. P. 1468.
- Carmeliet P., Jain R. Angiogenesis in cancer and other diseases // *Nature*. 2000. Vol. 407. P. 249–257.
- Dabrosin C. Positive correlation between estradiol and vascular endothelial growth factor but not fibroblast growth factor-2 in normal human breast tissue in vivo // *Clin. Cancer Res*. 2005. Vol. 11. P. 8036–8041.
- Gasparini G. Prognostic value of vascular endothelial growth factor in breast cancer // *Oncologist*. 2000. Vol. 5. P. 37–44.
- Jakubowska A., Gronwald J., Menkiszak J. et al. The VEGF 936 C>T 3'UTR polymorphism reduces BRCA1-associated breast cancer risk in Polish women // *Cancer Lett*. 2007. Vol. 262 (1). P. 71–76.
- Jin Q., Hemminki K., Enquist K. et al. Vascular endothelial growth factor polymorphisms in relation to breast cancer development and prognosis // *Clin. Cancer Res*. 2005. Vol. 11. P. 3647–3653.
- Kataoka N., Cai Q., Wen W. et al. Population-based case-control study of VEGF gene polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*. 2006. Vol. 15. P. 1148–1152.
- Kidd L., Brock G., Vancleave T. et al. Angiogenesis-associated sequence variants relative to breast cancer recurrence and survival // *Cancer Caus. Contr*. 2010. Vol. 21. P. 1545–1557.
- Kim J., Oh D., Kwak S. et al. Genetic polymorphism of vascular endothelial growth factor (VEGF C936T) in the Korean population // *Korean J. Biol. Sci*. 2003. Vol. 7. P. 261–264.
- Krippel P., Langsenlehner U., Renner W. et al. A common 936 C/T gene polymorphism of vascular endothelial growth factor is associated with decreased breast cancer risk // *Int. J. Cancer*. 2003. Vol. 106. P. 468–471.
- Lambrechts D., Storkebaum E., Morimoto M. et al. VEGF is a modifier of amyotrophic lateral sclerosis in mice and humans and protects motoneurons against ischemic death // *Nat. Genet*. 2003. Vol. 34. P. 383–394.
- Linardou H., Kalogeris K.T., Kronenwett R. et al. The prognostic and predictive value of mRNA expression of vascular endothelial growth factor family members in breast cancer: a study in primary tumors of high-risk early breast cancer patients participating in a randomized Hellenic Cooperative Oncology Group trial // *Breast Cancer Res*. 2012. Vol. 14. P. 145.
- Linderholm B.K., Lindh B., Beckman L. et al. Prognostic correlation of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in 1307 primary breast cancers // *Clin. Breast Cancer*. 2003. Vol. 4. P. 340–347.
- Linderholm B., Lindh B., Tavelin B. et al. P53 and vascular-endothelial-growth-factor (VEGF) expression predicts outcome in 833 patients with primary breast carcinoma // *Int. J. Cancer*. 2000. Vol. 89. P. 51–62.
- Maee E., Andersen R., Steffensen K. et al. Prognostic impact of VEGFA germline polymorphisms in patients with HER2-positive primary breast cancer // *Anticancer Res*. 2012. Vol. 32. P. 3619–3627.
- Madeddy P. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for tissue regeneration // *Exp. Physiol*. 2004. Vol. 90 (3). P. 315–326.
- Oliveira C., Lourenço G., Silva P. et al. Polymorphisms in the 5'- and 3'-untranslated region of the VEGF gene and sporadic breast cancer risk and clinicopathologic characteristics // *Tumour Biol*. 2011. Vol. 32. P. 295–300.
- Perrot-Applanat M., Di Benedetto M. Autocrine functions of VEGF in breast tumor cells: Adhesion, survival, migration and invasion // *Cell Adh. Migr*. 2012. Vol. 6. P. 547–553.
- Relf M., LeJeune S., Scott P. et al. Expression of the angiogenic factors vascular endothelial cell growth factor, acidic and basic fibroblast growth factor, tumor growth factor beta-1, platelet-derived endothelial cell growth factor, placenta growth factor, and pleiotrophin in human primary breast cancer and its relation to angiogenesis // *Cancer Res*. 1997. Vol. 57. P. 963–969.
- Rodrigues P., Furriol J., Tormo E. et al. The single-nucleotide polymorphisms +936 C/T VEGF and -710 C/T VEGFR1 are associated with breast cancer protection in a Spanish population // *Breast Cancer Res. Treat*. 2012. Vol. 133. P. 769–778.
- Schneider B., Radovich M., Sledge G. et al. Association of polymorphisms of angiogenesis genes with breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat*. 2008. Vol. 111. P. 157–163.
- Shahbazi M., Fryer A., Pravica V. et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms are associated with acute renal allograft rejection // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2002. Vol. 13. P. 260–264.
- Sheng Z., Guo-Ping W., Cong L., Muxiang Z. Eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) and angiogenesis: prognostic markers for breast cancer // *BMC Cancer*. 2006. Vol. 6. P. 231–243.
- Smith K., Bateman A., Fussell H. et al. Cytokine gene polymorphisms and breast cancer susceptibility and prognosis // *Eur. J. Immunogenet*. 2004. Vol. 31. P. 167–173.
- Watson C., Webb N., Bottomley M., Brenchley P. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production // *Cytokine*. 2000. Vol. 12. P. 1232–1235.
- Wehrschuetz M., Schollnast H., Wehrschuetz E. et al. VEGF 936C/T polymorphism and Association of BI-RADS score in Women with suspected Breast cancer // *Breast Cancer: Bas. Clin. Res*. 2009. Vol. 3. P. 77–81.

Поступила 23.07.12

ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ ЛЮМИНАЛЬНОГО А ТИПА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

**М.В. Завьялова^{1,2}, Н.С. Телегина², С.В. Вторушин^{1,2}, В.М. Перельмутер^{1,2},
Е.М. Слонимская^{1,2}, Е.В. Денисов¹, Н.В. Чердынцева^{1,2}, С.В. Паталяк¹**

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

Показано, что люминальный А тип рака молочной железы характеризуется выраженной морфологической гетерогенностью. Это проявляется разнообразием строения инфильтративного компонента первичного опухолевого узла, в котором широко варьирует представительство разных типов структур. С разнообразием инфильтративного компонента опухоли и наличием в нем микроальвеолярных структур оказалась сопряженной частота метастатического поражения лимфатических узлов. При этом ни морфологические особенности новообразования, ни параметры лимфогенного метастазирования не были сопряжены с гематогенной диссеминацией, что не позволяет рассматривать их в качестве прогностических критериев.

Ключевые слова: рак молочной железы, люминальный А тип, лимфогенное метастазирование, гематогенное метастазирование.

MORPHOLOGICAL STUDY OF LUMINAL BREAST CANCER
M.V. Zavyalova^{1,2}, N.S. Telegina², S.V. Vtorushin^{1,2}, V.M. Perelmutter^{1,2}, E.M. Slonimskaya^{1,2},
E.V. Denisov¹, N.V. Cherdyntseva^{1,2}, S.V. Patalyak¹
*Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: zavyalovamv@mail.ru¹*

Luminal A breast cancer has been shown to be characterized by the marked morphological heterogeneity. It is manifested by the variety of the infiltrative component structure of the primary tumor in which different structure types vary widely. The frequency of metastatic involvement of lymph nodes has appeared to associate with a variety of infiltrative component of the tumor and the presence of microalveolar structures in it. Neither morphological patterns of the lesion nor parameters of lymphogenic metastasis were associated with hematogenous dissemination, thus allowing no them to be considered as prognostic criteria.

Key words: breast cancer, luminal A subtype, lymphogenic metastasis, hematogenous metastasis.

Согласно современным воззрениям, рак молочной железы (РМЖ) является гетерогенным заболеванием. Предложенная С.М. Perou et al. (2000) молекулярная классификация базируется на основе генетического анализа и выделяет несколько биологических подтипов опухолей [4]. Наиболее часто встречается люминальный А тип, составляющий 30–45 % наблюдений. Эти опухоли являются эстроген-зависимыми, преимущественно диагностируются у женщин, находящихся в менопаузе, характеризуются позитивным рецепторным статусом и, как следствие, обладают высокой чувствительностью к гормональной терапии (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) [1, 3]. Кроме того, при люминальном А типе РМЖ определяется негативная экспрессия HER-2/neu и низкая пролиферативная активность (экспрессия Ki67 менее 14 %). Для этой группы,

по сравнению с остальными, характерны низкие показатели рецидивирования и высокий уровень общей выживаемости [5].

Однако, несмотря на достаточно благоприятные биологические характеристики люминального типа А рака молочной железы, у больных этой группы возможно возникновение как лимфогенной, так и гематогенной диссеминации и, в конечном итоге, наблюдается различный исход заболевания. С этой точки зрения актуальным является поиск дополнительных морфологических параметров, позволяющих прогнозировать риск развития метастазирования.

Целью исследования явились изучение особенностей морфологического строения люминального А рака молочной железы и оценка их связи с лимфогенным и гематогенным метастазированием.

Материал и методы

Исследовался операционный материал от 101 больной с люминальным А типом рака молочной железы стадии T₁₋₃N₀₋₃M₀, проходившей лечение в отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН в период с 2000 по 2007 г. Средний возраст больных составил 55,9 ± 10,5 года. Большинство больных находилось в состоянии менопаузы – 66 % (p=0,0000) (средний возраст – 60,8 ± 6,9 года), у 34 % пациенток менструальная функция была сохранена (средний возраст – 43,4 ± 3,7 года). При оценке распространенности опухолевого процесса чаще отмечались I (32,6 %) и II A (36,6 %) стадии заболевания.

В большинстве случаев (95 %) регистрировалось одностороннее поражение, при этом в 52 % наблюдений опухоли локализовались в левой и в 48 % – в правой молочной железе. У 5 (5 %) больных опухоли были обнаружены в двух молочных железах, причем в 3 (60 %) случаях они возникали синхронно, в 2 (40 %) – метастатично. При одностороннем поражении новообразования чаще располагались в наружных квадрантах – в 54 %, реже на границе наружных и внутренних квадрантов – 26 %, во внутренних квадрантах – в 10,5 %, в центральных отделах молочной железы – в 9,5 % наблюдений. В 21 (20,7 %) случае определялся мультицентрический характер роста РМЖ, который у 10 больных проявлялся клинически, у 11 пациенток был диагностирован только при гистологическом исследовании операционного материала. У 79 % женщин выявлялся только один опухолевый узел в молочной железе.

Все больные получили комбинированное лечение в виде оперативного вмешательства в объеме радикальной мастэктомии или радикальной резекции и гормональной терапии (ингибиторы ароматазы или тамоксифен) в течение 5 лет. Макроскопической оценке подвергалась ткань первичной опухоли, ткань молочной железы вне новообразования (для определения возможного скрытого мультицентрического роста опухоли) и все удаленные лимфатические узлы.

Материал фиксировался в 10–12 % растворе нейтрального формалина. Проводка материала и изготовление гистологических препаратов осуществлялись по стандартной методике. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Гистологический тип рака устанавливался согласно рекомендациям ВОЗ (2003). Степень злокачественности оценивалась по модифицированной схеме P. Scarff,

H. Bloom, W. Richardson. При этом учитывали количество тубулярных и протоковых структур, число митозов и клеточный полиморфизм.

В препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, в случаях уницентрического одностороннего инвазивного протокового рака молочной железы детально оценивалось строение инфильтративного компонента [2, 6]. В нем выделялись микроальвеолярные, трабекулярные, тубулярные, солидные структуры и дискретные группы опухолевых клеток. В каждом случае подсчитывалось число разных типов структур в инфильтративном компоненте. Выраженность стромального компонента опухоли определялась по 3-балльной системе: 1 балл – слабо выражена (паренхиматозный компонент составляет >70 %), 2 балла – умеренно выраженная (паренхиматозный компонент составляет <70 % – >10 %), 3 балла – резко выраженная (паренхиматозный компонент составляет <10 %). Также по 3-балльной системе оценивалась выраженность воспалительной инфильтрации и гиалиноза стромы (1 балл – слабо выражено, 2 балла – умеренно выражено, 3 балла – резко выражено).

Иммуногистохимическое исследование осуществлялось по стандартной методике. Применялись антитела фирмы «Dako» к рецепторам эстрогена (клон 1D5, RTU, мышинные), к рецепторам прогестерона (клон PgR636, RTU, мышинные), к онкопротеину c-erbB-2 (рабочее разведение 1:500, кроличьи), к Ki67 (клон MIB-1, RTU, мышинные), фирмы «Novocastra» к p53 (клон CM1, рабочее разведение 1:150), к bcl2 (клон bcl2/100/D5, рабочее разведение 1:80), к E-кадгерину (клон 36B5, рабочее разведение 1:30), к TGFβ (клон TGFβ17, рабочее разведение 1:50), к TGFβR1 (клон 8A11, рабочее разведение 1:50), фирмы «Diagnostic Biosistem» к α-катенину (поликлональные, рабочее разведение 1:50).

Оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам проводилась количественным методом гисто-счета (Histo-Score). При этом подсчитывались процент позитивных клеток и показатель экспрессии в баллах.

HER-2/neu негативными считали случаи с отсутствием окрашивания или слабым прерывистым мембранным окрашиванием. К HER-2/neu позитивным относили препараты с интенсивным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30 % клеток. Случаи с умеренным непрерывным мембранным окрашиванием более чем в 30 % клеток или интенсивным непрерывным мем-

бранным окрашиванием менее чем в 10 % клеток, требующие выявления наличия амплификации гена HER-2/neu методом FISH или CISH/SISH, не включались в исследование. Экспрессия Ki67, p53, bcl2, E-кадгерина, α -катенина, TGF β , к TGF β R оценивалась в процентном содержании клеток с экспрессией изучаемых маркеров на 1000 клеток в 10 полях зрения при большом увеличении микроскопа ($\times 400$). Люминальными А считались опухоли с позитивной экспрессией рецепторов к эстрогенам и прогестерону, негативной экспрессией HER-2/neu и низкой пролиферативной активностью с экспрессией Ki67 менее 14 %.

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

Результаты и обсуждение

Доминирующей гистологической формой, встречающейся в 92 (91 %) наблюдениях, являлся инвазивный протоковый рак, гораздо реже диагностировался инвазивный дольковый – в 4 % ($p = 0,0000$) и редкие формы опухоли, такие как слизистый, тубулярный, медулярный, микропапиллярный – в 5 % случаев ($p = 0,0000$). У больных с инвазивным протоковым раком (ИПР) молочной железы преобладали опухоли со второй (умеренной) степенью злокачественности – 90 % наблюдений, реже наблюдались случаи с первой (низкой) – 8 % ($p = 0,0000$) и с третьей (высокой) – 2 % ($p = 0,0001$) степенью злокачественности.

Опухоли мономорфного строения, состоящие преимущественно из одного типа структур, выявлялись редко – в 3 % случаев. В основном встречались более разнообразные опухоли, состоящие из двух – 18 % ($p = 0,005$), трех – 41 % ($p = 0,0000$), четырех – 24 % ($p = 0,0000$) или даже пяти – 14 % случаев ($p = 0,004$) разных типов структур. В инфильтративном компоненте преимущественно выявлялись трабекулярные (86 %) и микроальвеолярные (73 %) структуры, а также мелкие группы опухолевых клеток (71 %) (табл. 1).

В целом, стромальный компонент опухоли был слабо – 35 % ($p = 0,0003$) или умеренно – 52 % ($p = 0,0000$) выраженным. При этом в большинстве опухолей наблюдалась либо минимально (59 %), либо умеренно выраженная (34 %) воспалительная инфильтрация. Выраженные проявления инфи-

Таблица 1

Представительство разных типов структур в инфильтративном компоненте опухоли

Тип структур		Количество больных (абс. ч., %)	
		Нет	Есть
1	Трабекулярные	13/92 (14 %)	79/92 (86 %) $p_2 = 0,0000$ $p_3 = 0,0000$
2	Тубулярные	49/92 (53 %)	43/92 (47 %)
3	Солидные	46/92 (50 %)	46/92 (50 %)
4	Микроальвеолярные	25/92 (27 %)	67/92 (73 %) $p_2 = 0,0002$ $p_3 = 0,0008$
5	Группы опухолевых клеток	27/92 (29 %)	65/92 (71 %) $p_2 = 0,0006$ $p_3 = 0,002$

трации стромы были отмечены в 7 % наблюдений ($p = 0,0000$ и $p = 0,0000$ соответственно).

При анализе рецепторного статуса отмечались, преимущественно, высокие значения экспрессии рецепторов к эстрогенам и к прогестерону. Средние показатели составляли $71,4 \pm 25,5$ % и $62,9 \pm 33,1$ % соответственно. Аналогичными оказались и результаты исследования показателей экспрессии рецепторов к эстрогенам и к прогестерону – $139,4 \pm 74,3$ и $132,7 \pm 85,3$.

Большая часть изученных опухолей обладала благоприятными биологическими характеристиками: в них достаточно часто наблюдалась позитивная экспрессия показателей апоптоза: p53 – в 67 %, bcl2 – в 79 %, позитивная экспрессия маркеров межклеточной адгезии: E-кадгерина – в 79 %, α -катенина – в 71 %, экспрессия TGF β – в 62 % и рецептора к TGF β – в 67 % новообразований. Эти новообразования характеризовались низкой пролиферативной активностью, высоким процентом экспрессии bcl2, E-кадгерина и α -катенина (табл. 2).

В настоящем исследовании проводилось сопоставление морфологических и биологических параметров первичной опухоли с разными формами прогрессии: ростом опухолевого узла, лимфогенным и гематогенным метастазированием. При этом выявлена взаимосвязь размера первичной опухоли с некоторыми морфологическими параметрами новообразования. Так, при локализации опухолевого узла в центральных отделах молочной железы определялись более крупные образования, чем при локализации в наружных квадрантах – $4,3 \pm 5,2$ см и $1,9 \pm 1,4$ см ($p = 0,009$). При этом опухоли размером более 5 см в сравнении с новообразованиями

Таблица 2

Доля опухолевых клеток, экспрессирующих маркеры апоптоза, пролиферативной активности, межклеточной адгезии, TGFβR и TGFβL

Маркеры	Уровень экспрессии, %
p53 (n=16)	66,6 ± 40,5
bcl2 (n=19)	73,4 ± 32,6
Ki67 (n=101)	3,6 ± 3,1
E-кадхерин (n=19)	51,3 ± 33,0
α-катенин (n=24)	61,5 ± 33,2
TGFβL (n=15)	57,3 ± 38,5
TGFβR (n=16)	18,3 ± 12,1

величиной от 2 до 5 см характеризовались более выраженной воспалительной инфильтрацией – $3,6 \pm 3,1$ балла и $1,9 \pm 1,0$ балл ($p=0,01$) и более низким уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону – $23,7 \pm 16,5$ % и $66,3 \pm 31,9$ % соответственно.

По результатам морфологического исследования операционного материала метастазы в аксиллярные лимфатические узлы диагностированы у 40 % больных. У большей части пациентов – в 64 % наблюдений – их количество не превышало 3 (N_1), по сравнению с N_2 – 25 % ($p=0,002$) и N_3 – 11 % ($p=0,0001$). Анализ сопряженности лимфогенного метастазирования и морфологического строения первичной опухоли показал, что опухолевое поражение лимфатических узлов выявлялось чаще при большом разнообразии инфильтративного компонента первичного опухолевого узла ($\chi^2=13,3$; $p=0,009$) и наличии в нем микроальвеолярных структур ($\chi^2=4,4$; $p=0,03$). Следует отметить, что данная закономерность прослеживалась только у больных, находящихся в менопаузе. Каких-либо других значимых взаимосвязей выявлено не было.

Отдаленные гематогенные метастазы за 5-летний период наблюдения развились у 10,1 % больных. Сопряженности этого вида прогрессирования заболевания с параметрами, характеризующими особенности морфологического строения первичного опухолевого узла, а также лимфогенного метастазирования не отмечено.

Заключение

Выполненное исследование показало, что люминальный А РМЖ с точки зрения морфологического строения не является мономорфным. Разнообразие, прежде всего, нашло отражение в спектре нозологи-

ческих форм. Наряду с доминирующим инвазивным протоковым раком молочной железы наблюдались инвазивный дольковый и редкие формы опухоли. Кроме того, в случаях с инвазивным протоковым раком инфильтративный компонент был разнообразным, представленным несколькими типами структур. Чаще это были микроальвеолярные, трабекулярные структуры или дискретно расположенные группы опухолевых клеток. С определенными особенностями морфологического строения первичной опухоли, в частности с большим разнообразием инфильтративного компонента и наличием в нем микроальвеолярных структур, оказалась связанной частота метастатического поражения лимфатических узлов. В целом, эти данные аналогичны тем, которые были выявлены нами ранее и показаны на общей выборке РМЖ [6]. Однако следует отметить, что ни морфологические особенности первичной опухоли, ни параметры лимфогенного метастазирования не были сопряжены с гематогенной диссеминацией, от которой в большей мере и зависит продолжительность и качество жизни больных раком молочной железы. Подобного рода факт можно рассматривать как особенность люминального А типа рака молочной железы, при котором характеристики морфологического строения первичной опухоли, а также наличие и выраженность лимфогенного метастазирования не могут рассматриваться в качестве прогностических параметров.

Работа поддержана ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» (16.740.11.0606 и 8595) и Грантом Президента Российской Федерации (договор 14.122.13.491-МД).

ЛИТЕРАТУРА

- Кулигина Е.Ш. Эпидемиологические и молекулярные аспекты рака молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 203–216.
- Перельмутер В.М., Завьялова М.В., Вторушин С.В. и др. Взаимосвязь морфологической гетерогенности инфильтрирующего протокового рака молочной железы с различными формами опухолевой прогрессии // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3 (23). С. 58–64.
- Parker J.S., Mullins M., Cheang M.C. et al. Supervised risk predictor of breast cancer based on intrinsic subtypes // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (8). P. 1160–1167.
- Perou C.M., Sorlie T., Eisen M.B. et al. Molecular portraits of human breast tumours // Nature. 2000. Vol. 406 (6797). P. 747–752.
- Weigelt B., Mackay A., A'hern R. et al. Breast cancer molecular profiling with single sample predictors: a retrospective analysis // Lancet Oncol. 2010. Vol. 11 (4). P. 339–349.
- Zavyalova M.V., Perelmuter V.M., Vtorushin S.V. et al. The presence of alveolar structures in invasive ductal NOS breast carcinoma is associated with lymph node metastasis // Diagn. Cytopathol. 2013. Vol. 41 (3). P. 279–282.

Поступила 12.10.12

СИНЕРГИЗМ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОКСАДЕТА И ЦИСПЛАТИНА НА МОДЕЛИ АСЦИТНОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКА

**В.Г. Беспалов, А.А. Жабин, А.Н. Стуков, О.А. Беляева, Я.Г. Муразов,
А.Л. Семёнов, С.А. Коньков, И.М. Крылова**

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

Проведено сравнительное изучение противоопухолевой активности цитостатиков диоксидета, цисплатина и их комбинации на модели асцитной опухоли яичника (ОЯ) у 38 крыс-самок Вистар. Асцитная ОЯ перевивалась внутрибрюшинно в количестве 5×10^6 клеток на крысу. Диоксидет и цисплатин вводили внутрибрюшинно однократно через 48 ч после перевивки ОЯ в максимально переносимых дозах (МПД): 1,5 и 4,0 мг/кг массы тела соответственно. В комбинации диоксидет и цисплатин вводили по той же схеме, но в дозах, составляющих половину от МПД. Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по увеличению продолжительности жизни животных. В контрольной группе крыс, не получавших лечения, средняя продолжительность жизни (СПЖ) составила $16 \pm 6,3$ дня. Диоксидет и цисплатин проявили сравнимую противоопухолевую активность, увеличив СПЖ на 63,1 % и 48,1% соответственно. СПЖ при введении комбинации препаратов значимо увеличилась – на 107,5 %, что равно сумме эффектов каждого препарата в отдельности и позволяет говорить о синергическом противоопухолевом действии данных препаратов. Кроме того, комбинация диоксидет + цисплатин характеризуется меньшей токсичностью и лучшей переносимостью по сравнению с цисплатином, введенным в МПД.

Ключевые слова: рак яичника, комбинированная химиотерапия, диоксидет, цисплатин.

SYNERGISM OF ANTITUMOR ACTION OF DIOXADET AND CISPLATIN IN MODEL OF ASCITIC OVARIAN TUMOR

V.G. Bespalov, A.A. Zhabin, A.N. Stukov, O.A. Beliaeva, Ya.G. Murazov, A.L. Semenov, S.A. Kon'kov, I.M. Krylova
*N.N. Petrov Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development, St. Petersburg
68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Pesochny, Russia, e-mail: bespalov_nio@mail.ru*

Comparative antitumor activity of cytostatics dioxadet, cisplatin and their combination was studied in model of ascitic ovarian tumor in 38 female Wistar rats. Ascitic ovarian tumor was transplanted intraperitoneally at amount of 5×10^6 tumor cells per rat. Dioxadet and cisplatin were administered intraperitoneally at their single maximal tolerable doses 48 hours after the tumor transplantation: 1,5 and 4,0 mg/kg b.w., respectively. Drug combination of dioxadet and cisplatin administered by the same way but at one half of maximal tolerable doses. Antitumor effects of the drugs were estimated by increasing life span of the animals. In control group without treatment the average life span was $16 \pm 6,3$ days. Dioxadet and cisplatin showed comparable antitumor activity increasing the average life span by 63,1 % and 48,1 %, correspondingly. Drugs combination showed synergistic effect increasing average life span by 107,5 % ($p < 0,05$). Moreover, combination of dioxadet and cisplatin are characterized by less toxicity compared with cisplatin applied in maximal tolerable dose.

Key words: ovarian cancer, combined chemotherapy, dioxadet, cisplatin.

Рак яичника (РЯ) в экономически развитых странах в структуре злокачественных опухолей у женщин составляет 4–6 %, пятилетняя выживаемость в расчете на всех заболевших и летальность больных на первом году после установления диагноза составляют по 35 %. В России ежегодно РЯ выявляется более чем у 11000 женщин, а прирост заболеваемости за последние 10 лет составил 8,5 %. В связи с отсутствием скрининга и неспецифической симптоматикой РЯ более чем у половины больных заболевание диагностируют на поздних стадиях [7, 10].

Химиотерапия играет ключевую роль в лечении пациентов с распространенным РЯ. Препараты

платины, а также алкилирующие соединения обладают значительной эффективностью в отношении РЯ. Комбинированная химиотерапия, включающая препараты платины, отличается большей эффективностью, чем монотерапия препаратами платины. Современные схемы комбинированной химиотерапии на основе препаратов платины и таксанов позволяют добиться высоких показателей (до 75 %) положительного ответа в данной группе больных [4]. Помимо препаратов платины и таксанов, в схемы первой линии химиотерапии РЯ могут быть включены циклофосфан и доксорубин [7]. Несмотря на серьезные успехи в данной области, зачастую лечение РЯ является малоэффективным;

у подавляющего большинства пациенток после химиотерапии первой линии наблюдается рецидив заболевания. Рецидивы РЯ, возникшие в течение 6 мес после завершения предыдущего курса химиотерапии, считаются потенциально резистентными к препаратам платины [4]. В таких случаях применяются препараты второй линии: таксаны, липосомальный доксорубин, гемцитабин, этопозид, топотекан, тамоксифен и др. [7]. По сводным данным клинических испытаний II и III фаз, эффективность химиотерапии РЯ второй линии не превышает 30 % [9]. В целом, применяемые сегодня в лечении РЯ схемы химиотерапии характеризуются не очень высокой эффективностью, выраженной токсичностью, развитием опухолевой резистентности и осложнением в виде спаечного процесса при внутрибрюшинном введении [6].

Для увеличения эффективности химиотерапии диссеминированных форм РЯ и снижения токсического действия необходим поиск новых схем комбинированной химиотерапии, обладающих более выраженным противоопухолевым действием и более безопасных. В этом отношении интересным представляется отечественный противоопухолевый препарат диоксадэт, разработанный в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Препарат диоксадэт представляет собой производное симметричного триазина и относится к группе алкилирующих соединений – этилениминов. На модели асцитной опухоли яичника (ОЯ) у крыс диоксадэт обладал сравнимой с препаратами платины противоопухолевой активностью, но при этом имел более благоприятный профиль токсичности [1]. При клинических испытаниях диоксадэта в виде монотерапии особенно сильным противоопухолевым эффектом оказался в лечении распространенных форм РЯ, в том числе у больных с асцитом и ранее леченных другими алкилирующими препаратами [2]. В отличие от цисплатина, диоксадэт не вызывает нефро- и нейротоксичности, а также спаек при внутрибрюшинном введении [6]. До появления таксанов схемы на основе алкилирующих агентов и препаратов платины были стандартной формой лечения женщин с распространенным РЯ. Предполагается, что включение диоксадэта в схемы химиотерапии РЯ позволит увеличить эффективность, а также снизить дозы препаратов платины, уменьшив тем самым токсичность лечения без снижения эффективности.

Цель исследования – оценка комбинированного противоопухолевого действия диоксадэта и цисплатина на модели асцитной ОЯ у крыс.

Материал и методы

Исследование проведено на 38 крысах-самках Вистар с начальной массой тела 220 ± 10 г, полученных из разводки питомника «Рапполово» РАМН. Животные получали стандартный полнорационный брикетированный комбикорм производства компании «Лабораторкорм» (Москва) и водопроводную питьевую воду без ограничений. Диоксадэт в виде порошка для приготовления раствора для инфузий был синтезирован в лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в соответствии с лабораторным технологическим регламентом синтеза данного препарата, содержание диоксадэта составляло не менее 98 % (титрование). Цисплатин (Фармахеми Б.В., Нидерланды) использован в виде раствора для инъекций (0,5 мг/мл в 100 мл). Использован штамм ОЯ, созданный в 1958 г. перевивкой ОЯ от крысы, подвергшейся трансплацентарному воздействию 7,12-диметилбенз(а)антрацена. Штамм ОЯ был получен из РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. После предварительного пассажа на 7-й день после внутрибрюшинной перевивки ОЯ от одной крысы был взят асцит и перевит 38 крысам внутрибрюшинно по 0,5 мл асцитной жидкости, разведенной физиологическим раствором и содержащей 5×10^6 клеток. День перевивки был принят за 0-й. Крысы после перевивки ОЯ были рандомизированы на 4 группы: I группа – контроль (n=9), II группа – диоксадэт (n=9), III группа – цисплатин (n=10), IV группа – цисплатин+диоксадэт (n=10). Через 48 ч после перевивки ОЯ крысам ввели однократно внутрибрюшинно: в I группе – по 0,5 мл физиологического раствора; во II группе – диоксадэт, растворенный в физиологическом растворе, в дозе 1,5 мг/кг массы тела; в III группе – цисплатин в виде исходного раствора в дозе 4 мг/кг; в IV группе – диоксадэт в дозе 0,75 мг/кг и цисплатин в дозе 2 мг/кг. В соответствии с действующими методическими указаниями по оценке эффективности комбинации препаратов [5], во II и III группах использовали максимально переносимые дозы диоксадэта и цисплатина для крыс-самок Вистар; в IV группе – половинные дозы от максимально переносимых. Для оценки токсического действия противоопухолевых

препаратов проводилось взвешивание животных каждые три дня до момента гибели большинства животных из контрольной группы.

Противоопухолевые эффекты препаратов оценивали по продолжительности жизни крыс: медиане продолжительности жизни (МПЖ), средней продолжительности жизни (СПЖ) и увеличению продолжительности жизни (УПЖ) в сравнении с контролем. УПЖ в % рассчитывали по формуле:

$$\text{УПЖ} = \frac{\text{МПЖ}_0 \text{ (или СПЖ}_0) - \text{МПЖ}_к \text{ (или СПЖ}_к)}{\text{МПЖ}_к \text{ (или СПЖ}_к)} \times 100\%,$$

где МПЖ₀ (СПЖ₀) и МПЖ_к (СПЖ_к) – соответственно МПЖ и СПЖ крыс опытной и контрольной групп.

Результаты эксперимента подвергали статистической обработке на персональном компьютере с помощью программ Excel и Statistica. Статистический анализ при сравнении кривых выживаемости проводили по логарифмическому ранговому критерию, показателей МПЖ и СПЖ – с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Диоксадэт и цисплатин увеличивали продолжительность жизни животных, однако различия статистически не значимы как по отношению к контролю, так и между препаратами (рис. 1). Выживаемость крыс, получавших схему диоксадэт + цисплатин, существенно увеличивалась по сравнению с контрольной группой и крысами, получавшими препараты отдельно, причем различия между группами «Контроль» и «Диоксадэт + цисплатин» статистически значимы ($p < 0,05$).

Влияние диоксадэта, цисплатина и их комбинации на показатели продолжительности жизни крыс представлены в таблице. Наибольшая выживаемость, статистически значимо отличавшаяся от контрольной группы, была в группе крыс, получавших комбинацию диоксадэт + цисплатин: УПЖ при расчете по СПЖ во II группе составило 63,1 % ($p > 0,05$), в III – 48,1 % ($p > 0,05$), в IV – 107,5 % ($p < 0,05$); УПЖ при расчете по МПЖ составило 66,7 % ($p > 0,05$), 20 % ($p > 0,05$) и 90 % ($p < 0,05$) для II, III и IV групп, соответственно. Между собой СПЖ и МПЖ опытных групп статистически достоверно не различались. Диоксадэт и цисплатин в отдельности практически не увеличивали минимальную продолжительность жизни животных, в то время

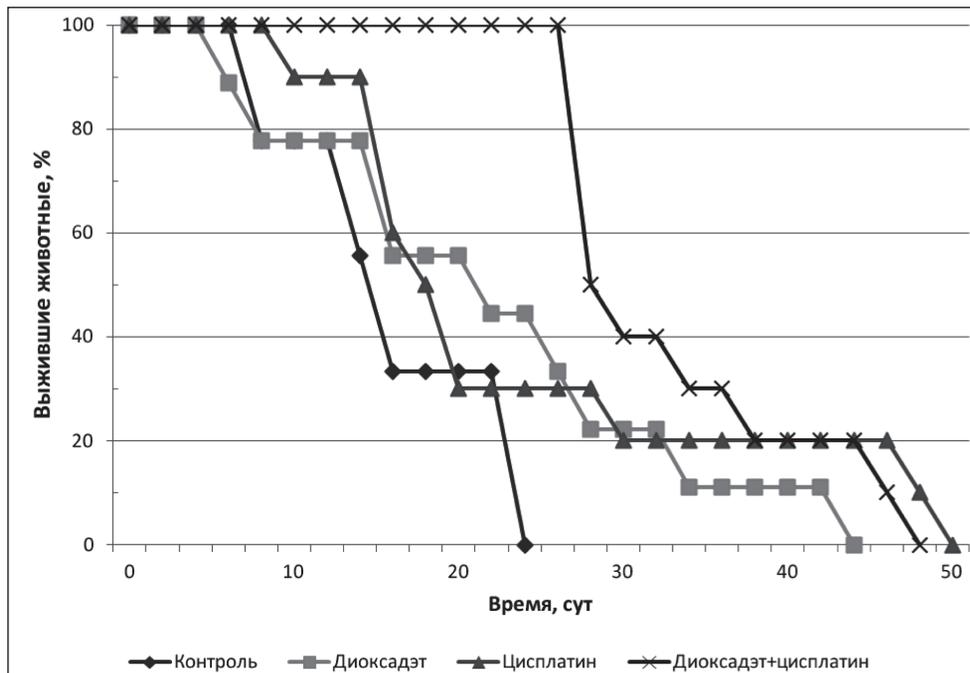


Рис. 1. Выживаемость крыс в сравниваемых группах в зависимости от времени после перевивки ОЯ

как их комбинация повышала этот показатель почти на 300 %. Максимальная продолжительность жизни в опытных группах не различалась, превышая контрольное значение примерно на 100 % (таблица).

Изменения массы тела в ходе химиотерапии позволяют косвенно судить о токсичности препаратов. Средняя масса тела животных каждой группы в начале эксперимента была принята за 100 %. Наибольшая потеря массы тела наблюдалась у животных из группы «Цисплатин», особенно с 6-го по 9-й день, а наименьшая – из группы «Диоксадэт» (рис. 2), различия между данными группами статистически значимые ($p=0,045$). У крыс из группы «Диоксадэт + цисплатин» потеря массы тела была меньше в сравнении с группой «Цисплатин», но без значимых различий.

Таким образом, терапевтический эффект комбинации цисплатина и диоксадэта равен сумме эффектов каждого препарата, взятого в отдельности (как при расчете по МПЖ, так и по СПЖ), что говорит об их синергическом действии [5]. Цитотоксическое действие производных платины обусловлено образованием координационных связей (аддуктов) с пуриновыми основаниями ДНК и РНК, образо-

ванием сшивок внутри и между цепями ДНК и блокированием действия ДНК- и РНК-полимераз [11]. В случае, если общее количество аддуктов превышает репаративные возможности клетки, запускаются механизмы апоптоза [8]. Диоксадэт, содержащий группы этиленимина, алкилирует нуклеиновые основания ДНК, нарушая их структуру и функции. Кроме того, его мишенями могут быть аминокислоты, пептиды, белки, липиды и другие биологически важные соединения. Взаимодействуя с функциональными группами этих соединений (амино-, сульфо-, окси-, карбоксигруппы и др.), диоксадэт нарушает структуру и функции активных центров ферментов и рецепторов [3, 6]. Синергизм схемы «Диоксадэт+цисплатин» можно объяснить тем, что оба препарата разными путями повреждают как генетический аппарат опухолевых клеток (за счет ковалентного связывания с ДНК и нарушения репликации и транскрипции), так и белок-синтетический механизм (при алкилировании РНК и белков, входящих в рибосомы), а также белки, ответственные за ключевые метаболические реакции, энергетический обмен и репарацию ДНК. Можно предположить, что диоксадэт выводит из строя уже

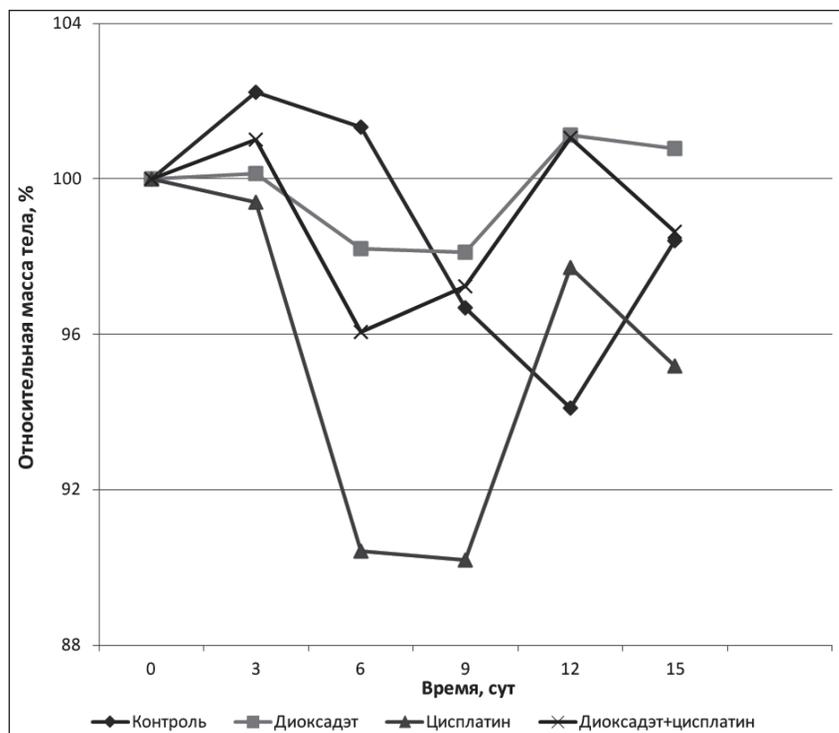


Рис. 2. Динамика массы тела крыс в сравниваемых группах в зависимости от времени после перевивки ОЯ

Влияние диоксидета, цисплатина и их комбинации на продолжительность жизни крыс с асцитной ОЯ

Показатель	Группа I (контроль), n=9	Группа II (диоксидет), n=9	Группа III (цисплатин), n=10	Группа IV (диоксидет + цисплатин), n=10
СПЖ, М±δ	16 ± 6,3	26,1 ± 13,1	23,7 ± 13,7	33,2 ± 7,9*
УПЖ (расчет по СПЖ; % к контролю)	-	63,1	48,1	107,5
Медиана продолжительности жизни в днях	15	25	18	28,5*
УПЖ (расчет по МПЖ; % к контролю)	-	66,7	20	90
Минимальная продолжительность жизни в днях	7	8	10	27
Максимальная продолжительность жизни в днях	24	47	49	48

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с группой контроля (p<0,05)

синтезированные белки, а цисплатин препятствует их синтезу *de novo*. В итоге опухолевые клетки останавливаются в фазе G₁, прекращают деление и, не имея возможности устранить полученные дефекты, запускают механизмы апоптотической гибели. С учетом того, что при комбинировании данных цитостатиков не повышается, а, наоборот, снижается токсичность, новая комбинация диоксидет+цисплатин является перспективной для клинических испытаний у больных с распространенным РЯ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беспалов В.Г., Беляева О.А., Панченко А.В. и др. Противоопухолевое действие диоксидета в сравнении с цисплатином на модели асцитной опухоли яичника у крыс // Вопросы онкологии. 2011. Т. 57, № 6. С. 770–774.
2. Гершанович М.Л., Филов В.А., Котова Д.Г. и др. Результаты кооперированного клинического изучения противоопухолевого препарата диоксидет по II фазе // Вопросы онкологии. 1998 Т. 44, № 2. С. 216–220.

3. Лошадкин Н.А., Курляндский Б.А., Дарьина Л.В. Токсикология алкилирующих соединений // Общая токсикология / Под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. М.: Медицина, 2002. С. 236–257.

4. Пенсон Р.Т. Рак яичников // Чебнер Б.Э., Линч Т.Д., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии / Пер. с англ.; Под ред. В.А. Хайленко. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 517–531.

5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под ред. Р.У. Хабриева. М.: Медицина, 2005. С. 637–651.

6. Стуков А.Н., Гершанович М.Л., Бланк М.А. и др. Противоопухолевые лекарственные средства. СПб.: НИКА, 2011. С. 185–186, 563–570.

7. Урманчеева А.Ф. Лекарственная терапия рецидивирующего рака яичника (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 3 (39). С. 28–33.

8. Чебнер Б.Э. Алкилирующие средства и производные платины // Чебнер Б.Э., Линч Т.Д., Лонго Д.Л. Руководство по онкологии / Пер. с англ.; Под ред. В.А. Хайленко. М.: МЕДпресс-информ, 2011. С. 69–75.

9. Colombo N., Gore M. Treatment of recurrent ovarian cancer relapsing 6–12 months post platinum-based chemotherapy // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2007. Vol. 64. P. 129–138.

10. Siegel R., Naishadham D., Jemal A. Cancer statistics, 2012 // CA Cancer J. Clin. 2012. Vol. 62. P. 10–29.

11. Todd R.C., Lippard S.J. Inhibition of transcription by platinum antitumor compounds // Metallomics. 2009. Vol. 1. P. 280–291.

Поступила 14.08.12

СПЕКТР ВЫСШИХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ОПУХОЛЕВОЙ ТКАНИ ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ С РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНЬЮ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ

Б.С. Хышиктеев, Е.В. Каюкова, В.А. Каюков, П.П. Терешков

*Читинская государственная медицинская академия
672090, г. Чита, ул. Горького, 39а, e-mail: elena_pochta22@mail.ru*

С помощью метода газожидкостной хроматографии изучен спектр высших жирных кислот опухолевой ткани при раке шейки матки (РШМ) с различной дифференцировкой. Независимо от степени дифференцировки РШМ наблюдается высокий уровень насыщенных жирных кислот по сравнению с контролем, главным образом, за счет увеличения количества С14:0 и появления нехарактерной для организма человека С19:0. Наблюдается повышенное содержание моноеновых ЖК в опухолевой ткани по сравнению с контрольными образцами. Дефицит полиеновых ЖК ω -6 серии отмечается во всех участках тканей. Выявлены особенности жирнокислотного состава РШМ с различной степенью дифференцировки.

Ключевые слова: рак шейки матки, высшие жирные кислоты.

THE FATTY ACID SPECTRUM OF TUMOR TISSUE IN CERVICAL CANCER WITH DIFFERENT HISTOPATHOLOGIC GRADES

B.S. Khyshiktuev, E.V. Kayukova, V.A. Kayukov, P.P. Tereshkov

Chita State Medical academy

39a, Gorkogo Street, 672090-Chita, Russia, e-mail: elena_pochta22@mail.ru

The higher fatty acid spectrum of tumor tissue in cervical cancer with different histopathologic grades was studied using the method of gas-liquid chromatography. Irrespective of differentiation grade, the high level of saturated fatty acids as compared to the control was observed mainly due to the increase in the amount of C14:0 and occurrence of C19:0. The increased level of monounsaturated fatty acids was observed in tumor tissue as compared to the control samples. Deficiency of ω -6 polyunsaturated fatty acids was noted in all tissue fragments. The specific features of fatty-acid composition of cervical cancer with different differentiation grade were found.

Key words: cervical cancer, higher fatty acids.

В структуре онкологической заболеваемости женщин рак шейки матки (РШМ) занимает I место в развивающихся странах и II – в развитых странах, уступая раку молочной железы [1, 6]. Ежегодно в мире выявляется почти 500 тыс. первичных случаев РШМ, что составляет 5 % среди всех локализаций злокачественных опухолей [10]. В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости этой неоплазией у женщин молодого возраста. В европейских странах с 70-х до 90-х гг. увеличилась заболеваемость среди женщин до 39 лет (20 %), при этом в возрасте до 29 лет этот показатель равнялся 4,9 % [1, 6]. Несмотря на значительные успехи в области диагностики и лечения РШМ [3, 4, 8], а также установление новых закономерностей возникновения и развития этого патологического процесса [2, 5, 11, 12], многие аспекты его этиопатогенеза остаются нераскрытыми. В связи с вышеизложенным актуальным является исследование ранее не изученных биохимических параметров злокачественных тканей шейки матки.

Цель исследования – изучить состав высших жирных кислот (ВЖК) ткани шейки матки у пациенток, страдающих РШМ с различной степенью дифференцировки.

Материал и методы

Объектом исследования служили образцы тканей шейки матки, полученные при биопсии и оперативном лечении у 30 больных РШМ I–III стадий, в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст – 36,1 года), проходивших обследование и лечение в Забайкальском краевом онкологическом диспансере. В соответствии с данными морфологического исследования каждый препарат был разделен на 3 фрагмента: А – опухолевый локус, Б – пограничный участок, В – ткань без признаков злокачественного роста. На основании результатов гистологических исследований были сформированы две группы:

- образцы низкодифференцированного рака: плоскоклеточный рак, n=7; аденокарцинома, n=1;
- образцы умеренно- и высокодифференциро-

ванного рака: плоскоклеточный рак, n=21; аденокарцинома, n=1.

Контрольная группа была представлена образцами ткани шейки матки без признаков атипии и воспалительных изменений, полученных при диагностической биопсии шейки матки у 20 здоровых женщин в возрасте от 20 до 46 лет (средний возраст – 32,4 года).

Для изучения спектра ВЖК липиды из биологических сред экстрагировали методом J. Folch (1957) [9]. После упаривания аликвота ВЖК метилировалась по К.М.Синяк с соавт. (1976) [7]. Затем метиловые эфиры очищались в тонких слоях силикагеля в хроматографической системе гексан:диэтиловый эфир:ледяная уксусная кислота (90:10:1 по объему), экстрагировались смесью хлороформ:метанол (8:1) и анализировались на хроматографе «Кристалл-2000М» (Россия) с плазменно-ионизационным детектором и капиллярной колонкой 0,35×50 FFAP (USA). Для калибровки прибора применялся стандарт смеси ЖК. Обсчет, идентификация пиков осуществлялись с помощью программно-аппаратного комплекса «Analitika».

Результаты и обсуждение

В опухолевом локусе при низкодифференцированных формах РШМ процентное соотношение ненасыщенных жирных кислот (ЖК) и насыщенных аналогов изменялось в сторону роста последних (рис. 1). При этом наблюдалась тенденция к снижению уровня насыщенных ЖК по направлению от опухолевого очага к периферическим участкам. Доля моноеновых кислот в группах А, Б и В превышала контрольные показатели в 1,1, 1,4 и 1,2 раза соответственно. Количество полиеновых ЖК во всех участках РШМ было ниже контрольных значений и минимально в участках тканей, граничащих с опухолью.

Изменения в структуре ЖК представлены в табл. 1. Высокий уровень насыщенных ЖК в опухолевом очаге и на границе со здоровыми тканями обусловлен миристиновой кислотой, уровень которой возрастал на 84 % и 42 % по сравнению с контролем, а также появлением нехарактерной для организма человека C_{19:0}. Необходимо отметить, что в контрольных образцах и в группе В данная кислота не верифицировалась. На этом фоне величины маргариновой (C_{17:0}) и стеариновой кислот (C_{18:0}), напротив, уменьшались относительно контрольных

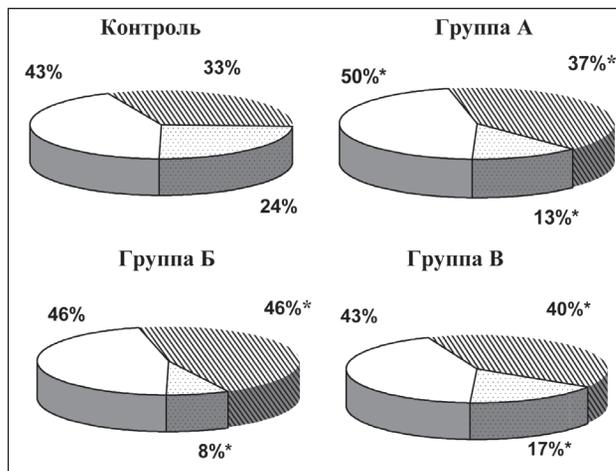


Рис. 1. Структура основных классов жирных кислот общих липидов в ткани эндочервика при низкодифференцированном РШМ. Примечание: * – значимые различия по сравнению с группой контроля; □ Насыщенные ЖК; ▨ Моноеновые ЖК; ▤ Полиеновые ЖК

цифр во всех фрагментах тканей: C_{17:0} – на 68,3 %, 83,3 % и 46,7 % и C_{18:0} – на 20,7 %, 26,6 % и 32,7 % в группах А, Б и В соответственно.

Среди моноеновых ЖК преобладали пальмитолеиновая и олеиновая кислоты. Уровень первой из них превышал контрольные показатели на 53 %, 65,8 % и 87,8 % – в группах А, Б и В соответствен-

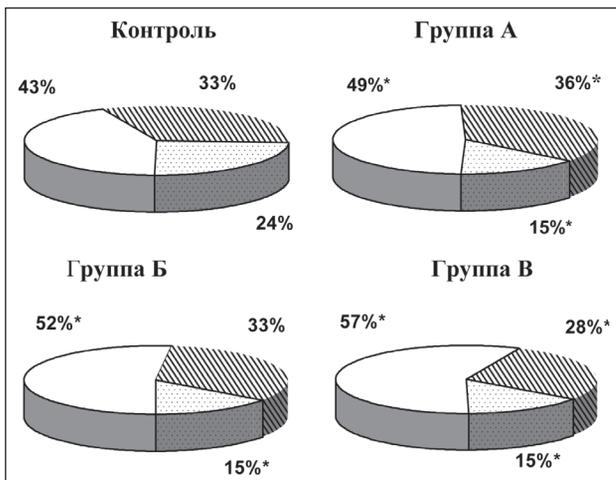


Рис. 2. Структура основных классов жирных кислот общих липидов в ткани эндочервика при умеренно- и высокодифференцированном РШМ. Примечание: * – значимые различия по сравнению с группой контроля; □ Насыщенные ЖК; ▨ Моноеновые ЖК; ▤ Полиеновые ЖК

Таблица 1

**Жирнокислотный состав пораженного органа у больных
с низкодифференцированными формами РШМ (M±m)**

Шифр ЖК	Контроль (n=20)	Группа А (n=8)	Группа Б (n=8)	Группа В (n=8)
C _{14:0}	2,43 ± 0,19 %	4,48 ± 0,37 %*	3,46 ± 0,20 %*	2,94 ± 0,48 %
C _{16:0}	26,15 ± 1,68 %	28,55 ± 2,16 %	27,14 ± 1,93 %	29,98 ± 2,03 %
C _{16:1}	4,85 ± 0,34 %	7,42 ± 0,43 %*	8,04 ± 0,62 %*	9,11 ± 0,73 %*
C _{17:0}	0,60 ± 0,09 %	0,19 ± 0,05 %*	0,10 ± 0,04 %*	0,32 ± 0,09 %*
C _{17:1}	1,60 ± 0,24 %	0,59 ± 0,10 %*	0,80 ± 0,16 %*	3,05 ± 0,41 %* p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
C _{18:0}	13,90 ± 0,56 %	11,02 ± 0,47 %*	10,20 ± 1,01 %*	9,35 ± 0,84 %*
C _{18:1ω9}	26,14 ± 1,21 %	33,10 ± 1,92 %*	37,25 ± 2,16 %*	27,40 ± 2,13 % p ₂ <0,05
C _{18:2ω6}	14,38 ± 0,79 %	6,96 ± 0,39 %*	5,59 ± 0,38 %*	12,44 ± 1,10 % p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
C _{18:3ω3}	1,58 ± 0,13 %	0,49 ± 0,10 %*	0,37 ± 0,08 %*	1,16 ± 0,19 % p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
C _{19:0}	-	1,49 ± 0,25 %*	4,66 ± 0,62 %* p ₁ <0,001	-
C _{20:3ω6}	2,41 ± 0,42 %	3,56 ± 0,34 %*	1,06 ± 0,17 %* p ₁ <0,001	1,19 ± 0,12 %* p ₃ <0,01
C _{20:4ω6}	4,66 ± 0,48 %	1,76 ± 0,11 %*	0,87 ± 0,30 %* p ₃ <0,01	2,19 ± 0,34 %* p ₂ <0,001
C _{20:5ω3}	1,30 ± 0,16 %	0,39 ± 0,09 %*	0,41 ± 0,05 %*	0,87 ± 0,09 %* p ₂ <0,01 p ₃ <0,01
Σ ЖК ω6-серии	21,45 ± 1,02 %	12,28 ± 0,85 %*	7,52 ± 0,28 %* p ₁ <0,001	15,82 ± 0,71 %* p ₂ <0,001
Σ ЖК ω3-серии	2,88 ± 0,30 %	0,88 ± 0,11 %*	0,78 ± 0,20 %*	2,03 ± 0,16 %* p ₂ <0,001 p ₃ <0,001
Σ ЖК с неч. С	2,20 ± 0,16 %	2,27±0,20 %	5,56 ± 0,47 %* p ₁ <0,01	3,37 ± 08 %* p ₂ <0,01

Примечание: * – значимые различия по сравнению с группой контроля; p₁ – значимые различия между группами А и Б; p₂ – значимые различия между группами Б и В; p₃ – значимые различия между группами А и В.

но; второй – на 26,6 % и 42,5 % в опухолевом очаге и на границе со здоровыми тканями соответственно. Изменения C_{17:1} в периферических фрагментах и в злокачественном локусе носили разнонаправленный характер. Так, в тканях без признаков злокачественного роста ее уровень был наиболее высоким и превышал как контрольные величины – на 90,6 %, так и показатели в группах А и Б – на 80,7 % и 73,8 % соответственно.

Следует подчеркнуть, что во всех фрагментах тканей зарегистрирован дефицит полиеновых

аналогов. При этом их минимальное количество зафиксировано в группе Б. Уровень C_{18:2ω6} и C_{18:3ω3} в опухолевом очаге и на границе со здоровыми тканями снижался по сравнению с контролем: C_{18:2ω6} – на 51,6 % и 61,1 %; C_{18:3ω3} – на 69 % и 76,6 % соответственно. Подобная картина характерна и для C_{20:4ω6} и C_{20:5ω3}. Напротив, значения C_{20:3ω6} максимальны в опухолевом очаге и минимальны в остальных группах. Для образцов тканей, граничащих с опухолью, характерно наибольшее накопление ЖК с нечетным числом атомов углерода (табл. 1).

**Жирнокислотный состав пораженного органа у больных
с умеренно- и высокодифференцированными формами РШМ (M±m)**

Шифр ЖК	Контроль (n=20)	Группа А (n=22)	Группа Б (n=22)	Группа В (n=22)
C _{14:0}	2,43 ± 0,19 %	3,77 ± 0,18 %*	2,13 ± 0,18 % p ₁ <0,01	4,68 ± 0,31 %* p ₂ <0,01
C _{16:0}	26,15 ± 1,68 %	31,65 ± 1,79 %*	35,13 ± 2,29 %*	38,45 ± 2,85 %* p ₃ <0,05
C _{16:1}	4,85 ± 0,34 %	4,19 ± 0,32 %	3,98 ± 0,47 %	4,16 ± 0,43
C _{17:0}	0,60 ± 0,09 %	0,18 ± 0,03 %*	0,25 ± 0,05 %*	0,29 ± 0,08 %*
C _{17:1}	1,60 ± 0,24 %	0,30 ± 0,08 %*	0,34 ± 0,06 %*	0,44 ± 0,04 %*
C _{18:0}	13,90 ± 0,56 %	12,10 ± 0,41 %	11,65 ± 0,36 %*	13,70 ± 0,96 %
C _{18:1ω9}	26,14 ± 1,21 %	31,58 ± 1,23 %*	28,21 ± 1,65 %	23,09 ± 1,96 % p ₂ <0,05 p ₃ <0,01
C _{18:2ω6}	14,38 ± 0,79 %	8,11 ± 0,44 %*	8,44 ± 1,14 %*	6,63 ± 0,53 %*
C _{18:3ω3}	1,58 ± 0,13 %	1,28 ± 0,15 %	1,39 ± 0,18 %	1,47 ± 0,06 %
C _{19:0}	-	0,92 ± 0,13 %*	2,99 ± 0,21 %* p ₁ <0,01	-
C _{20:3ω6}	2,41 ± 0,42 %	0,64 ± 0,14 %*	0,60 ± 0,18 %*	0,98 ± 0,17 %*
C _{20:4ω6}	4,66 ± 0,48 %	4,83 ± 0,74 %	4,03 ± 0,48	5,01 ± 0,32 %
C _{20:5ω3}	1,30 ± 0,16 %	0,45 ± 0,07 %*	0,86 ± 0,19 % p ₁ <0,05	1,10 ± 0,20 % p ₃ <0,02
Σ ЖК ω6-серии	21,45 ± 1,02 %	13,58 ± 1,06 %*	13,07 ± 0,57 %*	12,62 ± 0,71 %*
Σ ЖК ω3-серии	2,88 ± 0,30 %	1,73 ± 0,17 %*	2,25 ± 0,20 %	2,57 ± 0,19 %
Σ ЖК с неч. С	2,20 ± 0,16 %	1,40 ± 0,10 %*	3,58 ± 0,24 %* p ₁ <0,001	0,73 ± 0,06 %* p ₂ <0,001 p ₃ <0,01

Примечание: * – значимые различия по сравнению с группой контроля; p₁ – значимые различия между группами А и Б; p₂ – значимые различия между группами Б и В; p₃ – значимые различия между группами А и В.

Несколько иная картина изменений жирнокислотного профиля наблюдается при умеренно- и высокодифференцированном РШМ, характеризующаяся увеличением доли насыщенных ЖК и падением доли полиеновых (рис. 2). При этом регистрируется тенденция к росту первых по направлению от опухолевого очага к периферическим участкам и одинаковое снижение последних. Уровень моноеновых ЖК варьировал во всех группах. Так, их содержание в группе А больше, чем в контрольных образцах, в 1,1 раза, в группе Б – соответствует им, а в образцах В – меньше контрольных показателей в 1,2 раза (рис. 2).

Изменения среди отдельных представителей ЖК представлены в табл. 2. Высокий уровень на-

сыщенных ЖК обусловлен ростом C_{14:0}, C_{16:0} во всех фрагментах тканей и появлением C_{19:0}. Наряду с этим отмечается снижение уровня C_{17:0} во всех образцах по сравнению с контролем – на 70 %, 58,3 % и 51,7 % для групп А, Б и В соответственно и низкое содержание C_{18:0} в участках тканей, граничащих с опухолью.

В составе моноеновых аналогов можно отметить следующие особенности. Уменьшение количества C_{17:1} во всех образцах тканей по сравнению с контрольными показателями – на 81 %, 78,8 % и 72,5 % для групп А, Б и В соответственно. В опухолевом очаге содержание олеиновой кислоты увеличилось по сравнению с контролем на 20,8 %, в группе В этот показатель

уменьшился на 27 % относительно опухолевой ткани.

Дефицит полиеновых ЖК ω -6 серии отмечается во всех образцах. В группах А, Б и В их количество меньше, чем в контроле, на 37 %, 39 % и 41 % соответственно. Эта тенденция характерна для $C_{18:2\omega6}$ и $C_{20:3\omega6}$. Недостаток полиненасыщенных аналогов ω -3 серии наблюдался в опухолевой ткани, что обусловлено, главным образом, снижением показателей эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с контролем. Интересно отметить, что количество ЖК с нечетным числом атомов углерода максимально в участках тканей, граничащих с опухолью, и больше, чем в контроле и на периферии.

Заключение

Таким образом, для РШМ с различной степенью дифференцировки общими являются следующие признаки: высокий уровень насыщенных ЖК, главным образом, за счет увеличения количества $C_{14:0}$ и появления нехарактерной для организма человека $C_{19:0}$; повышенное содержание моноеновых ЖК в опухолевой ткани по сравнению с контролем; дефицит полиеновых ЖК ω -6 серии во всех участках тканей; высокий уровень олеиновой кислоты в опухолевом очаге.

Критериями РШМ низкой дифференцировки могут быть: высокий уровень моноеновых ЖК во всех образцах тканей; дефицит полиеновых ЖК ω -3 серий во всех фрагментах; повышенное содержание $C_{18:1}$ в участках тканей, граничащих с опухолью; высокий уровень $C_{17:1}$ и $C_{20:4\omega6}$ в тканях без признаков злокачественного роста; низкое содержание $C_{18:3\omega3}$ в опухолевом очаге и на границе

со здоровыми тканями; повышенное количество $C_{20:3\omega6}$ в опухолевом очаге. Критериями умеренно- и высокодифференцированного РШМ могут быть: большое количество $C_{16:0}$ во всех образцах тканей; дефицит полиненасыщенных аналогов ω -3 серии в опухолевой ткани; низкое содержание $C_{18:0}$ в участках тканей, граничащих с опухолью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель А.М. Статистка злокачественных новообразований женских половых органов // Опухоли женской репродуктивной системы. 2009. № 1–2. С. 76–80.
2. Белокриницкая Т.Е., Пономарева Ю.Н., Ломнева Г.М. и др. Экспрессия С-ERB-B2 при дисплазии и раке шейки матки // Забайкальский медицинский вестник. 2006. № 1. С. 20–38.
3. Голикова О.И., Селиванов Е.В. Современные подходы к цитологическим исследованиям для диагностики дисплазий и рака шейки матки // Вестник лаборатории ДНК-диагностики. 2010. № 3. С. 9–12.
4. Дутов А.А. Настоящее и будущее биомедицинской высокоэффективной жидкостной хроматографии // Забайкальский медицинский вестник. 2008. № 2. С. 50–58.
5. Каюков В.А., Хышиктыев Б.С., Каюкова Е.В. Жирнокислотный спектр опухолевой ткани при поражениях шейки матки // Онкохирургия. 2009. № 1. С. 40–42.
6. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Каюкова Е.В., Каюкова Т.В. Особенности заболеваемости раком шейки матки населения Читинской области // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6 (42). С. 42–47.
7. Синяк К.М., Оргель М.Л., Крук В.И. Метод приготовления липидов крови для хроматографического исследования // Лабораторное дело. 1976. № 1. С. 37–41.
8. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Красильников С.Э. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2 (44). С. 72–78.
9. Folch J., Less M., Sloane-Stanley A.G.H. // J. Biol. Chem. 1957. Vol. 226. P. 497–509.
10. Franco E.L., Schlecht N.F., Saslow D. The Epidemiology of Cervical Cancer // Cancer J. 2003. Vol. 9 (5). P. 348–359.
11. Jeong B.K., Choi H., Huh S.J. et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix // Radiat. Oncol. J. 2011. Vol. 29 (3). P. 191–198.
12. Ostrowska K.M., Malkin A., Meade A. et al. Investigation of the influence of high-risk human papillomavirus on the biochemical composition of cervical cancer cells using vibrational spectroscopy // Analyst. 2010. Vol. 135. P. 3087–3093.

Поступила 25.09.12

ОПЫТ РАБОТЫ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

УДК: 616.329+616.333]-006.6-089-059

УСКОРЕННАЯ ГОСПИТАЛЬНАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ РАСШИРЕННО-КОМБИНИРОВАННЫХ ОПЕРАЦИЙ ПО ПОВОДУ РАКА ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА И КАРДИИ

Е.Э. Волкова, Л.А. Вашакмадзе, В.М. Хомяков, А.С. Мамонтов

*ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, г. Москва
125824, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, 3,
e-mail: evolkova_mnioi@mail.ru; vladimirkhom@mail.ru*

Проведена оценка эффективности протокола предоперационной подготовки и ускоренной реабилитации пациентов при хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода, разработанного в МНИОИ им. П.А. Герцена. Данный протокол создан на основании анализа непосредственных результатов оперативного лечения 190 больных раком пищевода. Разработанный алгоритм применен у 30 больных раком пищевода и кардии. В основной группе послеоперационные осложнения возникли у 12 (40 %) пациентов, в том числе хирургические – у 4 (хилоторакс – 2, несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза – 1, тонкокишечная непроходимость – 1). Нехирургические осложнения при отсутствии хирургических отмечены у 7 пациентов (пневмония – 6, нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий – 1). Летальных исходов не было. В контрольной ретроспективной группе (n=50) больным операции выполнялись в аналогичном объеме после стандартной предоперационной подготовки. В контрольной группе послеоперационные осложнения отмечены в 28 (48 %) случаях, умерло 4 (8 %) больных. Средний послеоперационный койко-день в основной группе составил 11 (10–29), в контрольной – 18. Таким образом, разработанный нами протокол предоперационного обследования и подготовки пациентов позволяет значительно уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальность, что приводит к сокращению сроков пребывания в стационаре.

Ключевые слова: рак пищевода, хирургическое лечение, предоперационная подготовка.

ACCELERATED HOSPITAL REHABILITATION OF PATIENTS AFTER EXTENDED-COMBINED SURGERIES FOR CANCER OF THORACIC ESOPHAGUS AND CARDIA

E.E. Volkova, L.A. Vashakmadze, V.M. Khomyakov, A.S. Mamontov

*P.A. Gertsen Moscow Research Institute of Oncology of the Ministry of Health and Social Development, Moscow
The 2-nd Botkinsky pr., 3, Moscow-125284, Russia, e-mail: evolkova_mnioi@mail.ru; vladimirkhom@mail.ru*

The efficacy of the protocol of preoperative preparation and accelerated rehabilitation of patients in surgical treatment of thoracic esophageal cancer was evaluated. The protocol was based on the analysis of short-term results of surgical treatment of 190 patients with esophageal cancer. The algorithm devised at the Moscow Research Institute of Oncology was applied to 30 patients with cancer of the esophagus and cardia. Postoperative complications occurred in 12 (40 %) patients of the study group including surgical complications in 4 patients (chylothorax – 2, failure of the esophageal-intestinal anastomosis – 1, small bowel obstruction – 1). Nonsurgical complications in the absence of surgical ones were noted in 7 patients (pneumonia – 6, heart rhythm disturbances – 1). No lethal outcomes were registered. Patients in the control retrospective group (n=50) underwent surgeries in the same extent after the standard preoperative preparation. Postoperative complications in the control group occurred in 28 (48 %) cases, 4 (8 %) patients died. The median postoperative hospital stay was 11 days (range: 10–29 days) in the study group and 18 days in the control group. Accordingly, the above protocol of preoperative examination and preparation of patients allows the frequency of postoperative complications and lethality to be significantly decreased, thus reducing the hospital stay.

Key words: esophageal cancer, surgical treatment, preoperative preparation.

Резекция пищевода с одномоментной пластикой по праву считается одной из технически самых сложных операций, сопровождающихся высокими показателями послеоперационных осложнений и

летальности. В настоящее время, по данным литературы, частота осложнений колеблется от 14,5 до 64 %, летальность составляет от 2,6 до 21 % [2, 9, 10, 13–14].

Обычно продолжительность послеоперационного периода у пациентов, которым выполняются операции по поводу злокачественных опухолей пищевода и кардии, составляет от 11 до 26 сут после «открытых» хирургических вмешательств и 7–13 сут – после лапароскопических [2–5, 11, 15, 16]. Одним из направлений улучшения непосредственных результатов лечения больных раком пищевода в настоящее время является достаточно новая методика – ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), также известная как «хирургия кратчайшего пути» (Fast Track Surgery, FTS), которая представляет собой комбинацию основных периоперационных подходов, призванных ускорить период послеоперационной реабилитации [7, 8]. Это предполагает сокращение предоперационного пребывания в стационаре, уменьшение периода «голода» до операции, оптимальную анальгезию, раннюю активизацию пациента и раннее энтеральное питание. Каждая из этих методик в отдельности благоприятно влияет на течение послеоперационного периода [1, 6, 12], однако для реализации максимального эффекта они должны быть использованы вместе.

Преимущества программы ERAS для абдоминальной хирургии, ортопедии, колоректальной хирургии, гинекологии подтверждены многими рандомизированными клиническими исследованиями. Однако оценке ее применения при хирургическом лечении рака пищевода посвящено небольшое число публикаций [2, 13–14]. Несмотря на это, первые результаты клинического использования протокола FTS весьма убедительны, в целом авторам удалось сократить пребывание в стационаре после операции до 7–9 сут, в первую очередь за счет снижения числа осложнений и оптимизации послеоперационного ведения.

Целью исследования является выработка и внедрение в практику оптимальных схем реабилитации, направленных на сокращение госпитального послеоперационного периода за счет предупреждения и эффективного купирования ранних послеоперационных осложнений.

Материалы и методы

В нашем институте с 2010 г. начата реализация программы ускоренной реабилитации больных после операций по поводу рака пищевода и кардии. Очевидно, что у пациентов различных клинических групп и до-, и послеоперационный периоды

не одинаковы по тяжести и длительности. Нами изучены непосредственные результаты лечения 190 больных раком пищевода, осуществленного на базе МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2000 по 2010 г. На основании анализа частоты и структуры послеоперационных осложнений, летальности, длительности послеоперационного периода и сроков послеоперационной реабилитации разработан протокол комплексного периоперационного ведения этой категории пациентов. В программе ускоренной ранней реабилитации на госпитальном этапе считаем целесообразным выделить следующие мероприятия:

I. Тщательное предоперационное обследование и подготовка к операции.

II. Широкое внедрение современных хирургических технологий.

III. Оптимизация анестезиологической поддержки.

IV. Активная послеоперационная реабилитация в условиях хирургического отделения.

Разработанный протокол применен у 30 пациентов с опухолями торако-абдоминальной локализации, в том числе у 16 больных раком грудного отдела пищевода I–III стадии, у 10 – кардиоэзофагеальным раком и у 4 – рецидивами рака желудка. Средний возраст – 55–57 лет. Дисфагия наблюдалась у 22 (73 %) больных, в том числе I–II степени – у 18, III–IV – у 4. Значимая потеря массы тела (более 10 %) наблюдалась у 10 больных, она составила от 8 до 30 кг.

При оценке исходного функционального статуса больных выраженная сопутствующая патология (ИБС, постинфарктный кардиосклероз, артериальная гипертензия высокого риска, сахарный диабет, ХОБЛ в сочетании с дыхательной недостаточностью, нарушения ритма сердца) наблюдалась у 29 из 30 больных. Сочетание 2 и более заболеваний отмечено у 18 пациентов. Колебания значений предположительного риска развития осложнений и смерти в послеоперационном периоде по шкалам POSSUM и MPM: Predicted Morbidity Rate (POSSUM) – 60–99,5 %, Predicted Mortality Rate (POSSUM) – 17,7–90,0 %, Predicted Death Rate (MPM) – 34,3–79,0 %. Длительность предоперационной подготовки составила от 6 до 22 дней, в среднем – 14 дней.

Помимо оценки распространенности опухолевого процесса, обязательный комплекс предо-

перационного обследования включал следующие исследования: рентгенографию органов грудной клетки; компьютерную томографию легких; спирографию, при необходимости – пробу с бронхолитиками; регистрацию серии электрокардиограмм (ЭКГ), при необходимости – пробу с атропином; по показаниям – суточное мониторирование ЭКГ, особенно при наличии признаков ишемии миокарда, нарушения ритма сердца по данным ЭКГ, зон гипо- или акинеза миокарда по данным ЭХО-КГ; регистрацию эхокардиограмм (ЭхоКГ); ультразвуковое дуплексное сканирование сосудов нижних конечностей; исследование иммунного и антиоксидантного статуса, а также MUC-1 в сыворотке крови.

Тщательное предоперационное обследование и продуманная трактовка его результатов могут предсказать исход и степень выраженности возможных осложнений операции. Отбор пациентов для хирургического лечения и тактика дальнейшего ведения определялись в зависимости от общего состояния больного и отсутствия/необходимости продолжения предоперационной подготовки (табл. 1).

В данное исследование вошли пациенты, которые на основании предоперационного обследования были включены во 2-ю группу, как нуждающиеся в краткосрочной предоперационной подготовке. Ее длительность составила 10–14 дней и включала респираторную терапию, профилактику легочной гипертензии и коррекцию сердечно-сосудистой патологии (антигипертензивная, антиаритмическая терапия, профилактика ишемии миокарда) в сочетании с нутритивной поддержкой (энтеральное и парентеральное питание, прием сбалансированных питательных смесей) иммуностропной, реологической терапией.

Все операции выполнялись из комбинированного доступа, включающего лапаротомию и торакотомию справа. Объемы операций: одномоментная резекция и пластика пищевода стеблем из большой кривизны желудка (n=14), субтотальная резекция пищевода без пластики (n=3), проксимальная субтотальная резекция желудка с резекцией пищевода (n=8), гастрэктомия с резекцией пищевода (n=2), резекция пищеводно-кишечного анастомоза (n=2), экстирпация оперированного желудка с резекцией пищевода (n=1). В соответствии с онкологическими принципами выполнялась абдоминальная и медиастинальная лимфаденэктомия (2S, 2F). Во

время операции проводилась сочетанная эпидуральная и мультимодальная внутривенная общая анестезия с ИВЛ. В ходе операции во всех случаях прослеживался ход блуждающего нерва с сохранением его бронхиальных ветвей, выполнялась пилоропластика и устанавливался назогастральный зонд для декомпрессии. Поддержание нормотермии осуществлялось с использованием подогретых растворов и термопокрывала. На торакальном этапе, длительность которого в среднем составила 2,5–3 ч, периодически производилось «включение» правого легкого с целью профилактики легочных осложнений. Торакальный этап завершался дренированием правой плевральной полости и левого гемиторакса, в случае его вскрытия. Все операции и периоперационное ведение пациентов выполнялись одной бригадой хирургов и анестезиологов.

Экстубация проводилась при восстановлении мышечного тонуса и спонтанного дыхания, в среднем через 3,5 ч после операции (1,5–13 ч). Далее проводились ингаляции увлажненным кислородом через носовую канюлю. В 1-е сут послеоперационного периода начинали активизацию больных в пределах кровати (полулежащее положение в постели, простые активные и пассивные движения, самостоятельное смачивание губ), дыхательная гимнастика с использованием побуждающего спирометра. Всем больным в целях профилактики легочных осложнений и постепенной реадaptации сердечно-легочной системы проводилась активная дыхательная гимнастика (до 6–8 сеансов в сут). Для облегчения кашлевого дренирования дыхательных путей всем больным при отсутствии противопоказаний назначались муколитики. Средняя длительность пребывания в ОРИТ – 2 сут (максимальная – 10 сут). После перевода в отделение проводили дальнейшее расширение режима физической активности, включая занятия с инструктором по ЛФК с постепенным расширением комплекса упражнений. При сохранении низкого уровня гемоглобина (менее 90 г/л) для коррекции послеоперационной кровопотери проводили своевременные гемотрансфузии препаратов донорской крови. Потребности в переливании больших доз препаратов крови, инотропной поддержке, массивной диуретической терапии не было. На 2-е сут после операции больные присаживаются на стуле или на краю кровати без ограничения по времени (исходя из самочувствия),

Таблица 1

Категории пациентов в зависимости от исходного функционального статуса

Признак	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Общее состояние больного	Удовлетворительное состояние больного (ECOG – 1, индекс Карновского – 80–100 %)	Состояние больного средней степени тяжести (ECOG – 2–3, индекс Карновского – 60–70 %)	Состояние больного ближе к тяжелому (ECOG более 3, индекс Карновский менее 60 %)
Степень выраженности сопутствующей патологии	Отсутствует сопутствующая патология дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем или она в стадии компенсации	Сопутствующая патология дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем отсутствует или в стадии субкомпенсации, необходима краткосрочная коррекция (10–14 дней)	Сопутствующая патология дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем отсутствует или в стадии декомпенсации, необходима длительная коррекция (более 14 дней)
Потеря массы тела	Отсутствует потеря массы тела более 10 % за последние 3 мес	Потеря массы тела более 10 % за последние 3 мес	Прогрессирующая потеря массы тела более 10 % за последние 3 мес, отсутствует ответ на проводимую нутритивную терапию
Наличие дисфагии	Отсутствие дисфагии	Дисфагия I–II степени	Полная дисфагия
Необходимость в предоперационной подготовке	Нет необходимости в предоперационной подготовке	Требуется краткосрочная (10–14 дней) подготовка	Требуется длительная подготовка
Возможность операции	Может быть оперирован в ближайшее время	После краткосрочной (10–14 дней) подготовки в условиях стационара может быть оперирован	Целесообразно пересмотреть план лечения в сторону более щадящего и/или провести более длительную (>14 дней) корригирующую терапию

разрешается вставать с помощью медицинского персонала. Начиная с 3-х сут послеоперационного периода, пациенты выходят на короткие прогулки по отделению (15–20 мин) в сопровождении родственников или медперсонала. С 4-х сут большинство больных способны самостоятельно обслуживать себя, выполнять необходимые гигиенические мероприятия. При отсутствии противопоказаний, на 4–5-е сут проводился рентгенологический контроль анастомоза, удалялись плевральные дренажи и назогастральный зонд, начиналось пероральное питание с постепенным расширением диеты. Мы придерживаемся мнения о целесообразности выполнения ранней плевральной пункции в случае обнаружения плеврального выпота, выходящего за пределы плеврального синуса более чем на одно ребро, это позволяет существенно ускорить процесс разрешения гиповентиляции базальных отделов легких. Рентгенологический контроль использован нами также для оценки эффективности проводимой схемы дыхательной гимнастики. В случае медлен-

ной положительной динамики (по данным рентгенографии) проводили дополнительное обучение пациентов и ухаживающих за ними родственников, корригировали продолжительность и кратность дыхательных упражнений. До рентгенологического контроля анастомоза проводилось полное парентеральное питание с использованием 3-компонентных питательных смесей (Кабивен, Оликлиномель) с обязательным включением дипептивена. Объем инфузии рассчитывался индивидуально, исходя из энергетических и водно-электролитных потребностей. С расширением диеты энтеральные смеси заменялись на пероральные (Нутридринк, Эншур, Прошур, Импакт, Фортикер). Пролонгированная эпидуральная анальгезия продолжалась в течение 3 сут после операции. К 10-м сут после операции все пациенты были полностью активизированы в пределах стационара, питались по общему столу, были полностью способны к самообслуживанию. Таким образом, оптимальный алгоритм периоперационного ведения больных раком пищевода и

Протокол периоперационного ведения больных раком пищевода и кардии

До операции	Комплексная предоперационная подготовка с оценкой ее эффективности каждые 3 дня, исходя из данных предоперационного функционального обследования
Интраоперационно	- минимизация операционной травмы; - профилактика гипотермии; - сохранение бронхиальных ветвей блуждающего нерва; - пилоропластика; - использование эпидуральной анальгезии; - установка зонда для декомпрессии
Отделение реанимации и интенсивной терапии (1–2 сут)	- ранняя экстубация; - минимизация использования наркотических анальгетиков; - продолжение эпидуральной анальгезии; - активизация пациента в пределах кровати; - дыхательная гимнастика, ЛФК
В отделении	
3-и сут	- удаление дренажей из брюшной полости; - удаление мочевого катетера; - активизация пациента в пределах палаты; - пользование прикроватным туалетом; - продолжение респираторной терапии; - занятия ЛФК и дыхательная гимнастика под руководством инструктора
4-е сут	- активизация в пределах палаты, пользование туалетом в палате; - прогулки по отделению в сопровождении
5-е сут	- рентгенологический контроль анастомоза; - удаляются дренажи из плевральной полости; - разрешается пить (вода, бульон, кисель, жидкие питательные смеси); - продолжение респираторной терапии и ЛФК
6-е сут	- расширение диеты (полужидкая и протертая пища, сбалансированные питательные смеси) – 6–8 раз в сут; - объем инфузии сокращается до минимального
7-е сут	- питание по «столу № 1» с дополнительным приемом сбалансированных питательных смесей; - отмена инфузии
8–10-е сут	- продолжение респираторной терапии, занятия ЛФК; - расширение диеты

кардии может быть представлен в виде следующей схемы (табл. 2):

Результаты и обсуждение

В основной группе послеоперационные осложнения констатированы у 12 (40 %) пациентов (табл. 3), в том числе хирургические – у 4 (хилоторакс – 2, несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза – 1, тонкокишечная непроходимость – 1). Нехирургические осложнения при отсутствии хирургических отмечены у 7 (23,3 %) пациентов: пневмония – 6, нарушения ритма сердца по типу фибрилляции предсердий – 1. Контрольная ретроспективная группа включала 50 больных с анало-

гичными объемами оперативных вмешательств, которым проводилась стандартная предоперационная подготовка. В ней послеоперационные осложнения возникли у 28 (48 %) больных, в том числе пневмония – у 15 (30 %), респираторный дистресс-синдром взрослых – у 3 (6 %), ТЭЛА – у 2 (4 %), острая сердечно-сосудистая недостаточность – у 7 (14 %), нарушения ритма – у 6 (12 %), умерло 4 (8 %) пациента. Летальных исходов в основной группе не зафиксировано. Средний послеоперационный койко-день составил 11 (10–29) сут против 18 сут в группе контроля.

Следует отметить, что значительно изменилась структура послеоперационных осложнений в

Таблица 3

Непосредственные результаты лечения больных раком пищевода по протоколу ускоренной реабилитации и стандартной методике

Признак	Основная группа	Контрольная группа
Всего осложнений	12 (40 %)	24 (48 %)
Пневмония	9 (30 %), в т.ч. при отсутствии хирургических осложнений – 6 (20 %)	12 (24 %)
Респираторный дистресс-синдром взрослых	-	3 (6 %)
ТЭЛА	-	2 (4 %)
Дыхательная недостаточность	-	8 (16 %)
Необходимость в пролонгированной ИВЛ	1 (3,3 %)	8 (16 %)
Несостоятельность анастомоза	1 (3,3 %)	2 (4 %)
Дефект желудочного стебля	-	3 (6 %)
Хилоторакс, в т.ч. потребовавший реторакотомии	2 (6,6 %)	2 (4 %)
Тонкокишечная непроходимость	1 (3,3 %)	-
Реоперация по поводу осложнений	4 (13,3 %)	7 (14 %)
Инфаркт миокарда	-	-
Нарушения ритма сердца	1 (3,3 %)	6 (12 %)
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	-	7 (14 %)
Летальный исход	-	4 (8 %)
Средняя продолжительность послеоперационного периода, сут	11	18

сторону уменьшения степени их тяжести, в частности, отсутствовали такие грозные осложнения, как тромбоэмболия легочной артерии и респираторный дистресс-синдром. Немаловажную роль в снижении числа осложнений и, как следствие, сроков послеоперационной реабилитации, играет тщательный отбор больных при планировании им хирургического лечения, а также комплексная предоперационная подготовка.

Заключение

Хирургическое лечение больных раком пищевода и кардии сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений и летальности. Залогом успешной послеоперационной реабилитации данного контингента больных является дооперационная оценка факторов риска развития послеоперационных осложнений и целенаправленная их профилактика, включающая в себя не только местное воздействие на трахео-бронхиальное дерево, но и коррекцию сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, нормализацию питательного и иммунного статусов, а также минимизацию операционной травмы и активное ведение в послеоперационном

периоде. Важными компонентами восстановительного периода являются снижение использования наркотических анальгетиков, применение пролонгированной эпидуральной анальгезии, ранняя активизация пациента с предварительным обучением комплексу дыхательных упражнений с элементами ЛФК и нутритивная терапия. Использование всех вышеперечисленных принципов предоперационного обследования и подготовки больных раком пищевода и кардии позволяет значительно уменьшить частоту послеоперационных осложнений и летальность, что способствует сокращению сроков пребывания в стационаре и расходов на лечение.

Наш опыт свидетельствует о том, что внедрение данного протокола позволяет создать необходимые условия для ускоренной реабилитации больных при хирургическом лечении рака пищевода и кардии. Несмотря на то, что предпосылки для реализации программы реабилитации больных после торако-абдоминальных операций складываются на этапе высокотехнологичного лечения в условиях специализированного стационара, успешное выполнение этой программы в целом зависит от преемственности в проведении лечебно-СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2013. № 1 (55)

диагностических мероприятий. В наибольшей степени это определяется уровнем подготовленности амбулаторно-поликлинического звена структуры здравоохранения к лечению данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Association of Surgeons of Great Britain and Ireland. Guidelines for implementation of enhanced recovery protocols. Issues in professional practice, 2009.
2. Cerfolio R.J., Bryant A.S., Bass C.S. et al. Fast tracking after Ivor Lewis esophagogastrectomy // *Chest*. 2004. Vol. 126. P. 1187–1194.
3. Griffin S.M., Shaw I.H., Dresner S.M. Early complications after Ivor Lewis subtotal esophagectomy with two-field lymphadenectomy: risk factors and management // *J. Am. Coll. Surg.* 2002. Vol. 194. P. 285–297.
4. Hofstetter W., Swisher S.G., Correa A.M. et al. Treatment outcomes of resected esophageal cancer // *Ann. Surg.* 2002. Vol. 236. P. 376–384.
5. Karl R.C., Schreiber R., Boulware D. et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy // *Ann. Surg.* 2000. Vol. 231. P. 635–643.
6. Kehlet H., Wilmore D.W. Multi-modal strategies to improve surgical outcome // *Amer. J. Surg.* 2002. Vol. 183. P. 600.
7. Kehlet H., Wilmore D.W. Evidence-based surgical care and the evolution of fast-track surgery // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 248 (2). P. 189–198.
8. Kehlet H., Wilmore D.W. Fast-track surgery // *Br. J. Surg.* 2005. Vol. 92. P. 3–4.
9. Ke Jiang, Lin Cheng, Jian-Jun Wang et al. Fast track clinical pathway implications in esophagogastrectomy // *World J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 15 (4). P. 496–501.
10. Low D., Kunz S., Schembre D. et al. Esophagectomy – it's not just about mortality anymore: standardized perioperative clinical pathways improve outcomes in patients with esophageal cancer // *J. Gastrointest. Surg.* 2007. Vol. 11 (11). P. 1395–1402.
11. Luketich J.D., Alvelo-Rivera M., Buenaventura P.O. et al. Minimally-invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients // *Ann. Surg.* 2003. Vol. 238. P. 486–494.
12. Meakins, J.L. Innovations in surgery: the rules of evidence // *Am. J. Surg.* 2002. Vol. 183. P. 399–405.
13. Munitiz V., Martinez-de-Haro L.F., Ortiz A. et al. Effectiveness of a written clinical pathway for enhanced recovery after transthoracic (Ivor Lewis) oesophagectomy // *Br. J. Surg.* 2010. Vol. 97. P. 714–718.
14. Nguyen N.T., Hinojosa M.W., Smith B.R. et al. Minimally invasive esophagectomy: lessons learned from 104 operations // *Ann. Surg.* 2008. Vol. 248. P. 1081–1091.
15. Roig-Garcia J., Girones-Vila J., Garsot-Savall E. et al. Transthoracic and transhiatal esophagectomy using minimally invasive techniques. Experience in 50 patients // *Cir. Esp.* 2008. Vol. 83. P. 180–185.
16. Smithers B.M., Gotley D.C., Martin I., Thomas J.M. Comparison of the outcomes between open and minimally invasive esophagectomy // *Ann. Surg.* 2007. Vol. 245. P. 232–240.

Поступила 1.09.12

ВОЗМОЖНОСТИ КОСТНОЙ ПЛАСТИКИ ПО Г.А. ИЛИЗАРОВУ В ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМИ ОПУХОЛЯМИ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ

П.И. Балаев¹, Д.Ю. Борзунов²

*Областной онкологический диспансер, г. Курган¹
ФГБУ «РНЦ «ВТО» им. ак. Г.А. Илизарова» Минздравсоцразвития России, г. Курган²
640014, г. Курган, ул. М. Ульяновой, 6; e-mail: borzunov@bk.ru²*

Представлен анализ ортопедической реабилитации 49 пациентов с первичными опухолями костей голени с применением методики костного остеосинтеза. У больных с саркомой кости несвободную костную пластику по Илизарову выполняли после комбинированного лечения, включающего радикальную резекцию опухоли в сочетании с неoadъювантной химиотерапией. У больных с доброкачественными опухолями берцовых костей реабилитационные мероприятия по анатомо-функциональному восстановлению оперированной конечности выполняли в один этап. Применение технологий чрескостного остеосинтеза по Илизарову позволило заместить пострезекционные дефекты кости и осуществить оптимальную реконструкцию костного остова голени не только у взрослых пациентов, но и у детей с незавершенным формированием скелета.

Ключевые слова: первичные опухоли костей голени, метод Илизарова, чрескостный компрессионно-дистракционный остеосинтез.

OSTEOPLASTY BY G.A. ILIZAROV IN ORTHOPEDIC REHABILITATION OF PATIENTS WITH PRIMARY TUMORS OF LEG BONES

P.I. Balaev¹, D.Yu. Borzunov²

Regional Cancer Center, Kurgan¹,

*G.A. Ilizarov Russian Scientific Center for Restorative Traumatology and Orthopedics, Kurgan²
6, M. Ulyanova Street, 640014-Kurgan, 6 Russia, e-mail: borzunov@bk.ru²*

The analysis of orthopedic rehabilitation of 49 patients with primary tumors of leg bones using osteosynthesis technique was presented. Patients with bone sarcoma underwent non-free osteoplasty by G.A. Ilizarov after combined treatment including radical tumor resection and neoadjuvant chemotherapy. In the group of patients with benign tumors the rehabilitation measures for anatomic-and-functional recovery of the limb operated were made in a single-stage fashion. The use of the transosseous osteosynthesis technologies according to Ilizarov allowed replacement of post-resection bone defects and optimal limb reconstruction not only in adults, but also in children with incomplete skeletal formation.

Key words: primary bone tumors, Ilizarov's method, compression-distraction osteosynthesis.

Первичные опухоли костей встречаются сравнительно редко и составляют 1–4 % в структуре онкологической заболеваемости, но по тяжести формируемого патологического симптомокомплекса это один из наиболее сложных разделов клинической онкологии. Особую социальную значимость придает факт доминирующего возникновения первичных костных опухолей длинных трубчатых костей у детей и лиц молодого возраста. Чаще опухолевый процесс поражает кости в области коленного сустава [5, 9, 19], при этом вовлечение костей голени в патологический процесс встречается в 36 % при доброкачественных поражениях и 40 % – при злокачественных новообразованиях.

Целью оперативного вмешательства при первичных костных опухолях является ликвидация патологического процесса с адекватным замеще-

нием образующегося дефекта кости и восстановлением опорно-двигательной функции конечности. Для замещения используют различные костно-пластические материалы, в первую очередь, алло- и ауто трансплантаты и эндопротезы [4, 12, 14, 20]. Ограниченные возможности применения свободных аллотрансплантатов в костной онкологии в первую очередь связаны с длительной реваскуляризацией реплантатов. Полноценного восстановления медуллярного кровотока в массивных свободных трансплантатах не происходит, органотипическая перестройка трансплантата затягивается до 3 лет [4, 7]. Более обоснованным методом свободной трансплантации является аутопластика. Однако ее возможности ограничены возрастом пациента, объемом донорского материала, травматичностью дополнительного оперативного вмешательства,

связанного с забором реплантата, опасностью патологического перелома, неадекватностью замещения объема потери костной ткани при замещении обширных костных дефектов и, следовательно, необходимостью длительной дополнительной иммобилизации конечности [2, 11, 13].

Для ортопедической реабилитации больных с опухолью костей широко применяется эндопротезирование, которое является стандартом при восстановительном лечении костных новообразований околоуставной локализации, позволяет быстро замещать резецированный суставной конец кости и сохранять подвижность в суставе, в ряде случаев выполнять тотальное эндопротезирование сегмента при его диафизарном поражении. После эндопротезирования вероятность местного рецидива невелика, вместе с тем рядом исследователей отмечается высокий уровень осложнений, связанных с инфекцией и нестабильностью протеза, что требует выполнения ревизионных вмешательств [3, 5, 6, 9, 17, 19].

Имеются определенные трудности при эндопротезировании после обширных резекций проксимального и дистального суставных концов большой берцовой кости из-за развития нестабильности ножек эндопротеза, при замещении резецированного диафиза большой берцовой кости и у детей раннего возраста с незавершенным формированием скелета [3, 15, 17]. Применение удлиняющих, телескопических эндопротезов и реэндопротезирование не позволяют решить проблему укорочения оперированной конечности. Согласно данным американских исследователей, у пациентов с незавершенным формированием скелета сохранить эндопротез в сроке до 5 лет возможно у 69 %, а в сроке до 10 лет – у 44 % детей [12]. При околоуставной локализации опухоли альтернативным оперативным вмешательством является артродезирование резецированных суставных концов, образующих голеностопный и коленный суставы [15, 16, 18, 20].

Одним из эффективных способов замещения обширных пострезекционных дефектов является использование аутотрансплантатов на сосудистой ножке. В качестве пластического материала чаще используется малоберцовая кость. Основным недостатком метода, кроме тромбоза артерио-венозных шунтов, являются длительная перестройка и гипертрофия трансплантата после восполнения

дефекта большеберцовой кости [1, 14]. Этот недостаток также присущ методике трансплантации малоберцовой кости в пострезекционный дефект, в том числе и в условиях чрескостного остеосинтеза [1, 23].

В литературе имеется немного публикаций, посвященных проблеме ортопедической реабилитации пациентов с первичными костными опухолями методом несвободной костной пластики по Г.А. Илизарову [2, 8, 15, 16, 10, 21]. В настоящее время метод широко применяется в ортопедии и травматологии, но не популярен в онкологии. Мы располагаем достаточным клиническим опытом успешного применения чрескостного остеосинтеза по Илизарову в ортопедической реабилитации больных с первичными опухолями костей голени. Популяризация метода, обобщение, систематизация клинического материала с определением дифференцированных рекомендаций по применению технологий чрескостного остеосинтеза по Илизарову и онкологических подходов в системе реконструктивно-восстановительного лечения пациентов с этой тяжелой формой костной патологии являются востребованными и актуальными.

Материал и методы

Работа основана на анализе результатов лечения 49 больных в возрасте от 10 до 50 ($22,3 \pm 11,2$) лет с морфологически верифицированным диагнозом первичной опухоли кости голени, которое проводилось в онкологическом диспансере г. Кургана и РНЦ «ВТО» им. Г.А. Илизарова. Пациентов мужского пола было 26, женского – 23. Детей в возрасте от 10 до 17 лет было 22 (44,9 %). У 20 (40,8 %) больных была выявлена злокачественная опухоль (остеогенная саркома – 12, злокачественная фиброзная гистиоцитома – 5, юкстакортикальная остеосаркома – 1, «адамантинома» длинных костей – 1, хондросаркома – 1), у 29 (59,2 %) больных – доброкачественная (гигантоклеточная опухоль – 21, хондрома – 3, хондробластома – 2, хондромиксоидная фиброма – 2, десмопластическая фиброма – 1). Опухоль локализовалась в проксимальном суставном конце большеберцовой кости у 28, в диафизе большеберцовой – у 15 больных, в 6 случаях был поражен дистальный суставной конец большеберцовой кости.

Распределение больных со злокачественными опухолями в зависимости от хирургической стадии

Таблица

**Распределение больных с костными саркомами
в зависимости от хирургической стадии заболевания**

Нозология	I A	I B	II A	II B	III	Всего
Остеогенная саркома	1	1	3	6	1	12
Юкстакортикальная остеосаркома	1	-	-	-	-	1
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1	1	-	3	-	5
Адамантинома	-	-	1	-	-	1
Хондросаркома	-	-	1	-	-	1
Итого	3	2	5	9	1	20

заболевания по W.F. Enneking et al. представлено в таблице. У 15 (30,6 %) больных размеры опухоли выходили за пределы одной анатомической структуры, опухоль обладала высокой степенью злокачественности, что затрудняло выполнение органосохраняющих операций и ухудшало отдаленный прогноз лечения.

Результаты и обсуждение

С учетом показаний 20 (40,8 %) больным со злокачественными опухолями костей была проведена неoadьювантная химиотерапия, согласно методикам, разработанным в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 3 пациентов получили предоперационную лучевую терапию СОД 36 Гр. Эффективность проведенного в предоперационном периоде химиолучевого лечения оценивали по степени лечебного патоморфоза опухоли согласно схеме, предложенной A.G. Huvos et al. У 10 (52,7 %) была достигнута I–II степень, у 9 (47,3 %) пациентов – III степень лечебного патоморфоза опухоли.

Пострезекционные дефекты кости составили от 5 до 22 см. Для их замещения были применены варианты моно- и полилокального удлинения отломков, смежных сегментов и межкостного синостозирования, а также разработанный вариант свободной аутопластики в сочетании с чрескостным остеосинтезом по Илизарову при околоуставной локализации доброкачественной опухоли.

Анализ результатов лечения проводился дифференцированно, с учетом общепринятых онкологических принципов и по критериям анатомо-функциональной реабилитации пациентов с костными дефектами длинных костей в условиях применения чрескостного остеосинтеза по Илизарову. В группе больных (n=29) с доброкачественными опухолями рецидивов не было. Анализ

показателей отдаленной выживаемости больных (n=20) со злокачественными опухолями показал, что она соответствовала средним статистическим данным мировой литературы: 3-летняя выживаемость составила 73,6 %, 5-летняя – 52,6 %. Оценка анатомо-функциональных исходов ортопедической реабилитации свидетельствовала о том, что технологии чрескостного остеосинтеза по Илизарову были эффективны у 97,5 % пациентов, закончивших лечение.

Для восстановительного лечения пациентов с первичными опухолями костей голени мы применяли следующие технологии: замещали сформированные пострезекционные диафизарные дефекты с формированием дистракционных регенератов на одном или нескольких уровнях. Используя внешнюю фиксацию аппаратом Илизарова при околоуставной локализации очагов деструкции костной ткани и отсутствии агрессии опухоли в полость сустава выполняли кюретаж и внутрикостную резекцию опухолевой ткани с костной аутопластикой дефекта. При поражении сустава выполняли его экзартикуляцию и последующее артродезирование с компенсацией укорочения конечности посредством удлинения отломков. При диафизарных дефектах большеберцовой кости до 5 см, а также при большей величине дефектов на этапе отсутствия достаточного опыта многоуровневого формирования дистракционных регенератов мы восполняли потерю костной ткани одним дистракционным регенератом. Эффективность рассматриваемой лечебной тактики подтверждают клинические примеры.

Большая Г. II лет, клинико-рентгенологический диагноз остеогенной саркомы проксимального метаэпифиза левой большеберцовой кости (рис. 1а) был подтвержден гистологически. До операции

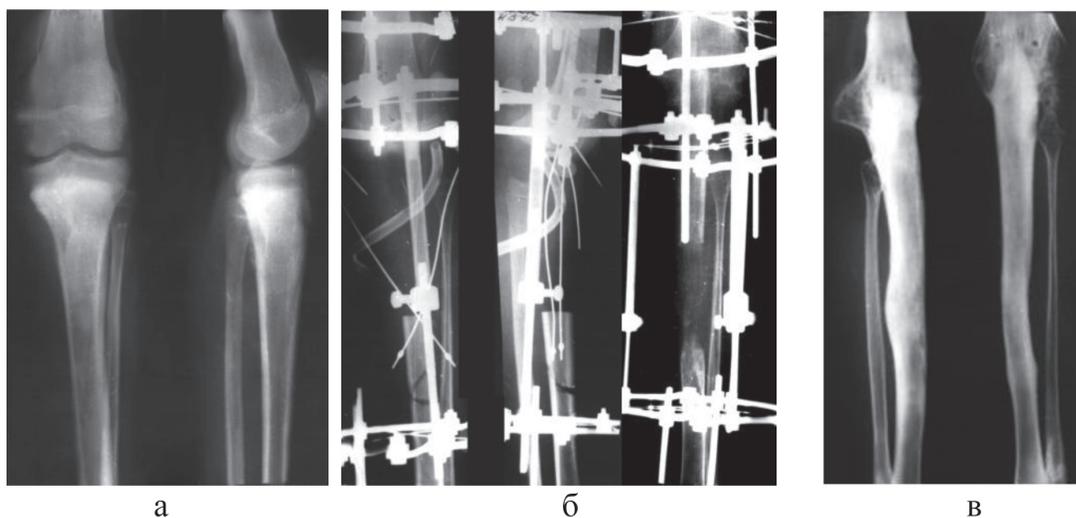


Рис. 1. Рентгенограммы голени больной Г.:
а – до лечения; б – в процессе послеоперационного лечения; в – через 9 лет после операции

больной в интервале 3 нед провели 2 курса внутривенной химиотерапии адриабластином в суммарной дозе 200 мг. В результате лечения купировался болевой синдром, уменьшился мягкотканый компонент опухоли. Пострезекционный дефект, протяженностью 13 см заместили за счет удлинения дистального отломка большеберцовой кости на одном уровне, при этом сохранили проксимальную, дистальную и ростковые зоны бедра, дистальную – голени, при этом выполняли ретроградное перемещение сформированного дистального фрагмента большеберцовой кости в течение 4 мес. Последующая фиксация конечности в аппарате продолжалась 8 мес (рис. 1б). Гистологическое исследование макропрепарата: остеогенная саркома, остеопластический вариант, лечебный патоморфоз III степени. Восстановлена опороспособность конечности с созданием тибioфemorального синостоза. На этапе чрескостного остеосинтеза больная получила 7 курсов адьювантной химиотерапии адриабластином в общей дозе 920 мг, с учетом высокой эффективности предоперационной терапии и явлений лечебного патоморфоза III степени в опухоли. Через 15 мес после резекции опухоли в мягких тканях верхней трети левой голени, в проекции послеоперационного рубца выявлено округлое новообразование, размером 1,5×1,5 см. При цитологическом исследовании: метастаз остеогенной саркомы. Проведено широкое иссечение метастатической

опухоли, с замещением дефекта перемещенным кожно-мышечным лоскутом и послеоперационным курсом химиотерапии адриабластином в дозе 60 мг/м² и иммунотерапии. Через год признаков прогрессирования опухоли не выявлено. Осмотрена через 9 лет после операции. Жалоб нет, ходит свободно, без вспомогательных средств опоры, слегка прихрамывая на левую ногу. Восстановлена целостность большеберцовой кости, рецидива нет (рис. 1в).

Больной С., 10 лет, при клинко-рентгенологическом и морфологическом исследованиях выявлена адамантинома диафиза правой большеберцовой кости, с учетом этого была выполнена сегментарная резекция большеберцовой кости (рис. 2а). Пострезекционный дефект величиной 16 см замещен удлинением обоих отломков большеберцовой кости на одном уровне навстречу друг другу. Дистракция в течение 4 мес, фиксация конечности в аппарате продолжалась в течение 11 мес (рис. 2б). Осмотрен через 2 года после операции. Жалоб нет. При ходьбе вспомогательными средствами опоры не пользуется. Движения коленного сустава ограничены за счет сгибания до 90°. Рецидива опухоли нет (рис. 2в).

Таким образом, восстановительное лечение пациентов с первичными костными опухолями базируется на использовании в качестве костно-пластического материала алло- и ауто-трансплантатов, причем предпочтение отдается

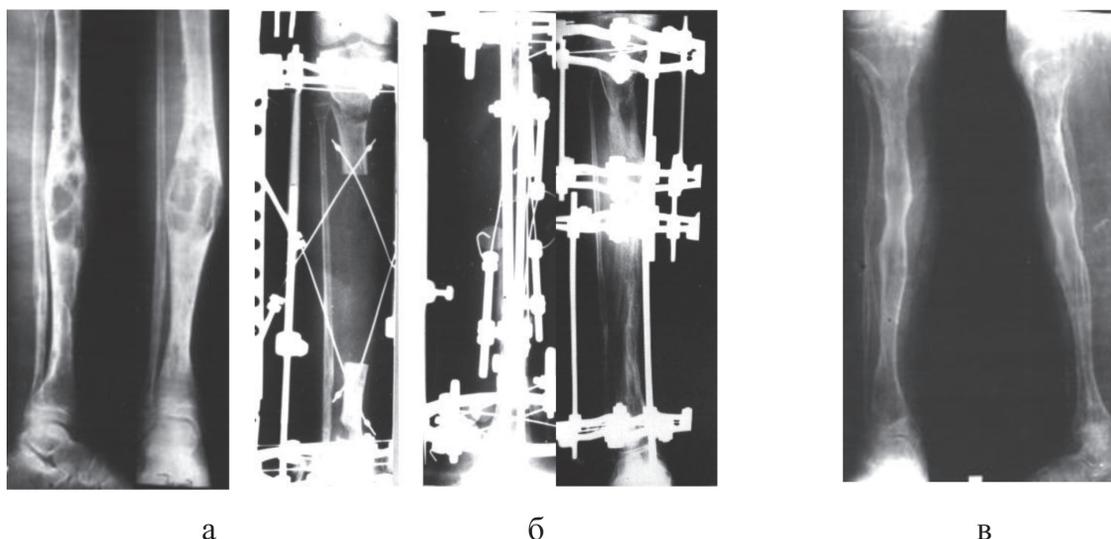


Рис. 2. Рентгенограммы голени больного С.:
а – до лечения; б – после операции, в процессе лечения; в – через 10 лет после операции

васкуляризированным крупным реплантатам. Кровоснабжаемые аутотрансплантаты резистентны к инфекции, способны к полной органотипической перестройке гипертрофии при длительной функциональной нагрузке [2–4, 7, 11, 13]. При формировании тотального пострезекционного дефекта возможно полное замещение сегмента металлоконструкцией, выполняющей роль биопротеза [6, 15]. Несмотря на успехи в реконструктивно-восстановительном лечении пациентов с первичными опухолями длинных костей, по-прежнему остается проблемой полноценное восстановление длины конечности при формировании обширных костных дефектов, длительные сроки перестройки реплантатов, ограниченные возможности восстановления полноценного внутрикостного кровообращения и гипертрофии реплантатов. Особую сложность представляет реконструкция костного остова голени у детей, связанная не только с необходимостью восстановления целостности сегмента после резекции опухоли и гипертрофической перестройкой аутотрансплантатов, но и с уравниванием длины конечности при ее незавершенном формировании. В этом случае возникают определенные трудности при использовании эндопротезов [12, 14]. При лечении пациентов с первичными костными опухолями в клинической практике редко применяются технологии чрескостного остеосинтеза. Вместе с тем наш опыт свидетельствует об

эффективности чрескостного остеосинтеза при реабилитации онкологических больных. Несвободная костная пластика по Г.А. Илизарову эффективна во всех возрастных группах и позволяет замещать пострезекционные дефекты кости и осуществлять оптимальную реконструкцию конечности не только у взрослых, но и у детей с незавершенным формированием скелета.

ЛИТЕРАТУРА

1. *El-Sherbiny M.* Long term behavior of pedicled vascularized fibular grafts in reconstruction of middle and distal tibia after resection of malignant bone tumors // *J. Egypt. Natl. Cancer Inst.* 2008. Vol. 20 (2). P. 187–195.
2. *Erler K., Yildiz C., Baykal B. et al.* Reconstruction of defects following bone tumor resections by distraction osteogenesis // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2005. Vol. 125 (3). P. 177–183.
3. *Farfalli G.L., Aponte-Tinco L., Lopez-Millán L. et al.* Clinical and functional outcomes of tibial intercalary allografts after tumor resection // *Orthopedics.* 2012. Vol. 35 (3). E. 391–396.
4. *Fraquet N., Faizon G., Rosset P. et al.* Long bones giant cells tumors: treatment by curettage and cavity filling cementation // *Orthop. Traumatol. Surg. Res.* 2009. Vol. 95 (6). P. 402–406.
5. *Gilbert N.F., Yasko A.W., Oates S.D. et al.* Allograft-prosthetic composite reconstruction of the proximal part of the tibia. An analysis of the early results // *J. Bone Joint Surg. Am.* 2009. Vol. 91 (7). P. 1646–1656.
6. *Gosheger G., Harges J., Leidinger B. et al.* Total tibial endoprosthesis including ankle joint and knee joint replacement in a patient with Ewing sarcoma // *Acta Orthop.* 2005. Vol. 76 (6). P. 944–946.
7. *Hernigou P., Delepine G., Voisin M.-C.* Allogreffes massives explantées: confrontation anatomo-pathologique et clinique // *Rev. Chir. Orthop.* 2002. Vol. 88 (6). P. 2S168.
8. *Jacobellis C., Olmeda A.* The Ilizarov method in the treatment of malignant neoplasms of the tibia // *Chir. Organ. Mov.* 2004. Vol. 89 (3). P. 245–250.
9. *Kinkel S., Lehner B., Kleinhans J.A. et al.* Medium to long-term results after reconstruction of bone defects at the knee with tumor endoprosthesis // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101 (2). P. 166–169.

10. Kosuge D.D., Pugh H., Ramachandran M. et al. Marginal excision and Ilizarovhemicallotaxis for osteofibrous dysplasia of the tibia: a case report // *J. Pediat. Orthop.* 2011. Vol. 20 (2). P. 89–93.
11. Kühner C., Simon R., Bernd L. Die vaskularisierte Fibulatransplantation in der orthopädischen Onkologie. Eigene Erfahrung und Literaturübersicht // *Orthopäde.* 2001. Bd. 30 (9). S. 658–665.
12. Lindberg A.W., Punt S.E.W., White J.K., Conrad E.U. Pediatric limb salvage outcome assessment // *ISOLS*, 2011. Session 5. P. 2–3.
13. Rose R.E. The Ilizarov technique in the treatment of tibial bone defects. Case reports and review of the literature // *West Indian Med. J.* 2002. Vol. 51 (4). P. 263–267.
14. Schwarz G.S., Disa J.J., Mehrara B.J. et al. Reconstruction of oncologic tibial defects in children using vascularized fibulaflaps // *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. Vol. 129 (1). P. 195–206.
15. Sewell M.D., Hanna S.A., McGrath A. et al. Intercalary diaphyseal-endoprosthesis reconstruction for malignant tibial bone tumors // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2011. Vol. 93 (8). P. 1111–1117.
16. Shalaby S., Shalaby H., Bassiony A. Limb salvage for osteosarcoma of the distal tibia with resection arthrodesis, autogenous fibular graft and Ilizarov external fixator // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2006. Vol. 88 (12). P. 1642–1646.
17. Shekheris A.S., Hanna S.A., Sewell M.D. et al. Endoprosthesis reconstruction of the distal tibia and ankle joint after resection of primary bone tumors // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009. Vol. 91 (10). P. 1378–1382.
18. Shevtsov V.I., Kuftyrev L.M., Bolotov D.D., Borzunov D.Y. Substitution of extensive post-resection bone defects after failed bone plastics and total knee replacement in oncological patients using transosseous Osteosynthesis // *XXII World Congress: Abst. Book.* San Diego, 2002. P. 193.
19. Spiegelberg B.G., Sewell M.D., Aston W.J. et al. The early results of joint-sparing proximal tibial replacement for primary bone tumours, using extracortical plate fixation // *J. Bone Joint Surg. Br.* 2009. Vol. 91 (10). P. 1373–1377.
20. Stéphane S., Eric M., Philippe W. et al. Resection arthrodesis of the ankle for aggressive tumors of the distal tibia in children // *J. Pediat. Orthop.* 2009. Vol. 29 (7). P. 811–816.
21. Tomić S., Lesić A., Bumbasirević V. et al. Treatment of gigantocellular tumor of the tibia metaphysis by means of the Ilizarov method – a case study // *Acta Chir. Yugosl.* 2005. Vol. 52 (2). P. 131–135.
22. Tripón P., Dalzotto G., Poichotte A. et al. Reconstruction of post-traumatic diaphyseal bone loss by segmental bone transfer // *Ann. Chir. Plast. Esthet.* 2000. Vol. 45 (3). P. 336–345.
23. Tu Y.K., Yen C.Y., Yeh W.L. et al. Reconstruction of posttraumatic long bone defect with free vascularized bone graft: good outcome in 48 patients with 6 years' follow-up // *Acta Orthop. Scand.* 2001. Vol. 72 (4). P. 359–364.

Поступила 25.09.12

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАКА ПОЧКИ В ПРИМОРСКОМ КРАЕ

Л.Ф. Писарева¹, А.П. Бояркина¹, И.Н. Одинцова¹,
Л.И. Гурина², М.В. Волков², Г.Н. Алексеева³

ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН», г. Томск¹
ГУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер», г. Владивосток²
Городская клиническая больница № 2, г. Владивосток³

Представлены результаты эпидемиологического исследования заболеваемости раком почки населения Приморского края с учетом возраста и пола. Использовались методы математической статистики, рекомендуемые МЗ. За период 1994–2008 гг. заболеваемость раком почки выросла у мужчин с 8,3 ‰ в первой пятилетке рассматриваемого периода до 12,5 ‰, у женщин с 4,8 ‰ до 6,6 ‰ соответственно. При этом в структуре онкологической заболеваемости эта локализация переместилась у мужчин с 10-го места на 8-е, у женщин – с 12-го на 11-е место. Самый высокий рост заболеваемости отмечен в возрасте 55–59 лет. Выявлен пик заболеваемости у детей в возрасте 0–4 года, который к 2004–2008 гг. составил 1,8 ‰ и в структуре онкологической заболеваемости этой возрастной группы занял 3-е место после гемобластозов и опухолей головного мозга.

Ключевые слова: заболеваемость, рак почки, Приморский край.

KIDNEY CANCER INCIDENCE IN THE PRIMORSKY KRAI

L.F. Pisareva¹, A.P. Boyarkina¹, I.N. Odintsova¹,
L.I. Gurina², M.V. Volkov², G.N. Alexeeva³
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹
Primorsky Territorial Cancer Center, Vladivostok²
Municipal Clinical Hospital № 2, Vladivostok³

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

Results of epidemiological study on kidney cancer incidence among the population of the Primorsky Krai are presented. Methods of mathematical statistics recommended by the Ministry of Public Health were used. Within the first 5 years of the period 1994 to 2008, the kidney cancer incidence rate increased from 8,3 ‰ to 12,5 ‰ in men and from 4,4 ‰ to 6,6 ‰ in women, being the 8th most common cancer in men and the 11th most common cancer in women. The highest incidence rate was observed at the age of 55–59 years. The kidney cancer incidence rate in children for the period 1994–2008 was 1,8 ‰, reaching peak incidence at age 0–4. Kidney cancer is the third most common cancer following hemoblastosis and brain tumors in children of this age group.

Key words: kidney cancer incidence, the Primorsky Krai.

До недавнего времени рак почки (РП) считался достаточно редко встречаемой формой злокачественных новообразований (ЗНО), однако в настоящее время отмечается глобальный рост его заболеваемости [13, 15, 17]. Ранее в структуре всех ЗНО на опухоли почки в мире приходилось 2–3 % онкологических заболеваний взрослого населения, сейчас ежегодно происходит увеличение этого показателя на 1–5 % [4, 11, 20, 23]. В России с 1993 по 2003 г. отмечен прирост заболеваемости РП у мужского населения на 55,1 %, у женского – на 55 %. В настоящее время в России эта нозология занимает 2-е место по величине прироста среди всех ЗНО [2, 18]. Эта тенденция связывается как с улучшением диагностики новообразований органа, так и с ростом истинной заболеваемости [1, 13, 21].

Ежегодно в мире регистрируется 189,1 тыс. новых случаев РП и 91,1 тыс. смертей от этого заболевания.

В США среди мужского населения заболеваемость РП составила 16,2, среди женского – 8,0 на 100 тыс. населения [10]. В России в 2003 г. было выявлено 15 тыс. больных РП, а умерло 7,9 тыс. от этого заболевания [12]. В том числе в Омской области заболеваемость составила 13,1 на 100 тыс. населения (2005 г.) [9], в Томской области (1990–2001 гг.) – 8,5 у мужчин, 3,9 – у женщин [20], в Приморском крае 8,5 и 4,4 соответственно (1996 г.) [4]. У мужчин эта локализация встречается в среднем в 2 раза чаще, чем у женщин [5, 22].

Возрастная кривая заболеваемости РП имеет два разноуровневых пика в возрасте 0–4 и 5–9 лет, причем в первом случае этот пик в 2,6 раза выше, чем во втором [4, 8]. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в РФ в 2008 г. РП впервые выявлен у 157 детей возраста 0–4 года и умерло от этого заболевания 26 детей [6]. Опухоли почки у детей

составляют 20–50 % от всех опухолей, диагностируемых в детстве, причем в 90–95 % случаев ЗНО почки у детей до 5 лет гистологически относятся к опухолям Вильмса [7].

Заболеваемость РП обладает достаточно большой территориальной вариабельностью показателей (на 100 тыс. населения) – от 1,5 случая в Японии, до 22 случаев у мужчин и 11 – у женщин Чешской Республики [21], что может свидетельствовать о связи возникновения этих злокачественных новообразований со средой обитания человека. В Сибири и на Дальнем Востоке, в том числе и в Приморском крае, изучение эпидемиологических особенностей заболеваемости РП населения до сих пор носило фрагментарный характер. Неравномерность географического распространения РП, выраженное его различие среди мужчин и женщин, противоречивость отдельных гипотез о факторах риска [3, 7] говорят об актуальности регионального эпидемиологического мониторинга РП. Полученные данные послужат основой для совершенствования оказания онкологической помощи.

Цель исследования – изучить закономерности распространения рака почки в Приморском крае за 1994–2008 гг. и дать оценку прогноза заболеваемости до 2015 г.

Материал и методы

Информационной основой для настоящей работы послужил Банк данных о больных с впервые выявленными ЗНО почки у населения региона Сибири и Дальнего Востока, в частности Приморского края, за 15 лет (1994–2008 гг.) с учетом возраста и пола. Банк сформирован в НИИ онкологии СО РАМН (г. Томск) на основе медицинской документации онкологических диспансеров региона (контрольные карты, формы № 7 и 35), а также медицинских отчетов прозектур, ЗАГСов и ЦСУ.

В основу исследований положены как интенсивные повозрастные показатели заболеваемости РП (ИП), так и стандартизованные по мировому стандарту показатели (СП) на 100 тыс. населения (‰_{0000}). Для оценки различий между ИП использовался асимметричный интервал, рассчитанный по методу Пуассона [16, 19]. Использовались методы, рекомендованные МЗ России [16], и другие адекватные методы математической статистики, применяемые при эпидемиологических исследованиях [19]. Аналитические представления трендов

заболеваемости за исследуемый период получены с использованием метода наименьших квадратов по методике, разработанной в НИИ онкологии [14]. Статистическая значимость полученных результатов принималась на уровне не менее $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Анализ исходного материала по онкологической заболеваемости мужского населения Приморского края показал, что в среднем за весь период исследования доля РП составила $3,6 \pm 0,2 \%$ (табл. 1). В период 1994–1998 гг. РП в онкологической заболеваемости мужчин составлял $3,2 \pm 0,3 \%$, и по ранговой шкале основных локализаций он разделил 10–12-е места с раком полости рта и глотки и раком печени. Со временем доля РП выросла до $4,0 \pm 0,3 \%$, изменилась и структура онкозаболеваемости мужчин Приморского края. В 2004–2008 гг. РП вошел в первую десятку основных локализаций, разделив 8–9-е места с гемобластомами. Аналогичная ситуация наблюдалась и в структуре заболеваемости женского населения Приморского края, в которой в среднем за 15-летний период удельный вес РП составил $2,9 \pm 0,2 \%$ (табл. 1). При этом если в 1994–1998 гг. удельный вес РП в женской онкологической заболеваемости был равен $2,6 \pm 0,3 \%$, и эта локализация находилась на 12-м месте, то к 2004–2008 гг. он вырос до $3,3 \pm 0,3 \%$, и РП переместился на 11-е место.

За исследуемый период заболеваемость РП выросла как среди мужчин, так и среди женщин. Если в 1994–1998 гг. у мужчин она равнялась $8,3 \pm 0,8 \text{‰}_{0000}$, то к 2004–2008 гг. она выросла в 1,5 раза – до $12,5 \pm 1,0 \text{‰}_{0000}$. У женщин за этот же период она выросла в 1,4 раза – с $4,8 \pm 0,5 \text{‰}_{0000}$ до $6,6 \pm 0,6 \text{‰}_{0000}$. Стандартизованные показатели соответствовали данным по РФ (2008 г.) – $11,8 \pm 0,1 \text{‰}_{0000}$ (мужчины) и $6,2 \pm 0,1 \text{‰}_{0000}$ (женщины) [6]. У мужчин РП встречался в 1,6–1,8 раза чаще, чем у женщин, однако это превышение началось только после 35 лет, а до этого РП у женщин встречался даже чаще, чем среди мужчин. Самое высокое различие отмечено в 35–39 лет – у мужчин РП встречался в 2,4–3,0 раза чаще, чем у женщин, однако эти различия нельзя признать статистически значимыми.

У взрослого населения моложе 30 лет выявлены единичные случаи РП. Начиная с 30 лет заболеваемость РП растет как у мужчин, так и у женщин

Таблица 1

Удельный вес (УВ) и ранговое место (R) основных локализаций в структуре онкологической заболеваемости населения Приморского края в динамике

Локализация	1994–1998 гг.		1999–2003 гг.		2004–2008 гг.	
	УВ, %	R	УВ, %	R	УВ, %	R
Мужчины						
Полость рта и глотки	3,2	10–12	3,1	12	3,2	11–12
Желудок	14,5	2	12,6	2	11,0	2
Ободочная кишка	3,2	10–12	4,1	7	4,3	6–7
Прямая кишка	3,4	8	3,7	8	4,3	6–7
Поджелудочная железа	3,4	9	3,5	9	3,5	10
Гортань	3,7	7	3,3	11	3,2	11–12
Легкое	29,4	1	25,3	1	24,3	1
Кожа	7,8	3	9,7	3	9,5	3
Предстательная железа	3,7	6	4,5	6	6,7	4
Мочевой пузырь	4,4	5	4,9	5	5,1	5
Почка	3,2	10–12	3,6	10	4,0	8–9
Гемобласты	5,0	4	4,9	4	4,0	8–9
Женщины						
Желудок	10,0	3	7,8	3	7,3	3
Ободочная кишка	4,5	9	4,9	8	5,9	6
Прямая кишка	3,6	10	4,0	10	4,2	9
Поджелудочная железа	2,7	11	2,8	11	3,2	12
Легкое	7,6	4	5,8	6	5,5	7
Кожа	11,9	2	14,6	2	13,1	8
Молочная железа	19,5	1	19,9	1	20,3	1
Шейка матки	7,1	5	7,0	4	6,7	4
Тело матки	5,5	6	6,1	5	6,2	5
Яичники	4,7	7	5,1	7	5,2	8
Почка	2,6	12	2,7	12	3,3	11
Гемобласты	4,6	8	4,1	9	3,9	10

(табл. 2). При этом у мужчин Приморского края в период 1994–1998 гг. самая высокая заболеваемость отмечена в возрасте 70–74 лет, в 2004–2008 гг. – в 75 лет и старше. До 50–54 лет существенных изменений в динамике за исследуемый период у мужчин не выявлено. Начиная с 55 лет заболеваемость росла во всех возрастных группах, за исключением возраста 70–74 года, что, впрочем, статистически не подтверждено. Самый высокий рост заболеваемости во времени отмечен в возрасте 55–59 лет, когда её уровень вырос в 1,9 раза.

Самая высокая заболеваемость РП среди женщин отмечена в возрасте 70–74 лет (табл. 2). До возраста 50–54 года существенных изменений в динамике за исследуемый период не выявлено. Начиная с 55 лет заболеваемость росла во всех возрастных группах, за исключением возрастных

групп 60–64 и 75 лет и старше. Самый высокий рост заболеваемости во времени отмечен в возрасте 55–59 лет, когда уровень заболеваемости у женщин вырос в 2,0 раза.

У мужчин РП встречается в 1,4–2,0 раза чаще, чем у женщин. Но это превышение наблюдается после 35 лет, до этого возраста РП у женщин встречался чаще. Самое высокое различие отмечено в 35–39 лет – у мужчин РП встречался в 6,8 раза (1994–1998 гг.) и 3,0 раза (2004–2008 гг.) чаще, чем у женщин, а также в 60–64 и 75 лет и старше – в 2,0–2,4 раза.

Отмечается постепенное старение больных РП (табл. 3). С 1994–1998 гг. по 1999–2003 гг. мужчины, больные РП, в среднем стали старше на 0,5 года, а к 2004–2008 гг. – на 1,8 года. В то же время в первый из этих периодов средний возраст больных

Таблица 2

Повозрастная заболеваемость раком почки населения Приморского края в различные периоды времени (ИП на 100 тыс. населения)

Возраст, лет	Мужчины		Женщины	
	1994–1998 гг.	2004–2008 гг.	1994–1998 гг.	2004–2008 гг.
30–34	1,1 (0,3–2,8)	0,7 (0,1–2,7)	0,7 (0,1–2,7)	2,1 (0,8–4,2)
35–39	2,2 (1,1–4,2)	4,2 (2,3–7,0)	0,9 (0,2–2,5)	1,4 (0,4–3,6)
40–44	6,5 (4,4–9,4)	5,1 (3,0–8,2)	4,1 (2,4–6,5)	3,0 (1,4–5,6)
45–49	13,3 (9,8–17,5)	13,3 (9,8–17,6)	5,1 (3,2–7,9)	9,0 (6,3–12,5)
50–54	24,6 (18,8–31,7)	24,4 (19,4–30,4)	15,0 (10,8–20,4)	15,7 (12,0–20,2)
55–59	26,2 (20,6–32,8)	43,0 (35,6–51,4)	13,3 (9,8–17,7)	26,1 (21,1–31,8)
60–64	34,4 (26,6–43,8)	50,2 (39,8–62,5)	22,1 (16,6–28,8)	25,2 (19,2–32,4)
65–69	40,0 (30,1–52,1)	56,2 (45,7–68,3)	20,5 (15,1–27,2)	31,7 (25,5–38,9)
70–74	55,5 (40,4–74,2)	50,9 (37,7–67,1)	25,2 (18,3–33,8)	37,1 (28,9–46,9)
75 и >	46,2 (31,8–64,8)	65,2 (49,8–84,0)	22,6 (16,5–30,3)	26,9 (20,9–33,9)

Таблица 3

Средний возраст (лет) больных раком почки в Приморском крае

Пол	1994–1998 гг.	1999–2003 гг.	2004–2008 гг.
Мужчины	58,6 ± 1,1	59,1 ± 1,1	60,4 ± 0,9
Женщины	60,5 ± 1,6	60,4 ± 1,3	61,3 ± 1,2

РП женщин почти не изменился, но к последней из рассматриваемых пятилеток стал старше на 0,8 года. И если в первой пятилетке средний возраст мужчин с РП был на 1,9 года моложе женщин, то к 2004–2008 гг. он стал моложе всего на 0,9 года.

Для получения оценок прогноза заболеваемости до 2015 г. нами рассмотрены погодичные за 15 лет уровни заболеваемости (рис. 1). Полученные тренды на достаточно высоком статистическом уровне можно описать линейными уравнениями.

У мужчин такое уравнение имеет вид:

$$СП = 8,1 + 0,20 T,$$

при r (коэффициент корреляции) = 0,67; $p \leq 0,01$.

Это уравнение позволило рассчитать прогностический уровень заболеваемости РП в мужской популяции Приморского края на ряд лет вперед. Так, при условии сохранения выявленной тенденции, к 2015 г. он может составить $12,3 \pm 0,8$ на 100 тыс. мужского населения, т.е. вырасти в 1,6 раза по сравнению с 1994 г. и в 1,2 раза по отношению к 2008 г.

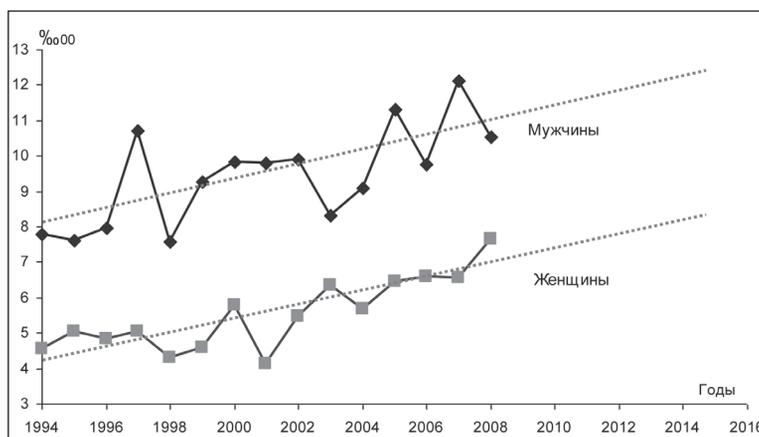


Рис. 1. Динамика за 1994–2008 гг. и прогноз до 2015 г. заболеваемости раком почки населения региона Сибири и Дальнего Востока (СП, на 100 тыс. населения)

Таблица 4

Удельный вес основных форм злокачественных новообразований в структуре онкологической заболеваемости детского населения Приморского края (оба пола), %

ЗНО	1994–1998 гг.			1999–2003 гг.			2004–2008 гг.		
	0–4 лет	5–9 лет	10–14 лет	0–4 лет	5–9 лет	10–14 лет	0–4 лет	5–9 лет	10–14 лет
Опухоли головы и шеи	6,1	10,6	8,7	4,9	5,4	8,3	3,7	-	3,8
Опухоли почки	15,2	3,0	1,1	9,8	3,6	1,2	11,0	9,8	3,8
Опухоли головного мозга	18,2	18,2	17,4	15,9	29,1	16,7	12,2	26,8	22,6
Гемобласты	37,9	51,5	47,8	42,7	52,7	52,4	30,5	53,7	39,6

У женщин уравнение тренда имеет вид:

$$СП = 4,2 + 0,19 T, \text{ при } r = 0,82; p \leq 0,001.$$

Уровень заболеваемости РП у женщин Приморского края, при условии сохранения выявленной тенденции, к 2015 г. может составить $8,2 \pm 0,7$ на 100 тыс. женского населения, т.е. вырасти в 1,8 раза по сравнению с 1994 г. и в 1,1 раз по отношению к 2008 г.

РП является одним из немногих онкологических заболеваний у детей, в том числе самого раннего возраста. Нами изучена заболеваемость детей РП в возрастных группах 0–4, 5–9 и 10–14 лет. Так как существенного различия в уровнях заболевания мальчиков и девочек не выявлено, то рассматривались показатели обоих полов. В табл. 4 сведены данные о 4 основных локализациях, встречающихся у детского населения. В структуре детской онкологической заболеваемости Приморского края в 1994–1998 гг. у детей 0–4 года РП занимал 3-е ранговое место после гемобластозов и опухолей головного мозга. К 2004–2008 гг. имело место снижение доли РП, при том, что в структуре основных локализаций он сохранил свою 3-ю позицию. Для детей 5–9 лет наблюдается рост доли РП. И если в 1994–2003 гг. он находился на 4-м месте среди остальных локализаций, то к 2004–2008 гг. оказался уже на 3-м месте также после гемобластозов и опухолей головного мозга. Аналогичная картина имеет место и у детей 10–14 лет, с той лишь разницей, что, в силу изменения структуры, РП разделит 3-е и 4-е места с ЗНО в области головы и шеи.

При анализе повозрастных показателей заболеваемости РП детей Приморского края в динамике по трем пятилетним периодам установлено, что на возрастной шкале 0–14 лет выявлен существенный пик заболеваемости у детей самого раннего

возраста (0–4 года). В 1994–1998 гг. он превышал уровень заболеваемости РП детей 5–9 лет в 7,9 раза и 10–14 лет – в 16,5 раза. Существенного изменения уровней заболеваемости среди детей 0–4 лет за 15 лет в данном случае не выявлено, в то время как заболеваемость в возрасте 5–9 лет и 10–14 лет росла. К 2004–2008 гг. по сравнению с 1994–1998 гг. уровень заболеваемости детей 5–9 лет вырос в 3,8 раза, детей 10–14 лет – в 3,5 раза. В целом, к 2004–2008 гг. уровень заболеваемости детей самого младшего возраста в Приморском крае составил $1,8 \pm 1,3 \text{ ‰}_{0000}$ и был в 2,0 раза выше, чем в 5–9 лет, и в 4,5 раза, чем в 10–14 лет.

Заключение

В среднем РП по уровням заболеваемости населения Приморского края близок средним по РФ. У мужчин РП встречается в 1,6–1,8 раза чаще, чем у женщин, однако это превышение началось после 35 лет, до этого РП у женщин встречался даже чаще. Самое высокое различие отмечено в 35–39 лет – у мужчин РП встречался в 2,4–3,0 раза чаще, чем у женщин.

За исследуемый период 1994–2008 гг. заболеваемость РП выросла, в результате чего в структуре онкологической заболеваемости мужчин он переместился с 10-го места в 1994–1998 гг. на 8-е в 2004–2008 гг., женщин, соответственно, с 12-го на 11-е место. При этом уровни заболеваемости выросли к 2004–2008 гг. в 1,5 раза у мужчин и в 1,4 раза – у женщин. Самый высокий рост заболеваемости во времени отмечен в возрасте 55–59 лет. Средний возраст больных РП мужчин составил 60,4 года, женщин – 61,3 года. По прогнозу, при условии сохранения выявленной тенденции, к 2015 г. заболеваемость РП может вырасти в 1,2 раза

по отношению к 2004–2008 гг. среди мужчин и в 1,1 раза – среди женщин.

В структуре детской онкологической заболеваемости Приморского края РП занимает 3-е место после гемобластозов и опухолей головного мозга. Чаще всего он наблюдается в самом раннем детском возрасте (0–4 года), в котором в 1994–1998 гг. заболеваемость РП превышала уровень заболеваемости детей 5–9 лет в 7,9 раза и 10–14 лет – в 16,5 раза. Выявленные особенности эпидемиологической ситуации по РП в Приморском крае говорят о необходимости изучения факторов риска с учетом особенностей внешней и внутренней среды обитания населения края, что особенно относится к когорте детского населения до 5 лет. Все это позволит улучшить качество профилактических и диагностических мероприятий по раку почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аляев Ю.Г., Григорян З.Г., Левко А.А. Опухоль почки в сочетании с поражением противоположной неонкологическим заболеванием // Онкоурология. 2008. № 2. С. 8–15.
2. Бухаркин Б.В., Давыдов М.И., Карякин О.Б. и др. Клиническая онкоурология. М., 2003. С. 24–26.
3. Журкина О.В. Лактатдегидрогеназа крови и мочи при доброкачественных и злокачественных новообразованиях почки // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1 (27). С. 103–105.
4. Злокачественные новообразования в России в 1996 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Л.В. Ременник. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 1997.
5. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2008.
6. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.М. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010.
7. Илянитов Е.Н. Эпидемиология и биология опухолей почки // Практическая онкология. 2005. № 3 (6). С. 137–140.
8. Косых Э.Н. Злокачественные новообразования у детей на Дальнем Востоке (эпидемиология, организация специализированной помощи): Дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1988.
9. Леонов О.В., Долгих В.Т., Копыльцов Е.И. и др. Заболеваемость раком предстательной железы, почки и мочевого пузыря в России и Омской области // Онкоурология. 2008. № 1. С. 63–67.
10. Магер В.О. Органосохраняющее лечение рака почки // Онкоурология. 2007. № 3. С. 20–26.
11. Матвеев В.Б., Волкова М.И. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований // Лекционный курс в рамках подпрограммы «О мерах по развитию онкологической помощи населению РФ». М., 2005. С. 255–264.
12. Носов А.К. Клинические проявления, диагностика и стадирование рака паренхимы почки // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 3. С. 148–155.
13. Пасечник Д.Г. Цитологические особенности рака почки // Урология. 2003. № 5. С. 58–62.
14. Писарева Л.Ф., Бояркина А.П., Тахауов Р.М., Карпов А.Б. Особенности онкологической заболеваемости населения Сибири и Дальнего Востока. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2001.
15. Пряничникова М.Б., Замятин В.В., Долгих А.А. Сравнительный анализ влияния вариантов лечения местнораспространенного рака почки на пятилетнюю выживаемость // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 3 (25). С. 90–93.
16. Статистическая оценка особенностей распространения и динамики заболеваемости злокачественными новообразованиями: Методические рекомендации / Под ред. В.В. Двойрина, Е.М. Аксель. М., 1990.
17. Трапезникова М.Ф. Опухоли почек. М.: Медицина, 1978.
18. Трапезникова М.Ф., Глыбин П.В., Туманян В.Г. и др. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор 2-го типа в сыворотке крови, опухоли и паренхиме почки больных почечно-клеточным раком // Урология. 2010. № 4. С. 3–7.
19. Урбах В.Ю. Математическая статистика для биологов и медиков. М.: Изд-во АН СССР. М., 1963.
20. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Бояркина А.П. и др. Онкологическая заболеваемость населения Томской области. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004.
21. Lineban W. M., Vasselli J., Srinivasan R. et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy // Clin. Cancer Res. 2004. Vol. 10 (18). P. 6282–6289.
22. Martel C.L., Lara P.N. Renal cell carcinoma: current status and future direction // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2003. Vol. 45. P. 177–190.
23. Mathew A., Devesa S.S., Fraumeni J.F. et al. Global increases in kidney cancer incidence, 1973–92 // Eur. J. Cancer Prev. 2002. Vol. 11. P. 171–178.

Поступила 1.10.12

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С ПРОВЕДЕНИЕМ НЕЙТРОННОЙ ТЕРАПИИ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ РУБЕЦ

В.В. Великая, Л.И. Мусабаева, В.А. Лисин, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова

*ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru*

В исследование включено 39 больных местнораспространенным раком молочной железы $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$, в период с 2007 по 2011 г. получивших комплексное лечение с использованием нео- и адьювантной химиотерапии, радикальной или санационной мастэктомии, нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и дистанционной лучевой терапии на зоны регионарного лимфоттока. Переносимость нейтронной терапии на область послеоперационного рубца у всех 39 больных РМЖ была удовлетворительной. Показатели 4-летней общей и безрецидивной выживаемости составили – $86,2 \pm 6,8 \%$ и $92,7 \pm 4,9 \%$ соответственно.

Ключевые слова: рак молочной железы, рецидивы, нейтронная терапия, комбинированное лечение.

MULTIMODALITY TREATMENT OF PATIENTS WITH LOCALLY ADVANCED BREAST CANCER INCLUDING NEUTRON THERAPY DELIVERED TO THE POSTOPERATIVE CICATRIX

*V.V. Velikaya, L.I. Musabaeva, V.A. Lisin, V.E. Goldberg, N.O. Popova
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk*

12/1, Savinykh Street, 634028-Tomsk, Russia, e-mail: viktoria.v.v@inbox.ru

From 2007 to 2011, 39 patients with locally advanced breast cancer ($T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$) received multimodality treatment including neo-and adjuvant chemotherapy, radical or segmented mastectomy, neutron therapy to the area of postoperative cicatrix and external beam radiotherapy to the areas of regional spread. Neutron therapy delivered to the area of postoperative cicatrix was well tolerated by all patients. The overall 4-year and relapse-free survival rates were $86,2 \pm 6,8 \%$ and $92,7 \pm 4,9 \%$, respectively

Key words: breast cancer, recurrence, neutron therapy, multimodality treatment.

Рак молочной железы (РМЖ) составляет 20,5 % в структуре онкологической заболеваемости женского населения России, занимая первое место. Удельный вес больных I–II стадий среди всех впервые выявленных случаев рака молочной железы равняется 60,3 %, III стадии – 26,1 %, IV стадии – 12,4 % [4]. В нашей стране частота местнораспространенного рака молочной железы (МР РМЖ) неуклонно снижается, однако ее уровень остается достаточно высоким, составляя 20–25 % [3].

Под МР РМЖ понимается распространение опухоли на кожу молочной железы, подлежащую грудную стенку, с метастазами в ипсилатеральные надключичные и аксиллярные лимфатические узлы, спаянные между собой или фиксированные к другим структурам, а также большая опухоль в маленькой молочной железе. По последней классификации TNM к местнораспространенному раку молочной железы относят РМЖ IIIa стадии, IIIb стадии, IIIc стадии и частично IIb стадии [12, 13]. Отечные

формы РМЖ составляют около 15 % в структуре данного заболевания и отличаются частым (до 30–40 % случаев) и массивным локорегионарным рецидивированием, которое обычно реализуется в ближайшие месяцы после радикальной мастэктомии. При первичном отечно-инфильтративном РМЖ пятилетняя выживаемость составляет около 45 %, число местных рецидивов достигает 80 % [5, 8]. Помимо этого, на частоту локорегионарных рецидивов влияют: мультицентричный или мультифокальный рост опухоли, высокая степень злокачественности, ангиолимфатическая инвазия и другие неблагоприятные факторы прогноза [2, 6, 12]. Средний срок появления рецидива при T_3 составляет $19,5 \pm 3,4$ мес, при T_4 – $16,9 \pm 2,2$ мес [5]. По нашим данным, средний срок появления местного рецидива у больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-2}M_0$ составил $28,8 \pm 4,8$ мес, в том числе при T_{3-4} – $17,9 \pm 3,5$ мес. Необходимо заметить, что у этих больных проводилось комбинированное лечение, включающее

химиотерапию и радикальную мастэктомию, без облучения зоны послеоперационного рубца [1].

Современные схемы комбинированной химиотерапии позволяют добиться выраженного клинического эффекта у 50–60 % больных диссеминированным РМЖ при средней продолжительности ремиссии 6–14 мес и медиане продолжительности жизни с момента лечения до 2 лет и более [13]. Однако химиотерапия практически не оказывает влияния на возникновение местных рецидивов РМЖ в области послеоперационного рубца.

Послеоперационная лучевая терапия в комплексном лечении МР РМЖ снижает риск возникновения локорегионарных рецидивов с 38 до 5 % [6, 11, 15]. Немаловажный фактор, определяющий частоту рецидивов РМЖ при этом методе лечения, – применяемый вид ионизирующего излучения. Дополнительное облучение области послеоперационного рубца проводится в основном на бетатронах или линейных ускорителях, генерирующих пучок быстрых электронов и тормозного излучения [14]. Нейтронная терапия, как плотноионизирующее излучение, более эффективна в сравнении с редкоионизирующим излучением, так как способствует гибели радиорезистентных опухолевых клеток в области ложа удаленной опухоли, в кровеносных, лимфатических сосудах, периневральных пространствах и тканевых щелях. В ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН» накоплен значительный опыт по применению быстрых нейтронов 6,3 МэВ в лечении больных с МР РМЖ (в предоперационном режиме) и местными рецидивами опухоли. В результате предоперационной нейтронной терапии МР РМЖ в суммарной очаговой дозе 38–40 Гр по изоэффекту была снижена частота местных рецидивов до 2 %. Кроме того, получены удовлетворительные результаты в условиях применения быстрых нейтронов 6,3 МэВ у больных резистентными формами местнораспространенных рецидивов РМЖ после ранее проведенного комбинированного лечения с предоперационной фотонной терапией крупными фракциями первичного РМЖ [7, 9].

Цель исследования – оценить эффективность комплексного лечения больных местнораспространенным раком молочной железы $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$ с неблагоприятными клинико-морфологическими факторами прогноза в условиях применения нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и мягких тканей передней грудной стенки.

Материал и методы

В исследование включено 39 больных РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$, в период с 2007 по 2011 г. получивших комплексное лечение с использованием нео- и адьювантной химиотерапии, радикальной или условно-радикальной мастэктомии, нейтронной терапии на область послеоперационного рубца и дистанционной лучевой терапии на зоны регионарного лимфоттока.

До начала лечения у всех больных имелся высокий риск развития рецидива опухоли: локорегионарная распространенность, отечные формы, мультицентричный рост, ангиолимфатическая инвазия, прорастание в дерму. У 6 (15 %) больных РМЖ стадия заболевания определялись как $T_2N_1M_0$, но имелись прогностически неблагоприятные факторы: большая опухоль в маленькой молочной железе, отечная форма опухоли, мультицентричный рост. У других 6 пациенток до начала комплексного лечения имелись отдаленные метастазы в кости, легкие (табл. 1).

Всем больным МР РМЖ была выполнена мастэктомию по Мадден (n=34), санационная мастэктомию (n=5). Химиотерапия в нео- и адьювантном режиме (6–8 курсов) проводилась по схеме CAF/FAС у 23 (59 %) пациенток. В 16 (41 %) случаях применялись иные схемы химиотерапии: адриамицин 50 мг/м² + таксотер 75 мг/м², адриамицин 50 мг/м² + паклитаксел 175 мг/м², цисплатин мг/м² + навельбин 20–25 мг/м² в 1-й, 8-й дни; цисплатин мг/м² + гемзар 1000 мг/м² в 1-й, 8-й дни. Антиэстрогенная терапия проводилась с использованием тамоксифена либо ингибиторами ароматазы по показаниям.

Таблица 1

Характеристика больных местнораспространенным РМЖ

Факторы прогноза	Кол-во больных
Локорегионарная распространенность первичной опухоли: p $T_{2-4}N_{0-3}M_0$	33 (85 %)
Метастатический РМЖ: p $T_{3-4}N_{0-3}M_1$	6 (15 %)
Отечные формы РМЖ	21 (54 %)
Мультицентричный рост, инвазия лимфатических сосудов, прорастание в дерму	27 (69 %)
Рецепторно-отрицательные опухоли (PЭ -, PП-)	14 (36 %)

После радикальной или санационной мастэктомии больным РМЖ на послеоперационный рубец

Таблица 2

Зависимость фотонэквивалентной дозы в легком (с учетом его гетерогенности) от разовой очаговой дозы и количества сеансов облучения у больных РМЖ при нейтронной терапии на область передней грудной стенки

РОД (80 % изодоза, глубина 2–2,5 см)	Поглощенная доза быстрых нейтронов в легочной ткани за один сеанс облучения (70 % изодоза, глубина 4 см)	Кол-во сеансов нейтронной терапии	Суммарная ФЭД в легочной ткани на глубине 4 см
1,6 Гр	1,4 Гр	3	16,5 изоГр
		4	22 изоГр
1,76 Гр	1,54 Гр	3	20 изоГр
		4	27 изоГр

назначали 3–4 сеанса нейтронной терапии. Лучевую терапию быстрыми нейтронами 6,3 МэВ проводили на циклотроне У-120 на базе НИИ ядерной физики при Томском политехническом университете. Использовались 2 формирующих устройства размерами 8×6 см² и 10×10 см² (площадь облучения быстрыми нейтронами – 96–200 см²). Размеры полей облучения соответствовали длине послеоперационного рубца (от 10 см до 20 см) с включением окружающих тканей на расстоянии 5 см в разные стороны от рубца. Пучок быстрых нейтронов направлялся перпендикулярно к грудной стенке, РИП – 110 см. Расчет очаговой дозы проводился по 80 % изодозе (h = 2,0–2,5 см). Разовая очаговая доза составляла 1,4–1,76 Гр, (ОБЭ – 2,99–2,85), на кожу – 1,75–2,2 Гр. Суммарная очаговая доза составила 16,7–29,9 изоГр, на кожу – 25,6–41 изоГр. При РОД 1,6–1,76 Гр входная разовая доза быстрых нейтронов в легком на глубине 4 см от поверхности передней грудной стенки (начало легочной ткани у больных РМЖ после радикальной мастэктомии по данным КТ грудной клетки) составила 1,4–1,54 Гр. Был произведен расчет суммарной дозы быстрых нейтронов в фотонэквивалентную дозу (ФЭД) в легочной ткани (с учетом ее гетерогенности) на заданной глубине (табл. 2), с увеличением РОД быстрых нейтронов и количества сеансов нейтронной терапии увеличивается ФЭД на легкое. Суммарная ФЭД в легком (на глубине 4 см) составила 16,5–27 Гр, что находится в пределах толерантной дозы (30–40 Гр) для одного легкого. Далее с учетом высокого риска развития регионарного рецидива у 37 (95 %) больных РМЖ проводилась послеоперационная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на зоны регионарного лимфоттока в СОД 44–46 Гр.

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Общая переносимость нейтронной терапии на область послеоперационного рубца у всех 39 больных РМЖ T₂₋₄N₀₋₃M₀₋₁ с неблагоприятными факторами прогноза была вполне удовлетворительной. Лучевые реакции кожи были умеренными, не требовали дополнительного лечения. Лишь в 2 (5 %) случаях отмечался влажный эпидермит, что потребовало назначения магнитолазерной терапии по разработанной нами методике [10]. Лучевые пневмофиброзы были диагностированы спустя 4–6 мес после нейтронной терапии у 4 (10 %) больных. Риск развития пневмофиброзов был связан с наличием сопутствующей легочной патологии, условиями проведения нейтронной терапии, когда пучок быстрых нейтронов направлен строго перпендикулярно к грудной стенке, а также с площадью применяемых полей облучения. У 2 пациенток из этой подгруппы имелась исходная сопутствующая легочная патология в виде наличия диффузного пневмофиброза, у других 2 больных площадь облучения быстрыми нейтронами составила 200 см². Коррекция лучевых повреждений легочной ткани проводилась антибактериальными, гормональными препаратами с положительным эффектом.

Безрецидивная выживаемость больных МР РМЖ за 4-летний период наблюдения составила 92,7 ± 4,9 %. В 2 (5 %) случаях зафиксировано развитие местного рецидива в области послеоперационного рубца спустя 1 год после нейтронной терапии. Проведенный анализ показал, что у одной из двух пациенток была использована неболь-

шая разовая очаговая доза (РОД) 1,4 Гр, 3 сеанса нейтронной терапии, СОД составила 16,7 изоГр. Далее, с учетом отсутствия фиброза тканей при предыдущем облучении, пациентке на возникший местный рецидив РМЖ была проведена повторная нейтронная терапия, но уже меньшими по размерам полями облучения в СОД 29 изоГр. Острая лучевая реакция отсутствовала. У другой больной изначально имела вторичная отечно-инфильтративная форма РМЖ, рецидив возник также через год и носил местно-распространенный характер.

Отдаленные метастазы РМЖ до начала нейтронной терапии были диагностированы у 6 (15 %) пациенток, через 2 года после комплексного лечения перед они возникли еще у 8 (20,5 %) больных. Таким образом, 4-летняя безметастатическая выживаемость составила $54,0 \pm 9,5$ %, что связано с изначально обширным местным распространением РМЖ и наличием диссеминированных форм заболевания. В итоге уровень 4-летней общей выживаемости равнялся $86,2 \pm 6,8$ %.

Таким образом, первый опыт применения нейтронной терапии на область послеоперационного рубца в комплексном лечении больных РМЖ с высоким риском местного рецидива показал вполне удовлетворительную переносимость данного вида лечения. Проведенная системная химиотерапия в количестве 6–8 курсов сыграла большую роль в продлении жизни больным РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$. Показатели четырехлетней безрецидивной выживаемости больных РМЖ, получавших нейтронную терапию на область послеоперационного рубца, достигли $92,7 \pm 4,9$ %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Великая В.В., Мусабаева Л.И., Жогина Ж.А., Лисин В.А. Эффективность нейтронной и нейтронно-фотонной терапии в комплексном лечении местных рецидивов рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 1 (25). С. 11–16.
2. Вторушин С.В., Завьялова М.В., Перельмутер В.М. и др. Особенности рецидивирования рака молочной железы в послеоперационном рубце и вне его у больных с разным состоянием менструальной функции // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 5 (35). С. 5–10.
3. Демидов С.М., Петкау В.В., Лан С.А. Результаты лечения больных местно-распространенным раком молочной железы // Профессиональные канцерогены и рак. 2008. № 11 (51). С. 98–102.
4. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2012. 260 с.
5. Казатова Ю.Д. Диагностика и лечение рецидивов рака молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. Бишкек, 2005. 129 с.
6. Канаев С.В. Роль лучевой терапии в лечении рака молочной железы // Практическая онкология. 2002. № 1. С. 45–51.
7. Нейтронная терапия злокачественных новообразований / Под ред. Л.И. Мусабаевой, В.А. Лисина. Томск: Изд-во НТЛ, 2008. 288 с.
8. Пак Д.Д., Сарибекян Э.К., Пономарев Р.С., Аблицова Н.В. Лечение отечных форм рака молочной железы // Российский онкологический журнал. 2003. № 5. С. 25–27.
9. Патент РФ № 2286818 от 10.11.06. Способ лечения местных рецидивов рака молочной железы / Л.И. Мусабаева, Ж.А. Жогина, В.В. Великая, В.А. Лисин.
10. Патент РФ № 2444386 от 10.03.12. Способ профилактики местного рецидива у больных местно-распространенным РМЖ $T_{2-4}N_{0-3}M_{0-1}$ / Л.И. Мусабаева, В.В. Великая, Ж.А. Старцева, В.А. Лисин.
11. Семглазов В.Ф., Семглазов В.В. Адювантное химиолучевое лечение рака молочной железы // Практическая онкология. 2008. Т. 9, № 1. С. 9–15.
12. Харченко В.П., Хмелевский Е.В., Чхиквадзе В.Д. и др. Особенности развития и факторы риска постмастэктомических местно-регионарных рецидивов рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2009. Т. 55, № 4. С. 88–93.
13. Химиотерапия опухолевых заболеваний / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М., 2000. 391 с.
14. Overgaard M., Kvistgaard M.E., Thomsen M.S. Postoperative radiotherapy treatment of early breast cancer // Ugeskr. Laeger. 2007. Vol. 169 (36). P. 2993–2996.
15. Wong F., Moravan V., Speers C. et al. Effect of timing of breast radiation therapy (RT) on local control in women with breast conserving surgery (BCS) and adjuvant chemotherapy // Breast Cancer Research Treatment. Special Issue: 24 Annual San Antonio Breast Cancer Symp. 2001. Vol. 69, №. 229. P. 231.

Поступила 1.02.12

ОБЗОРЫ

УДК: 618.19–006.6:575.1

НАСЛЕДСТВЕННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Бит-Сава^{1,2}, М.Б. Белогурова^{1,2}

*ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия»¹
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова»²
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2, e-mail: bit-sava@mail.ru¹*

Наследственный рак молочной железы встречается в 5–20 % случаев и в большинстве опосредован мутациями в генах высокой пенетрантности BRCA1 и BRCA2. Гены CHEK2, PTEN, TP53, ATM, RAD51, BLM, PALB2, Nbs обуславливают средний или низкий риск развития рака молочной железы (РМЖ). Исследования в области молекулярной генетики позволяют идентифицировать герминальные мутации, лежащие в основе наследственного рака молочной железы. В обзоре представлены данные о мутациях в генах различной степени пенетрантности РМЖ. В большинстве случаев наследственный РМЖ представлен трижды негативным фенотипом, который является наиболее агрессивным вариантом, характеризующимся отсутствием рецепторов эстрогенов, прогестерона, а также сверхэкспрессией HER-2neu. В обзоре представлены методы диагностики, клинические особенности и лечение наследственного РМЖ. Клинико-морфологические аспекты позволяют идентифицировать новые методы диагностики и лечения наследственного РМЖ. Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (PARP) ингибиторы демонстрируют потенциал для эффективного лечения BRCA-ассоциированного рака молочной железы.

Ключевые слова: BRCA-ассоциированный, триждынегативный рак молочной железы, ингибиторы PARP.

HEREDITARY BREAST CANCER

E.M. Bit-Sava^{1,2}, M.B. Belogurova^{1,2}

St-Petersburg State Pediatric Medical Academy¹

St-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University²

2, Litovskaya Srteet, 194100-St-Petersburg, Russia, e-mail: bit-sava@mail.ru¹

Hereditary breast cancer occurs in 5–20 % of cases and it is associated with inherited mutations in particular genes, such as BRCA1 and BRCA2 in most cases. The CHEK2, PTEN, TP53, ATM, RAD51, BLM, PALB2, Nbs genes are associated with low and median risks of developing breast cancer. Molecular genetic studies identify germinal mutations underlying hereditary breast cancer. In most cases hereditary breast cancer refers to triple-negative phenotype, which is the most aggressive type of breast cancer, that does not express the genes for estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 (HER2). The review presents the diagnostic and treatment methods of hereditary breast cancer. Clinical-morphological aspects allow the new diagnostic and treatment methods of hereditary breast cancer to be identified. Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors demonstrate the potential for effective treatment of BRCA-associated breast cancer.

Key words: BRCA-associated breast cancer, triple-negative breast cancer, PARP inhibitors.

Молекулярно-генетические различия спорадического, семейного и BRCA-ассоциированного типов определяют фенотипические, иммуногистохимические и клинические особенности рака молочной железы (РМЖ). Этиопатогенетический механизм развития семейного и наследственного рака молочной железы опосредован нарушениями в генах репарации ДНК различной степени пенетрантности. Частота наследственного РМЖ составляет 5–20 % и определяется мутацией в генах наследственной предрасположенности к РМЖ

[1, 3, 19]. Необходимо различать семейный рак и наследственный, первый вариант встречается в 20–25 % и характеризуется накоплением случаев рака молочной железы и рака яичников (РЯ) в семье, при отсутствии мутаций в генах-супрессорах. BRCA1 и BRCA2 являются наиболее изученными и часто встречающимися высокопенетрантными генами предрасположенности к РМЖ, в то время как мутации генов CHEK2, ATM, BRIP1 и PALB2 обуславливают средний риск возникновения РМЖ (табл. 1).

Гены предрасположенности к РМЖ

Гены	Увеличение риска	Синдромы
Высокопенетрантные	В 5–20 раз	BRCA1, BRCA2, RAD51, TP53, STK11\LKB1, PTEN
Среднепенетрантные	В 1,5–5 раз	CHEK2, PALB2, BRIP1, ATM
Низкопенетрантные	В 0,7–1,5 раза	FGFR2, TOX3, MAP3K11, CAMK1D, SNRPB, COX11, LSP1, MERIT40, ESR1, ANKLE1

Ген BRCA1 представлен 22 кодирующими и 2 некодирующими экзонами. Наличие повторяющихся фрагментов в генах BRCA (47 % в BRCA1 и 42 % в BRCA2, преимущественно представленную за счет Alu-повторов), по всей видимости, определяет их геномную нестабильность [2, 3]. Ген BRCA2 состоит из 26 кодирующих и 1 некодирующего экзона и 26 интронов [49]. Как известно, BRCA-ассоциированный РМЖ чаще всего является триждынегативным, что объясняется влиянием BRCA1 на этап созревания, дифференцировки стволовой клетки и ее трансформацию в ERa [3, 6, 17, 53]. При мутации BRCA1 стволовые клетки не дифференцируются в эстрогензависимые клетки, что проявляется в резком снижении уровня последних в культурной среде [14, 40]. Таким образом, еще к одной функции гена BRCA1 следует причислить регулирование дифференцировки стволовой клетки в эстрогенпозитивную, что подтвердилось *in vivo* по высокому уровню экспрессии эмбрионального маркера и низкому уровню рецепторов эстрогенов в условиях блокирования BRCA1 матричной РНК [3, 10, 14, 22, 46]. Гены BRCA1 и BRCA2 кодируют аминокислотные последовательности ядерных белков, которые участвуют в регуляции репарации повреждений ДНК и размножения клеток. В интактном состоянии гены BRCA выступают в качестве супрессора опухоли и обеспечивают целостность генома. Белковый продукт гена BRCA1 репрессирует транскрипционную функцию гена рецептора эстрогенов, сдерживая, таким образом, избыточную пролиферацию клеток молочной железы и других эстрогензависимых органов, в частности при половом созревании и беременности. Мутации генов BRCA1 и BRCA2 приводят к хромосомной нестабильности и злокачественной трансформации клеток молочной железы, яичников и других органов. Отличительными чертами мутаций BRCA2 являются более частое возникновение рака молочной железы у мужчин и больший риск развития молочно-яичникового

синдрома [2, 14]. Мутации, характерные для определенных сообществ и географических групп описаны в популяции евреев-ашкенази, а также среди жителей Исландии, Голландии, Швеции, Норвегии, Германии, Франции, Испании, Канады и в странах Южной и Восточной Европы [7, 8]. Наиболее распространенными мутациями в гене BRCA1 являются 185delAG, 5382insC, C61G, в гене BRCA2 – 6174delT, K3326X, 3036del4 и 6503delTT [4, 7, 8, 14]. Наблюдаются значительные вариации в распределении мутаций в различных этнических группах и географических зонах проживания, в российской – 79 %, в израильской – 47 %, в американской – 20 % [4, 8, 14]. Специфические этнические мутации описаны преимущественно в семьях евреев-ашкенази [8, 13–15, 29, 40, 47]. Встречаемость мутаций BRCA1 среди жителей нашей страны представлена в основном 5 вариациями, 80 % из которых составляет 5382insC [12, 15]. Наиболее распространена мутация в 20-м экзоне гена BRCA1-5382insC, которая составляет 80 % мутаций в гене BRCA1 и 60 % от общего объема мутаций в генах BRCA1/2 [4, 6]. Однако около 20–60 % случаев семейного РМЖ и РЯ невозможно объяснить вышеперечисленными генными полиморфизмами, в связи с чем активно изучаются возможные вариации мутаций в других генах, контролирующих клеточный цикл [9, 18, 46]. На сегодняшний день известны лишь некоторые гены, ответственные за стабильность генома, экспрессия которых меняется в зависимости от нормального функционирования супрессоров BRCA1/2. Одним из наиболее известных генов, на активность которого влияют белки BRCA1 является специфический регулятор транскрипции – ген-супрессор p53, который контролирует транскрипционную активность, а также опосредованно является активатором синтеза p21 и МДМ2. Однозначно, что значительная часть BRCA1/2-негативных РМЖ в семьях с высоким риском генетически детерминированных опухолей, вероятно, имеют мутации в высокопенетрантных

генах, которые еще не идентифицированы. Совместное действие средне- и низкопенетрантных генов, вероятно, ответственно за большинство случаев РМЖ [17, 36]. Это справедливо для 50 % наследственного и 20 % всех случаев спорадического РМЖ. Третий высокопенетрантный к РМЖ и РЯ ген RAD 51 выделен в 2010 г. Мутация в идентифицированном гене RAD51C встречается в 1,5–4 % от всех семей, предрасположенных к РМЖ и РЯ с высокой или умеренной пенетрантностью. Герминальные мутации в RAD51C, участвующем наряду с BRCA1/2 в репарации двунитевых разрывов ДНК, определяют предрасположенность к РМЖ и РЯ. Предварительные исследования, выполненные в Испании, подтверждают, что RAD51C является одним из генов предрасположенности к РМЖ. Риск развития РМЖ на протяжении жизни у женщин с мутацией в гене RAD51C варьирует от 60 до 80 %, РЯ от 20 до 40 %. Такой вариант генетически детерминированного РМЖ, так же как и BRCA-ассоциированный рак, встречаются в более раннем возрасте [37]. К генам репарации ДНК со средней пенетрантностью относятся ATM, CHEK2, BRIP1 и PALB2 [20, 30]. Мутации в гене CHEK2 увеличивают риск развития РМЖ в 2–3 раза и в 4–5 раз при наличии семейного онкологического анамнеза [13, 26]. Это подтверждает гипотезу, что пенетрантность CHEK2 мутаций в семьях высокого риска модифицируется другими генетическими нарушениями и/или факторами внешней среды. Изменения в гене CHEK2 встречаются в 4 % случаев наследственного РМЖ, половина из них вызвана определенной founder мутацией [31, 32].

Встречаемость в Германии и Англии мутации в гене PALB2 составляет около 1 % [42]. На основе наследственной многофакториальной теории, базирующейся на взаимодействии между несколькими генами низкой, средней пенетрантности и внешних факторов окружающей среды, был проведен корреляционный анализ с целью обнаружения новых локализаций мутаций внутри генома [19, 25]. Некоторые варианты мутаций с низким риском предрасположенности к развитию РМЖ располагаются в пределах интронов генов FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1 (2q35, 6q22.33, 8q24) [19]. Риски, связанные с этими вариантами, являются очень низкими, относительный риск составляет от 1,1 до 1,3, однако частота их встречаемости в гетерозиготном состоянии достаточно высокая.

Низкопенетрантные гены (FGFR2, TOX3 и LSP1) также имеют большее влияние в семьях с высоким риском РМЖ и РЯ, чем при отсутствии заболевания у кровных родственников. Это еще раз свидетельствует о многофакториальности наследственного заболевания и зависит от большого количество других факторов риска в семьях высокого риска РМЖ [36, 42].

Особое внимание в последнее время уделено гену RAP80, участвующему в репарации ДНК в партнерстве с BRCA1. Предполагается, что основная функция RAP80 заключается в поиске поврежденного участка ДНК. В ходе исследований выявлено, что мутантные белки гена BRCA1 не комплементарны с RAP80, который, в свою очередь, «не позволяет распознать» гену BRCA1 повреждение в ДНК. Активно проводятся исследования, направленные на поиск путей применения комплементарных белков, подобных RAP80, к мутантным BRCA, что, возможно, будет способствовать «ослаблению» опухолевых клеток и повышению их чувствительности к воздействию химиотерапии

Диагностика BRCA-ассоциированного РМЖ

Классическими критериями для проведения молекулярно-генетического анализа на наличие мутации в генах предрасположенности к РМЖ являются: 1) три и более случаев РМЖ или РЯ в семейном анамнезе (один из которых в возрасте <50 лет); 2) два случая РМЖ в семье в возрасте <40 лет, 3) РМЖ у мужчины и РЯ в раннем возрасте у женщины среди кровных родственников; 4) принадлежность к евреям ашкенази и РМЖ в возрасте до 60 лет; 5) РМЖ в раннем возрасте и/или молочно-яичниковый синдром у одной больной [12]. В некоторых странах критерии для проведения генетического исследования базируются на 10–20 % вероятности обнаружения мутации на основании предсказательных моделей, таких как BRCAPRO, BOADICEA или Manchester Score, с прогнозированием потенциальной пользы от изменения тактики хирургического лечения пробанда или её родственников. Наблюдение за носителями BRCA включает ежемесячное самообследование, клиническое обследование дважды в год, ежегодную маммографию и МРТ молочных желез, начиная с возраста 25–30 лет [36, 39, 52]. Учитывая средний возраст вы-

явления BRCA1-ассоциированного РМЖ, равный 35–39 годам, и BRCA2-ассоциированного РМЖ – 43–54 годам, скрининговые мероприятия должны начинаться в более раннем возрасте [7, 27, 52]. Чем выше плотность ткани молочной железы молодых женщин с высоким уровнем риска развития с учетом морфологии герминальной опухоли, высокой скорости ее распространения, тем более избирательны, специфичны и своевременны должны быть методы раннего выявления злокачественной опухоли. Мультимодальные обследования должны включать МРТ молочных желез, как наиболее чувствительного метода исследования, ежегодно в возрасте от 25 до 55 лет [29, 33, 45]. Пока нет данных, позволяющих определить, является ли чередование маммографии и МРТ каждые 6 мес или выполнение того и другого вида исследования 1 раз в год более эффективно в молодом возрасте в связи с высокой частотой «интервальных» раков. Таким образом, знание морфологических особенностей BRCA-ассоциированных опухолей [29] позволяет увеличить специфичность ежегодной цифровой маммографии после 30 лет и эхографии молочных желез каждые полгода [43, 52].

Лечение BRCA-ассоциированного РМЖ

Решения относительно тактики хирургического лечения РМЖ у носителей мутации BRCA должны базироваться на тех же параметрах, что и лечение sporadic РМЖ при учете более высокого риска контралатерального РМЖ и ипсилатерального рецидива при проведении органосохраняющей операции и радиотерапии у больных, не подвергшихся овариоэктомии [21]. Эффективность адьювантной лучевой терапии продемонстрирована в ряде исследований с длительным периодом наблюдения. Действительно, рецидив РМЖ после органосохраняющей операции и лучевой терапии у носителей BRCA1 и BRCA2 мутаций не выше, чем у больных РМЖ без семейной истории, несмотря на более агрессивный тип опухоли и более высокий риск развития контралатеральной опухоли [38, 39]. В доклинических моделях на BRCA1 и p53-дефицитных клетках была продемонстрирована чувствительность опухолевых клеток к ингибиторам топоизомеразы I, II и соединениям платины [24]. Несмотря на то, что BRCA1-ассоциированный РМЖ и РЯ со временем могут стать резистентными к препаратам платины, возрос интерес к применению цисплатина в неoadьювантном и лечебном

режиме. Клеточные линии с дефективным BRCA1 способны к репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации, что делает их наиболее чувствительными к лечению цисплатином [23, 44]. С другой стороны, клетки с функционирующим геном BRCA1 более устойчивы к лечению цисплатином и наиболее чувствительны к терапии паклитакселом. Видимо, трансфекция функциональных BRCA1 в линиях мутантных генов BRCA1 меняет профиль химиочувствительности клетки. Восстановление BRCA1 приводит к апоптозу в ответ на лечение паклитакселом и снижению гибели клеток на фоне терапии цисплатином [1, 23, 48]. Учитывая высокую степень чувствительности к цисплатину при BRCA-ассоциированном РМЖ, который в 80 % является триждынегативным (ТНРМЖ), удается достигнуть полного патоморфологического регресса на фоне избирательной неoadьювантной химиотерапии [11, 15, 35]. В ходе молекулярного профилирования базального типа РМЖ, кроме генов BRCA1,2, идентифицированы другие предикторы, модулирующие чувствительность к цисплатину, один из которых – ген p63. Ингибирование p63 способствует P-73-индуцированному апоптозу клеток триждынегативного РМЖ [34]. Экспрессию P73 и/или p63 можно использовать как биомаркеры, которые могут дополнительно указать на чувствительность к цисплатину в неoadьювантном и лечебном режимах [34, 35]. В ряде работ последних лет отмечена высокая эффективность (83 %) цисплатина в неoadьювантном режиме: из 12 больных, получивших цисплатин в монорежиме, у 10 зафиксирован полный лечебный патоморфоз, тогда как при использовании таксансодержащих схем полная регрессия получена у 8 %, антрациклинсодержащих – у 22 % больных с BRCA-ассоциированным РМЖ [5, 10]. В ретроспективном анализе, проведенном A. Fourquet et al. (2010), оценивалась химиотерапия по схемам AC, FAC и/или лучевая терапия в группе из 54 пациентов с семейным и 39 больных с BRCA1/2-ассоциированным РМЖ и/или РЯ (93 опухоли) [25]. Полный клинический эффект был достигнут у 15/39 (46 %) больных BRCA1/2-ассоциированным РМЖ и/или РЯ и у 7/54 (17 %) – с семейным РМЖ и/или РЯ (p=0,008). Полный или частичный клинический ответ наблюдался в 55 из 74 (74,3 %) опухолях при неoadьювантной химиотерапии и в 13 из 19 (68 %) – при лучевой терапии. Объективный ответ на лучевую терапию достигнут у 6 (100 %) больных носителей BRCA1/2

мутаций по сравнению с 7 (53,8 %) из 13 больных BRCA1/2-негативным семейным РМЖ.

В исследовании по оценке эффективности антрациклинсодержащей химиотерапии у 12 больных BRCA1-ассоциированным РМЖ с триждынегативным статусом по сравнению с 55 больными без мутаций в исследуемых генах с РМЖ обнаружили большую эффективность антрациклинсодержащей химиотерапии в первой группе [41]. При сравнительном анализе в зависимости от статуса герминальных мутаций эффективности неоадьювантной химиотерапии по схеме AC (доксорубин, циклофосфамид) местнораспространенного РМЖ, объективный клинический ответ получен у 100 % пациентов с мутацией BRCA1, у 80 % – с мутацией BRCA2 и у 63 % – со спорадическим РМЖ. Полный лечебный патоморфоз получен в 53 % BRCA1-ассоциированных опухолей и в 14 % – при спорадическом РМЖ, при мутации BRCA2 полного регресса не выявлено. Таким образом, опухоли с мутацией BRCA1 продемонстрировали наибольшую чувствительность к ДНК-разрушающим агентам, чем при BRCA2 мутациях или при спорадическом раке молочной железы [47].

Ингибиторы Поли (АДФ-рибоза) полимеразы (ингибиторы PARP)

Исследование BRCA-дефицитных клеточных линий возвестило начало клинического использования ранее малоизвестной группы препаратов – ингибиторов PARP. Они разработаны как средство монотерапии больных с РМЖ и РЯ с мутацией BRCA, препараты направлены на подавление пути восстановления одноцепочечного повреждения ДНК. Чувствительность к ингибиторам PARP в клетках с дефектом в генах-супрессорах значительно выше, чем к препаратам, связывающим ДНК. Во-первых, достаточно редко в клетках с дефектом рекомбинации после применения ингибиторов PARP наблюдается связывание двух цепочек. Во-вторых, PARP-1 и -2 участвуют в реактивации репликативных вилок в процессах, независимых от их основной роли в устранении одноцепочечного связывания [50]. PARP может быть необходимым при ответе на отложенную элонгацию, наблюдаемую в клетках с дефектом системы гомологичной рекомбинации. PARP1 способствует репарации, связываясь непосредственно с ДНК, а также опосредованно путем привлечения других генов-супрессоров к местам повреждения ДНК. Ингибиторы PARP

являются триггерами γ -H2AX и RAD51 в очагах образования. В отсутствие PARP1 спонтанные одностранные разрывы на краях репликационной вилки запускают начало репарации путем гомологичной рекомбинации. В BRCA2-ассоциированной опухоли, в результате дефицита соответствующего гена в процессе гомологичной рекомбинации результирующую свернутой репликационной вилки уже не восстановить, что и определяет высокую чувствительность к воздействию ингибиторов PARP. Таким образом, ингибиторы PARP1 играют определяющую роль в гомологичной рекомбинации клеток с дефицитом или мутацией гена BRCA2, приводя к гибели последних. Новые подходы в лечении BRCA-ассоциированного рака заключаются в блокировании сигнального пути с помощью искусственной летальности. Принцип искусственной летальности заключается в следующем: при наличии мутации в гене-супрессоре происходит инактивация одного сигнального пути, и злокачественная клетка действует через второй сигнальный путь. В результате данной модели поведения опухолевую клетку можно обезвредить, блокируя ее второй и, возможно, единственный сигнальный путь. Таким образом, возможно селективное воздействие на сигнальный путь опухолевой клетки, что приведет к ее бездействию и гибели, кроме того, без токсических, характерных для цитостатиков, побочных эффектов.

PARP1 является самым распространенным и хорошо изученным, он экспрессируется во всех ядродержащих клетках человека, за исключением нейтрофилов [20, 28, 29]. Выявлено снижение выживаемости BRCA2-дефицитных клеток при воздействии ингибиторами PARP NU1025 и AG14361, предшественников AG014699. Кроме того, отмечена чувствительность дефицитных по генам BRCA1-, BRCA2-клеточных линий к ингибиторам PARP1 – KU0058684 и KU0058948 [50]. BRCA-ассоциированные клетки были чувствительны к блокированию PARP и монотерапии ингибиторами PARP, способными выборочно приводить к апоптозу клеток. В исследовании Y. Drew, R. Plummer [18] частичный ответ на фоне терапии олапарибом по 400 мг 2 раза в сут был достигнут в 39 % случаев BRCA-ассоциированного РМЖ. У больных метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ, с прогрессированием на фоне I линии химиотерапии медиана выживаемости без прогрессирования на фоне олапариба составила 5,7 мес. Больные с мест-

нораспространенным или метастатическим BRCA-ассоциированным РМЖ получали в непрерывном режиме олапариб по 400 мг или 100 мг дважды в день. Объективный ответ был достигнут в 41 % у лиц, получавших олапариб по 400 мг дважды в день, и в 22 % в группе, принимающей олапариб по 100 мг два раза в день [51]. В исследовании, проведенном в Калифорнии, ингибитор PARP инипариб (BSI-201) применялся в сочетании с карбоплатином и гемцитабином у больных метастатическим ТНРМЖ. В рандомизированном исследовании II фазы 120 пациентов с метастатическим ТНРМЖ получали гемцитабин, карбоплатин (AUC2) в 1-й и 8-й дни и PARP BSI-201 – в 1, 4, 8, 11-й дни 21-дневного цикла. В результате при добавлении к химиотерапии BSI-201 объективный ответ составил 48 %, в группе без него – 16 % ($p=0,002$), медиана выживаемости без прогрессирования – 6,9 и 3,3 мес ($p<0,0001$), общая выживаемость – 9,2 и 5,7 мес ($p=0,0005$) соответственно [38]. На ASCO 2011 были представлены результаты III фазы исследования инипариба, включавшего 519 больных ТНРМЖ, которые получали гемцитабин и карбоплатин в комбинации с инипарибом или без него. Обнаружено статистически незначимое увеличение выживаемости без прогрессирования заболевания в группе, получавшей инипариб, – 5,1 против 4,1 ($p=0,01$). Одна из возможных причин, объясняющих подобный феномен, заключается в гетерогенности понятия триждынегативный РМЖ, к примеру, в исследованиях не было стратификации пациентов на основе BRCA-статуса [20, 39].

С.К. Donawho et al. [16] удалось продемонстрировать более значимый регресс опухоли модели клеточной линии на фоне комбинации велипариба (ABT-888) с карбоплатином или цисплатином, чем без добавления инипариба. Кроме того, отмечено повышение эффективности лучевой терапии на мышиной модели рака молочной железы, на фоне применения велипариба [20]. В II фазе изучения комбинации велипариба и темозоломида у больных метастатическим ТНРМЖ выживаемость без прогрессирования составила 5,5 мес в группе больных с мутацией в BRCA по сравнению с 1,8 мес без герминальной мутации, что позволяет предположить, что велипариб может быть эффективным только у больных BRCA-ассоциированным РМЖ [28, 29]. Пока нет достаточных данных о долгосрочной безопасности ингибиторов PARP. Существуют данные о значительной индукции gH2AX очагов после

лечения ингибиторами PARP, что при постоянном воздействии на нормальные ткани приводит к вторичному повреждению ДНК. Возможно, периодические перерывы в приеме ингибиторов PARP являются методом профилактики вторичной резистентности. Доклинические данные показали, что в основе потери чувствительности к ингибиторам PARP лежат вторичные внутригенные нарушения BRCA2, что может быть основанием для лечения препаратами платины [49].

Заключение

Идентификация мутаций в генах репарации ДНК позволяет индивидуализировать методы ранней диагностики и терапии BRCA-ассоциированного РМЖ. Ингибиторы PARP представляют новый селективный класс препаратов в таргетной терапии BRCA-ассоциированного и триждынегативного РМЖ, наиболее фенотипически определяющего наследственный рак, что позволит осуществить переход от эмпирического к целенаправленному подходу в лечении разных типов РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Имянитов Е.Н.* Наследственный рак молочной железы // Практическая онкология. 2010. Т. 11, № 4. С. 258–264.
2. *Карлукhin А.В., Логинова А.Н., Хомич Е.В., Поспехова Н.И.* Наследственная предрасположенность к раку молочной железы // Медицинская генетика. 2002. Т. 1, № 6. С. 254–261.
3. *Киселев В.И., Муйжнек Е.Л.* Наследственный рак и современные возможности лекарственной коррекции генетических дефектов. М., 2011. С. 1–16.
4. *Любченко Л.Н., Портной С.М., Поспехова Н.И. и др.* Клинико-молекулярные аспекты наследственного рака молочной железы // Молекулярная медицина. 2007. № 1. С. 8.
5. *Портной С.М., Любченко Л.Н., Блохин С.Н. и др.* Особенности BRCA-ассоциированного рака молочной железы и методы профилактики наследственных форм рака молочной железы и яичников // Материалы XIV Российского онкологического конгресса. М., 2010. С. 93–99.
6. *Поспехова Н.И.* Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики: Дис. ... д-ра биол. наук. М., 2011. 220 с.
7. *Соболевский В.А., Любченко Л.Н., Стрельцова Ю.А.* Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Медицинская технология. М., 2010.
8. *Часовникова О.Б., Митрофанов Д.В., Демченко Д.О. и др.* Анализ встречаемости девяти мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у больных раком молочной железы в Сибирском регионе // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5 (41). С. 32–35.
9. *Baudi F., Quaresima B., Grandinetti C.* Evidence of founder mutation of BRCA1 in a highly homogeneous population from southern Italy with breast/ovarian cancer // Hum. Mutat. 2001. Vol. 18. P. 163–164.
10. *Byrski T., Gronwald J., Huzarski T. et al.* Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients // Breast Cancer Res. Treat. 2008. Vol. 108 (2). P. 289–296.
11. *Carey L.A., Doss E.C., Sawyer L. et al.* The triple negative paradox: primary tumor sensitivity of breast cancer subtypes // Clin. Cancer Res. 2007. Vol. 13. P. 2329–2334.

12. Cazzaniga M., Bonanni B. Prevention of ER-negative breast cancer: where do we stand? // *Eur. J. Cancer Prev.* 2012. Vol. 21 (2). P. 171–181.
13. CHEK2 Breast Cancer Consortium. CHEK2*1100delC and susceptibility to breast cancer: a collaborative analysis involving 10860 breast cancer cases and 9065 controls from 10 studies // *Am. J. Hum. Genet.* 2004. Vol. 74. P. 1175–1182.
14. Chesire D.M., Dunn T.A., Eving C.M. et al. Identification and aryl hydrocarbon receptor // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64 (7). P. 2523–2533.
15. Colleoni M., Viale G., Zahrieh D. et al. Expression of ER, PgR, Her1, Her2 and response: a study of preoperative chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2008. Vol. 19. P. 465–472.
16. Donawho C.K., Luo Y., Luo Y. et al. ABT-888, an orally active poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor that potentiates DNA-damaging agents in preclinical tumor models // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13 (9). P. 2728–2737.
17. Dontu G., El-Ashry D., Wisha M.S. Breast cancer/stem progenitor cells and the estrogen receptor // *Trends Endocrinol Metab.* 2004. Vol. 15. P. 193–197.
18. Drew Y., Plummer R. The emerging potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in the treatment of breast cancer // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2010. Vol. 22. P. 67–71.
19. Easton D., Ghoussaini M., Fletcher O. et al. Genome-wide association analysis identifies three new breast cancer susceptibility loci // *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44 (3). P. 312–318.
20. Efimova E.V., Mauceri H.J., Golden D.W. et al. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor induces accelerated senescence in irradiated breast cancer cells and tumors // *Cancer Res.* 2010. Vol. 70 (15). P. 6277–6282.
21. Evans D.G., Laloo F., Hopwood P. et al. Surgical decisions made by 158 women with hereditary breast cancer aged <50 years // *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005. Vol. 31. P. 1112–1118.
22. Fan S., Ma Y.X., Wang C. et al. Role of direct interaction in BRCA inhibition of estrogen receptor activity // *Oncogene.* 2001. Vol. 20 (1). P. 77–87.
23. Fasano J., Muggia F. Breast cancer arising in a BRCA-mutated background: therapeutic implications from an animal model and drug development // *Ann. Oncol.* 2009. Vol. 20. P. 609–614.
24. Fedier A., Steiner R.A., Swarz V.A. et al. The effect of loss of BRCA on the sensitivity to anticancer agents in p53-deficient cells // *Int. J. Oncol.* 2003. Vol. 22. P. 1169–1173.
25. Fourquet A., Stoppa-Lyonnet D., Kirova Y.M. et al. Familial breast cancer Clinical Response to Induction to chemotherapy or radiotherapy Related to BRCA1/2 Mutations Status // *Am. J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 32. P. 127–131.
26. Hemminki K., Müller-Myhsok B., Lichtner P. et al. Low-risk variants FGFR2, TNRC9 and LSP1 in German familial breast cancer patients // *Int. J. Cancer.* 2010. Vol. 126. P. 2858–2862.
27. Heywang-Köbrunner S.H., Schreer I., Heindel W., Katalinic A. Imaging studies for the early detection of breast cancer // *Dtsch Arztebl Int.* 2008. Vol. 105. P. 541–547.
28. Hiller D.J., Chu Q.D. Current Status of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors as Novel Therapeutic Agents for Triple-Negative Breast Cancer // *Int. J. Breast Cancer.* 2012: 829315. doi: 10.1155/2012/829315. Epub 2011.
29. Isakoff S.J., Overmoyer B., Tung N.M. et al. A phase II trial of the PARP inhibitor veliparib (ABT888) and temozolomide for metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 28. P. 15S, 118S.
30. Jones S., Hruban R.H., Kamiyama M. et al. Exomic sequencing identifies PALB2 as a pancreatic cancer susceptibility gene // *Science.* 2009. Vol. 324 (5924). P. 217.
31. Kadouri L., Hubert A., Rotenberg Y. et al. Cancer risks in carriers of the BRCA1/2 Ashkenazi founder mutations // *J. Med. Genet.* 2007. Vol. 44. P. 467–471.
32. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2 // *Science.* 2003. Vol. 302. P. 643–646.
33. Leach M.O., Boggis C.R., Dixon A.K. et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS) // *Lancet.* 2005. Vol. 365. P. 1769–1778.
34. Leong C.O., Vidovic N., De Touny M.P. et al. The p63/p73 network mediates chemosensitivity to cisplatin in a biologically defined subset of primary breast cancer // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 1370–1380.
35. Liedtke C., Mazouni C., Hess K. et al. Response to neoadjuvant and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 1275–1281.
36. Meindl A., Ditsch N., Kast K., Schmutzler R.K. Hereditary Breast and Ovarian Cancer: New Genes, New Treatments, New Concepts // *Dtsch Arztebl Int.* 2011. Vol. 108 (19). P. 323–330.
37. Meindl A., Hellebrand H., Wiek C. Germline mutations in breast and ovarian cancer pedigrees establish RAD51C as a human cancer susceptibility gene // *Nat. Genet.* 2010. Vol. 42. P. 410–414.
38. O'Shaughnessy J., Osborne C., Pippen J.E. et al. Iniparib plus chemotherapy in metastatic triple-negative breast cancer // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364 (3). P. 205–214.
39. O'Shaughnessy J., Schwartzberg L.S., Danso M.A. et al. A randomized phase III study of iniparib (BSI-201) in combination with gemcitabine/carboplatin (G/C) in metastatic triple negative breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29/ Suppl. Abst. 1007.
40. Peelen T., van Viet M., Petrij-Bosch A. et al. A high proportion of novel mutations in BRCA1 with strong founder effects among Dutch and Belgian hereditary breast and ovarian cancer families // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. Vol. 60. P. 1041–1049.
41. Petit T., Wilt M., Rodier J. Are BRCA1 mutations a predictive factor for anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy response in triple negative breast cancers? // *J. Clin. Oncol.* 2007. Vol. 25. Suppl. P. 580.
42. Rahman N., Seal S., Thompson D. et al. PALB2, which encodes a BRCA2-interacting protein, is a breast cancer susceptibility gene // *Nat. Genet.* 2007. Vol. 39. P. 165–167.
43. Rhiem K., Flucke U., Schmutzler R.K. BRCA1-associated breast carcinomas frequently present with benign sonographic features // *Am. J. Roentgenol.* 2006. Vol. 186. E. 11–12.
44. Rocca A., Viale G., Gelber R. et al. Pathologic complete remission rate after cisplatin based primary chemotherapy in breast cancer correlate with p63 expression // *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2008. Vol. 61. P. 965–971.
45. Schrading S., Kuhl C.K. Mammographic, US, and MR imaging phenotypes of familial breast cancer // *Radiology.* 2008. Vol. 246. P. 58–70.
46. Shackleton M., Valliant F., Simpson K.J. et al. Generation of a functional mammary gland from a single stem cell // *Nature.* 2006. Vol. 439 (7072). P. 84–88.
47. Silver D.P., Richardson A.L., Eklund A.C. et al. Efficacy of Neoadjuvant Cisplatin in Triple-Negative Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28 (7). P. 1145–1153.
48. Tassone P., Tagliaferri P., Perricelli A. et al. BRCA1 expression modulates chemosensitivity of BRCA-defective HC1937 human breast cancer cells // *Br. J. Cancer.* 2003. Vol. 88. P. 1285–1291.
49. Teng D., Bogden R., Mitchell J. et al. Low incidence of BRCA2 mutations in breast carcinoma and other cancer // *Nat. Genet.* 1996. Vol. 13 (2). P. 241–247.
50. Tong W.M., Yang Y.G., Cao W.H. et al. Poly (ADP-ribose) polymerase-1 plays a role in suppressing mammary tumorigenesis in mice // *Oncogene.* 2007. Vol. 26. P. 3857–3867.
51. Tutt A., Robson M., Garber E. et al. Oral poly (ADP-ribose) inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof – of concept trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376. P. 235–244.
52. Warner E., Plewes D.B., Hill K.A. et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination // *JAMA.* 2004. Vol. 292. P. 1317–1325.
53. Welch P.L., King M. BRCA1 and BRCA2 and the genetics of the breast and ovarian cancer // *Hum. molec. Genet.* 2001. Vol. 10. P. 705–713.

Поступила 24.09.12

ОНКОТРОПНАЯ ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ И ПРОГНОЗ ТЕЧЕНИЯ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

О.Н. Чуруксаева, Л.А. Коломиец

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

Рассматривается роль ВПЧ-инфекции в развитии рака шейки матки, встречаемость различных типов ВПЧ в зависимости от стадии заболевания и гистотипа опухоли. Различия в уровне злокачественного потенциала типов ВПЧ, изменения напряженности противовирусного иммунитета организма определяют стабильность излечения или время наступления рецидива. Рассматриваются вопросы, касающиеся ВПЧ-негативного РШМ и роли вирусной нагрузки в течении и прогнозе опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак шейки матки, ВПЧ-инфекция, прогноз.

ONCOTROPIC PAPILLOMAVIRUS INFECTION AND PROGNOSIS FOR PATIENTS WITH CERVICAL CANCER

O.N. Churuksaeva, L.A. Kolomiets
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: Kolomietsla@oncology.tomsk.ru

This review describes the role of HPV-infection in the development of cervical cancer and the prevalence of HPV types by stage and histological types of cervical cancer. Differences in oncogenic potential of HPV types and changes in antiviral immunity response define stable disease or disease progression. Problems related to HPV-negative cervical cancer and the role of viral load in the prognosis of cervical cancer are considered.

Key words: cervical cancer, HPV-infection, prognosis.

Совокупность имеющихся на сегодня эпидемиологических и экспериментальных данных позволяет однозначно утверждать, что рак шейки матки (РШМ) относится к заболеваниям, обусловленным вирусной инфекцией, которая передается половым путем [15, 22, 42, 56]. Наиболее частыми онкогенными генотипами, персистирующими в генитальном тракте, являются ВПЧ-16 и -18, особенно по сравнению с ВПЧ низкого риска по РШМ [37, 49, 61]. Суммарно на долю ВПЧ-16 и -18 приходится 45 % от общего числа генитальных папилломавирусов. Исследования последних лет показали, что 95 % неоплазм шейки матки содержат разновидности ВПЧ, принадлежащие к так называемым типам высокого риска (16, 18, 31, 33 и 45) [27]. Удельный вес ВПЧ 16-го и 18-го типов увеличивается пропорционально тяжести морфологических изменений, достигая при инвазивном раке шейки матки 71–91 % [4, 7, 9, 18, 28].

Н. Pilch et al. (2001) обнаружили ДНК ВПЧ у 73,4 % больных инвазивным РШМ. ВПЧ-16 был обнаружен в 45,3 %, ВПЧ-18 – в 32,6 %, остальные редкие типы – в 22,1 % [45]. Среди 60 случаев инвазивного РШМ у 55 пациенток выявлялся ВПЧ 16-го типа, у 3 – ВПЧ-31, у 2 – ВПЧ-33 [35].

Вероятно, это связано с тем, что интеграция вирусов 16, 18 и 45-го типов в геном клетки-хозяина происходит значительно чаще, чем, например, 31-го или 33-го типов [58]. Анализ встречаемости различных генотипов ВПЧ при инвазивном раке и РШМ in situ провели С.М. Wheeler et al. (2009). Исследование генотипов ВПЧ при инвазивном РШМ обнаруживает ВПЧ-16 в 53,2 %, ВПЧ-18 – в 13,1 %, ВПЧ-45 – в 6,1 %, в то время как при РШМ in situ преобладающими являются ВПЧ-16 (56,3 %), ВПЧ-31 (12,6 %), ВПЧ-33 (8 %). Инвазивный РШМ, ассоциированный с ВПЧ-16 и -18, преобладает в более молодом возрасте, чем РШМ, ассоциированный с другими типами ВПЧ [60]. О преобладании ВПЧ 16-го и 18-го типов при инвазивном раке свидетельствуют и другие исследования [20, 31, 37, 49, 58]. Однако существуют исследования, сообщающие об активном участии в генезе цервикального рака, помимо ВПЧ-16, таких генотипов, как ВПЧ-52 и -58 [31].

Существуют данные о взаимосвязи определенных генотипов ВПЧ с морфологическим строением опухоли. При плоскоклеточном варианте опухоли в 80–85 % выявляется 16-й тип ВПЧ-инфекции, в 15–20 % случаев – 18-й тип ВПЧ. У пациенток с

аденокарциномой шейки матки ВПЧ 18-го типа обнаружен в 50 % наблюдений, тогда как при плоскоклеточном раке – в 15 % [51]. В литературе имеются данные, что основными доминантными ВПЧ генотипами, ассоциированными с плоскоклеточным РШМ, являются ВПЧ-16, -18, -45, -31, -33, а с железистым раком – ВПЧ-16, -18, -45. Комбинированная атрибутивная фракция генотипов ВПЧ-16, -18, -45, -31 и -33 составляет 83,2 % – в развитии плоскоклеточного РШМ и 95,3 % – в развитии цервикальной аденокарциномы [11].

В настоящее время, несмотря на большое количество исследований, посвященных ВПЧ-ассоциированным поражениям шейки матки, нет однозначного мнения о влиянии того или иного типа вируса на течение уже развившегося рака шейки матки, эффективность его лечения, взаимосвязи с появлением рецидивов.

Роль различных генотипов в прогнозе течения рака шейки матки

Широкое распространение ВПЧ-инфекции, различия в злокачественной потенции типов ВПЧ, изменения напряженности противовирусного иммунитета организма создают сложности для прогнозирования течения рака шейки матки. По данным литературы, наиболее высокую частоту рецидивов и метастазов, более короткую выживаемость имеют больные с РШМ, ассоциированным с ВПЧ-18 [29, 50]. Частота ремиссии после лечения РШМ при ВПЧ-16 инфицировании спустя 3 года после лечения статистически значимо выше по сравнению с ВПЧ-18 РШМ. Среди опухолей шейки матки, ассоциированных с другими онкогенными типами ВПЧ (31, 33, 35, 39, 52, 58, 59), отмечено преобладание частоты рецидивов заболевания и возрастание уровня смертности больных по сравнению с ВПЧ-16 РШМ через 2 и 3 года после лечения [6].

В исследование, проведенное S. Im et al. (2003), были включены 144 больные РШМ IV стадии после радикальной гистерэктомии и двухсторонней лимфодиссекции тазовых лимфатических узлов. Выявлен высокий уровень метастазирования в тазовые лимфоузлы у женщин с ВПЧ 18-го типа (48 %) по сравнению с больными, инфицированными другими типами ВПЧ (28 %). При РШМ, обусловленном ВПЧ-18, наблюдалась более глубокая инвазия стромы. Частота рецидивов была более

высокой у пациенток инфицированных ВПЧ-18 по сравнению с больными, инфицированными другими типами ВПЧ ($p=0,03$), несмотря на более высокие дозы лучевой терапии, – 67 % у ВПЧ-18 инфицированных пациенток против 49 % у пациенток, инфицированных другими типами ВПЧ [29].

Многофакторный анализ показал, что только ВПЧ-16 может играть значимую роль в оценке прогноза у больных РШМ, тогда как определение значения ВПЧ других типов нуждается в дальнейших исследованиях [45]. Тем не менее обнаружены отличительные особенности ВПЧ 18-го типа: высокая частота интеграции в геном, повышенное фосфорилирование E7, низкая частота апоптоза, что приводит к развитию опухолей с более агрессивными свойствами [6, 39].

Остается открытым вопрос о влиянии на прогноз заболевания наличия ВПЧ в лимфатических узлах. Состояние лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим фактором после стадии РШМ. Предполагается, что поражение лимфатических узлов уменьшает 5-летнюю выживаемость на 25,6 % в зависимости от стадии заболевания [34].

Исследование J. Slama et al. (2011) подтверждает взаимосвязь обнаружения ДНК ВПЧ в тазовых лимфатических узлах (ЛЮ) с их метастатическим поражением и менее благоприятным прогнозом. Авторами обследовано 24 больных РШМ IV2–IV3 стадий, перенесших тазовую лимфаденэктомию, включая парааортальные лимфоузлы. В первичной опухоли ДНК ВПЧ была обнаружена в 67 %. Наиболее часто выявлялся ВПЧ 16-го типа: в первичной опухоли – в 83 %, в лимфатических узлах – в 54 %. Метастазы в лимфоузлах были выявлены у 8 (33 %) больных, при этом ВПЧ обнаружен во всех пораженных опухолью лимфоузлах. Определение клинической значимости ВПЧ в гистологически отрицательных лимфоузлах требует дальнейших исследований [53].

Интересные данные получены учеными Санкт-Петербурга, которые обнаружили, что в подвздошных лимфатических узлах больных РШМ, подвергшихся операции Вертгейма, генотип ДНК ВПЧ, выявленного в тазовых лимфатических узлах, соответствовал генотипу ВПЧ в первичной опухоли. При этом, так же как и в первичной опухоли, в лимфатических узлах чаще обнаруживался ВПЧ-16 – в 51,72 %, затем ВПЧ-31 и -33 – в 17,24 % слу-

чаев. ВПЧ-18 генотип был выявлен у 4 (13,79 %) больных. Значимо чаще ДНК ВПЧ наблюдалась в метастатически измененных ЛУ, особенно при двустороннем поражении. Исследование вирусной нагрузки показало ее снижение при метастазировании РШМ: среднее количество копий вирусной ДНК в опухоли при метастатическом раке составило $9,7 \times 10^5$, а при отсутствии метастазов – $2,1 \times 10^6$ копий [1]. Таким образом, доказано, что присутствие ДНК вируса папилломы человека в лимфатических узлах может являться ранним признаком метастатического поражения, и в перспективе ВПЧ-тест должен рассматриваться как предиктивный маркер для планирования адъювантной терапии.

Перспективным методом детекции микрометастазов является выявление сторожевых ЛУ [13, 36, 46]. Сторожевые лимфатические узлы (СЛУ) – это группа лимфоузлов первого порядка, в которые осуществляется лимфоотток из пораженной опухолью зоны и которые в первую очередь поражаются метастазами. Отсутствие метастазов в СЛУ теоретически может свидетельствовать о нормальном статусе остальных лимфоузлов данного коллектора. С.С. Coutant et al. (2007) исследовали наличие ДНК ВПЧ в сторожевых лимфатических узлах. Сторожевые узлы идентифицированы в 40,7 % (110 ЛУ), из них 75 % приходилось на наружную подвздошную артерию, 9 % – на обтураторную группу ЛУ. Позитивными оказались 18,2 %. В опухоли шейки матки ДНК ВПЧ обнаружена в 57 % случаев, из них ВПЧ-16 – в 75,9 %, ВПЧ-18 – в 17,2 %, ВПЧ-31 – в 6,9 %. В сторожевых лимфоузлах ВПЧ выявлен в 50 % среди позитивных СЛУ и в 5,6 % – среди негативных [17]. Полученные результаты согласуются с рядом других исследований [16]. Однако есть работы, указывающие на отсутствие взаимосвязи между наличием ВПЧ и состоянием лимфатических узлов [12], а также утверждающие, что ни наличие ВПЧ, ни генотип вируса не влияют на прогноз РШМ [55]. Таким образом, установление прогностической значимости ДНК в сторожевых лимфоузлах у больных РШМ требует дальнейшего изучения. Можно полагать, что генотип ВПЧ является независимым прогностическим фактором лишь при раннем РШМ, в то время как на поздних стадиях определяющее значение для исхода имеет распространенность процесса.

Вирус-негативный рак шейки матки и его прогноз

Помимо доказанной роли вирусной инфекции в развитии РШМ, имеются данные о существовании и вирус-негативных раков шейки матки, хотя мнения по этому вопросу неоднозначны. По данным эпидемиологических исследований, до 15 % цервикальных раков имеют отрицательные результаты тестирования на наличие ВПЧ. Это дает основание предполагать, что незначительное число опухолей, как правило более агрессивных, могут возникать без участия данной группы вирусов [8]. Что это определяет – погрешности в проведении лабораторных исследований, наличие еще неизвестных вирусов или действительно существуют РШМ, не ассоциированные с вирусом папилломы человека? Окончательного ответа на этот вопрос нет, он остается предметом исследований.

В исследовании J.M. Walboomers et al. (1999) из 55 первоначально ВПЧ-негативных образцов при дополнительном исследовании осталось только 2 ВПЧ-отрицательных адекватных образца [59]. Ряд авторов указывают на то, что при плоскоклеточных опухолях головы и шеи у ВПЧ-инфицированных больных прогноз благоприятнее, чем при опухолях, не содержащих этот вирус [21, 33]. При этом обнаружена тесная корреляция между вирусной инфекцией и общей выживаемостью – 62 % против 26 % ($p=0,0003$) [32]. Аналогичные результаты были получены среди больных с опухолью ануса. В группе ВПЧ-16-положительных пациентов наблюдался более высокий коэффициент 4-летней безрецидивной (63,1 % против 15,6 %, $p<0,001$) и общей выживаемости (84,6 % против 39,8 %, $p=0,008$), чем в ВПЧ-16-отрицательной группе [10].

Выявлено, что у пациенток с РШМ в 92,3 % было инфицирование ВПЧ типами высокого канцерогенного риска, в 7,7 % ВПЧ не выявлен. При этом наблюдается устойчивая тенденция преобладания среди ВПЧ-отрицательных РШМ аденокарцином худшего прогноза, чем среди ВПЧ-положительных [5]. Таким образом, одни авторы доказывают, что обнаружение ВПЧ-отрицательных РШМ связано с артефактами методик исследования [14, 57]. Другие считают, что такие опухоли действительно существуют, но принадлежат к более агрессивным и патогенез их отличается от ВПЧ-положительных РШМ. Отсутствие ответа на проводимое химио- и лучевое лечение у больных РШМ может быть

связано с нарушением механизма апоптоза, что является последствием мутаций в гене p53 [24].

Роль вирусной нагрузки в прогнозе РШМ

Прогностическая значимость стадии у больных РШМ признана давно [23, 52]. При РШМ II–III стадий важными прогностическими факторами являются размер первичной опухоли и наличие параметральной инвазии [44]. К основным прогностическим критериям также относятся глубина инвазии стромы, капиллярно-лимфатическая инвазия, длительность облучения [48]. Исследование, проведенное учеными Тайваня, выявило 7 независимых факторов прогноза у больных РШМ II–III стадий, влияющих на общую выживаемость: размер опухоли, возраст пациенток, начальный уровень SCC (с худшим прогнозом ассоциируется уровень ≥ 10 ед), параметральная инвазия, наличие гидронефроза, вовлеченность мочевого пузыря или прямой кишки, метастазы в лимфатических узлах [30]. Также к факторам, влияющим на прогноз заболевания, относят гистотип опухоли, начальный уровень опухолевого антигена SCC, уровень гемоглобина до начала лечения, вовлеченность тазовых и парааортальных лимфатических узлов [41, 44, 62]. В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже при одинаковой стадии заболевания [2]. Поэтому прогностические факторы часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект.

В качестве прогностических факторов течения РШМ рассматриваются типы вируса папилломы, сочетание нескольких типов вируса, высокая вирусная нагрузка, интеграция вирусной ДНК в геном хозяина и некоторые другие. Одним из критериев, с помощью которого можно распознать клинически значимую инфекцию, способную развиваться в заболевание, является вирусная нагрузка, хотя ее прогностическая ценность пока однозначно не определена. В ряде работ отмечена ассоциация вирусной нагрузки со стадией заболевания [26, 43]. В то же время имеются публикации с противоположными результатами, указывающими на отсутствие влияния вирусной нагрузки на опухолевую прогрессию [54].

По степени тяжести прогноза заболевания РШМ располагаются по возрастающей следующим образом: ВПЧ-положительные опухоли с высокой вирусной нагрузкой, ВПЧ-отрицательные опухоли

с низкой вирусной нагрузкой, ВПЧ-отрицательные опухоли [19]. Вирусная нагрузка определяет вероятность развития рецидива и дает возможность спрогнозировать течение заболевания в ближайшие сроки [25]. При изучении прогностических факторов рецидива у больных с положительным краем резекции при отрицательном результате на ВПЧ-инфекцию возникновение рецидива зафиксировано в 9,3 %, при положительном – в 36,4 % случаев. При отрицательном крае резекции и отрицательном результате ВПЧ-тестирования развития рецидивов не наблюдалось [47]. Результаты ВПЧ-тестирования можно считать более важным прогностическим фактором, чем состояние края резекции. Отрицательная прогностическая ценность ВПЧ-теста для диагностики рецидива или неизлеченности после органосохраняющих операций приближается к 100 % [38, 40, 47].

Выявлено, что прогрессия заболевания тесно связана с вирусной нагрузкой. При исследовании связи между количеством копий ДНК ВПЧ 16-го типа и степенью дисплазии установлено, что прогрессия заболевания обусловлена большим числом копий генома ВПЧ, что увеличивает вероятность интеграции вирусной ДНК в геном хозяина и развитие заболевания [43]. Выявлено снижение показателей вирусной нагрузки по мере прогрессирования заболевания: при карциноме шейки матки *in situ* среднее количество копий вирусной ДНК составило $8,2 \times 10^9$, при инвазивном раке – $8,5 \times 10^8$. При этом происходит уменьшение количества копий ДНК ВПЧ-16 и -18 по мере увеличения стадии заболевания. Выявлено снижение вирусной нагрузки при метастазировании РШМ в регионарные ЛУ: при метастатическом раке количество копий вирусной ДНК составило $9,7 \times 10^5$, при отсутствии метастазов – $2,1 \times 10^6$ [3].

Таким образом, учитывая доказанную роль ВПЧ-инфекции в развитии РШМ, изучение различных аспектов этой проблемы позволит дать научное объяснение различному течению заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях, выявить новые диагностические и прогностические критерии для постановки раннего диагноза, оценить риск возникновения рецидивов и метастазов, обосновать назначение рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия больным инвазивным РШМ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахидзе Е.В., Аршавская И.Л. Роль вируса папилломы человека в диагностике, мониторинге и прогнозе рака шейки матки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 34–39.
2. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002. 349 с.
3. Евстигнеева Л.А. Вирусологические и клинико-иммунологические особенности плоскоклеточного рака шейки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2008. 22 с.
4. Золотоверхая Е.А., Шипицына Е.В., Юшманова Е.С. и др. Распространенность онкогенных типов вируса папилломы человека у женщин с патологией шейки // Материалы Международной научно-практической конференции «Профилактика рака шейки матки: взгляд в будущее». М., 2008. С. 50–51.
5. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Шинкаркина А.П. и др. ВПЧ-отрицательный рак шейки матки и его прогноз // Российский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 23–26.
6. Киселева В.И., Крикунова Л.И., Любина Л.В. и др. Инфицирование вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска и прогноз рака шейки матки // Вопросы онкологии. 2010. Т. 56, № 2. С. 185–190.
7. Коломиец Л.А., Чуруксаева О.Н., Шпилева О.В. и др. Особенности распространения различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ) у пациенток с цервикальными неоплазиями и раком шейки матки в г. Томске // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 3 (51). С. 41–45.
8. Комарова Л.Е. Современные аспекты цитологического скрининга рака шейки матки: обзор // Опухоли репродуктивной системы. 2009. № 3–4. С. 78–83.
9. Лялина Л.В., Ваткина Г.П., Петрова Т.Ф. и др. Проблемы эпидемиологической диагностики и профилактики злокачественных новообразований, ассоциированных с хроническими вирусными инфекциями // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И. И. Мечникова. 2003. № 4 (4). С. 147–151.
10. Прогностическое значение ВПЧ-статуса опухоли у пациенток с плоскоклеточным раком ануса, проходящих комбинированную химиорadiотерапию. [Электронный ресурс] – URL: www.hpvinfo.ru/news/cancer. 14.10.2010.
11. Боси Ф.Х. Релевантность распространенности типов ВПЧ при раке шейки матки // Материалы научно-практической конференции с международным участием «Папилломавирусная инфекция с позиции разных специальностей». Белоруссия, Гомель, 2010. Проблемы здоровья и экологии. 2010. Прил. № 1 к № 1 (23). С. 53–55.
12. Baay M.F., Koudstaal J., Hollema H. et al. Detection of HPV-16 DNA by PCR in histologically cancer free lymph nodes from patients with cervical cancer // J. Clin. Pathol. 1997. Vol. 50. P. 960–961.
13. Barranger E., Granek D., Cortez A. et al. Laparoscopic sentinel lymph node procedure using a combination of patent blue and radioisotope in women with cervical carcinoma // Cancer. 2003. Vol. 97. P. 3003–3009.
14. Bohmer G., van den Brule A., Brummer O. et al. No confirmed case of human papillomavirus DNA-negative cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or invasive primary cancer of the uterine cervix among 511 patients // Am. J. Obstet. Gynecol. 2003. Vol. 189. P. 118–120.
15. Bosch F.X., Lorincz A., Munoz N. et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer // J. Clin. Pathol. 2002. Vol. 55. P. 244–265.
16. Chan P.K., Yu M.M., Cheung T.H. et al. Detection and quantitation of human papillomavirus DNA in primary tumour and lymph nodes of patients with early stage cervical carcinoma // J. Clin. Virol. 2005. Vol. 33. P. 201–205.
17. Coutant C., Barranger E., Cortez A. et al. Frequency and prognostic significance of HPV DNA in sentinel lymph nodes of patients with cervical cancer // Ann. Oncol. 2007. Vol. 18 (9). P. 1513–1517.
18. Dal Bello B., Spinillo A., Alberizzi P. et al. Cervical infections by multiple human papillomavirus (HPV) genotypes: prevalence and impact on the risk of precancerous epithelial lesions // J. Med. Virol. 2009. Vol. 81. P. 703–712.
19. Datta N., Kumar P., Singh S. et al. Does pretreatment human papillomavirus (HPV) titers predict radiation response and survival outcomes in cancer cervix? A pilot study // Gynecol. 2006. Vol. 103 (1). P. 100–105.
20. de Cremoux P., de la Rochefordiere A., Savignoni A. et al. Different outcome of invasive cervical cancer associated with high-risk versus intermediate-risk HPV genotype // Int. J. Cancer. 2009. Vol. 124 (94). P. 778–782.
21. Fakhry C., Westra W.H., Li S. et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100. P. 261–269.
22. Franco E.L., Schleht N.F., Saslov D. The epidemiology of cervical cancer // Cancer J. 2003. Vol. 9. P. 348–359.
23. Fyles A., Pintilie M., Kirkbride P. et al. Prognostic factors for survival in patients with cervix cancer treated by radiation therapy: results of a multiple regression analysis // Radiother. Oncol. 1995. Vol. 35 (2). P. 107–117.
24. Harima Y., Sawada S., Nagata K. et al. Human papilloma virus (HPV) DNA associated with prognosis of cervical cancer after radiotherapy // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002. Vol. 52. P. 1345–1351.
25. Herbert A. Cervical cancer prevention: screening // 25th Intern. Conf. Clin. and Educ. Workshop, 2009. P. 125–139.
26. Hernandez-Hernandez D.M., Ornelas-Bernal L., Guido-Jimenez M. et al. Association between high-risk human papillomavirus DNA load and precursor lesions of cervical cancer in Mexican women // Gynecol. Oncol. 2003. Vol. 90. P. 310–317.
27. Ho G.Y., Bierman R., Beardsley L. et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women // N. Engl. J. Med. 1998. Vol. 338 (7). P. 423–428.
28. Holly E.A. Cervical intraepithelial neoplasia, cervical cancer and HPV // Annu. Rev. Public. Health. 1996. Vol. 17. P. 69–84.
29. Im S., Wilczynski S., Burger R., Monk B. Early stage cervical cancers containing human papillomavirus type 18 DNA have more nodal metastasis and deeper stromal invasion // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 4145–4150.
30. Jen-Yu Tseng, Ming-Shien Yen, Nae-Fong Twu et al. Prognostic nomogram for overall survival in stage IIB-IVA cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy // Am. J. Obstet. Gynecol. 2010. Vol. 202 (2). P. 1–7.
31. Kevin A. Ault Cervical Cancer Prevention: Better Tests, Better Tools, and More Equitable Outcomes // J. Natl. Cancer Inst. 2011. Vol. 103 (18). P. 1352–1353.
32. Lassen P., Eriksen J.G., Hamilton-Dutoit S. et al. Влияние ВПЧ-ассоциированной экспрессии p16INK4A на эффект лучевой терапии и выживаемость при плоскоклеточном раке головы и шеи // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27 (12). P. 214–220.
33. Licitra L., Perrone F., Bossi P. et al. High-risk human papillomavirus affects prognosis in patients with surgically treated oropharyngeal squamous cell carcinoma // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24. P. 5630–5636.
34. Lukaszuk K., Liss J. Detection of HPV DNA presence in lymph nodes as predictive factor in cervical carcinoma patients // Wiad. Lek. 2007. Vol. 60 (7–8). P. 365–370.
35. Lukaszuk K., Liss J., Wozniak I. et al. HPV and histological status of pelvic lymph node metastases in cervical cancer: a prospective study // J. Clin. Pathol. 2004. Vol. 57 (5). P. 472–476.
36. Martinez-Palones J.M., Gil-Moreno A., Perez-Benavente M.A. et al. Intraoperative sentinel node identification in early stage cervical cancer using a combination of radioabeled albumin injection and isosulfan blue dye injection // Gynecol. Oncol. 2004. Vol. 92. P. 845–850.
37. Muñoz N., Méndez F., Posso H. et al. Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results // J. Infect. Dis. 2004. Vol. 190 (12). P. 2077–2087.
38. Park J., Bae J., Lim M.C. et al. Role of high risk-human papilloma virus test in the follow-up of patients who underwent conization of the cervix for cervical intraepithelial neoplasia // J. Gynecol. Oncol. 2009. Vol. 20 (2). P. 86–90.

39. Park J., Hwang E., Park S. et al. Physical status and expression of HPV genes in cervical cancers // *Gynecol. Oncol.* 1997. Vol. 65. P. 121–130.
40. Park J.Y., Lee S.M., Yoo C.W. et al. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) III and microinvasive cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 39–44.
41. Parker K., Gallop-Evans E., Hanna L. et al. Five-year experience treating locally advanced cervical cancer with concurrent chemoradiotherapy and high-dose-rate brachytherapy: results from a single institution // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2009. Vol. 74. P. 140–146.
42. Parkin D.M., Bray F. Chapter 2: The burden of HPV-related cancers // *Vaccine.* 2006. Vol. 24. Suppl. 3. S. 11–25.
43. Peitsaro P., Johansson B., Syrjänen S. Integrated human papillomavirus type 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by a novel quantitative real-time PCR technique // *J. Clin. Microbiol.* 2002. Vol. 40. P. 886–891.
44. Perez C.A., Grigsby P.W., Nene S.M. et al. Effect of tumor size on the prognosis of carcinoma of the uterine cervix treated with irradiation alone // *Cancer.* 1992. Vol. 69. P. 2796–2806.
45. Pilch H., Günzel S., Schäffer U. et al. Human papillomavirus (HPV) DNA in primary cervical cancer and in cancer free pelvic lymph nodes—correlation with clinicopathological parameters and prognostic significance // *Zentralbl. Gynecol.* 2001. Vol. 23 (2). P. 91–101.
46. Plante M., Renaud M.C., Tétu B. et al. Laparoscopic sentinel node mapping in early-stage cervical cancer // *Gynecol. Oncol.* 2003. Vol. 91. P. 494–503.
47. Prato B., Ghelardi A., Gaducci A., Marchetti I. Correlation of recurrence rates and times with posttreatment human papillomavirus status in patients treated with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesions // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2008. Vol. 8 (1). P. 90–94.
48. *Prognostic Factors in Cancer* / Eds. P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson, R.V.P. Hutter, L.H. Sobin. Факторы прогноза в онкологии: Пер. с англ. / Под ред. В.Е. Кратенка. Минск, 1999. 332 с.
49. Richardson H., Kelsall G., Tellier P. et al. The natural history of type-specific HPV infections in female university students // *Cancer Epidemiol. Biol. Prev.* 2003. Vol. 12. P. 485–490.
50. Schwartz S., Daling J., Shera K. et al. Human papillomavirus and prognosis of invasive cervical cancer: a population-based study // *J. Clin. Oncol.* 2001. Vol. 19. P. 1906–1916.
51. Sherman M.E., Wang S.S., Carreon J., Devesa S. Mortality trends for cervical squamous and adenocarcinoma in the United States // *Cancer.* 2005. Vol. 103 (6). P. 1258–1264.
52. Sigurdsson K., Hrafnkelsson J., Geirsson G. et al. Screening as a prognostic factor in cervical cancer: analysis of survival and prognostic factor based on Icelandic population data, 1964–1988 // *Gynecol. Oncol.* 1991. Vol. 43. P. 64–70.
53. Slama J., Drzadzakova M., Dunder P. et al. High-risk human papillomavirus DNA in paraaortic lymph nodes in advanced stages of cervical carcinoma // *J. Clin. Virol.* 2011. Vol. 50 (1). P. 46–49.
54. Szoke K., Sapy T., Krasznai Z. et al. Moderate variation of the oncogenic potential among high-risk human papillomavirus types in gynecologic patients with cervical abnormalities // *J. Med. Virol.* 2003. Vol. 71. P. 585–592.
55. Tong S., Lee Y., Park J. Human papillomavirus genotype as prognostic factor in carcinoma of the uterine cervix // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2007. Vol. 17. P. 1307–1313.
56. Trottier H., Franco E.L. Human papillomavirus and cervical cancer: burden of illness and basis for prevention // *Am. J. Manag. Care.* 2006. Vol. 12. P. 462–472.
57. van Muyden R., ter Harmsel B., Smedts F. et al. Detection and typing of human papillomavirus in cervical carcinomas in Russian women: a prognostic study // *Cancer.* 1999. Vol. 85. P. 2011–2016.
58. Vinokurova S., Wentzensen N., Kraus I. et al. Type dependent integration frequency of human papillomavirus genomes in cervical lesions // *Cancer Res.* 2008. Vol. 68 (1). P. 307–313.
59. Walboomers J.M., Jacobs M.B., Manos M.M. et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide // *J. Pathol.* 1999. Vol. 189 (1). P. 12–19.
60. Wheeler C.M., Hunt W.C., Joste N.E. et al. Human Papillomavirus Genotype Distributions: Implications for Vaccination and Cancer Screening in the United States // *J. Natl. Cancer Inst.* 2009. Vol. 101 (7). P. 475–487.
61. Woodman C.B., Collins S., Winter H. et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study // *Lancet.* 2001. Vol. 357. P. 1831–1839.
62. Yalman D., Aras A.B., Ozkok S. et al. Prognostic factors in definitive radiotherapy of uterine cervical cancer // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003. Vol. 24. P. 309–314.

Поступила 10.10.12

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ

ИНФОРМАЦИЯ О РАБОТЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 001.032.01 ПРИ ФГБУ «НИИ ОНКОЛОГИИ» СО РАМН В 2012 ГОДУ

Диссертационный совет Д 001.032.01 создан при ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии» СО РАМН г. Томск Д 001.032.01 (утвержден приказом ВАК Минобрнауки России от 09.02.01 № 448-в), полномочия которого были продлены на период действия новой Номенклатуры специальностей научных работников, утвержденной приказом Минобрнауки № 59 от 25.02.09 (приказ № 2059–2004 от 05.10.09). Диссертационному совету разрешено принимать к защите диссертации по специальности 14.01.12 – онкология по медицинским наукам.

В 2012 году было проведено 17 заседаний диссертационного совета, из них 10 – с защитой диссертаций. Защищено 2 докторские диссертации и 8 кандидатских диссертаций. Защищены диссертации из г. Томска – 8, из г. Комсомольска-на-Амуре – 1, из г. Казани – 1. В диссертациях были рассмотрены следующие научные направления:

- эпидемиология и факторы риска злокачественных заболеваний – 2;
- вопросы комбинированного лечения и реабилитации онкологических больных – 2;
- изучение молекулярных механизмов патогенеза злокачественных новообразований – 3;
- вопросы лучевой диагностики опухолевой патологии – 2;
- вопросы анестезиологического обеспечения и интенсивной терапии при радикальных операциях по поводу рака желудка – 1.

Докторская диссертация А.Ю. Добродеева (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена вопросу оптимизации комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии с использованием различных вариантов интраоперационной лучевой терапии и неoadьювантной химиотерапии.

Докторская диссертация С.В. Вторушина (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск) посвящена анализу клинико-морфологических особенностей мультицентрического роста и прогноза рецидивирования при раке молочной железы.

Кандидатская диссертация Л.Д. Жуйковой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена оценке состояния онкологической помощи больным раком гортани в Томской области.

Кандидатская диссертация П.В. Сурковой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена использованию спиральной компьютерной томографии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у больных раком гортани и гортаноглотки в диагностике и мониторинге.

Кандидатская диссертация О.С. Даниловой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена проблеме повышения диагностической эффективности методов лучевой визуализации на этапах первичной диагностики и органосохраняющего лечения у больных раком эндометрия с метаболическим синдромом.

Кандидатская диссертация И.В. Степанова (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет», г. Томск) посвящена анализу особенностей клинического течения и прогрессирования рака желудка в зависимости от морфологического строения первичной опухоли.

Кандидатская диссертация А.В. Пака (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена проблеме обеспечения периоперационного периода при радикальных операциях у больных раком желудка, методам медикаментозной профилактики послеоперационного панкреатита.

Кандидатская диссертация В.Э.-А. Рознера (ГУЗ «Онкологический диспансер», г. Комсомольск-на-Амуре) посвящена изучению уровня заболеваемости и организации лечения рака предстательной железы в Хабаровском крае.

Кандидатская диссертация Е.С. Григорьевой (ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск) посвящена разработке методов прогнозирования течения местнораспространенного рака желудка с использованием протеомных маркеров.

Кандидатская диссертация А.Н. Рудыка (ГУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Республики Татарстан, г. Казань) посвящена вопросам диагностики и совершенствования подходов к лечению больных с метастазами злокачественных опухолей в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага.

*Ученый секретарь диссертационного
совета проф. И.Г. Фролова*

при поддержке Совета Федерации Федерального Собрания РФ и Государственной Думы РФ



Общероссийская общественная организация

Федерация специалистов по заболеваниям органов головы и шеи

I Междисциплинарный конгресс
по заболеваниям органов головы и шеи

Медицина XXI века – междисциплинарный подход к патологии органов головы и шеи

Москва, 27-29 мая 2013 года

проспект Вернадского, д. 84, корп. 2
Российская академия народного хозяйства
и государственной службы при Президенте РФ

Основная тема конгресса

Опухоли головы и шеи

Тематика направлений

нейрохирургия
офтальмология
оториноларингология
челюстно-лицевая хирургия
стоматология
эндокринология

дерматология
пластическая хирургия
онкология
анестезиология
нутрициология

Технический организатор конгресса

ООО «КСТ Интерфорум»
г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: + 7 (495) 722-64-20, факс: +7 (495) 786-25-57
электронная почта: mail@interforum.pro
www.headneck.pro

Реклама

ХРОНИКА. ИНФОРМАЦИЯ



**ВЫ ГОРДИТЕСЬ СВОИМ ПРОЕКТОМ
В ОБЛАСТИ ОНКОЛОГИИ?**

**ВАША КЛИНИКА САМАЯ ПЕРЕДОВАЯ
В РЕГИОНЕ?**

**ВАШИ ДОСТИЖЕНИЯ
ДОСТОЙНЫ НАГРАДЫ?**

**Мы ждем Ваших заявок на участие
в ежегодном конкурсе Ассоциации
онкологов России «IN VITA VERITAS»**

Правила подачи заявок и рекомендации к оформлению работ
на сайте www.invitaveritas.ru

Премия проводится при поддержке
«Ассоциации онкологических учреждений Приволжского округа».

Партнер Премии – инновационная
фармацевтическая корпорация «Эли Лилли». *Lilly*
Answers That Matter.

Информационные партнеры:

«Онкология. Журнал им. П.А. Герцена», «ОНКОХИРУРГИЯ»,
«Поволжский онкологический вестник», «Сибирский
онкологический журнал», «Диагностическая радиология»,
«Современная онкология», «Практическая онкология»,
«Эффективная Фармакотерапия», «Hi+Med Высокие
технологии в медицине», «Качественная клиническая
практика», «Клиническая фармация», «Медицина:
целевые проекты», газета «Медицинский вестник».
Интернет-ресурсы: ONCOLOGY.ru, MedPortal.ru,
MEDICUS.RU, MedPro.ru.



www.invitaveritas.ru